

**ERGEBNISSE
DER INNEREN MEDIZIN
UND KINDERHEILKUNDE**

HERAUSGEGEBEN VON

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

REDIGIERT VON

**M. v. PFAUNDLER
MÜNCHEN**

**A. SCHITTENHELM
MÜNCHEN**

FÜNFZIGSTER BAND

MIT 85 ABBILDUNGEN



**BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1936**

ISBN-13: 978-3-642-88836-6 e-ISBN-13: 978-3-642-90691-6
DOI: 10.1007/978-3-642-90691-6

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1936 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1936

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. LENART, Dr. G. Die Thymusfunktion. Mit 2 Abbildungen	1
II. GROTE, Professor Dr. L. R. Die Bereicherung der klinischen Therapie durch Verfahren der Naturheilkunde. Mit 1 Abbildung	73
III. ENGEL, Dr. P. Die physiologische und pathologische Bedeutung der Zirbeldrüse. Mit 9 Abbildungen	116
IV. MILNER, Dr. R. Der sehr häufige allgemeine Nervenrheumatismus und seine vielseitige Bedeutung. Mit 1 Abbildung	172
V. BÜTTNER, Professor Dr. H. E. Die klinische Bedeutung der wichtigsten Nieren- und Harnleitermißbildungen. Mit 10 Abbildungen	203
VI. v. BORMANN, Dr. F. Die Ätiologie des Scharlachs. Mit 1 Abbildung	243
VII. BONDI, Privatdozent Dr. S. Die Entstehung der Herzgeräusche. Mit 10 Abbildungen	308
VIII. WALLIS, Dr. K.: Das rekurrernde Erbrechen mit Acetonämie . . .	367
IX. SCHOEN, Professor Dr. R. Über Indikation und Anwendung von Schlafmitteln. Mit 1 Abbildung	429
X. SCHALLY, Dr. A. O. Der Cholesterinstoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung der Hypocholesterinämien	480
XI. PEIPER, Professor Dr. A. Der Saugvorgang. Mit 9 Abbildungen . .	527
XII. LEHDORFF, Privatdozent Dr. H.: Die Erythroblastenanämie. Mit 12 Abbildungen	568
XIII. KESSEL, Dr. F. K.: Morbus CUSHING. Ein Überblick über Klinik und Kasuistik des basophilen Hypophysenadenoms. Mit 29 Abbildungen	620
Namenverzeichnis	679
Sachverzeichnis	702
Inhalt der Bände 26—50	713

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

I. Die Thymusfunktion¹.

Von

GEORG LENART-Budapest.

Mit 2 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	2
Einleitung	17
I. Vorbemerkungen über Morphogenese und Morphologie	18
A. Genetische Vorbemerkungen	18
B. Anatomische und histologische Vorbemerkungen	19
1. Der Thymus des Neugeborenen	19
2. Die Wandlungen des Thymus im extrauterinen Leben. Altersinvolution und akzidentelle Involution	20
II. Die Funktion, wie sie sich in der Morphogenese und in der Morphologie spiegelt	26
Vorbemerkungen	26
A. Morphogenese und Funktion	27
B. Morphologie und Funktion	27
1. Anatomie (Gewichtsverhältnisse) und Funktion	27
2. Histologie und Funktion	28
III. Die Physiologie und Pathologie der Thymusfunktion	30
A. Die Untersuchungsmethoden und ihre Fehlerquellen	30
1. Die klinische Beobachtung	30
2. Das Experiment. Hypothymsation und Hyperthymsation	30
a) Hypothymsation mit Hilfe der Röntgenstrahlen	31
b) Hypothymsation und Hyperthymsation auf toxico-pharmakologischem Wege. Thymotoxische Stoffe und Thymusstoffe	31
c) Hypothymsation und Hyperthymsation auf chirurgischem Wege. Thymektomie und Thymusimplantation	32
B. Die Thymusfunktion beim Fetus	34
C. Thymusfunktion und Stoffwechsel	35
1. Mineralstoffwechsel	35
2. Eiweißstoffwechsel	39
3. Wasserhaushalt	39
4. Kohlehydratstoffwechsel	40
5. Fettstoffwechsel	40
6. Vitamine	41
7. Grundumsatz	43
D. Thymusfunktion und Wärmehaushalt	43
E. Thymusfunktion und Wachstum	43
F. Thymusfunktion und Knochensystem	46
G. Thymusfunktion und Muskelsystem	47
H. Thymusfunktion, Kreislauf und Blut	48
I. Thymusfunktion und Nervensystem	49

Aus der Universitätskinderklinik in Budapest (Direktor: Prof. Dr. ELEMÉR V. HAINISS).

	Seite
K. Thymusfunktion und Drüsen mit innerer Sekretion	52
1. Allgemeines	52
2. Schilddrüse	53
3. Nebenschilddrüse	55
4. Keimdrüsen	57
5. Nebenniere	59
6. Bauchspeicheldrüse	60
7. Hypophyse	61
IV. Die vermeintlichen Funktionsstörungen des Thymus, der Versuch ihrer Diagnose und ihrer therapeutischen Beeinflussung durch Thymusausschaltung und Thymus- zufuhr	62
Vorbemerkungen	62
A. Konstitutionsanomalien	64
1. Der sog. Status thymico-lymphaticus	64
2. Die exsudative Diathese	65
3. Krankheitsdisposition, Widerstandsfähigkeit, Abwehrkräfte	66
B. Erkrankungen	67
Vorbemerkungen	67
1. Myasthenia gravis	67
2. Infektionskrankheiten	68
3. Säuglingsatrophie	69
4. Krankheiten von Haut und Haaren	69
5. Carcinom	70
6. Stoffwechselstörungen	70
a) Mit vorwiegender Beteiligung der Inkretdrüsen	70
Morbus Basedowii	70
Diabetes mellitus	71
Dystrophia adiposo-genitalis	71
b) Mit vorwiegender Beteiligung der Knochen	71
Fragilitas osseum (Callusbildung)	71
Rachitis (Spasmophilie)	71
7. Störungen der Intelligenz	72

Literatur.

Die Veröffentlichung der vollständigen Literaturzusammenstellung mußte auf Wunsch der Redaktion aus Gründen der Raumersparnis unterbleiben. Arbeiten, die in der Literaturzusammenstellung des im Rahmen der „Ergebnisse für innere Medizin und Kinderheilkunde“ über dieses Thema zuletzt erschienenen Werkes von H. MATTI (Bd. 10, 1913) bereits angeführt sind, wurden in diese Zusammenstellung nicht aufgenommen: Arbeiten, die aus dieser Zusammenstellung fehlen, können in jener aufgefunden werden.

- ABDERHALDEN, E.: Über das Wesen der Wirkung der Verfütterung von Thymusgewebe auf das Wachstum und Entwicklung von Froschlarven. Pflügers Arch. **211**, 324 (1926).
- AFANASSIEW, B.: Weitere Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung der Thymus und der Winterschlagdrüse der Säugetiere. Arch. mikrosk. Anat. **14**, 343 (1877).
- AGAFONOW, F. D.: Zur Physiologie der Glandula thymus. Pflügers Arch. **216**, 682 (1927).
- ALDRICH: Symptoms of vagotonia and thymic hypertrophy. J. amer. med. Assoc. **94** II, 1119 (1930).
- ALLEN, C. M. VAN: Thymectomy in the rabbit. J. of exper. Med. **43**, 119 (1926).
- AMATO, A.: Ricerche sulla fisiopatologia del timo. Nota I. Alcuni esperimenti preliminari. Sperimentale **81**, 5 (1927).
- AMORMINO, G.: Timo e tubercolosi. Endocrinologia **4**, 524 (1929).
- ANDERSEN, D. H.: Studies on the physiology of reproduction. I. The effect of thymectomy and of season on the age and weight at puberty in the female rat. J. of Physiol. **74**, 49 (1932).
- Studies on the physiology of reproduction. II. The effect of thymectomy in the male rat. J. of Physiol. **74**, 207 (1932).

- ANDERSEN, D. H.: Studies on the physiology of reproduction. III. The effect of thymectomy on fertility in the rat. *J. of Physiol.* **74**, 212 (1932).
- ANNAU, E. u. I. HUSZÁK: Pharmakologie der Histone. II. Mitt. *Arch. f. exper. Path.* **163**, 541 (1932).
- ARGAUD, R. et M. PESQUÉ: Sur la pullulation des mastzellen dans le thymus des diphthériques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 833 (1929).
- ASCOLI, G. et LEGNANI: L'hypophyse est-elle un organe indispensable à la vie? *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **59**, 235 (1914).
- ASHER, L.: Die Beziehungen der Schilddrüse zu Funktionsgebieten anderer Organe. *Schweiz. med. Wschr.* **1927 II**, 802.
- Der Einfluß des Thymus auf das Wachstum und die Herstellung eines wirksamen Thymusstoffes Thymocrescin. *Endokrinol.* **7**, 321 (1930).
- Die Funktion des Thymus. *Wien. med. Wschr.* **1934 I**, 565.
- Beiträge zur Physiologie der Drüsen.
- DEL CAMPO, E.: Nr. 34. Fortgesetzte Untersuchungen über eine neue Funktion des inneren Sekretes der Thymusdrüse. *Z. Biol.* **68**, 285 (1918).
- HELD, P.: Nr. 113. Untersuchungen über den Einfluß der Thymus auf die Muskel-tätigkeit. *Z. Biol.* **88**, 76 (1929).
- MÜLLER, H.: Nr. 33. Eine neue Funktion des inneren Sekretes der Thymusdrüse. *Z. Biol.* **67**, 489 (1917).
- NAKAO, H.: Nr. 81. Die Beziehungen zwischen Schilddrüse, Thymus, Milz und Knochenmark. *Biochem. Z.* **163**, 161 (1925).
- Nr. 88. Fortgesetzte Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Schilddrüse, Thymus, Milz und Knochenmark. *Biochem. Z.* **166**, 350 (1925).
- NOWINSKI, W. W.: Nr. 121. Fortgesetzte Beiträge zur Funktion des Thymus. Die Wirkungen des Thymokreszins auf das Wachstum. *Biochem. Z.* **226**, 415 (1930).
- NYFFENEGGER, W.: Nr. 45. Die Reaktion von schilddrüsenlosen und thymuslosen Kaninchen auf den Wärmestich. *Biochem. Z.* **121**, 41 (1921).
- RATTI, P.: Die wachstumregulierende Funktion der Thymusdrüse. *Biochem. Z.* **223**, 100 (1930).
- STÄMPFLI, H.: Nr. 106. Der Einfluß der Thymusdrüse auf die Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel mit besonderer Berücksichtigung des Atemzentrums. *Biochem. Z.* **185**, 192 (1927).
- STOTZER, P.: Nr. 124. Fortgesetzte Untersuchungen über die Wirkungsweise des Thymocrescins. *Biochem. Z.* **234**, 1 (1931).
- ZENKLUSEN, A.: Nr. 128. Fortgesetzte Untersuchungen über Thymocrescin. *Biochem. Z.* **252**, 309 (1932).
- u. E. LANDOLT: Die Wirkung der Thymusexstirpation auf das Wachstum bei vitaminarmer Nahrung. *Pflügers Arch.* **234**, 605 (1934).
- u. P. RATTI: Der Einfluß der Thymus auf das Wachstum unter normalen und anormalen Bedingungen. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 2051.
- u. N. SCHEINFINKEL: Untersuchungen über den Einfluß eines gereinigten Thymuspräparates auf die Muskelermüdung. *Endokrinol.* **4**, 241 (1929).
- ASKANAZY, M.: Der Konstitutionsbegriff in der Chirurgie. *Schweiz. med. Wschr.* **1923 I**, 209.
- AUERBACH, L.: Ein Fall von Myasthenia gravis mit Thymustumor. *Z. klin. Med.* **114**, 388 (1930).
- AULD, A. G.: Additional observations on the function of the suprarenal gland. *Brit. med. J.*, **1899 I II**, 1327.
- BABES, A.: Sur la nature du reticulum du thymus. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 196 (1929).
- Thymus et croissance. *C. r. Acad. Sci. Paris* **189**, 809 (1929).
- Thymus et cancer du goudron. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 165 (1930).
- Thymus et thyroïde. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 168 (1930).
- Arrêt de la croissance chez le lapin obtenue par les injections de goudron. *J. Physiol. et Path. gén.* **28**, 567 (1930).
- BACHMANN, H.: Fortgesetzte Untersuchungen über die Wirkungsweise des Thymocrescins. *Biochem. Z.* **268**, 272 (1934).
- BAGGIO: Contribution à l'étude du thymus et de ses rapports fonctionnels avec la rate et les globules rouges du sang. *Acad. roy. Méd. de Rome*, **23**. u. **30**. Jan. **1921**. Zit. nach LUCIEN-PARISOT-RICHARD.

- BALAWANETZ, S.: Über die Wirkung der Thymokrinfütterung auf die Hoden weißer Ratten und deren Wachstum. *Virchows Arch.* **278**, 383 (1930).
- BARÁT, I.: Das Verhalten des Thymus bei Typhus abdominalis. *Frankf. Z. Path.* **27**, 256 (1922)
- BARTOLI, O. e G. TEONI: L'influenza dell'estratto di timo sulla rigenerazione del tessuto muscolare nei mammiferi. *Sperimentale* **84**, 213 (1930).
- BASTENIE, P.: La genèse des corps de HASSALL dans les thymus humains pathologiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 55 (1931).
- Contribution à l'anatomie pathologique des thymus humains. *Arch. internat. Méd. expér.* **7**, 273 (1932).
- Le thymus en pathologie humaine. *Rev. franç. Endocrin.* **12**, 36 (1934).
- BIEDL, A.: Innere Sekretion. Ihre physiologische Grundlagen und ihre Bedeutung für die Pathologie, 4. Aufl. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1922.
- BINGOLD, K. u. E. DELBANCO: Innere Sekretion und Haut. M. HIRSCH: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, 2. Hälfte. 1933.
- BIRCHER, E.: Beiträge zur Pathologie der Thymusdrüse. I. Wachstumsstörungen nach Thymektomie. *Schweiz. Arch. Neur.* **8**, 208 (1921).
- BIRK, W.: Beiträge zur Klinik und Behandlung der Thymushyperplasie bei Kindern. *M Schr. Kinderheilk.* **14**, 363 (1918).
- BOENHEIM: Beitrag zur Kenntnis des Chlorstoffwechsels. III. Mitt. Über die Beeinflussung des Chlorstoffwechsels durch endokrine Drüsen. *Z. exper. Med.* **12**, 317 (1921).
- BOGGIAN, B.: Ancora sulla terapia della febbre tifoide con gli estratti di timo. *Rass. Clin.* **31**, 107 (1932).
- BONSIGNORE, A.: Timocrescina e metabolismo nelle cavie. *Boll. Soc. Biol. sper.* **9**, 396 (1934).
- BOYD, E.: The weight of the thymus gland in health and in disease. *Amer. J. Dis. Childr.* **43**, 1162 (1932).
- BREWER, L. A.: The occurrence of parathyroid tissue within the thymus: Report of four cases. *Endocrinology* **18**, 397 (1934).
- BROCK, W.: Beziehungen der inneren Sekretion zur Schuppenflechte und deren Behandlung mit Thymusbestrahlung. *Strahlenther.* **11**, 563 (1920).
- Über Zusammenhang von Dermatosen und innerer Sekretion. *Dtsch. med. Wschr.* **1921 II**, 1420.
- BÜTTNER, G.: Allgemeine Grundlage der chirurgischen Krankheitsbehandlung endokriner Drüsen. M. HIRSCH: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, 2. Hälfte. 1933.
- BUSCHKE, A.: Erfolgreiche Thymusbestrahlung bei Psoriasis. *Berl. dermat. Ges., Sitzg* **12. März 1929**. *Ref. Zbl. Hautkrkh.* **31**, 19 (1929).
- CALZOLARI, A.: Recherches expérimentales sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle du testicule. *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **1898**, 71.
- CARREL, A. and A. H. EBELING: Antagonistic growth principles of serum and their relation to old age. *J. of exper. Med.* **38**, 419 (1923).
- — Action on fibroblasts of extracts of homologous and heterologous tissues. *J. of exper. Med.* **38**, 499 (1923).
- CARTOLARI, C.: Esperienze sul cuore isolato in relazione all'antagonismo fra timo e midollare surrenale. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **41**, 213 (1931).
- CASTAGNA, P.: Ricerche sperimentali intorno alle correlazioni fra timo ed apparato genitale femminile di conigli imuberi trattate con ormoni gravidici. *Riv. ital. Ginec.* **16**, 629 (1934).
- CASTALDI, L.: Applicazioni biometriche e statistiche di pesi timici, con determinazione del grado di influenza del timo sull'accrescimento corporeo dell'uomo. *Monit. zool. ital.* **1923**. *Zit. nach HAMMAR: Die Menschenthymus*, 1926.
- CATALIOTTI, F.: Influenza della timectomia sulla riserva alcalina. *Clinica chir., N. s.* **7**, 1189 (1931).
- CHIARELLO: L'influenza del timo sul consolidamento delle fratture. *Ann. ital. Chir.* **1923**, H. 9. *Ref. Zbl. Chir.* **1924 II**, 2664.
- CHOUKE, K. S., R. W. WHITEHEAD and A. E. PARKER: Is there a closed lymphatic system connecting the thyroid and thymus glands? *Surg. etc.* **54**, 865 (1932).
- CIABATTI, O.: Influenza del cervello sul timo (Ricerche sperim.). *Riv. sper. Freniatr.* **56**, 322 (1932).
- CLEMENTE, G.: Sul reperto anatomico di feti anencefali con speciale riguardo al determinismo del sesso. *Arch. Ostetr.* **11**, 409 (1924).

- COLLIN, R., P. L. DROUET, J. WATRIN et P. FLORENTIN: Action histophysiological de l'hypoglycémie sur les glandes thyroïdes et parathyroïdes, le pancréas, les glandes salivaires et le thymus. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 64 (1931).
- — — — Action histophysiological de l'hypoglycémie sur le foie, la rate et les glandes surrénales. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 66 (1931).
- COFFO, M.: Adrenaline, estratti di ghiandola linfatica e reazione iperglicemica. Policlinico, sez. prat. **1931**, 745.
- Azioni degli estratti di ghiandole linfatiche sulla glicemia e sulla iperglicemia adrenalinica, in rapporto all'azione di estratti timici. Sperimentale **85**, 353 (1931).
- Ricerche sperimentali sui rapporti tra ormoni e vitamine, con speciale riguardo al timo e all'ergosterina irradiata. Arch. internat. Pharmacodynamie **43**, 123 (1932).
- COURRIER, R.: Action de l'ingestion de corps thyroïde sur le thymus, sur le testicule et sur la thyroïde. Rev. franç. Endocrin. **6**, 10 (1928).
- CRAMER, W., A. H. DREW and J. C. MOTTRAM: On the function of the lymphocyte and of lymphoid tissue in nutrition, with special reference to the vitamin problem. Lancet **1921 II**, 1204.
- CREMA, C.: Ricerche del principio del timo che precede al ricambio del calcio. Clin. pediatr. **7**, 539 (1925).
- CURTH, W.: Psoriasis und endokrines System. Untersuchungen mittels der interferometrischen Methode nach ABDERHALDEN-HIRSCH. Dermat. Z. **57**, 362 (1930).
- DANIEFF, G.: Einige Beobachtungen über die Uteruswirkungen von Thymusextrakten. Zbl. Gynäk. **55**, 2706 (1931).
- DANIELS, A. L. and R. B. WHITE: Vitamin F in relation to the development of the thyroid and thymus of suckling young. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 760 (1929—1930).
- DA RE, O.: Involutione timica provocata da innesti ovarici. Endocrinologia **4**, 42 (1929).
- DARMGAAARD-RASMUSSEN, A.: Liegen die Abwehrkräfte des Organismus gegen Krebs ganz oder teilweise im endokrinen System? Ugeskr. Laeg. (dän.) **1930 I**, 87. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **56**, 737 (1930).
- DEMEL, R.: Beobachtungen über die Folgen der Hyperthymisation. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **34**, 437 (1922).
- DESSY, G.: Untersuchungen über den Einfluß der Ernährung mit einigen Organen mit innerer Sekretion von jungen und alten Tieren auf die Entwicklung von Froschkaulquappen. Endokrinol. **7**, 432 (1930).
- DOWNS, A. W. and N. B. EDDY: Effect of subcutaneous injections of thymus substance in young rabbits. Endocrinology **4**, 420 (1920).
- DUSTIN, A.-P.: L'onde de cinèses et l'onde de pycnoses dans le thymus de la Souris, après injection intrapéritonéale de serum étranger. C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 260 (1921).
- A propos d'une nouvelle théorie explicative de l'histogénèse du thymus. Archives de Biol. **45**, 339 (1934).
- et S. ZYLBERSZAC: Influence de la splénectomie sur la sensibilité du thymus aux agents caryoclasiques. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 1162 (1931).
- ENGEL, St. u. K. SAMSON: Das Mediastinum. ENGEL u. SCHALL: Handbuch der Röntgen-diagnostik und -Therapie im Kindesalter. Leipzig: Georg Thieme 1933.
- EVANS, H. M. and M. E. SIMPSON: Reduction of the thymus by gonadotropic hormone. Anat. Rec. **60**, 423 (1934).
- FABERI, M.: Osservazioni sul timo negli anencefali. Clin. ostetr. **33**, 281 (1931).
- FAELLI, C.: Sur les adiposités hypercriniques. Contribution clinique. Rev. franç. Endocrin. **8**, 261 (1930).
- FALTA: Erkrankungungen der Blutdrüsen. Berlin: Julius Springer 1928.
- FEER, E.: Der Status thymico-lymphaticus in seiner klinischen Bedeutung. Schweiz. med. Wschr. **1929 I**, 145.
- FELLÄNDER, J.: Beiträge zum Studium der anaphylaxieerregenden Substanzen unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Eklampsie und Anaphylaxie. III. Anaphylaxieversuche mit Leukozyten, Makrophagen und Lymphozyten. Stockholm 1912. Zit. nach BIEDL.
- FINKELSTEIN, H.: Die klinische Bedeutung des großen Thymus. Jkurse ärztl. Fortbildg **1929**, Junih., 1.

- FIORE, G. e U. FRANCHETTI: Studi sperimentale sul timo. Un nuovo metodo per lo studio dell'evoluzione e delle funzioni del timo. *Sperimentale* **68**, 237 (1914).
- FISCHL, R.: Zur Analyse der Thymusextraktwirkung. *Mschr. Kinderheilk.* **12**, 515 (1913). — Experimentelle Untersuchungen zur Analyse der Thymusextraktwirkung. *Jb. Kinderheilk.* **79**, 385, 583 (1914).
- FRATTALI, F.: Intorno alla cura della pneumonite con gli estratti di timo. *Rass. Clin.* **30**, 92 (1931).
- FRONTALI: Fragilitä ossea congenita e timo. Contributo allo studio delle distrofie ossee in rapporto con le glandole endocrine. *Riv. Clin. pediatri.* **18**, 257 (1920).
- GALANT: Idiopia thymica. *Arch. Kinderheilk.* **88**, 275 (1929).
- GAWALOWSKY: Steigerung der Thymusfunktion mit Röntgen und ihre Bedeutung für die Haut. Die Behandlung der Psoriasis vulgaris mit Thymusextrakt. *Ceská Dermat.* **4**, Nr 4 (1923). Zit. nach BINGOLD-DELBANCO.
- GEBELE: Über Thymus und Schilddrüse. *Dtsch. Z. Chir.* **215**, 186 (1929).
- GÉRARD, P.: Sur une continuité tissulaire entre thymus et parathyroïde chez l'homme. *Archives de Biol.* **38**, 1 (1928).
- GLÄSSNER, K. u. J. HASS: Experimentelle Beeinflussung der Callusbildung bei Knochenfrakturen. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1633.
- GLANZMANN, E.: Wachstumsstoffe und Blutdrüsen. *Jb. Kinderheilk.* **101**, 1 (1923). — Endokrine Drüsen und Rachitis. *Z. Vitaminforschg* **3**, 167 (1934).
- GÖTT, TH.: Die Röntgenuntersuchung in der Kinderheilkunde. RIEDER-ROSENTHAL: Lehrbuch der Röntgenkunde, 2. Aufl. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1928.
- GORDON, M. B.: The stimulative effect of Roentgen Rays upon the glands of internal secretion. A review of the literature. *Endocrinology* **14**, 411 (1930).
- GORTER, E.: Über die Behandlung von Fragilitas ossium mit Thymuspräparaten. *Nederl. Tijdr. Geneesk.* **1929 I**, 2022. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **23**, 365 (1930).
- GRAFF-PANCSOVA, E.: Über den Mechanismus der Thymophysinwirkung, zugleich ein Beitrag zur Verstärkung der Hormonwirkung. *Arch. f. exper. Path.* **136**, 158 (1928).
- GREENWOOD, A. W. and J. S. S. BLYTH: Thymus extirpation in the laying hen. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 38 (1931—1932).
- GROEBBELS, F.: Untersuchungen über den Einfluß des Thymus auf das Wachstum und Fruchtbarkeit von Fischen. *Pflügers Arch.* **235**, 26 (1934).
- GROLL, H.: Die „Hyperplasie“ des lymphatischen Apparates bei Kriegsteilnehmern. *Münch. med. Wschr.* **1919 II**, 383. — Zur Diagnose des Status thymico-lymphaticus. *Beitr. path. Anat.* **83**, 144 (1929).
- GROSS, B. G.: Die Behandlung des Psoriasis vulgaris mit Thymusextrakt. *Dtsch. med. Wschr.* **1922 II**, 1211.
- GROSSER, P. u. R. BETKE: Epithelkörperchen-Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der Tetania infantum. *Z. Kinderheilk.* **1**, 458 (1911).
- GROTE, L. R.: Versuche über Keimesänderung durch Inkreteinfluß. *Dtsch. med. Wschr.* **1921 II**, 1461.
- GRUHZIT, O. M.: Gland extracts in experimental carcinoma and sarcoma of albino rats. *Ann. int. Med.* **4**, 1589 (1931). Ref. *Endocrinology* **16**, 302 (1932).
- GUDERNATSCH, J. F.: Feeding experiments on tadpoles. I. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation. A contribution to the knowledge of organs with internal secretion. *Arch. Entw.mechan.* **35**, 457 (1912). — Feeding experiments on tadpoles. 2. A further contribution to the knowledge of organs with internal secretion. *Amer. J. Anat.* **15**, 431 (1914). — Entwicklung und Wachstum. M. HIRSCH: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 2, 2. Hälfte. Leipzig: Curt Kabitzsch 1933.
- GYURIK, J. u. A. DAX: Der Einfluß von Thymusdarreichung auf die Callusbildung. *Orv. Hetil.* (ung.) **1932**, 626.
- HABERER, H. VON: Zur klinischen Bedeutung der Thymusdrüse. *Arch. klin. Chir.* **109**, 193 (1918). — Über Basedow. *Wien. klin. Wschr.* **1927 II**, 1501.
- HALPERN, F.: Über einen Fall von Myasthenie bei einer lymphoepithelialen Geschwulst der Thymusdrüse. *Z. Neurol.* **132**, 298 (1931).

- HAMMAR, J. A.: Die Menschenthymus in Gesundheit und Krankheit. Ergebnisse der numerischen Analyse von mehr als tausend menschlichen Thymusdrüsen. Teil I: Das normale Organ. Zugleich eine kritische Beleuchtung der Lehre des „Status thymicus“. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **6**, Erg.-Bd. (1926).
- Zur Frage der Thymusfunktion. I. Über die angebliche Rolle der Thymus als Regulator des Nucleinhalts des Organismus. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **9**, 49 (1927).
- Zur Frage der Thymusfunktion. II. Über Bakterientoxine als Anreger einer Neubildung HASSALLScher Körper. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **9**, 68 (1927).
- Zur Frage der Thymusfunktion. III. Über das Vorkommen von thymusdepressorischen Substanzen im normalen Blut des Erwachsenen. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **10**, 50 (1927).
- Kasuistischer Beitrag zur Frage nach dem Einfluß endokriner Erkrankungen auf die Thymusdrüse. Acta med. scand. (Stockh.) **70**, 449 (1929).
- Die Funktion der Thymusdrüse im Lichte der Organreaktionen unter anormalen Körperverhältnissen. Klin. Wschr. **1929 II**, 2313.
- Die Menschenthymus in Gesundheit und Krankheit. Ergebnisse der numerischen Analyse von mehr als tausend menschlichen Thymusdrüsen. Teil II: Das Organ unter anormalen Körperverhältnissen. Zugleich Grundlagen der Theorie der Thymusfunktion. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **16**, Erg.-Bd. (1929).
- Über die Grundlagen der Lehre des sog. Status thymico-lymphaticus. Acta paediatr. **11**, 241 (1930).
- Zur Frage der Thymusfunktion. IV. Ist es berechtigt, von einem thymo-lymphatischen System zu sprechen und solchenfalls aus welchen Gründen? Z. mikrosk.-anat. Forsch. **25**, 97 (1931).
- HAMMETT, F. S.: Die Physiologie der Thymus. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1928.
- HARRIS, L. J.: An apparent rôle for the thymus (in calcium metabolism). Nature (Lond.) **1930 I**, 346.
- HART, C.: Thymusstudien III. Die Pathologie des Thymus. Virchows Arch. **214**, 1 (1913).
- Über die Beziehungen zwischen endokrinem System und Konstitution. Berl. klin. Wschr. **1917 II**, 1077.
- Die Lehre vom Status thymico-lymphaticus. München: J. F. Bergmann 1923.
- HATAI, S.: The growth of organs in albino rat as affected by gonadectomy. J. exper. Zool. **18**, 1 (1915).
- HEERSWYNGHELS, J. van: Developpement d'un nodule thymique à partir de la thyroïde et de la parathyroïde, C. r. Soc. belge Biol. **107**, 1561 (1931). Ref. Endocrinology **17**, 620 (1933).
- HELMANN, F.: Thymus, Ovarien und Blutbild. Münch. med. Wschr. **1913**, 2829.
- HELLMAN, T.: Studien über das lymphoide Gewebe. Die Bedeutung der Sekundärfollikel. Beitr. path. Anat. **68**, 333 (1921).
- Der lymphatische Rachenring. MÖLLENDORF: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 5. 1924.
- HERTZ, W.: Über das Vorkommen der „tetanigenen Substanz“ im Urin spasmophiler Säuglinge. Klin. Wschr. **1932 I**, 113.
- Erwiderung. Klin. Wschr. **1932 I**, 726.
- HEWER, E. E.: The effect of thymus feeding on the activity of the reproductive organs in the rat. J. of Physiol. **47**, 479 (1913—14).
- HIRSCH, M.: Handbuch der inneren Sekretion. Leipzig: Curt Kabitzsch 1929—33.
- HIRSCHFELD, H.: Innere Sekretion und Blutkrankheiten. M. HIRSCH: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, 2. Hälfte. 1933.
- HOLLANDER, L.: Urticaria pigmentosa with hyperplasia of the thymus gland. Arch. of Dermat. **11**, 611 (1925). Ref. Zbl. Kinderheilk. **18**, 842 (1926).
- HONEYMAN, T. J.: The thymus and tetany. J. of Physiol. **53**, 207 (1919—20).
- HOSHI, N.: The effect of antithymus immun serum and lymphotoxic serum upon the content of calcium in serum and bone. J. of orient. Med. **14**, 18 (1931). Ref. Sang **6**, 530 (1932).
- HOSKINS, R. G.: Congenital thyroidism: an experimental study of the thyroid in relation to other organs of internal secretion. Amer. J. Physiol. **26**, 426 (1910).
- HUSLER, J.: Exsudative Diathese, Lymphatismus, Status thymico-lymphaticus, Arthritis. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN: Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 1. Berlin: F. C. W. Vogel 1931.

- ISENSCHMIED, R.: Über den Einfluß von Thymus und Schilddrüse auf die Nerven-Regeneration. Versuche mit Thymokreszin und Thyroxin. Schweiz. med. Wschr. **1932 II**, 785.
- JAFFE, H. L.: The influence of the suprarenal gland on the thymus. I. Regeneration of the thymus following double suprarenalectomy in the rat. J. of exper. Med. **40**, 325 (1924).
- JOHNSON, G. E. and V. B. HANAWALT: Hibernation of thirteen-lined ground squirrel *Citellus tridecemlineatus* (Mitchill); influence of thyroxin, pituitrin, desiccated thymus and thyroid on hibernation. Amer. Naturalist **64**, 272 (1930). Ref. Endocrinology **17**, 105 (1933).
- JOLLY, J.: Sur les organes lympho-épithéliaux. C. r. Soc. Biol. Paris **74**, 540 (1913).
- et C. LIEURE: Influence de la castration sur l'involution du thymus. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 762 (1929).
- — Recherches sur la greffe du thymus. Phénomènes histologiques de la reconstruction du thymus greffé. Archives anat. microsc. **28**, 159 (1932). Ref. Ber. Physiol. **72**, 115 (1933).
- JONGH, S. E.: Über den angeblichen Einfluß der Thymus auf das Körperwachstum. Acta neerl. Physiol. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **64**, 204 (1932).
- JUBA, A. u. P. v. MIHÁLIK: Über die Entstehung der HASSALSchen Körperchen. Z. Anat. **90**, 278 (1929).
- KÄMMERER, H.: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen (Idiosynkrasien, Asthma, Heufieber, Nesselsucht u. a.). München: J. F. Bergmann 1926.
- KAHLE, K.: Zur Frage der „Idiotia thymica H. Vogt“. Z. Neur. **145**, 46 (1933).
- KAHN, R. H.: Zur Frage der Wirkung von Schilddrüse und Thymus auf Froschlarven. Pflügers Arch. **163**, 384 (1916).
- KAPRAN, S.: Über die Wirkung der Hypophysektomie auf die Thymusinvolution. I. Mitt. Z. med. Ciklu (ukrain.) **2**, 501 (1932). Ref. Ber. Physiol. **72**, 116 (1933).
- KARNICKI, W.: Über den Einfluß der endokrinen Drüsen auf das Entstehen und Verhalten der experimentellen Krebserkrankungen. Z. Krebsforsch. **35**, 523 (1932).
- KATSURA, H.: Über den Einfluß des Thymus, resp. dessen Extraktes auf das Knochenwachstum sowohl durch Gewebeskultur als auch durch Exstirpationsversuche. Mitt. med. Fak. Tokyo **30** (1922). Ref. HAMMAR: Die Menschenthymus, Teil II.
- KEENE, M. F. L.: A case of osteogenesis imperfecta. Lancet **1922 II**, 661.
- KHOOR, Ö.: Mit Thymusimplantation behandelter Fall von Osteomalacie. Endokrinol. **2**, 40 (1928).
- KINUGASA, SH.: Functions of the cortex and the medulla of the thymus, especially their relation to the sexual glands. Keijo J. Med. **1**, 1 (1930). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **59**, 391 (1931).
- KITTINGER, A.: Kalbsthymus und das Verhalten der Carcinolyse und des Blutbildes beim inoperablen Carcinom. Wien. klin. Wschr. **1929 II**, 1434.
- KIYONARI, Y.: Über den Einfluß der Thymus- und der Geschlechtsdrüsen auf das Knochenwachstum und die Beziehungen zwischen diesem und verschiedenen endokrinen Drüsen. Fol. endocrin. jap. **4**, 89 (1929). Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 532 (1930).
- KLEIN, O.: Der Einfluß der Nebennierenrinde auf die Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane. Endokrinol. **9**, 401 (1931).
- KLIWANSKAJA-KROLL, E.: Zur Morphologie des experimentellen Hyperthyreoidismus. Das inkretorische System des im Wachstum begriffenen Organismus bei systematischer Fütterung mit Schilddrüsensubstanz. II. Mitt. (Schilddrüse und Thymusdrüse.) Virchows Arch. **272**, 430 (1929).
- KLOSE, H.: Demonstration zur Pathologie der Thymusdrüse. Zbl. Chir. **19**, Beih., 36 (1912).
- Thymusdrüse und Rachitis. Zbl. Path. **25**, 1 (1914).
- u. H. VOGT: Klinik und Biologie der Thymusdrüse mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu Knochen und Nervensystem. Beitr. klin. Chir. **69**, 1 (1910).
- KNIPPING, H. W.: Beitrag zur Physiologie der Thymus. Dtsch. Arch. klin. Chir. **141**.
- u. W. RIEDER: Beitrag zur Physiologie des Thymus. Über die Beziehungen zwischen Thymus und Generationsorganen. Z. exper. Med. **39**, 378 (1924).
- — Die Wirkung des Thymusextraktes und die experimentelle Lymphocytose. Z. exper. Med. **42**, 374 (1925).
- KOCHER, A.: Über BASEDOWsche Krankheit und Thymus. Verh. dtsh. Ges. Chir. **43 II**, 567 (1914).

- KOHN, A.: Versuch einer Einteilung der Drüsen mit innerer Sekretion. *Endokrinol.* **5**, 434 (1929).
- Morphologie der inneren Sekretion und der inkretorischen Organe. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 16, 1. Hälfte. Correlationen II/1. Berlin: Julius Springer 1930.
- KONISHI, K.: Effect of phenylethyldantoin on the thymus gland. *J. Pediatr.* (Tokyo) **1931**, 1444. Ref. *Amer. J. Dis. Childr.* **44 II**, 242 (1932).
- KOSTER, S.: Experimentelle Untersuchung der Hypophysenfunktion beim Hunde. Zweiter (letzter) Teil. *Pflügers Arch.* **224**, 212 (1930).
- KOSTOWIECKI, M.: Sur le rapport entre les corpuscles de HASSALL et les vaisseaux sanguins voisins, dans le thymus des foetus humains. *C. r. Soc. Biol. Paris* **105**, 417 (1930).
- KRAUS, E. J.: Zur Frage der Funktion endokriner Organe in der Fetalzeit. *Endokrinol.* **5**, 133 (1929). BIEDL-Festschrift.
- KRIZENECKY, J.: Recherches sur l'antagonisme du thymus et du corps thyroïde au point de vue de leur influence sur le poids du corps. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1031 (1928).
- Nouvelles recherches sur l'antagonisme du thymus et du corps thyroïde. *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 325 (1931).
- KUNDE, M. M., F. E. D'AMOUR, R. G. GUSTAVSON and A. J. CARLSON: The effect of estrin administration on the reproductive and blood vascular systems: the thyroid, thymus, hypophysis, adrenals, kidneys, liver and spleen. *Amer. J. Physiol.* **96**, 677 (1931).
- KURUVILLA, P. M.: The action of thymus gland on testes (Studies from a monarchid). *Indian vet. J.* **6**, 206 (1930). Ref. *Ber. Physiol.* **55**, 390 (1930).
- LA GRUTTA, L. e L. AVELLONE: Influenza di un estratto timico sulla sopravvivenza degli animali bilateralmente surrenalectomizzati. *Nota prev. Rev. Pat. sper.* **11**, 201 (1933).
- LAMPÉ, A. E.: Die Bedeutung der Thymusdrüse für den Organismus. *ABDERHALDENS Fortschr. naturwiss. Forsch.* **9**, 197 (1913).
- LAQUER, F.: *Hormone und innere Sekretion*, 2. Aufl. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1934.
- LATTERI: Influenza del timo sul prole. *Ann. Clin. med. e Med. sper.* **13**, 300 (1923). Zit. nach LUCIEN-PARISOT-RICHARD: *Traité d'endocrinologie*.
- LEITES, S.: Endokrine Drüsen und Blutkalk. *Biochem. Z.* **150**, 183 (1924).
- LEMAIRE, H.: Hypervagotonie, mort subite et hypertrophie du thymus chez le nourrisson. *Nourrisson* **19**, 145 (1931).
- LENART, G.: Die Nebenschilddrüsenfunktion. Ihre Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. *Ergebnisse der inneren Medizin*, Bd. 46. Berlin: Julius Springer 1934.
- Status thymicolymphaticus und plötzlicher Tod. *Orv. Hetil.* (ung.) **1935**.
- u. E. v. LEDERER: Die Parathormon-Eosinophilie diphtheriekranker Kinder. *Arch. Kinderheilk.* **93**, 55 (1931).
- LENZ, M.: Investigation of thymus stimulation by roentgen rays. *Amer. J. Roentgenol.* **13**, 226 (1925).
- LEONARD, S. L., R. K. MEYER and F. L. HISAW: The effect of oestrin development of the ovary in immature female rats. *Endocrinology* **15**, 17 (1931).
- LEREBoullet, R.: L'opothérapie thymique, ses indications et ses résultats. *Acta paediatr.* (Stockh.) **11**, 315 (1930).
- et J. J. GOURNAY: L'opothérapie thymique chez l'enfant. *Bull. Acad. Méd. Paris* **108**, 1297 (1932).
- LIDDO, S.: Sugli effetti dell'alimentazione timica, esclusiva e mista, nel ratto albino. *Boll. Soc. Biol. sper.* **8**, 267 (1933).
- LIEBNER, E.: Heilung einer akuten Psoriasisruption durch Thymusinjektionen. *Zbl. Hautkrkh.* **34**, 542 (1930).
- LIEURE, C. et O. BONCIU: Recherches sur l'histogenèse du thymus. Reconstitution histologique du thymus greffé. *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 644 (1931).
- LIVINI, F.: Organi del sistema timo-tiroideo nella Salamandrina perspicillata. *Arch. ital. Anat.* **1902**.
- Löw, J.: Zur Frage der Blutbildungen der menschlichen Thymus. *Wien. klin. Wschr.* **1911 I**, 418.

- LOEWE, S. u. H. VOSS: Über Beziehungen zwischen Thymus und Keimdrüsen [Zusätze zu der gleichnamigen Arbeit von A. WALTER in diesem Archiv **141**, 47 (1930)]. Arch. Gynäk. **143**, 557 (1931).
- LÖWENTHAL, K.: Die angebliche Hypoplasie des Nebennierenmarkes beim sog. Status thymico-lymphaticus. Dtsch. med. Wschr. **1929 I**, 1039.
- Die Lipoidablagerung bei der akzidentellen Thymusinvolution des Erwachsenen und einige Besonderheiten des Thymusbaues bei endokrin oder konstitutionell mitbeeinflussten Krankheitszuständen. Virchows Arch. **283**, 448 (1932).
- Thymus. M. HIRSCH: Handbuch der inneren Sekretion. Bd. I. Leipzig: Curt Kabitzsch 1932.
- LONGO, A.: Sull'azione del trattamento insulinico sui genitali femminili e sul timo. Arch. Ostetr. **39**, 97 (1932).
- LUCIEN, M. et A. GEORGE: Considérations sur l'évolution pondérale de quelques organes glandulaires et endocriniens chez le foetus humain. Rev. franç. Endocrin. **5**, 161 (1927).
- J. PARISOT et G. RICHARD: Traité d'endocrinologie. Les parathyroïdes et le thymus. Paris: Doin & Cie. 1927.
- LUNDBERG, E.: Études sur l'antagonisme entre la glande thyroïde et le pancréas. Acta med. scand. (Stockh.) **64**, 470 (1926).
- MACIOTTA, G.: Studi e ricerche sulla tetania. La funzione del timo nella patogenesi della tetania. Policlinico, sez. med. **32**, 589 (1925).
- MADRUZZA, G.: Contributo sperimentale alle correlazioni tra timo e genitali. Riv. ital. Ginec. **10**, 641 (1929).
- MANDELSTAMM, M.: De l'action possible du thymus sur les organes génitaux. Contribution à l'étude du rôle physiologique du thymus. Presses mod. **1927**, 47.
- MARGOLIS, H. M.: The possible significance of the thymus gland in the syndrome of hyperthyroidism. Ann. int. Med. **4**, 1112 (1931).
- Tumors of the thymus. Amer. J. Canc. **15**, Supp., 2106 (1931).
- MARINE, D.: Relation of suprarenal cortex to thyroid and thymus glands. J. of Path. **1**, 175 (1926).
- O. T. MANLEY and E. J. BAUMANN: The influence of thyroidectomy, gonadectomy, suprarenalectomy and splenectomy on the thymus glands of rabbits. J. of exper. Med. **40**, 429 (1924).
- MARTINETTI, N.: Influenza del timo sul contenuto fosforico del sangue. Riv. Clin. pediatr. **31**, 163 (1933).
- MARTINEZ, VARGAS: Laryngeal diphtheria coincident with hypertrophy of the thymus. Med. Niñ. **32**, 71 (1931). Ref. Amer. J. Dis. Childr. **42**, 1226 (1931 II).
- MASUI, K. and Y. TAMURA: The effect of gonadectomy on the weight of the kidney, thymus and spleen of mice. Brit. J. exper. Biol. **3**, 207 (1926).
- MATTI, H.: Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse. Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 10. Berlin: Julius Springer 1913.
- Die Beziehungen des Thymus zum Morbus Basedowii. Referat. Berlin. klin. Wschr. **1914 II**, 1310, 1365.
- MAXIMOW, A.: Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. IV. Über die Histogenese der Thymus bei Amphibien. Arch. mikrosk. Anat. I **79**, 560 (1912).
- Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. V. Über die embryonale Entwicklung der Thymus bei Selachiern. Arch. mikrosk. Anat. I **80**, 39 (1912).
- MESSINI, M.: Blutzucker und Thymus-Nebennierenmark-Antagonismus. Arch. f. exper. Path. **161**, 247 (1931).
- Timo e ricambio degli idrati di carbonio: Gli estratti timici nel diabete. Boll. Accad. med. Roma **58**, 319 (1932).
- La calcemia in rapporto all'azione del timo e dell'ergosterina irradiata. Boll. Soc. Biol. sper. **7**, 945 (1932).
- e M. COPPO: Azione di estratti di timo sull'ateroma sperimentale da adrenalina. Policlinico sez. prat. **1930**, 1352.
- e A. POLI: Ricerche sulle variazioni glicemiche in rapporto alla diminuzione del fosforo nel sangue. Clin. med. ital. **11**, No 9—10 (1930).
- — Ricerche sulla colesterinemia in rapporto alla correlazione tra timo e midollare surrenale. Boll. Soc. Biol. sper. **6**, 608 (1931).

- MEYER, O. O. and CH. C. SIMMONS: The treatment of mouse carcinoma with thymus extract (HANSON). *Amer. J. Canc.* **15**, 2271 (1931).
- MEYER, P.: Fortschritte in der Chirurgie von Schilddrüse und Thymus. *Zbl. Chir.* **1933 III**, 2127.
- MIETENS, H.: Zur Kenntnis des Thymusreticulum und seiner Beziehungen zu dem der Lymphdrüsen, nebst einigen Bemerkungen über die Winterschlagdrüse. *Jenaische Z. Naturwiss.* **44**, 149 (1909).
- MILANI, E.: Alterazioni radiografiche e istologiche dello scheletro osseo per irradiazione sperimentale del timo. *Arch. di Radiol.* **1** (1925). Zit. nach HAMMAR: Die Menschenthymus, II. Teil, 1929.
- MIMA, T. Über den Einfluß der verschiedenen innersekretorischen Organe auf den Blutzuckerspiegel des B-avitaminösen Hundes. II. Mitt. Einfluß der Geschlechtsdrüsen. *Fol. endocrin. jap.* **5**, 8 (1929). Ref. *Kongreßzbl. inn. Med.* **55**, 819 (1930).
- MIYAGAWA, O. and K. WADA: Influences of the contents of thymus gland cells on the growth of young organism. (A new theory concerning the regulation of the biological function.) *Jap. med. World* **5**, 277 (1925). Zit. nach HAMMAR: Die Menschenthymus, II. Teil, 1929.
- MORGAN, A. H. and M. C. GRIERSON: The effects of thymectomy on young fowls. *Anat. Rec.* **47**, 101 (1930).
- MORGULIS, S. and W. J. GIES: The calcium content in bones and teeth from normal and thymectomized albino rats. *J. of exper. Med.* **20**, 449 (1914).
- MORO, E.: Physiologische und pathologische Bedeutung des thymolymphatischen Systems. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2185.
- MORRIS, S. J.: The relation of the persistent thymus gland to criminology. *Med. Rec.* **99** (1921).
- MORRIS HOSKINS, M.: Extirpation and transplantation of the thymus in larvae of *Rana sylvatica*. *Endocrinology* **5**, 763 (1921).
- MÜLLER, B.: Thymustod und Status thymo-lymphaticus. *Z. Laryng.* **5**, 1075 (1913).
- MUTO, CH.: The relationship between the thymus and the sexual glands. *Trans. jap. path. Soc.* **21**, 179 (1931). Ref. *Ber. Biol.* **21**, 455 (1932).
- NAKAZAWA, M.: Über den Einfluß der Thymektomie auf den Fettgehalt verschiedener Organe beim Meerschweinchen. *Fol. endocrin. jap.* **6**, 111 (1931). Ref. *Endokrinol.* **9**, 73 (1931).
- NEVALONNIJ, M. u. J. PODHRADSKY: Der Einfluß der Schilddrüse und des Thymus auf die Skelettbildung bei rebhuhnfarbigen Italienerhühnern. *Věstn. Bull. Czechoslov. Akad. agricult.* **6** (1930). Ref. *Endocrinology* **16**, 105 (1932).
- NISHIMURA, S.: Über die histologischen Veränderungen der innersekretorischen Organe bei mit Thymus gefütterten und thymektomierten Tieren. *Fol. endocrin. jap.* **4**, 62 (1928). *Autoref. Kongreßzbl. inn. Med.* **53**, 363 (1929).
- u. K. TANAKA: Über die Veränderung der innersekretorischen Organe bei hypervitaminösen Ratten. *Fol. endocrin. jap.* **5**, 39 (1929). Ref. *Endokrinol.* **7**, 130 (1930).
- NITSCHKE, A.: Darstellung und Wirkung eines aktiven Thymusextraktes. *M Schr. Kinderheilk.* **41**, 128 (1928).
- Bedeutung des lymphozytogenen Gewebes (Thymus, Milz, Lymphknoten) für die Pathogenese der Säuglingsspasmophilie. *M Schr. Kinderheilk.* **44**, 111 (1929).
- Darstellung zweier wirksamer und spezifischer Thymussubstanzen, ihr Einfluß auf Kalk- und Phosphatgehalt des Kaninchenserums. I. Mitt. *Z. exper. Med.* **65**, 637 (1929).
- Darstellung zweier wirksamer und spezifischer Thymussubstanzen, ihr Einfluß auf Kalk- und Phosphatgehalt des Kaninchenserums. II. Mitt. Nachweis in Milz und Lymphknoten. *Z. exper. Med.* **65**, 651 (1929).
- Beeinflussung des Grundumsatzes durch Thymus- und Milzextrakt (P-Substanz). *M Schr. Kinderheilk.* **47**, 530 (1930).
- Über das Vorkommen der „tetanigenen Substanz“ im Urin spasmophiler Säuglinge. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 726.
- Die Bedeutung des lymphatischen Systems für die Genese der Rachitis. V. Mitt. Beobachtungen über die Morphologie der Rattenschilddrüse bei der diätetisch erzeugten Rachitis. *Z. Kinderheilk.* **54**, 223 (1933).
- u. E. MAIER: Über das Vergiftungsbild nach Injektion von Extrakten aus lymphatischem Gewebe (P-Substanz) und seine Beziehung zum Winterschlaf. *Z. exper. Med.* **82**, 215 (1932).

- NITZESCU, I.-I. et G. BENETATO: Sur la physiologie du thymus. Action des extraits thymiques sur le calcium et le phosphore du sang. Antagonisme entre ces extraits et la parathormone. C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 339 (1932).
- NOBÉCOURT et MATHIEU: Thymus et syndromes thymiques. J. Méd. et Chir. prat., 10. April 1924.
- NOWINSKI, W. W.: Über den Einfluß von Thymusstoffen auf die Ermüdung des Muskels. Endokrinol. **11**, 166 (1932).
- Die Beziehungen zwischen Thymocrescin und Thyroxin beim Wachstum der Tiere. Biochem. Z. **259**, 182 (1933).
- NUZZI, P.: Influenza del timo sulla curva glicemica. (Ricerche sperimentali.) Morgagni **73**, 291 (1931 I).
- OHNISHI, Y.: Über die histologischen Veränderungen der innersekretorischen Organe bei mit Hypophysenvorderlappen und mit Hypophysenhinterlappen gefütterten jungen Ratten. Fol. endocrin. jap. **8**, 1 (1932). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **68**, 285 (1933).
- PAFFRATH, H. u. H. SCHUMACHER: Zur Frage der tetanigenen Substanzen in Thymus und Harn. Tagg südwestdtsh. Kinderärzte, Mainz, 10. April 1932. Mschr. Kinderheilk. **54**, 332 (1932).
- PANCOAST, H. K.: Roentgenology of the thymus in infants. Amer. J. Dis. Childr. **40**, 452 (1930).
- PANSINI, G.: Iperplasia del timo con metaplasia mieloide in un caso di differite. (Contributo alla morfologia e fisiologia del timo.) Haematologica (Palermo) **12**, 297 (1931).
- PAPPENHEIMER, A. M.: Further experiments upon the effects of extirpation of the thymus in rats, with special reference to the alleged production of rachitic lesions. J. of exper. Med. **20**, 477 (1914).
- PARHON, C.-I. et M. CAHANE: Recherches expérimentales concernant l'action du traitement thymique sur la croissance. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 756 (1931).
- — et V. MARZA: Sur la teneur en eau du tissu musculaire et de quelques organes après l'ablation du thymus chez le Cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 795 (1926).
- — — Sur la teneur en eau du sang, du tissu musculaire et de certains organes chez les animaux hyperthymisés. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 177 (1927).
- et H. ELIAS: Action of thymus preparation on the descent of the testes. Med. Niñ. **32**, 16 (1931). Ref. Amer. J. Dis. Childr. **43**, 483 (1932).
- V. MARZA et M. CAHANE: Sur les relations des glandes endocrines avec l'hydratation du sang, des muscles et de certaines glandes endo- et exocrines. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 281 (1930).
- PARK, E. A.: Extirpation of the thymus in the guinea pig. J. of exper. Med. **25**, 129 (1917).
- and R. D. Mc CLURE: The results of thymus extirpation in the dog with a review of the experimental literature on thymus extirpation. Amer. J. Dis. Childr. **18**, 317 (1919).
- PARKER, J. O.: Psoriasis treated roentgenologically. J. of Radiol. **6**, 389 (1925).
- PEARCE, L. and C. M. VAN ALLEN: Effect of thyroidectomy and of thymectomy in experimental syphilis of the rabbit. J. of exper. Med. **43**, 297 (1926).
- PENNACCHIETTI, M.: Osservazioni anatomopatologiche e patogenetiche su due casi di atireoidia congenita. Arch. ital. Anat. e Istol. **3**, 65 (1932).
- PERLA, D. and J. MARMORSTON-GOTTESMAN: Further studies on T. lewisi infection in albino rats. II. The effect of thymectomy and bilateral gonadectomy on T. lewisi infection in albino rats. J. of exper. Med. **52**, 601 (1930).
- PIANA, G. A.: Influenza del timo sul metabolismo della colesterina nelle primissime età. Clin. pediatr. **11**, 217 (1929).
- Modificazioni della curva glicemica in rapporto all'azione del timo. Pediatria **37**, 1013 (1929).
- PIGHINI, G.: Studi sul timo. IV. Sugli effetti della timectomia. Riv. sper. Freniatr. **45**, 1 (1921).
- PLENK, H. Über argyrophile Fasern (Gitterfasern) und ihre Bildungszellen. Erg. Anat. **27**, 302 (1927).
- POLI, A.: Timo e midollare surrenale nella regolazione del tasso colesterinico nel sangue. Arch. Farmacol. sper. **54**, 44 (1932).
- POPOFF, M.: Über die Thymus in vergleichend-anatomischer und physiologischer Beziehung. (Vorl. Mitt.) Biol. Zbl. **47**, 55 (1927).

- POPOW, N. A., B. G. IWANOW u. A. A. KUDR'JAWCEW: Zur Frage des Einflusses der Entfernung des Großhirns bei Kücken auf das Wachstum. *Pflügers Arch.* **225**, 643 (1930).
- PUTZU DONEDDU, F.: L'influenza della stimizzazione sulla attività genetica e sulla prole. *Riv. ital. Ginec.* **17**, 1 (1934).
- RASPI, M.: Azioni di disintegrati vari sull'accrescimento corporeo. *Riv. Clin. pediatr.* **25**, 750 (1927).
- REISS, M., K. A. WINTER u. N. HALPERN: Über den Einfluß von Thymus und Milzextrakten auf den Kalkstoffwechsel. *Endokrinol.* **5** 230 (1929).
- RENTON, M. J. and M. E. ROBERTSON: Thymusectomy and its relationship to rickets. *J. of Path.* **21**, 1 (1916).
- REYHER, P.: Das Röntgenbild der Thymusdrüse. *Ergebnisse der inneren Medizin*, Bd. 39. Berlin: Julius Springer 1931.
- RICHTER, C. P. and G. B. WISLOCKI: Anatomical and behavior changes produced in the rat by complete and partial extirpation of the pituitary gland. *Amer. J. Physiol.* **95**, 481 (1930).
- RIDDLE, O.: Endocrine regulation of reproduction. *Endocrinology* **13**, 311 (1929).
— and J. KRIZENECKY: Studies on the physiology of reproduction in birds. XVIII. Extirpation of Thymus and Bursa in Pigeon with a consideration of the failure of thymectomy to reveal thymus function. *Amer. J. Physiol.* **97**, 343 (1931).
- ROBOZ, P.: Beiträge zur Hormontherapie der Säuglingsatrophie. *Jb. Kinderheilk.* **144**, 240 (1935).
- RÖSSLE: Wachstum und Altern. Zur Physiologie und Pathologie der postfetalen Entwicklung. München: J. F. Bergmann 1923.
- RÖTHLISBERGER, P.: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Thymocrescin und Lymphdrüsenextrakten auf das Wachstum. *Biochem. Z.* **253**, 137 (1932).
- ROMEIS, B.: Die Wirkung der Verfütterung frischer Thymus auf Froschlarven. *Arch. mikrosk. Anat.* **104**, 273 (1925).
— Weitere Versuche über den Einfluß der Thymusfütterung auf Amphibien und Säugetiere. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 975.
- RONDONI, P.: L'influenza di una dieta a base di timo sul ratto con particolare riguardo alla reattività infiammatoria. *Abstr. of communic. 3rd internat. Physiol. Congr. Amer. J. Physiol.* **90**, 497 (1929).
- RONDISVALLE, A.: Le modificazioni istologiche del timo di coniglie impuberi trattate con ormone gravidico specifico. (Contributo sperimentale alla conoscenza delle correlazioni timogenitali.) *Arch. Ostetr.* **17**, 643 (1930). *Ref. Ber. Gynäk.* **19**, 532.
- ROSEMANN, H. U.: Über die Wirkung von Thymusextrakten auf den isolierten Froschmuskel. *Z. Biol.* **94**, 74 (1933).
- ROTH, St.: Status thymolympathicus bzw. lymphaticus bei Kropfträgern und bei Basedow. *Endokrinol.* **10**, 58 (1932).
- ROWNTREE, L. G., J. H. CLARK and A. M. HANSON: The biological effects of thymus extract. *Proc. Amer. Physiol. Soc. 46th ann. meet. New York. Amer. J. Physiol.* **109**, 90 (1934).
— — — The biological effects of thymus extract (HANSON). *Science N. Y.* **1934 II**, 274.
— — — and A. STEINBERG: The biologic effects of thymus extract (HANSON). Accruing acceleration in growth and development in successive generations of rats under continuous treatment with thymus extract. *J. amer. med. Assoc.* **103**, 1425 (1934).
- RUSSKOFF, P. R.: Das Thymusgewicht beim Neugeborenen. *Statistische Untersuchung am Material des Pathologischen Instituts der Universität Bern. Virchows Arch.* **293**, 113 (1934).
- RUYTER, TH. HART DE: Einfluß des Vitamin A auf den Thymus. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1934**, 606. *Ref. Ber. Physiol.* **78**, 405 (1934).
- SAUPE, E.: Über die Strahlenbehandlung von Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion. *Med. Welt* **1933**, 361, 397, 548.
— Pleuritis mediastinalis superior oder Thymushyperplasie. *Fortschr. Röntgenstr.* **48**, 314 (1933).
- SCHEER, K.: Hormone und Vitamine. I. Mitt. Über die Wirkungsweise der Thymusdrüse auf das Wachstum. — II. Mitt. Über die Wirkungsweise des Wachstumvitamins auf das Wachstum. *Jb. Kinderheilk.* **108**, 79 (1925).
— Beitr. zum Hypervitaminoseproblem. *Verh. 37. Verslg dtsch. Ges. Kinderheilk. Düsseldorf* **1926**, 21.

- SCHEER, K. u. B. BERCHTOLD: Über den Einfluß von Thymus und Thyreoidea bei verschiedener (H') auf die Lebensdauer von Kaulquappen. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 2205.
- SCHIAPARELLI, P. e A. BASSI: L'influenza della tiroide e del timo sul comportamento della fosfatemia e della glicemia. *Riv. Clin. pediatr.* **32**, 1217 (1934).
- SCHLOWA, A.: Zur Frage der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Benzolvergiftung. *Fol. haemat. (Lpz.)* **42**, 297 (1930).
- SCHLEUSSING, H.: Basedow und Thymus. *Zbl. Chir.* **1931 I**, 201.
- SCHMINCKE, A.: Pathologie des Thymus. HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Julius Springer 1926.
- SCHNEIDER, P.: Zur Thymusroentgenbestrahlung bei Psoriasis. *Wien. klin. Wschr.* **1922 I**, 565.
- SCHNEIDER, M. u. A. NITSCHKE: Die Beeinflussung des Grundumsatzes durch standardisierten Thymus- und Milzextrakt (Phosphorextrakt nach NITSCHKE). *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1489.
- SCHOCKAERT, J.: Effets des émulsions et des extraits de Préhypophyses de boeuf sur le poids du thymus, des testicules et des thyroïdes chez le canard impubère. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **41**, 23 (1931).
- SCHÖNFELD, H.: Thymushyperplasie und Frühjahr. *Mscr. Kinderheilk.* **63**, 33 (1935).
- SCHOLTZ, H. G.: Beeinflussung von experimentellem Hyperparathyreoidismus durch Thymuspräparate. *Z. exper. Med.* **85**, 547 (1932).
- Thymusextrakt und Blutkalkspiegel. Bemerkungen zu der Arbeit: Fortgesetzte Untersuchungen über Thymocrescin. *Biochem. Z.* **259**, 384 (1933).
- SCHREIBER, G.: L'azione del calcio sulle ghiandole endocrine. (Ricerche ponderali ed istologiche.) *Arch. di Sci. biol.* **13**, 127 (1929).
- SCHRIDDE, H.: Der angeborene Status thymo-lymphaticus. *Münch. med. Wschr.* **1914 II**, 2161.
- Thymus. L. ASCHOFFS Pathologische Anatomie, 5. Aufl., Bd. 2. Jena: Gustav Fischer 1921.
- Die thymische Konstitution. *Münch. med. Wschr.* **1924 II**, 1674.
- SCHRÖDER, G.: Über Tuberkulose-Immunisierungsversuche beim Meerschweinchen. *Z. Tbk.* **50**, 61 (1928).
- SCHULZE, H.: Das Verhalten des Thymus bei experimenteller Thyroxinvergiftung geprüft an verschiedenen Säugetieren. *Beitr. path. Anat.* **92**, 329 (1933).
- Experimentelle Untersuchungen über Beziehungen des Thymus zum endokrinen und lymphatischen System. *Virchows Arch.* **291**, 461 (1933).
- SCHULZE, W.: Weitere Untersuchungen über die Wirkung inkretorischer Drüsensubstanzen auf die Morphogenie. II. Neotenie und gesteigertes Wachstum nach Thyreoidektomie bei Larven von *Rana fusca*. Wiederbeginn der Fortentwicklung durch Verfütterung von Rindenschilddrüse. *Arch. Entw.mechan.* **52**, 232 (1923).
- Explantation. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 770.
- Der Einfluß der inkretorischen Drüsen und des Nervensystems auf Wachstum und Differenzierung. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 16, 1. Hälfte. Correlationen II/1. Berlin: Julius Springer 1930.
- SCHUMACHER, H. M.: Tetanigene Substanzen in Thymus und Harn. I. Mitt. Die tetanigene Wirkung der Nucleinsäuren. *Z. Kinderheilk.* **53**, 419 (1932).
- SCHUMACHER u. ROTH: Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **25**, 746 (1913).
- SCHWENTKER, F. F.: Laryngeal diphtheria complicated by hypertrophy of the thymus. Report of a case. *Arch. of Pediatr.* **45**, 733 (1928).
- SCIPIADES, E.: Über Osteomalacie. (Eine innersekretorische Studie.) *Z. Geburtsh.* **81**, 156 (1919).
- SCOTT, W. J. M. and W. L. BRADFORD: Effect of extract of adrenal cortex upon thymic weight and resistance to bacterial intoxication in chronic adrenal insufficiency. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 428 (1930—31).
- SECKEL, H.: Thymusextrakt und Wassersalzhaushalt im frühen Säuglingsalter. *Z. Kinderheilk.* **44**, 473 (1927).
- SEITZ, A.: Die biologischen Beziehungen zwischen Mutter und Kind vom Standpunkte der inneren Sekretion. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 2337.
- Der heutige Stand der Kenntnisse über die Leistung der endokrinen Drüsen beim Fetus und beim Neugeborenen und die innersekretorischen Beziehungen zwischen Mutter und Kind. *Ber. Gynäk.* **12**, 473 (1927).

- SELZER, H.: Tetanigene Substanzen in Thymus und Harn. II. Mitt. Über das Auftreten von „tetanigenen Substanzen“ im Harn von Kindern und Erwachsenen. Z. Kinderheilk. **54**, 421 (1933).
- SEVANDIN, M.: Über klinische Bedeutung der Thymusdrüse beim M. Basedow. Nov. chir. Arch. (russ.) **28**, 357 (1933). Ref. Z. org. Chir. **66**, 443 (1934).
- SHIMIZU, S.: Beiträge zur Kenntnis der Thymusfunktion. I. Mitt. Über das Thymolysin. Mitt. med. Fak. Tokyo **11**, 261 (1913).
- SHINGU, SH.: Über den Einfluß der Thymusdrüse auf den Stickstoffwechsel der B-avitaminösen Tiere. Fol. endocrin. jap. **7**, 182 (1932). Ref. Kongreßzbl. inn. med. **68**, 202 (1933).
- SLESS, K. u. E. STÖRCK: Das Blutbild bei lymphatischer Konstitution. Wien. med. Wschr. **1913 I**, 1123.
- SKLOWER, A.: Über Beziehungen zwischen Schilddrüse und Thymus. Z. vergl. Physiol. **6**, 150 (1927).
- SLOT, G. M.: Two cases of familial enlargement of the thymus associated with collapse of lung. Lancet **1928 II**, 652.
- SMITH, P. E.: The effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus in the rat. Anat. Rec. **47**, 119 (1930).
- SOLI, U.: La leucopenia negli animali stimizzati. Pathologica (Genova) **3**, 605 (1911).
- SPEIERER: 10jährige Erfahrung bei der Thymusbestrahlung der Psoriasis vulgaris. Zbl. Hautkrkh. **33**, 781 (1930).
- SPRETER, TH. v.: Weitere Untersuchungen über die Auswirkung der Exstirpation der Epithelkörperchen und des Thymus bei Ratten auf die Entwicklung der Nagezähne und ihre Beeinflussung durch Vitamin D. Z. exper. Med. **96**, 95 (1935).
- STAHNKE, E.: Experimentelle Untersuchung über die Einwirkung der Thymusexstirpation auf die Kropferzeugung. Dtsch. Z. Chir. **224**, 129 (1930).
- STOELTZNER, W.: Pathologie der Thymusdrüse. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN: Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 1. Berlin: F. C. W. Vogel 1931.
- STOLTENBERG, L.: Das Verhalten der endokrinen Organe bei Rachitis und Spasmophilie. Norsk Mag. Laegevidensk. **90**, 729 (1929). Ref. Endokrinol. **6**, 214 (1930).
- SUEMATSU, T.: Über den Einfluß der Atropininjektion auf die histologischen Befunde der innersekretorischen Organe. Fol. endocrin. jap. **7**, 37 (1931). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **66**, 215 (1932).
- SUZUKI, SH.: Klinisch-experimentelle Beiträge zur Grundumsatzfrage beim Gebrauch der Schilddrüsen- und Thymuspräparate. Arch. klin. Chir. **175**, 409 (1933).
- SUZUKI, T.: Über die Beziehung zwischen den verschiedenen innersekretorischen Drüsen und dem Jodstoffwechsel. III. Mitt. Die Beziehung zwischen dem Insulin, den Epithelkörperchen, der Thymusdrüse und der Jodausscheidung im Harn. Fol. endocrin. jap. **5**, 31 (1929). Ref. Ber. Physiol. **53**, 555 (1930).
- SZONDI, L.: Studien zur Theorie und Klinik der endokrinen Korrelationen. Endokrinol. **9**, 321 (1931).
- TAKAHASHI, T. u. T. SUEMATSU: Experimentelle Studien über die histologischen Veränderungen der innersekretorischen Organe durch Ergotamin (Gynergen). Fol. endocrin. jap. **5**, 81 (1929). Ref. Endokrinol. **7**, 130 (1930).
- TEMESVÁRY, N.: Der Einfluß des Thymusextraktes auf die Uterustätigkeit und dessen praktische Anwendung in der Geburtshilfe. Zbl. Gynäk. **50**, 322 (1926).
- Die gemeinsame Verwendung der Hypophysen- und Thymusextrakte in der Geburtshilfe. Orvosképzés (ung.) **1933**.
- THEILHABER, A.: Zur Behandlung der Karzinome. Münch. med. Wschr. **1927 I**, 242.
- THOMAS, E.: Innere Sekretion in der ersten Lebenszeit (vor und nach der Geburt). Jena: Gustav Fischer 1926.
- Klinik und Pathologie des Status thymico-lymphaticus. Mit einem Anhang: Klinik der mechanischen Thymuswirkung. Jena: Gustav Fischer 1927.
- Innersekretorische Drüsen bei Feten und Kindern. M. HIRSCH: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 2, 2. Hälfte. Leipzig: Curt Kabitzsch 1933.
- TURNER, K.: Über den Einfluß von Thymusextrakten auf die Leistungsfähigkeit und Ermüdbarkeit des Säugetiermuskels. Pflügers Arch. **202**, 444 (1924).
- TRENDELENBURG, P.: Die Hormone, Bd. 2, herausgeg. von O. KRAEYER. Berlin: Julius Springer 1934.

- UHLENHUTH, E.: Does the thymus gland of mammals when given as food to amphibians exert any specific influence upon the organism? *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **15**, 37 (1917—18).
- Further proof of the existence of a specific tetany-producing substance in the thymus gland. *J. gen. Physiol.* **1**, 23, 315 (1918).
- UNO, Z.: Über die Veränderung des Thymus nach der totalen Exstirpation der Schilddrüse beim Kaninchen. *Okayama-Igakkai-Zasshi* (jap.) **44**, 2081 (1932). *Ref. Ber. Physiol.* **72**, 116 (1933).
- Über die Veränderungen der Schilddrüse, die die totale Exstirpation des Thymus beim jungen Kaninchen zur Folge hat. *Okayama-Igakkai-Zasshi* (jap.) **45**, 602 (1933). *Ref. Ber. Physiol.* **73**, 142 (1933).
- UTTERSTRÖM: Contribution à l'étude des effets de l'hyperthyroïdisation, spécialement en ce qui concerne le thymus. *Arch. Méd. expér. et Anat. path.* **22**, 550 (1914).
- VAS, E.: Die Behandlung der exsudativen Diathese mittels Thymus-Röntgenbestrahlung. *Jb. Kinderheilk.* **121**, 293 (1928).
- VÁSÁRHELYI, J.: Zur Frage der Beeinflussbarkeit der Thalliumwirkung durch Extrakte endokriner Drüsen, mit besonderer Berücksichtigung der Thymus. *Dermat. Z.* **56**, 412 (1929).
- WADE, A. E.: Thymus fremitus as an indication for roentgentherapy. *North Pacif. Pediatr. Soc. 25th semi-ann. sess. 1932. Amer. J. Dis. Childr.* **43**, 1641 (1932).
- WAGNER, R.: St. thymicus und Riesenwuchs. *Kinderärztl. Prax.* **4**, 69 (1933).
- WALDBOTT, G. L.: The relationship of so-called status thymico-lymphaticus to allergy. (Based on an autopsy study of 38 cases.) *J. Allergy* **4**, 294 (1933).
- So-called „thymicdeath“. VI. The pathologic process in thirty-four cases. *Amer. J. Dis. Childr.* **47**, 41 (1934).
- and G. E. ANTHONY: So-called thymic hyperplasia. IV. A follow-up study of thirty cases. *Amer. J. Dis. Childr.* **47**, 34 (1934).
- WALTER, A.: Über Beziehungen zwischen Thymus und Keimdrüsen. I. Mitt. Cyclusbeobachtungen. *Arch. Gynäk.* **141**, 47 (1930).
- WASITZKY-STROBL, A. u. A. WASITZKY: Über den Antikörpergehalt tierischer Gewebe nach Thymusextraktbehandlung. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 797.
- WATRIN, J. et P. FLORENTIN: Études des glandes endocrines après implantations de lobe antérieur d'hypophyse chez la femelle impubère. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 1161 (1932).
- WEGELIN, C.: Schilddrüse. HENKE-LUBARSCHE: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Julius Springer 1926.
- und M. FISCHER: Fütterungsversuche an Kaulquappen mit menschlicher Thymus. *Endokrinol.* **2**, 330 (1928).
- WEILL: Fonction du thymus. *Lyon méd.* **115**, Nr. 47 (1910).
- WEINHARDT: Die Bedeutung der inneren Sekretion bei Hautkrankheiten, speziell bei Psoriasis. *Sitzgsber. med.-naturwiss. Ver. Tübingen*, 20. Juni 1921. *Münch. med. Wschr.* **1921 II**, 1405.
- WEST, J. H.: The thymus problem to date based on a study of mediastinal radiographs. *Arch. Pediatr.* **47**, 671 (1930).
- WIESEL, J.: Pathologie der Thymus. *Erg. Path.* **15** (1912).
- Thymus. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1. Hälfte. Korrelationen II/1. Berlin: Julius Springer 1930.
- WILLIAMSON, G. S.: The applied anatomy and physiology of the thyroid apparatus. *Brit. J. Surg.* **13**, 466 (1925—26).
- and I. H. PEARSE: The anatomy (comparative and embryological) of the special thyroid lymph system, showing its relation to the thymus: with some physiological and clinical considerations that follow therefrom. *Brit. J. Surg.* **17**, 529 (1929—30).
- WINIWAERTER, H.: Plôts thymiques accessoires et origine des thymocytes. *Bull. Acad. Méd. Belg.* **1932**, 335. *Ref. Rev. franç. Endocrin.* **10**, 488 (1932).
- Origine des thymocytes. *Bull. Acad. Méd. Belg.* **13**, 218 (1933). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **72**, 260 (1933).
- WINKLER, G.: Schlachtbeobachtungen und Ausschachtungsversuche an Schweinen. III. Zweiter Beitrag zur Erforschung der Keimdrüsenhormone in ihrer Bedeutung für die Schweinemast sowie ein Thymusdrüsenhormonversuch. *Arch. Tierernähr. u. Tierzucht* **7**, 346 (1932).

- WOLFSOHN, G.: Erfolgreiche Entfernung eines Thymusteratoms. Arch. klin. Chir. **155**, 680 (1929).
- WORMS, G. et H.-P. KLOTZ: Le thymus au cours de quelques intoxications chimiques. Ann. d'Anat. path. **11**, 1 (1934).
- WU, J. H.: Thymus-Milz Implantation und Kalkstoffwechsel beim Kaninchen. Jb. Kinderheilk. **129**, 88 (1930).
- YANASE, J.: Über Epithelkörperchenbefunde bei galvanischer Übererregbarkeit der Kinder. Jb. Kinderheilk. **67**, Erg.-H. **1908**, 57.
- YLFPÖ, A.: Die physiologische und pathologische Bedeutung des thymo-lymphatischen Systems im Kindesalter. Acta paediatr. (Stockh.) **11**, 329 (1930).
- YOSHINO, S.: Über die histologischen Veränderungen der innersekretorischen Organe nach Alttuberkulininjektionen. Fol. endocrin. jap. **7**, 36 (1931). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **65**, 80 (1932).
- ZONDEK, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin: Julius Springer 1923.
- u. H. BERNHARDT: Zur Frage des inkretorischen Antagonismus (zugleich ein Beitrag zur Wirkung des Thymus). Klin. Wschr. **1925 II**, 1488.
- u. G. KOEHLER: Correlationen der Hormonorgane untereinander. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1. Hälfte. Korrelationen II/1. Berlin: Julius Springer 1930.
- ZONDEK, S. G. u. N. BANDMANN: Hormone und Vitamine in ihren Beziehungen zum Mineralstoffwechsel. Handbuch der Biochemie der Menschen und der Tiere, 2. Aufl., Erg.-Bd. Jena: Gustav Fischer 1930.

Einleitung.

Symbolisch für die Ungewißheit, die in Fragen der Thymusforschung herrscht, darf der Umstand gelten, daß nicht einmal darüber Einigkeit besteht, ob das Wort „Thymus“ männlich oder weiblich ist. Die Rolle des Thymus im Organismus, Wirkung, Herstellung, ja Existenz überhaupt eines Thymushormons sind heute noch umstritten, unentschieden, wenn nicht gänzlich unbekannt.

Kenntnisse über eine Drüse mit innerer Sekretion, falls sie Anspruch auf einwandfrei wissenschaftliche Geltung erheben, lassen sich zumeist nur im Besitze ihres Hormons oder im Besitze wenigstens einer Methode sammeln, die die Eichung der Extrakte der betreffenden Inkretdrüse auf ihren Hormongehalt ermöglicht. Die Methode kann vorerst nur eine biologische sein — die chemische Identifikation des Hormons ist in der Regel eine spätere Etappe der Entdeckungsarbeit. Sie ist von praktischem Wert nur dann, wenn sie von vielen jene Wirkung des im Extrakt enthaltenen Hormons auswählt und unter Beobachtung nimmt, welche spezifisch, am genauesten zu messen ist und auf kleine Änderungen der Extraktmenge mit den größten Ausschlägen antwortet.

Die Auswahl des Testobjektes setzt also bereits eine ganze Menge von Kenntnissen über die Inkretdrüse voraus, die wir andererseits gerade mit seiner Hilfe zu erhalten hofften. Wir geraten auf diese Weise in einen Circulus vitiosus, indem die Entdeckung des Hormons Voraussetzung und zugleich Folge einer besseren Einsicht in die Physiologie der Drüse ist. Der Aufschwung in der Erforschung der Drüsenfunktion ist an den Durchbruch dieses Circulus an einer der genannten beiden Stellen gebunden.

Die Thymusforschung, die sich die Ergründung der Thymusfunktion zur Aufgabe gestellt hat, hat ihren Circulus vitiosus noch nicht überwunden. Es fehlt das Testobjekt, das Hormon ist unbekannt. Die Drüsenextrakte können in Ermangelung eines den obigen Forderungen genügenden Testobjektes nicht einmal qualitativ auf ihre Wirksamkeit, geschweige denn quantitativ auf ihren Hormongehalt geprüft werden.

Man sei dieser Tatsache stets eingedenk und überschätze den Wert von Arbeiten, die — obwohl nicht durch eigenes Verschulden — auf so unsicheren Boden bauen, nicht. Aber man unterschätze sie auch nicht, sondern verwende einen Maßstab, der diesen ersten Anfängen einer streng wissenschaftlichen Thymusforschung¹ gerecht wird und bedenke nur, daß es um unsere Kenntnisse über die innere Sekretion der Bauchspeicheldrüse in der vorinsulinischen Ära ganz ähnlich bestellt war und daß gerade das unsichere Vorwärtstasten von damals unser in manchen Punkten schon klares Wissen von heute erst ermöglichte. Sind demnach unsere Kenntnisse über die Thymusfunktion auch spärlich und unsicher fundiert, so lohnt es sich dennoch, oder eben deshalb, sie zusammenzufassen.

I. Vorbemerkungen über Morphogenese und Morphologie.

A. Genetische Vorbemerkungen.

Der Thymus geht beim Menschen wie bei den übrigen Säugetieren in erster Linie aus den beiderseitigen dritten Schlundtaschen hervor. Die an den ventralen Flächen der Schlundspalten gelegenen Epithelwucherungen nehmen durch Hypertrophie und Hyperplasie bald die Form von schmalen, anfänglich hohlen Zylindern an. Diese lösen sich schon beim 12—14 mm langen Embryo vom Schlundepithel los und kommen, teils aktiv, durch caudalwärts gerichtetes Wachstum bei gleichzeitiger Verkümmern der kranial gelegenen Teile, teils passiv, durch Lageveränderung infolge Ziehwirkung der mit ihnen durch Bindegewebe verbundenen Aorta bzw. Art. anonyma, in den Brustraum zu liegen. Die beiden Thymusanlagen vereinigen sich dann in der Mittelebene zu einem funktionell einheitlichen, morphologisch aber auch weiterhin aus zwei Lappen bestehenden Gebilde, dem Thymus.

Außer dem eigentlichen Thymus kommen auch akzessorische Thymusdrüsen vor. Sie entstehen auf zwei Weisen: die eine wird durch die Ontogenese, die andere durch die Phylogenese verständlich. Auf seiner ontogenetisch durchgemachten Wanderung können sich vom Thymus kleine Gewebspartikel lösen, zurückbleiben (meist in der Cervicalgegend) und durch nunmehr autochthone Wucherung zu mehr minder großen akzessorischen Thymusdrüsen heranwachsen. Die andere Möglichkeit ist phylogenetisch bedingt. Bei den niederen Wirbeltieren steuern außer den dritten auch die zweiten und vierten, bei gewissen Fischen und Amphibien auch die fünften Kiementaschen zur Entstehung des Thymus bei. Aber auch bei Säugetieren und beim Menschen kommt oft ein (paariges) Thymusmetamer IV. vor, welches dann in nahe örtliche Beziehungen zum Epithelkörperchen IV. oder zur Schilddrüse tritt. Auf die letztere Art glauben VERDUN, BIEDL u. a. die Entstehung der akzessorischen Thymusdrüsen erklären zu können, während JACOBY und neuerlich LUCIEN-PARISOT-RICHARD für die erstere Entstehungsart eintreten. Nach GROSCHUFF ist das in das Schilddrüsengewebe eingelagerte Thymusläppchen („innerer Thymus“) als Thymus IV., das selbständige „äußere“ Thymusläppchen als eine von dem eigentlichen Thymus (Thymus III.) losgelöste Partikel zu betrachten. Unseres Erachtens

¹ Es handelt sich hier und des weiteren immer um die Erforschung der Thymusfunktion. Die deskriptive Thymusforschung läßt besonders seit den Arbeiten von HAMMAR an wissenschaftlicher Exaktheit nichts zu wünschen übrig.

deutet die paarige, symmetrische Anlage der akzessorischen Drüsen auf die als phylogenetisch bezeichnete Entstehungsweise hin, während ein unpaariges verirrtes Thymusläppchen eher für eine akzidentelle Spaltung der Mutterdrüse spräche, also als Zeichen der „ontogenetischen“ Entstehung anzusehen wäre. Wichtiger als die Genese der akzessorischen Thymusdrüsen wäre für die Beurteilung der Thymusfunktion die Kenntnis davon, in welchem Prozentsatz diese Varietät bei unseren Versuchstieren zu gewärtigen ist (s. S. 33). Leider stehen uns hierüber keine Daten zur Verfügung, sicher ist nur, daß sie nicht zu den Seltenheiten gehört. Katzen sollen aus diesem Grunde für Ektomiezwecke nicht besonders geeignet sein.

B. Anatomische und histologische Vorbemerkungen.

1. **Der Thymus des Neugeborenen.** Der Thymus des Neugeborenen ist von einer graurötlichen Farbe und weicher Konsistenz. Die Gestalt des Thymus und ihre Veränderungen haben für uns, da sie auf die sekretorische Arbeit, mithin auf die Thymusfunktion keinen Einfluß haben, kein Interesse. Aus demselben Grunde befassen wir uns hier mit seiner Lage und seinen Beziehungen zu den Nachbarorganen nicht und werden diese nur im Zusammenhang mit dem sog. Thymustod kurz streifen müssen. Die beiden Lappen des Thymus sind von einer Bindegewebskapsel umhüllt, die immer dünner werdende Bindegewebschichten in das Innere des Organs schickt, somit eine — gegen das Zentrum zu unvollständige — Teilung des Parenchyms in kleine und kleinste Läppchen bewirkt. Ein jedes Läppchen ist von einem Netzwerk (Reticulum) durchzogen, das aus epithelialen Zellen und ihren miteinander in Verbindung tretenden Ausläufern gebildet wird. In die Maschen dieses Netzwerkes sind die sog. Thymuszellen oder Thymocyten (echte Lymphocyten) eingelagert.

KOELLICKER, STÖHR, SCHRIDDE, DUSTIN, BASTENIE, WINIWARTEK halten die Thymocyten für epitheliale, das Reticulum und die HASSALLSchen Körperchen für mesodermale Gebilde. HAMMAR, MAXIMOW, MIETENS, LÖWENTHAL treten dagegen für die epitheliale Herkunft der Reticulumzellen und der HASSALLSchen Körperchen ein. Die Thymocyten halten sie für eingewanderte Lymphocyten. JOLLY meint, daß die Thymocyten zwar Lymphocyten sind, jedoch keine eingewanderte, sondern im Thymus selbst entstandene. Für die HASSALLSchen Körperchen gibt KOSTOWIECKI aus dem Institut von SZYMONOWICZ beide Entstehungsmöglichkeiten zu, sowohl die aus den Reticulumzellen (HAMMAR, JOLLY-LIEURE, LIEURE-BONCIU) als die aus dem Endothel von kleinsten Blutgefäßen (JORDAN, HORSLEY, BASTENIE, die beiden Ersten zit. nach Letzterem). Die letztere Möglichkeit lehnen zugunsten der ersteren JUBA-MIHÁLIK auf Grund ihrer histologischen Studien am Menschen- und Schweinethymus ab. MARGOLIS beobachtete die Bildung von typischen HASSALLSchen Körperchen aus Thymozellen, die retikulären Ursprungs und der Degeneration anheimgefallen waren und folgert daraus auf die ähnliche Entstehungsart der HASSALLSchen Körperchen auch unter physiologischen Verhältnissen.

Da die Thymocyten an der Peripherie der Läppchen in überaus großer Zahl, im Zentrum dagegen nur spärlicher vorkommen, gewinnt die Peripherie im Schnitt ein viel dunkleres Aussehen als das Zentrum, was zur Unterscheidung von Rinde und Mark führt. Die verschiedene Zahl der Thymocyten wirkt dabei auch formbestimmend auf das Reticulum von Rinde und Mark: in ersterer werden

die Reticulumzellen von den Thymocyten zusammengepreßt und haben dementsprechend langgezogene, dünne Fortsätze, im Mark dagegen stehen ihrer Hypertrophie (die vielleicht unter dem Einflusse einer überreichen Innervation vor sich geht, HAMMAR) die Thymocyten nicht im Wege: die Zellen werden voluminös, ihre Ausläufer kräftig und so sind es im Mark die Reticulumzellen, die das Gesichtsfeld dominieren. Also: Rinde — viele Thymocyten, wenig Reticulum, Mark — wenig Thymocyten, viel Reticulum. Auffallend ist die große Anzahl von eosinophilen Zellen sowohl in der Rinde, wie im Mark, doch am charakteristischsten für den Thymus sind die HASSALLSchen Körperchen, die sonst nirgends im Organismus anzutreffen sind. Diese sind runde, mehr-minder kugelförmige Gebilde, die durch die Hypertrophie einer oder einiger Reticulumzellen und das zwiebelschalenartige Aneinanderliegen der umgebenden Reticulumzellen entstehen. Sie zeigen bei gleichzeitiger Degeneration der in ihrer Mitte gelegenen Zellen, durch Miteinbeziehung immer weiterer Zellen der Peripherie eine Wachstumstendenz, welche sie mitunter auf mehr als 800μ anwachsen, somit auch dem unbewaffneten Auge leicht sichtbar werden läßt. Der Thymus des Neugeborenen hat ein mittleres Gewicht von etwa 15 g, wovon auf die Rinde 9 g, auf das Mark 3 g, auf das Zwischengewebe 3 g entfallen. Das relative Thymusgewicht des Neugeborenen im Verhältnis zu seinem Gesamtgewicht beträgt $4,2\%$.

2. Die Wandlungen des Thymus im extrauterinen Leben. Altersinvolution und akzidentelle Involution. Früher einsetzend und in höherem Maße als andere Organe macht der Thymus mit den Jahren eine Veränderung seines Bestandes und seines Gewichtes durch. In bezug auf die Höhe des Thymusgewichtes bestand unter den verschiedenen Forschern lange Zeit hindurch keine Einigkeit und der Streit ist auch heute noch nicht zu einem allseits anerkannten Ruhepunkt gekommen, obwohl FRIEDLEBEN bereits 1856 die möglichen Fehlerquellen genau bezeichnet und dementsprechend auch brauchbare Data geliefert hat. Das Thymusgewicht ist nämlich eine veränderliche Größe, in weitgehendstem Maße vom Alter und Gesundheitszustand abhängig. Verzehrende Krankheiten, auch solche von nur einigen Tagen setzen das Gewicht des Thymus stark herab. Zur Gewinnung von Standardwerten dürfen demnach erstens nur aus voller Gesundheit plötzlich verstorbene Individuen herangezogen werden, zweitens sind die Werte für die einzelnen Altersklassen gesondert zu ermitteln. Durch Nichtbeachtung dieser Postulate, hauptsächlich durch wahllose Berücksichtigung der Thymusgewichte von Gesunden und Kranken wurden „Normalwerte“ ermittelt, die weit unter den tatsächlichen mittleren Thymusgewichten lagen und zu folgenschweren Trugschlüssen (wie Thymuspersistenz und Status thymico-lymphaticus) führen mußten. Ein interessantes Beispiel der Irrwege, zu welchen die zu niedrig gegriffenen Normalwerte führten, liefert die Arbeit von MORRIS, der bei zu Tode verurteilten Kriminellen durchwegs hohe, nach seiner Ansicht erhöhte Thymusgewichte feststellte und daraus den Schluß zog, daß der persistente Thymus „irgendwie verantwortlich für jene psychische Einstellung ist, die diese Leute zu Verbrechern machte“! Die Behauptung CASTALDIS, wonach Italiener, Franzosen und Russen einen leichteren Thymus haben, als Skandinavier und Deutsche, ist gleichfalls auf den Umstand zurückzuführen, daß die Durchschnittsgewichte für Italiener, Franzosen und Russen aus einem in Betreff Anamnese und Todesursache wahllos zusammengewürfelten Material ermittelt wurden. Diese Werte verglich nun CASTALDI

mit den unter peinlichsten Kautelen gewonnenen Durchschnittsgewichten von HAMMAR, für den Unterschied ist mithin nicht die Rassenzugehörigkeit, sondern

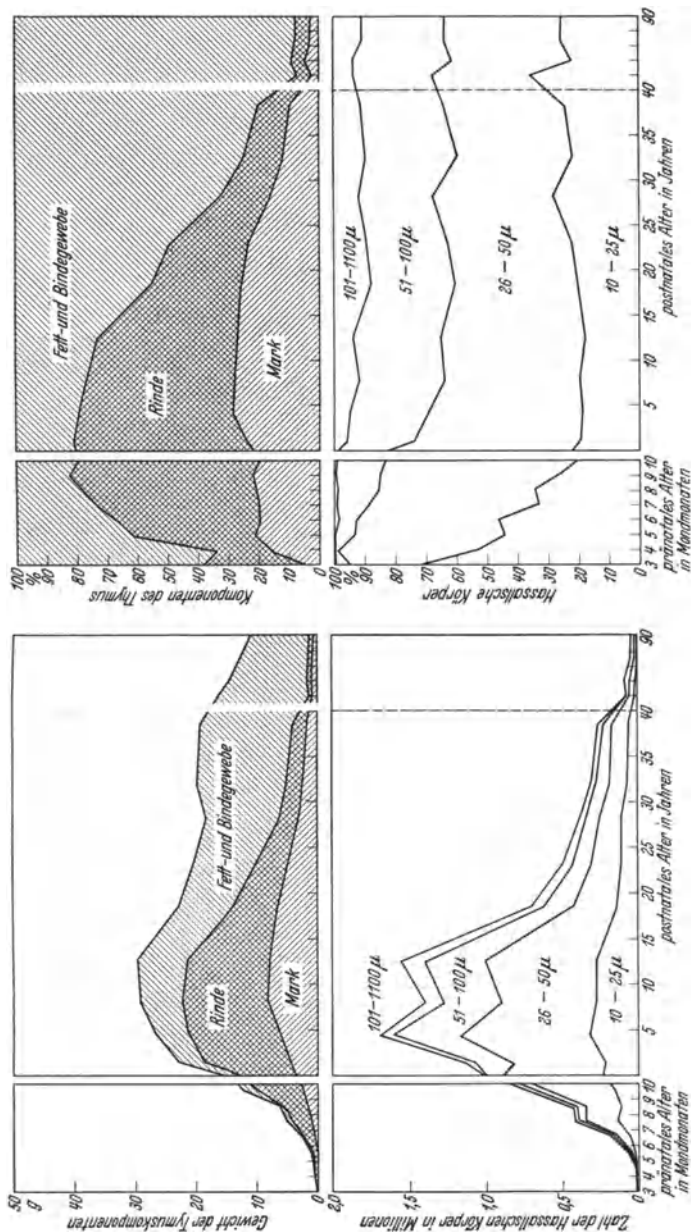


Abb. 2. Durchschnittswerte. Die Unterbrechungen an der Abszisse deuten einen Wechsel in der Zeiteinheit an. Oben: Teilnahme der einzelnen Komponenten am Thymusbestande in Prozenten. Unten: Dasselbe für die HASSALLSchen Körper verschiedener Größe. (Nach E. BOYD.)

Abb. 1. Durchschnittswerte. Die Unterbrechungen an der Abszisse deuten einen Wechsel in der Zeiteinheit an. Oben: Teilnahme der einzelnen Komponenten am Thymusbestande in absoluten Zahlen. Unten: Dasselbe für die HASSALLSchen Körper verschiedener Größe. (Nach E. BOYD.)

vielmehr der Gesundheitszustand vor dem Tode verantwortlich. Damit soll die *Möglichkeit* von Rassenunterschieden des Thymusgewichtes nicht bestritten werden. Die in Vergessenheit geratenen Prinzipien von FRIEDLEBEN kamen am Anfang unseres Jahrhunderts durch die mit der größtmöglichen Präzision und am

Tabelle 1. Der Thymuskörper und seine Hauptkomponenten — Grenz- und Durchschnittswerte, letztere in Klammern
[nach HAMMAR: Acta paediatr. (Stockh.) II (1930)].

Alter	Thymuskörper g	Parenchym g	Rinde g	Mark g	Rinden- Mark- Index	Anzahl des HASSALL- schen Körperchen im ganzen Organ	Interstit. Gewebe g
3. Fetalmonat Sitzhöhe 26—60 mm.	0,00030—0,00370 (0,00122)	0,00010—0,00190 (0,00064)	0,00017—0,00160 (0,00042)	0,00002—0,00030 (0,00005)	5,3—14,6 (8,3)	0—28 (4,2)	0,00010—0,00180 (0,00058)
4. Fetalmonat Sitzhöhe 61—115 mm	0,0100—0,1210 (0,0409)	0,0029—0,0650 (0,0204)	0,0021—0,0440 (0,0139)	0,0007—0,0210 (0,0065)	1,5—7,8 (2,1)	54—2574 (470)	0,0030—0,0560 (0,0205)
5. Fetalmonat Sitzhöhe 116—165 mm	0,067—0,720 (0,237)	0,039—0,407 (0,145)	0,022—0,287 (0,095)	0,015—0,120 (0,050)	1,2—2,7 (1,9)	1486—48020 (12405)	0,028—0,313 (0,092)
6. Fetalmonat Sitzhöhe 166—208 mm	0,445—1,877 (0,846)	0,240—1,293 (0,550)	0,107—1,010 (0,386)	0,072—0,283 (0,164)	0,7—4 (2,4)	10272—134517 (53833)	0,095—0,584 (0,287)
7. Fetalmonat Sitzhöhe 209—248 mm	1,20—3,46 (2,30)	0,85—2,83 (1,79)	0,60—2,14 (1,33)	0,25—0,69 (0,46)	2,0—3,7 (2,9)	98450—276774 (160490)	0,24—0,92 (0,51)
8. Fetalmonat Sitzhöhe 249—283 mm	3,40—6,50 (4,79)	2,34—5,19 (3,79)	1,39—4,02 (2,81)	0,63—1,27 (0,98)	1,5—3,9 (2,9)	197886—753408 (406832)	0,80—1,31 (1,00)
9. Fetalmonat Sitzhöhe 284—310 mm	4,17—10,31 (6,19)	3,00—8,91 (5,06)	2,34—6,14 (3,72)	0,66—2,77 (1,34)	2,2—4,6 (2,8)	174903—667580 (411793)	0,70—1,55 (1,13)
10. Fetalmonat Sitzhöhe 311—362 mm	4,60—20,30 (11,67)	3,46—17,03 (9,23)	2,35—13,66 (6,98)	1,11—3,51 (2,25)	2,1—4,7 (3,1)	303795—1227863 (698203)	1,14—3,61 (2,44)
Reife Neugeborene	7,29—25,50 (15,15)	5,30—20,14 (11,92)	3,84—15,78 (8,73)	1,40—5,98 (3,19)	1,8—5,4 (2,7)	443390—1616188 (1059197)	1,87—5,08 (3,02)
1.—5. Jahr	8,00—48,00 (25,68)	4,48—37,49 (19,82)	2,32—26,93 (14,48)	2,16—10,56 (5,34)	1,1—4,8 (2,7)	228928—5115889 (1490127)	2,85—10,51 (5,16)

6.—10. Jahr	13,00—48,00 (29,42)	7,99—35,71 (21,88)	4,50—22,64 (13,90)	3,49—17,21 (7,98)	1,0—3,3 (1,7)	290037—3188622 (1391618)	3,02—12,29 (6,76)
11.—15. Jahr	19,00—43,32 (29,41)	13,05—31,58 (20,97)	7,46—18,34 (13,08)	3,92—12,80 (7,89)	0,8—3,9 (1,7)	634308—3380970 (1551979)	3,90—12,56 (7,88)
16.—20. Jahr	15,90—49,70 (26,24)	6,62—27,59 (13,85)	2,73—15,54 (7,34)	3,49—12,05 (6,51)	0,5—2,1 (1,1)	120087—1661470 (704135)	5,58—20,88 (11,20)
21.—25. Jahr	9,50—51,00 (21,05)	3,64—28,23 (10,05)	1,50—13,31 (5,24)	1,81—14,92 (4,81)	0,4—2,0 (1,1)	140672—1374165 (492591)	5,09—27,49 (10,22)
26.—30. Jahr	8,30—51,51 (19,54)	2,55—9,69 (5,89)	1,20—6,20 (2,97)	1,35—4,21 (2,92)	0,5—1,8 (1,0)	99705—809793 (378516)	5,75—27,72 (12,19)
31.—35. Jahr	9,00—37,00 (20,17)	1,54—11,51 (4,86)	0,78—5,86 (2,50)	0,68—5,84 (2,36)	0,3—2,9 (1,1)	67914—908139 (305622)	6,50—32,67 (14,68)
36.—45. Jahr	5,91—36,00 (19,03)	1,57—9,38 (3,79)	0,81—5,16 (1,96)	0,63—4,22 (1,83)	0,6—2,2 (1,1)	78814—618517 (262482)	3,71—33,95 (15,07)
46.—55. Jahr	6,00—45,00 (17,32)	0,22—3,79 (1,23)	0,15—2,31 (0,68)	0,09—1,48 (0,47)	0,7—2,4 (1,4)	11400—255150 (91767)	3,11—41,17 (14,90)
56.—65. Jahr	2,07—27,00 (14,30)	0,19—4,40 (1,36)	0,11—2,00 (0,62)	0,08—2,63 (0,68)	0,5—1,4 (0,9)	4704—253464 (97325)	1,58—26,81 (12,88)
66.—90. Jahr	3,00—31,00 (14,06)	0,04—5,32 (1,02)	0,33—3,67 (0,62)	0,26—1,65 (0,34)	1,1—2,2 (2,0)	0—175392 (53573)	5,16—49,86 (11,25)

größten Material gesammelten Erfahrungen HAMMARs zu ihrem Recht. Auf eine weitere Fehlerquelle bei der Ermittlung der Normalwerte weist LÖWENTHAL hin. Auch bei aus voller Gesundheit plötzlich Verstorbenen wird es große Unterschiede des Thymusgewichtes geben. Ist die unmittelbare Todesursache eine solche, bei welcher eine Blutfülle der inneren Organe eintritt (als z. B. beim Erstickungstod, bei Erhängten usw.), so findet man auch bei sonst gleicher Vorgeschichte ein viel höheres Thymusgewicht, als beim Tod infolge Verblutung. Aber auch dann, wenn Alter, Gesundheits- und Ernährungszustand vor dem Tode, wie auch die Todesursache die gleichen sind, ist noch immer mit der sehr großen physiologischen Variabilität der Thymusgewichte zu rechnen, so daß ein Thymus, dessen Gewicht weit über dem der Altersklasse entsprechenden Durchschnitt steht, noch physiologisch sein kann (BOYD).

Als gesicherte Tatsache gilt heute, daß das Thymusgewicht bis zur Pubertät im Wachsen begriffen ist, von da an aber stetig abnimmt. (Die kurz nach der Geburt einsetzende und vorübergehende Gewichtsabnahme ist lediglich durch den Blutabgang aus der während des Geburtsaktes stark angeschoppten Drüse zu erklären. Die gleiche Erscheinung aus der gleichen Ursache ist uns von der Schilddrüse her bekannt.) Rinde, Mark und Zwischengewebe nehmen an den Gewichtsveränderungen nicht proportionell teil. Über die Verhältnisse geben uns die beiden Abbildungen und Tabelle 1

übersichtlichen Aufschluß. Ob aus dem bis zur Pubertät anhaltenden Gewichtsanstieg auf eine funktionelle Leistungssteigerung im Laufe der Kinderjahre geschlossen werden darf, ist durch den Umstand in Frage gestellt, wonach im Verhältnis zum Gesamtgewicht des Menschen das Thymusgewicht, und im Verhältnis zum Thymusgewicht das Parenchym schon von der Geburt an in stetiger Abnahme begriffen sind. Gegen eine Leistungssteigerung spricht auch HAMMARs Feststellung, wonach das Parenchym auch in seiner absoluten Menge nur bis ins Kleinkindesalter zunimmt, der weitere Gewichtsanstieg bis zur Pubertät dagegen seine Ursache nicht in einer Vermehrung des Parenchyms, sondern in einer Zunahme des interstitiellen Bindegewebes findet.

Nach der Pubertät setzt sich die stetige Zunahme des Zwischengewebes mit Einlagerung von Fett fort und da gleichzeitig der Gewichtsanstieg von einer ebenfalls stetigen Gewichtsabnahme abgelöst wird, so kommt die Vermehrung des Interstitiums auf Kosten des Parenchyms zustande. Vom Parenchym ist es die Rinde, deren Involution vorerst überwiegt. Später, nach dem 20. Lebensjahr verfällt auch das Mark, die immer spärlicher gewordene Neubildung von HASSALLschen Körperchen bleibt in den 60er Jahren aus, auch die großen HASSALLschen Körperchen verschwinden nach und nach, so daß im vorgerückten Alter Rinde und Mark überhaupt nicht zu unterscheiden sind: nur spärliche, in Fett und Bindegewebe eingebettete Parenchymreste undefinierbaren Charakters bleiben bestehen. — Zu den physiologischen Involutionstypen gehört auch die Involution des Thymus in der Schwangerschaft und — falls sie besteht — die jahreszeitliche Schwankung der Thymusgröße mit einem Frühjahrsmaximum, wie sie SCHÖNFELD auf Grund der zu diesem Zwecke nicht genug verlässlichen Röntgenuntersuchung beschrieben hat.

Der physiologischen oder Altersinvolution ist die pathologische oder *akzidentelle Involution* an die Seite zu stellen. Sie stellt sich bei allen pathologischen Prozessen ein, die am Organismus zehren, so bei Hungerzuständen jedweder Art, bei Infektionskrankheiten, aber auch bei einer langen Reihe anderer Krankheiten, falls sie eine gewisse — gar nicht lange — Zeit auf den Organismus einzuwirken Gelegenheit hatten. Die akzidentelle Involution unterscheidet sich von der physiologischen in erster Reihe durch ihr Tempo und ihren Ausgang: der Film, dessen Aufführung bei der physiologischen Involution das ganze Leben in Anspruch nimmt, rollt bei der akzidentellen Involution in einigen Tagen oder Wochen ab und während bei jenem der Tod am Ende des irreversiblen Vorganges steht, ist bei diesem ein happy ending, eine Wiederkehr zum status quo möglich. Sonst hat die akzidentelle Involution mit der physiologischen vieles gemein. Auch sie führt zu höchst bedeutenden Gewichtsverlusten des Organs und auch bei ihr setzt die Involution an der Rinde ein, und zwar hier wie dort an den Lymphocyten. Der Lymphocytenschwund (die Lc-Depression HAMMARs) kommt auf zweierlei Weisen zustande: das eine Mal durch Auswanderung aus der Rinde, das anderemal durch Zerfall in der Rinde selbst. Im ersten Fall verlassen die Lymphocyten die Rinde, wandern durch das Mark und werden durch Venen und Lymphbahnen abtransportiert, im zweiten kommt es zu einer pyknotischen Zerstörung und Auflösung der Rindenlymphocyten an Ort und Stelle. Hauptsächlich auf diese zweite Weise verschwinden die Lymphocyten aus der Thymusrinde nach Röntgenbestrahlung. Diese sog. Röntgeninvolution ist noch durch das enorm rasche Einsetzen der Involutionerschei-

nungen gekennzeichnet: ihre ersten Zeichen lassen sich in histologischen Präparaten schon 2—3 Stunden nach erfolgter Bestrahlung erkennen (RUDBERG). Der Zerfall der Lymphocyten in loco spielt aber eine (nach DUSTIN bedeutende, nach HAMMAR untergeordnete) Rolle auch bei jedem anderen pathologischen Involutionsprozeß und vielleicht sind es die Abbauprodukte dieser Lymphocyten, die in Form von Lipoiden in den Reticulumzellen der akzidentell involvierten Thymusdrüsen zu finden sind (HAMMAR, PLENK). Dafür spricht nach den interessanten Darlegungen von LÖWENTHAL u. a. der Umstand, daß die Lipoid-einlagerung nur bei der akzidentellen Involution von Jugendlichen vorkommt (nicht zu verwechseln mit der *interstitiellen* Fetteinlagerung bei der Altersinvolution!), denn „wo die Lymphocytenzahl schon normalerweise so reduziert ist (wie bei Erwachsenen¹), bleibt für einen Zerfall und die Ablagerung der Zerfallsprodukte nicht mehr viel übrig“.

Bei der akzidentellen Involution vermindert sich auch die Zahl der eosinophilen Zellen und nur die HASSALLSchen Körperchen sind es, deren Verhalten nicht eindeutig ist. Beim Hungertypus nimmt ihre Zahl wohl ab, erst langsam, dann rascher, mitunter bis zu ihrem völligen Verschwinden (Hk-Depression, HAMMAR), beim Infektionstypus aber nimmt ihre Zahl zu, es mehren sich die ganz kleinen,

Tabelle 2. (Nach HAMMAR: Klin. Wschr. 1929 II.)

<i>Inanitionstypus</i>	Hydrocephalus	Akute Tuberkulose
Chronische Tuberkulose	Rachitis	Ulceröse Endokarditis
Cancer	Bronchitis	Urämie
Amyloidosis (?) ²	Ulcus pepticum (nicht perforiert)	Feten mit großen Hämorrhagien
Pylorusstenose	Idiotie	Feten eklamptischer Mütter
Herzfehler	Cholelithiasis	
Fettherz	Lithiasis	<i>Bisweilen mit Hk-Exzitation verknüpft</i>
Nephritis		
Perniziöse Anämie	<i>Infektionstypus</i>	
Sekundäre Anämie	Influenza epidemica	Gastritis, Enteritis, Colitis
Leukämie	Diphtherie	Darminvagination
Hirntumor (?)	Poliomyelitis	Kongenitale Lues
Lues aquisita (?)	Scharlach	Bronchopneumonie
Eklampsie (?)	Tetanus	Melaena neonatorum
Drogenvergiftungen	Keuchhusten	
Unkomplizierte Unglücksfälle mit verlängertem Verlauf	Masern	<i>Infolge ungenügenden Materials unbestimmt</i>
Postnatal überlebende Feten	Abdominaltyphus (?)	
Feten von Müttern mit Hk-exzitatorischer Krankheit	Peritonitis	Appendicitis
<i>Alleinige Hk-Depression</i>	Septikämie	Thrombophlebitis
„Mors thymica“	Pyämie	Osteomyelitis
„Lymphatismus“	Meningitis	Eingeklemmter Bruch
	Croupöse Pneumonie	Verruköse Endokarditis
	Erysipelas (?)	Perikardiale Synechie
<i>Wenig wirksam, fast indifferent</i>	Kindercholera	Diabetes mellitus
Angina tonsillaris	Ileus	Encephalitis
Arteriosklerosis	Ikterus (?)	Psychosen
	Vergiftung durch Schlangenbiß	

¹ Anmerkung des Verfassers.

² Die Fragezeichen besagen, daß zufolge der Beschaffenheit des Materials unbedingte Schlüsse nicht möglich waren.

also jungen Formen, und zwar nicht nur im Verhältnis zum abnehmenden Parenchym, sondern auch absolut (Hk-Exzitation, HAMMAR). Die verschiedenen Typen und die zugehörigen Krankheiten sind in Tabelle 2 aufgezählt. Die Bestimmung der absoluten Hk-Zahl ist u. a. auch deshalb von Bedeutung, weil das histologische Bild beim Inanitionstypus die tatsächlichen Verhältnisse verschleiert, indem das Tempo der Hk-Abnahme im Vergleich zu jenem der Parenchymabnahme anfangs verzögert ist und so in dieser Periode der Involution supranormale Hk-Werte (für manche ein Zeichen der Hyperfunktion) vortäuschen kann. Auch hier zeigt sich also die große Bedeutung der HAMMARSCHEN Zählmethode, der „numerischen Analyse“, für die Thymusforschung. Leider können wir die Methodik selbst aus Raummangel nicht mitteilen, ihre Ergebnisse jedoch werden wir in unseren Ausführungen auch weiterhin voll berücksichtigen.

II. Die Funktion, wie sie sich in der Morphogenese und in der Morphologie spiegelt.

Vorbemerkungen.

Wie bereits eingangs angedeutet wurde, läßt die noch vielfach unbekanntere Rolle des Thymus im Dienste des Organismus auch noch darüber Zweifel aufkommen, ob dem Thymus überhaupt eine innersekretorische Tätigkeit zugesprochen werden darf. Es soll nun untersucht werden, welche Aufschlüsse die im vorigen Abschnitt behandelte Genese und Morphologie diesbezüglich geben können. Wie in allen anderen Fragen die den Thymus betreffen, sind auch in dieser Frage die Forscher nicht einig und dies obwohl die Debatte in diesem Falle von Tatsachen auszugehen hat, die von deskriptiven Wissenschaften geliefert werden.

WIESEL steht auf dem apodiktischen, oder sagen wir lieber rein gefühlsmäßigen Standpunkt, wonach der Thymus „eine innersekretorische Drüse ist. Darüber kann kein Zweifel bestehen.“ Ähnlich drückt sich auch SCHMINCKE aus. Seinem Bau (und seiner allerdings noch wenig bekannten Funktion) nach hält auch SCHRIDDE den Thymus für eine Drüse mit innerer Sekretion. Etwas vorsichtiger drückte sich schon BIEDL aus: „genetisch und morphologisch ist die Thymus wohl ¹ als eine Drüse mit innerer Sekretion zu betrachten.“ LÖWENTHAL gibt gleichfalls zu, die Genese lasse vermuten, daß der Thymus „auch im späteren Leben eine Drüse mit innerer Sekretion darstellt,“ findet aber in der Histologie der fertigen Drüse nichts, was uns „zwingend überzeugen könnte, daß die Thymus wirklich zu den endokrinen Drüsen im eigentlichen Sinne gehört,“ im Gegenteil deutet sie „eher auf eine Zugehörigkeit zu dem großen System intermediärer Stoffwechselorgane, wie Milz und Lymphknoten hin.“ Für A. KOHN ist es zweifelhaft, ob der Thymus zu den Drüsen mit innerer Sekretion gehört und auch der Bau des Thymus spricht nicht für eine endokrine Funktion. Er reiht ihn aber andernorts, gemeinsam mit Schilddrüse und Nebenschilddrüsen in die Gruppe der „selbständigen inkretorischen Organe“ ein. Auch LAQUER scheut sich, den Thymus in die Gruppe der „klassischen Hormone“ einzureihen. Nach LUCIEN-PARISOT-RICHARD stellt der Entwicklungsgang den Thymus den endokrinen Drüsen an die Seite, während seine histologische Struktur eher an ein lymphatisches Organ denken läßt. Mit dieser letzteren Möglichkeit

¹ Im Original nicht in Schrägdruck.

rechnen übrigens nicht nur jene Autoren, die eine endokrine Funktion strikt ablehnen (wie z. B. STOELTZNER) oder wenigstens nicht für bewiesen halten; auch solche, die energisch für den hormonellen Charakter der Thymusfunktion eintreten, betonen die vielen Berührungspunkte, die zwischen Thymus einerseits, Lymphdrüsen, Milz und reticulo-endotheliales System andererseits, bestehen.

Wir sind der Meinung, daß die Genese und besonders die Morphologie nicht ohne Einfluß auf die Funktion sein können. Falls aber Genese und Morphologie eines Organes überhaupt etwas in Sachen der Funktion zu sagen haben, so sprechen sie unseres Erachtens im Falle des Thymus eine beredete Sprache zugunsten sowohl der endokrinen, wie der lymphoiden Funktion.

A. Morphogenese und Funktion.

Die Kiemenregion des jungen Embryos ist der Entstehungsort wichtiger innersekretorischer Organe. An ihrem vordersten Teil entwickelt sich die Schilddrüse. Aus den III. und IV. Kiementaschen gehen die Nebenschilddrüsen hervor. Ganz wie die Nebenschilddrüsen wird auch der Thymus paarig an den dritten (und oft auch an den vierten) Kiementaschen angelegt, mit dem Unterschiede nur, daß während jene aus den dorsokranialen, diese aus den ventralen Epithelverdickungen herkommen. Die nahe Verwandtschaft wird noch auffälliger, wenn man neben der Ontogenese auch die Phylogenese berücksichtigt: bei den niederen Wirbeltieren geht der Thymus nicht aus dem ventralen, sondern aus dem dorsokranialen Abschnitt der Kiementasche hervor, also *genau aus jenem Teil*, aus welchem bei höheren Wirbeltieren die sicher hormonspendenden Nebenschilddrüsen ihren Ursprung nehmen. Es steht uns fern auf Grund der räumlichen Verwandtschaft eine bis in die Einzelheiten gehende Analogie der Partialleistungen dieser Drüsen anzunehmen; nicht das *Wie* und das *Wieviel* soll gleich sein, nur eine endokrine Funktion schlechthin soll durch die Genese wahrscheinlich gemacht werden. Ob sie in der Tat besteht, müßte noch durch Beweise der morphologischen und vor allem der funktionellen Betrachtung erhärtet werden können.

Aber auch für einen Zusammenhang mit dem Lymphapparat gibt die Genese einen Anhaltspunkt: auf derselben Stelle der 2. Schlundtasche, wo an der 3. der Thymus entsteht, hat die Tonsille ihren Ursprung. Daß die Analogie nicht nur eine räumliche ist, sondern in mehr als einer Hinsicht auch baulich besteht, wird noch zu erörtern sein (s. S. 28f.).

B. Morphologie und Funktion.

1. Anatomie (Gewichtsverhältnisse) und Funktion. Wie bei anderen Drüsen wird auch beim Thymus aus den anatomischen, in erster Reihe aus den Gewichtsverhältnissen auf das *Wieviel*, aus den strukturellen, histologischen Verhältnissen auf das *Wie* der Funktion geschlossen werden können.

Gewichtsverhältnisse geben natürlich kein getreues Bild der Funktion. Es gibt gewaltige Strumen mit weitgehend verminderter Schilddrüsenfunktion und schwer Basedowkranke mit subnormalem Schilddrüsengewicht. Wenn man aber nicht Einzelfälle, sondern ein großes Material seinen Betrachtungen zugrunde legt, so läßt sich doch die im großen und ganzen gültige Regel aufstellen, daß ein Mehr an Gewicht auch ein Mehr an Funktion bedeutet. Die

Einschränkungen, die gegen diese Regel geltend gemacht werden können, vermindern sich in hohem Maße, wenn es möglich ist, das Nettogewicht des Parenchyms (also Bruttogewicht der Drüse minus Gewicht des Interstitiums) zum Vergleich heranzuziehen. Dies ist beim Thymus dank der HAMMARSCHEN Meßmethode wohl möglich.

Wenn man nur das relative, auf das Körpergewicht bezogene Gewicht des Thymus in Betracht zieht, so sprechen die Untersuchungen von HAMMAR dafür, daß man das ganze Leben hindurch mit einem funktionierenden Thymus zu rechnen hat, allerdings mit einer Funktion, die mit zunehmendem Alter beträchtlich abnimmt. Berücksichtigt man auch die absoluten Thymusgewichte mit ihrem Pubertätsmaximum so ergibt sich, daß der wichtigste Abschnitt der Thymusfunktion in das Kindesalter fällt und mit der Pubertät seinen Abschluß findet. Dies ist bereits eine Andeutung für den kontradiktorischen Zusammenhang der Thymusfunktion mit dem sexuellen Reifevorgang und somit für ihre innersekretorischen Beziehungen. HAMMETT vertritt einen anderen Standpunkt. Nach seinen an Ratten gemachten sehr präzisen Beobachtungen tritt zwar in der Pubertät ein Rückgang des Thymusgewichtes ein, der aber „mehr auf einer allgemeinen psychologischen Störung, die den Eintritt der Geschlechtsreife begleitet, beruht, als auf irgendeinem spezifischen innersekretorischen Reiz der Thymus- und Geschlechtsdrüsen“, und unter optimalen Bedingungen einem weiteren Gewichtswachstum Platz macht.

Aus der starken und raschen Gewichtsabnahme bei der akzidentellen Involution glaubte man auf die Unwichtigkeit der Thymusfunktion schließen zu dürfen, da die Organe bekanntlich an der Abnahme des Körpergewichtes in einer Reihenfolge beteiligt sind, die in umgekehrtem Verhältnis zu ihrer Bedeutung für die Lebensvorgänge steht (z. B. Fettgewebe-Gehirn). Allerdings sollte vorerst experimentell sichergestellt werden, ob die Abnahme des Thymusgewichtes (und seiner Funktion) nur Begleiterscheinung des sonstigen Körperverfalles und nicht etwa sein „Schrittmacher“ ist. Die Röntgeninvolution, bei welcher der besonders raschen Gewichtsabnahme des Thymus *nicht* eine solche der sonstigen Organe und Gewebe des Körpers folgt, spricht allerdings für die erstere Annahme. Auch der Schwangerschaftsinvolution folgt kein Körperverfall. Aber sowohl bei dieser, wie noch vielmehr bei jener tritt rasch eine Regeneration des Thymusgewebes ein, so daß möglicherweise der recht kurze Bestand der Involutionserscheinungen für das Ausbleiben des sonstigen Körperverfalles verantwortlich ist.

2. Histologie und Funktion. Das histologische Bild des Thymus und seine Wandlungen im Laufe der Zeit verraten nur wenig über die Funktion. Gewisse Anhaltspunkte sind sowohl für eine endokrine, als für eine lymphdrüsenähnliche Funktion vorhanden. Als Träger der ersteren käme als epitheliales Element das Reticulum und die HASSALLSchen Körperchen, also hauptsächlich das Mark, als Träger der letzteren in erster Reihe die Rinde in Betracht. Das histologische Bild der Rinde zeigt in der Tat viel Ähnlichkeit mit jenem von Lymphdrüsen, Tonsillen und Milz, während das Mark in seiner Struktur mit den endokrinen Drüsen wenig gemein zu haben scheint.

Die Ähnlichkeit von Rinde und Lymphapparat — man wäre geneigt in mehr als einer Hinsicht von einer Gleichheit zu sprechen — erstreckt sich nicht nur auf das mikroskopische Bild, sondern auch auf das Verhalten gegenüber den Röntgenstrahlen (RUDBERG), Teerinjektionen (BABES), Trypaflavininjektionen

(DUSTIN-ZYLBERSZAC) und auf gewisse serologische Reaktionen (RITCHIE, FELLAENDER), und nur bei einigen Krankheiten (Drüsentuberkulose, Lymphogranulomatose, Leukämie) zeigt die Thymusrinde ein von dem der Lymphdrüsen abweichendes Verhalten (LÖWENTHAL u. a.). Es sei nochmals betont, daß dies nur für die Thymocyten zutrifft, das Thymusepithel, welches doch als das eigentliche Thymusgewebe anzusehen ist, hat mit den Lymphdrüsen nichts gemein. Es wurde zwar behauptet, daß die HASSALLSchen Körperchen den Keimzentren der Lymphdrüsen gleichzusetzen sind, und selbst LÖWENTHAL ist geneigt, mit HELLMAN die Keimzentren (Sekundärfollikel) „nicht als Lymphocytenbildungsorte, sondern Stätte lebhaftesten intermediären Stoffwechsels“ anzusehen und so zur Nivellierung der zwischen den Keimzentren und den HASSALLSchen Körperchen bestehenden und auch von ihm selbst anerkannten Gegensätze beizutragen. Demgegenüber besteht nach HAMMAR zwischen Lymphdrüsen und Thymus nur in bezug auf ihren Lymphocytenreichtum eine Ähnlichkeit, die epithelialen Elemente spielen bei den Lymphdrüsen nicht jene aktive Rolle, wie das Reticulum und seine Derivate beim Thymus. Für eine innersekretorische Funktion kämen also Reticulumzellen und HASSALLSche Körperchen in Betracht. Diese sind gegenüber Schädigungen jeder Art, die zur Involution führen, viel resistenter, als die Thymocyten und auch die Regeneration setzt an ihnen und durch sie ein. Zeichen einer innersekretorischen Tätigkeit sind jedoch in den Reticulumzellen nicht wahrzunehmen. Das Gleiche gilt entgegen den Beobachtungen von VER ECKE von den HASSALLSchen Körperchen. Immerhin kann man bei diesen ein progressives und ein regressives Stadium der Entwicklung unterscheiden (HAMMAR), je nachdem die Körperchen noch im Wachstum begriffen oder bereits einer Atrophie anheimgefallen sind. Da aber bereits im progressiven Stadium Degenerationszeichen bemerkbar werden können, so kann auch die Unterscheidung dieser beiden Typen von HASSALLSchen Körperchen Schwierigkeiten bereiten. Die verschiedenen Entwicklungsstadien der HASSALLSchen Körperchen und besonders der Umstand, daß sie Gebilde sind, die sonst nirgends im Organismus anzutreffen sind, sprechen dafür, daß die spezifische Thymusfunktion an sie geknüpft ist. Das Argument, das LUCIEN-PARISOT gegen die endokrine Leistung der HASSALLSchen Körperchen ins Treffen führen, daß nämlich ihre Zahl bei Involutionsprozessen anwächst, obwohl diese gewiß nicht als eine Periode der Leistungssteigerung gelten kann, ist durch die Arbeiten von HAMMAR entkräftet worden. HAMMAR konnte mit Hilfe der numerischen Analyse feststellen, daß die absolute Zahl der HASSALLSchen Körperchen bei allen Involutionsformen — mit Ausnahme jener vom Infektionstypus — von allem Anfang an in Abnahme begriffen ist und eine Zunahme nur scheinbar, im Verhältnis zu dem noch schneller schwindenden Parenchym, besteht. Mithin sind die degenerativen Veränderungen des Parenchyms nicht von einer Neubildung der HASSALLSchen Körperchen begleitet, somit besteht auch kein Grund die Neubildung der HASSALLSchen Körperchen als eine degenerative Teilerscheinung bei Involutionsprozessen aufzufassen. Daß der Beginn von toxisch-infektiösen Prozessen mit einer vorübergehenden Hk-Exzitation verbunden ist, ist als eine initiale Reizphase aufzufassen, als solche durchaus verständlich und keinesfalls zur Unterstützung der Auffassung von LUCIEN-PARISOT geeignet. Ob aber die Funktion eine sekretorische ist, erhellt, wie gesagt, aus dem histologischen Bild keineswegs, ebensogut könnte es sich um eine Neutralisierung toxischer Stoffe handeln (BIEDL). Für die letztere

Annahme wäre eben die Beobachtung HAMMARs anzuführen, wonach bei toxisch-infektiösen Prozessen trotz einsetzender Involution eine Neubildung von HASSALLschen Körperchen (Hk-Exzitation) eintritt, während für den Hunger-Involutionstyp gerade das Gegenteil (Hk-Depression) zutrifft (s. S. 25).

Wenn man die Wandlungen des histologischen Bildes im Laufe der Zeit ins Auge faßt, so zeigt sich, daß die Zunahme des Thymusgewichtes bis zur Pubertät der Zunahme des Markes zu verdanken ist, also der Hauptsache nach dem Epithel, während die Rinde schon früher (nach dem 10. Lebensjahre) an Ausdehnung und Gewicht verliert. Die spezifische Thymusfunktion nimmt also im Kindesalter zu und erst nach Eintritt der Pubertät ab.

III. Die Physiologie und Pathologie der Thymusfunktion.

A. Die Untersuchungsmethoden und ihre Fehlerquellen.

Wie ersichtlich, kann weder die genetische, noch die morphologische Betrachtung Wesentliches zur Entscheidung der Frage bringen, ob der Thymus eine endokrine Drüse ist oder nicht. So bleibt es der pathophysiologischen Betrachtung vorbehalten, das letzte Wort in dieser Frage zu sprechen. Wir schreiten also zur Untersuchung der physiologischen und pathologischen Thymusfunktion, besprechen aber vorher die Bedingungen und Grenzen einer solchen.

Bei der Untersuchung der Thymusfunktion gesellen sich zu den Schwierigkeiten allgemeiner Natur, die einem solchen Vorhaben bei allen Inkretedrüsen in gleicher Weise im Wege stehen (s. Band 46 der Ergebnisse, LENART) noch solche, die geknüpft sind an die Eigenheiten des Thymus im besonderen. Diese Schwierigkeiten konnten in der Einleitung dieser Arbeit nur angedeutet werden, hier wollen wir ihnen etwas näher treten.

1. Die klinische Beobachtung. Für die Erkenntnis der Thymusfunktion unter physiologischen und pathologischen Umständen stehen uns die beiden Wege der klinischen Beobachtung und des Experiments offen. Zur klinischen Beobachtung in ihrer reinen Form, worunter wir die Beobachtung der Folgen krankhafter Veränderungen des Thymus verstehen (es kommen hauptsächlich Tumoren mit einem Über- oder Unternormalen an funktionstüchtigem Gewebe in Betracht), hat man beim Menschen nur selten Gelegenheit. Die Beobachtung von Folgen der Extraktzufuhr, wie sie bei vielen Krankheiten als therapeutischer Versuch vorgenommen wurde und wird, führt schon hinüber zur experimentellen Thymusforschung.

2. Das Experiment. Hypothymisation und Hyperthymisation. Das Experiment kann wiederum zwei Wege nehmen. Entweder man trachtet den Thymus aus der Funktion gänzlich oder teilweise auszuschalten (Hypothymisation) oder man versucht seine Funktion über das physiologische Maß zu heben (Hyperthymisation) und beobachtet in beiden Fällen die Folgen dieses Vorganges.

Zur Erreichung dieses Zieles stehen dem Experiment drei Methoden zur Verfügung: erstens die röntgenologische (radiologische), zweitens die pharmakologische (perorale oder parenterale Zufuhr thymotoxischen Serums oder sonstiger thymolytischer Stoffe bzw. von Thymusgewebe oder seiner Extrakte) und drittens die chirurgische (Thymektomie bzw. Thymusimplantation). Die erste Methode halten wir sowohl zur Hyper- als auch zur Hypothymisation für ungeeignet. Die beiden letzteren Methoden sind von ungleichem Wert, je nachdem man eine

Hyperthymisation oder eine Ausschaltung der Funktion herbeizuführen wünscht. Zur ersteren eignet sich die pharmakologische, zur letzteren die chirurgische besser.

a) Hypothymisation mit Hilfe der Röntgenstrahlen. Das röntgenologische Verfahren kann nur zur Unterdrückung der Thymusfunktion verwendet werden, denn schon ganz kleine, als Reizdosis gedachte Bestrahlungen führen zur Involution. Die Rattenversuche von LENZ zeugen dafür. Besonders empfindlich waren die Tiere, bei denen die Altersinvolution bereits vor der Bestrahlung eingesetzt hatte. Da genügte schon $\frac{1}{40}$ der Erythemdosis zur Beschleunigung und Komplettierung der Involution. Aber auch zur Hypothymisation eignet sich diese Methode nicht recht. Ihr haftet der Fehler an, daß die Ausschaltung der Funktion keine vollständige und dabei eine nur vorübergehende ist, da die Röntgeninvolution eine rege Regenerationstendenz aufweist (RUDBERG). LENZ konnte zeigen, daß bei Kaninchen eine einzige große Röntgendosis zwar eine Involution mit vollständigem Fehlen der Mitosen herbeiführt, die mitotischen Zellen aber bereits nach 11—12 Tagen wieder erscheinen und die Regeneration nach 3 Wochen eine vollständige ist.

b) Hypothymisation und Hyperthymisation auf toxico-pharmakologischem Wege. Thymotoxische Stoffe und Thymusstoffe. FIORE-FRANCHETTI gingen von der Annahme aus, daß das Blut junger Tiere Thymusstoffe mit sich führt, die aus dem noch funktionierenden Thymus stammen, das Blut alter Tiere dagegen antithymische Stoffe enthalten muß, die für die Altersinvolution verantwortlich sind. Dementsprechend versuchten sie die Hypothymisation durch das Serum alter Tiere, die Hyperthymisation durch das Serum junger Tiere herbeizuführen. Diese Methode führt nicht zum Ziel. Auch das thymotoxische Serum, wie es WEYMEERSCH, LUCIEN-PARISOT, SHIMIZU verwendeten, wie auch andere, pharmakologische Methoden der Ausschaltung (Trypaflavininjektionen, Teerinjektionen usw.) sind für Versuchszwecke nur wenig brauchbar. Einerseits läßt sich der Grad der Thymusausschaltung laut dem über die Morphologie Gesagten auch am Sektionstisch schwer oder überhaupt nicht feststellen, andererseits kann gar nicht auseinandergelassen werden, welche von den zur Beobachtung kommenden pathologischen Erscheinungen dem Thymusschwund und welche der anderweitigen unmittelbaren toxischen Wirkung des injizierten Stoffes zur Last zu legen sind. Das gleiche gilt zwar auch von der Hyperthymisation durch Thymusextrakte, die Verhältnisse liegen aber hier insoferne günstiger, als zur Kontrolle der Spezifität der Wirkung mehr Möglichkeit besteht — nur bedienen sich leider die meisten Forscher dieser Möglichkeiten nicht. Aufhebung der Ektomiewirkung durch die Extrakte, Wirkungslosigkeit der auf verschiedenen Wegen chemisch inaktivierter Extrakte sprechen für Spezifität. Dennoch kann gegen die meisten Versuche mit Thymusextrakten der Einwand erhoben werden, daß ihre Wirkungen nicht dem spezifischen Thymusstoffe, sondern unspezifischen Nebenprodukten (Nukleinstoffe usw.) zuzuschreiben sind. — Die Einverleibung erfolgt parenteral in Form von Organextraktinjektionen oder durch perorale Gaben des Organs selbst, in welchem letzterem Falle auch noch damit gerechnet werden muß, daß die Wirksamkeit der spezifischen Stoffe durch den Verdauungsprozeß verloren geht.

Zur Injektion gelangten meist die wässrigen Extrakte des fein zerkleinerten Thymus, auch alkoholische Extrakte wurden angewendet. Wir wiedergeben hier nur die Methoden, mit welchen ASHER und Mitarbeiter, ferner NITSCHKE

zu ihren Thymusextrakten kamen, wie auch deren chemische Eigenschaften, so wie sie von den Autoren selbst geschildert wurden.

Thymocrescin nach ASHER: Frische Thymusdrüsen wurden „mit Aceton und Äther erschöpfend extrahiert, der Wasserextrakt des Rückstandes durch Kochen und Filtrieren durch Kerzen völlig enteiweißt, erneut die wässrige Lösung mit 90% Alkohol gefällt, der Niederschlag zur Auslösung des wirksamen Stoffes mit 70% Alkohol extrahiert; nach Verjagen des Alkohols bei niedriger Temperatur der getrocknete Rückstand mit Wasser aufgenommen und erneut mit Ammoniumsulfat bis fast zur Sättigung gefüllt. Der Niederschlag stellt das weitgehend gereinigte Präparat Thymocrescin dar. Es ist völlig eiweiß- und lipoidfrei und zeigt eine Anzahl von Peptidreaktionen, so vor allem die Biuretreaktion. Wie einige andere Hormone wäre vorläufig das Thymocrescin den Peptiden einzureihen. Ein Milligramm dieses Präparates täglich intramuskulär Ratten injiziert, genügt um seine Wirkungen zu erzeugen“.

Ca- und P-Substanz nach NITSCHKE: „Frische Kalbsthymus wird sorgfältig rein präpariert und in der Fleischmaschine zerkleinert. Dem abgewogenen Fleischbrei wird die gleiche Menge 10%iger Essigsäure zugesetzt. Nach gutem Verrühren erfolgt Erwärmung im kochenden Wasserbad auf 70° mit nachfolgender Abkühlung. Die kühle, stark saure Flüssigkeit wird durch vorsichtigen Zusatz konzentrierter Natronlauge (40—50%) unter Vermeidung stärkerer Erwärmung alkalisiert bis zu einem p_H von 8—9, dann wieder mit konzentrierter Salzsäure gesäuert bis nahe an den isoelektrischen Punkt der Eiweißkörper. Nach nochmaligem sorgfältigem Kühlen erfolgt Zusatz der gleichen Menge 96% Alkohols und gutes Vermischen. Nach 2 oder mehr Stunden wird vom Niederschlag abfiltriert und die erhaltene klare Lösung auf etwa $\frac{1}{5}$ ihres Volumens eingekocht, wobei sich die Lösung stark trübt; dann wird nochmals gekühlt. Der so erhaltene Extrakt enthält neben Salzen (NaCl und Na-Acetat) und anderen Verunreinigungen (u. a. Eiweiß) die wirksamen Substanzen. — Es ist gelungen durch weitere Reinigung eiweißfreie, sehr salzarme, wirksame Extrakte zu erhalten. Das *calciumsenkende* Prinzip ist wasserlöslich, säure- und alkalibeständig (innerhalb der oben angegebenen Grenzen) und kochbeständig. Bei der Dialyse durch Collodiumhüllen gegen destilliertes Wasser verliert es zwar an Wirksamkeit, scheint aber nicht zu dialysieren. In Lipoidlösungsmitteln (Äther und Aceton) ist es unlöslich. Es dürfte sich um einen relativ einfach gebauten, eiweißähnlichen Körper handeln. Das *phosphorsenkende* Prinzip ist säure-, alkali- und kochbeständig, ist aber in rein wässrigen Lösungen unlöslich. Aus dem oben geschilderten eingekochten alkoholischen Extrakt läßt sich es durch mehrfache gründliche Ausschüttelung mit Äther entfernen. Die calciumsenkende Wirkung wird durch die Ätherbehandlung des Extraktes nicht beeinträchtigt. Chemisch ist demnach die Substanz mit Wahrscheinlichkeit den Fetten, vermutlich den Lipoiden zuzurechnen (falls es sich nicht um eine feste Koppelung zwischen Eiweiß und Fettkörpern handelt).“

c) Hypothymisation und Hyperthymisation auf chirurgischem Wege. Thymektomie und Thymusimplantation. Die chirurgische Methode zur Ausschaltung der Thymusfunktion ist die Thymektomie. Sie ist natürlich von allen Ausschaltungsmethoden die verlässlichste. Daß gewisse Kautelen wie bei allen Tierversuchen auch hier strengstens einzuhalten sind (und leider nicht immer eingehalten werden) versteht sich von selbst. Man

bediene sich stets junger Versuchstiere, bei denen am ehesten mit auffallenden Ausfallerscheinungen nach Thymektomie gerechnet werden darf. Die Operationstechnik soll möglichst schonend sein, man achte auf optimale Bedingungen in Hinsicht auf Verpflegung und Unterkunft, nehme Kontrolltiere von demselben Wurf oder doch wenigstens von demselben Stamm (HAMMETT). Man stelle neben gesunden Kontrolltieren womöglich auch solche ein, bei denen der operative Eingriff wie bei den Versuchstieren durchgeführt wurde und nur die Herausschälung des Thymus unterblieb — besonders dann, wenn der Verdacht gerechtfertigt ist, daß die sich einstellenden pathologischen Veränderungen nicht so sehr dem Fehlen des spezifischen Thymusstoffes als vielmehr dem Operationstrauma als solchem zuzuschreiben sind. — Als Versuchstiere kommen hauptsächlich Frösche und ihre Larven, Tauben, Meerschweinchen, Mäuse, Ratten, Kaninchen und Hunde in Betracht. Je niedriger die Tiergattung, desto größere Ausfälle bedingt die Thymektomie, die Verwertbarkeit der Ergebnisse für die menschliche Physiologie und Pathologie wird aber in demselben Maße geringer. Fällt die Ektomie infolge der anatomischen Verhältnisse (akzessorische Thymusdrüsen), infolge der großen technischen Schwierigkeiten, oft auch infolge mangelhafter Operationstechnik unvollständig aus (bei Hühnern kommen nach MORGAN-GRIERSON auf 20 Operationen nur 4 vollständige Ektomien), so ist dieser Umstand für die Beurteilung der Untersuchungsergebnisse beim Thymus nicht von so großem Nachteil, wie z. B. bei der Schilddrüsen- oder Nebenschilddrüsenforschung. Hier kommt es nämlich zu keiner kompensatorischen Hypertrophie der zurückgebliebenen Teile (MORRIS HOSKINS), die die angestrebte Ausschaltung vereiteln würde, im Gegenteil ist noch mit einer akzidentellen Involution der Reste zu rechnen (VER EECKE, HAMMAR). Demgegenüber sollen akzessorische Thymusdrüsen, wenn sie groß genug sind, die Ergebnisse stark beeinflussen. Bei Meerschweinchen kommen sie nach PARK fast regelmäßig (in etwa 80%) vor. Nach KLOSE ist auch mit einer funktionellen Hypertrophie der akzessorischen Drüsen zu rechnen. Aus diesem Grunde ist die nachträgliche Verifizierung der Vollständigkeit der Thymusentfernung am Sektionstisch unerlässlich und sollte in keinem Falle versäumt werden.

Die Hyperthymisation auf chirurgischem Wege strebt die Implantation von Thymusgewebe an. Den früheren Versagern und Teilerfolgen (Implantation in das subcutane Gewebe der Bauchdecken, in die Milz, intraperitoneal usw.) stehen jetzt Berichte über gute Erfolge gegenüber. Die Methode der Wahl wäre nach BIRK die Implantation in gut durchblutete Muskeln (Oberschenkelmuskulatur, DEMEL). Zur Verpflanzung eignet sich der Thymus von jungen, gesunden Tieren derselben Gattung am besten, bei denen weder durch eine bestehende akzidentelle, noch durch die Altersinvolution eine herabgesetzte Funktionsfähigkeit des Implantats zu befürchten ist. Am Ende des Versuches ist das Hinschlachten der Tiere und Untersuchung des eingepflanzten Thymusgewebes zur Kontrolle seines Schicksals unerlässlich.

Wir befaßten uns etwas ausführlicher mit den Prüfungsmethoden der physiologischen und pathologischen Funktion, um die hohen Anforderungen, die sie an die Untersucher stellen, zu demonstrieren. Die meisten älteren, aber auch viele der neueren Arbeiten entsprechen diesen Anforderungen nur zum Teil — oft auch überhaupt nicht. Es ist nicht möglich, im Rahmen dieser Arbeit bei jedem einzelnen der angeführten Autoren darauf einzugehen, inwieweit sie

gegen die oben skizzierten Regeln einer wissenschaftlich exakten Thymusforschung verstoßen haben. Durch diesen allgemeinen Hinweis glauben wir uns dieser Aufgabe entheben zu dürfen, lenken aber die Aufmerksamkeit wiederholt auf die Schwierigkeiten der Untersuchung und auf die bedingte Wertigkeit ihrer Ergebnisse hin.

B. Die Thymusfunktion beim Fetus.

Das bei dem 30—40 mm langen Embryo noch rein epitheliale Organ zeigt infolge Erscheinens von Lymphocyten mit 50 mm deutlich eine Sonderung in Rinde und Mark. Ob mit einer Funktion zu dieser Zeit schon oder im fetalen Leben überhaupt zu rechnen ist, ist noch nicht ausgemacht. Auf Grund seiner Versuche, in welchen Thymusextrakte, von Frühgeborenen und Neugeborenen gewonnen, Wehen und Frühgeburt bei schwangeren Säugetieren auslösten, nimmt DANEFF an, daß die Sekretionsarbeit des Thymus bereits beim Fetus einsetzt und den Geburtsbeginn auszulösen hilft. THOMAS vertritt den Standpunkt, daß dem Thymus intrauterin keine Funktion zukommt, weil die innersekretorischen Drüsen des Fetus in der Entstehungszeit derselben unter physiologischen Verhältnissen noch nicht funktionieren. Aus diesem Grunde ist die Ursache einer kongenitalen Thymusvergrößerung nach THOMAS nicht in innersekretorischen Störungen zu suchen, sondern beruht auf einer ungleichmäßigen Verteilung des Bildungsmaterials. Während aber für das spätere Leben die Lebenswichtigkeit des Thymus verneint werden kann, spricht der Umstand, daß das Fehlen des Organs bei lebensfähig Geborenen noch nie einwandfrei konstatiert werden konnte (THOMAS) für die Lebensnotwendigkeit desselben für die intrauterine Periode und somit mittelbar für eine Funktionsleistung auch zu dieser Zeit. Für eine bestehende Funktion wäre noch anzuführen, daß der Thymus der Frucht auf innersekretorische Einflüsse, die ihm im Wege des eigenen oder des mütterlichen Organismus zukommen, ebenso prompt und in gleichem Sinne reagiert, wie dies im extrauterinen Leben der Fall ist. KRAUS berichtet über einen Fall von Thyreoaplasie bei einem Neugeborenen, die zu einer hochgradigen Hypoplasie und scheinbar auch zu Involutionerscheinungen des Thymus führte, die auf Wechselbeziehungen zwischen der Schilddrüse und dem Thymus, mithin auf eine Funktion des Thymus schon zur Fetalzeit hinweisen. Macht man trächtige Tiere hyperthyreotisch (R. G. HOSKINS) oder entfernt man ihnen die Nebennieren (SEITZ), in beiden Fällen kommt es zu einer Thymushyperplasie der Früchte. Auf ähnliche Ursachen ist vielleicht die „familiäre Thymusvergrößerung“ zurückzuführen, über welche SLOT berichtet. Es handelt sich um zwei Geschwister, die in einem Zeitabstand von zwei Jahren beide in dem Alter von 5 Monaten gestorben sind, das eine infolge von Suffokation, das andere nach einer mit starker Abmagerung einhergehenden Krankheit, 8 Tage nach Spitalaufnahme. Die Thymusgewichte betragen: 26 g beim ersten, 56 g beim zweiten Kind.

Nur spärliche Versuche wurden zur diaplacentaren Beeinflussung der Frucht durch Thymusextrakte oder Thymektomie der Mutter angestellt. ROWNTREE-CLARK-HANSON und ROWNTREE-CLARK-HANSON-STEINBERG unterzogen weiße Ratten und ihre Abkömmlinge in mehreren Generationen Thymusextraktinjektionen. Sie fanden im Vergleich zu den Kontrollen schon in der ersten Generation, und in stets zunehmendem Maße in den weiteren, vermehrte und umfangreichere Würfe, Sterblichkeitsabnahme der Jungen, Zunahme des

Geburtsgewichtes und früher einsetzende Entwicklung der behandelten Tiere. GROTE konstatierte in krassem Gegensatz dazu eine Verzögerung in der Gewichtszunahme von Mäusen, deren Eltern mit Thymus gefüttert worden sind. Die Verlangsamung soll merkwürdigerweise beträchtlicher gewesen sein, wenn das Vatertier, als wenn die Mutter vorgefüttert war, somit würde hier eine spermatogene Beeinflussung vorliegen. Seine Versuche halten wir, da sie an einem zu kleinen Material und ohne die nötige Kontrolle der Gewichtsveränderungen ausgeführt worden sind, zur Widerlegung der Ergebnisse von ROWNTREE und Mitarbeitern nicht geeignet, obwohl auch diese nicht in allen Punkten unseren über die Thymusfunktion gewonnenen Vorstellungen entsprechen. So hat z. B. die Thymusfütterung eine Verzögerung der Entwicklung und der Geschlechtsreife zur Folge (s. S. 43f. und 58) und auch HEWER sah eine Verzögerung der Geschlechtsreife bei der männlichen und weiblichen Nachkommenschaft von Ratten eintreten, die mit Thymus gefüttert worden sind.

Auch die Thymektomie kann Folgen für die Nachkommen haben. Eine beim Axolotl durch Thymusexstirpation hervorgerufene Neotenie (Verharren auf dem Jugendzustand) vererbt sich auf die Nachkommen (HART). Tauben, deren Eltern thymektomiert waren, weisen bei der Geburt und auch im späteren Laufe ihrer Entwicklung unternormale Gewichte auf, zu denen sich auch psychische Störungen, wie Torpidität und apathisches Benehmen gesellen sollen (LATTERI). PUTZU DONEDDU bestreitet auf Grund seiner Kaninchenversuche jeden Einfluß der Thymektomie auf die psychische und somatische Entwicklung der Nachkommen.

C. Thymusfunktion und Stoffwechsel.

Die Untersuchungen, die das Ziel verfolgen, Aufklärungen über die Wirkung der Thymusfunktion auf den Stoffwechsel zu geben, bewegen sich auch heute noch in dem Rahmen, der ihnen durch die Pioniere dieser Fragen, durch FRIEDLEBEN, BASCH, KLOSE und VOGT vorgezeichnet wurde. Angeregt durch die Arbeiten dieser Forscher, die über Veränderungen des Knochensystems nach Thymektomie berichten, sind die Stoffwechseluntersuchungen der meisten Autoren eben auf den Mineral- und insbesondere auf den Kalkstoffwechsel gerichtet.

1. Mineralstoffwechsel. Kalkstoffwechsel. Bei der Durchsicht des vorliegenden Materials lassen sich die widersprechendsten Daten sammeln. Findet z. B. einer eine Hypercalcämie nach Thymektomie, so läßt sich dem ein Bericht über Hypocalcämie gegenüberstellen und ein dritter wird auf Grund seiner Versuche jegliche Wirkung auf den Blutkalk ablehnen. Die Ursache hierfür kann, wie im TRENDELENBURG'schen Werk darauf hingewiesen wird, nicht allein in methodologischen Fehlern liegen, denn auch Arbeiten, die frei von ihnen sind, führen oft zu einander widersprechenden Resultaten. Als weitere Ursache kämen nach TRENDELENBURG-KRAYER Zufall und Selbsttäuschung in Betracht. Auch mit dem Umstand muß gerechnet werden, daß die verschiedenen Tierarten nicht gleichmäßig auf Thymusentzug bzw. -zufuhr ansprechen, was in Anbetracht der verschiedenartigen anatomischen Verhältnisse besonders für die Thymektomie eigentlich eine Selbstverständlichkeit ist.

Die *Thymektomie* hat bei Leghühnern (3 Tiere, GREENWOOD-BLYTH) und bei Kaninchen (MACIOTTA) eine Erhöhung des Blutkalkspiegels zur Folge, bei Hunden

soll ihr nach LEITES eine Hypocalcämie folgen. Die ebenfalls auf Thymusausschaltung zielende Injektion von antithymischem Serum hatte in den gleichfalls an Hunden angestellten Versuchen von HOSHI eine blutkalkerhöhende Wirkung. Die Thymusspezifität dieser Wirkung kann allerdings stark bezweifelt werden. Daran ändern auch die Kontrollversuche wenig, die mit antilymphocytärem Serum angestellt zu einer geringeren, aber früher einsetzenden Hypercalcämie führten.

Für die Gewebe, besonders für die Knochen, stellen schon SOMMER-FLÖRCKEN, RANZI-TANDLER, KLOSE-VOGT, MATTI, PIGHINI, MACIOTTA eine Kalkverarmung nach Thymusentfernung fest. Weichheit und Dünne der Eischalen infolge Kalksalzmangels bei thymektomierten Vögeln, wie sie bei Hühnern SOLI fand, bestehen nach MORGAN-GRIERSON, GREENWOOD-BLYTH und (in Taubenversuchen) nach RIDDLE-KRIZENECKY nicht. — SCHULTZE hat (s. seinen Beitrag zur KLOSE-VOGTschen Monographie) den Kalksalzgehalt von eingetrockneten Hundeknochen, normal und thymektomiert, untersucht. Bei normalen Hunden war der Kalksalzgehalt in 100 g getrocknetem Knochen 65 g, bei ektomierten nur 32—34 g. Auch SOLI fand den Kalksalzgehalt der Knochen bei ektomierten Hunden gegenüber dem von gesunden auf die Hälfte zurückgegangen. Die Untersuchungen von LUCIEN-PARISOT beziehen sich auf Kaninchen. Die Röhrenknochen der Kontrolltiere enthalten in toto wohl mehr Kalk, aber nur weil sie größer sind als dieselben Knochen bei ektomierten Tieren. Auf 100 g umgerechnet ist der Kalkgehalt der beiden ungefähr der gleiche. Die Unterschiede scheinen uns noch in den Grenzen der Versuchsfehler bzw. der individuellen Variationsbreite zu liegen und so kommen diese Versuche eher dem Standpunkte zugute, der nach Thymektomie keine Veränderungen des Knochenkalkes zugibt außer solchen, die infolge leichter Rachitis auch bei den Kontrolltieren zu finden sind (bei Ratten: PAPPENHEIMER, MORGULIS-GIES). Die bestehende Hypercalcämie macht aber eine Ausschwemmung des Kalkes aus den Knochen sehr wahrscheinlich, um so mehr als die andere mögliche Ursache einer Blutkalkerhöhung, die erhöhte Kalkaufnahme aus der Nahrung, nach Thymektomie nicht in Frage kommt (SOLI). Im Gegenteil, die meisten Autoren berichten über eine erhöhte Ausscheidung durch Stuhl (BRACCI, MACIOTTA) und Urin (BASCH, BRACCI, NOBÉCOURT-MATHIEU, MACIOTTA).

Die Folgen der Thymektomie für den Kalkstoffwechsel sind demnach: eine Verarmung der Gewebe, hauptsächlich der Knochen an Kalk, dementsprechend eine Hypercalcämie und erhöhte Ausscheidung durch Darm und Nieren. Alle diese Erscheinungen sind aber nur vorübergehender Natur. Nach 2—3 Wochen (BASCH) bis 2 Monaten (BRACCI, MACIOTTA) stellen sich die normalen Verhältnisse wieder ein.

Über die Wirkung der *Thymuszufuhr* auf den Kalkstoffwechsel sind beträchtlich weniger Untersuchungen angestellt worden. Das aus dem Thymus nach Art der Insulinherstellung angefertigte Extrakt besitzt eine blutkalksenkende Eigenschaft (CREMA). Sowohl REISS-WINTER-HALPERN wie NITSCHKE konnten mit nach eigenen Prinzipien bereitetem Extrakt eine Senkung des Blutkalkes von Kaninchen und Mäusen bzw. Meerschweinchen und Kaninchen herbeiführen. ASHERS Thymocrescin übt demgegenüber auf den Ca- und P-Stoffwechsel keine Wirkung aus. Das Extrakt von NITSCHKE — es handelt sich hier selbstverständlich um das blutkalksenkende Extrakt — ist von einer so hohen Wirksamkeit,

daß Kaninchen in 1—3 Tagen nach seiner Injektion unter stetigem Rückgang der Blutkalkwerte bis zu 40% des Ausgangswertes einem typischen hypocalcämischen Tode zum Opfer fallen, dem elektrische und mechanische Übererregbarkeit und tonisch-klonische Krämpfe vorangehen. Das NITSCHKE-Extrakt hatte auch bei den Hunden und Kaninchen von NITZESCU-BENETATO eine Hypocalcämie zur Folge. Allerdings haben Extrakte, die mit dem Verfahren von REISS-WINTER-HALPERN bzw. NITSCHKE aus der Milz gewonnen werden können, ebenfalls eine blutkalksenkende Wirkung. Dies spricht gegen eine spezifische Thymuswirkung und würde an die Wirkung der in beiden Extrakten reichlich anzutreffenden Nucleinstoffe denken lassen, wäre es NITSCHKE nicht gelungen, dieselben Wirkungen auch mit einem besser gereinigten, nucleinsäurefreien Extrakt zu erzielen.

Das kalksenkende Prinzip kann nach NITSCHKE auch aus dem Urin spasmophiler Säuglinge hergestellt werden. HERTZ fand diese Wirkung des Harns spasmophiler Säuglinge in seinen an Kaninchen angestellten Versuchen nur in 5 von 11 Fällen bestätigt, sah sie dabei auch bei der Verwendung des Harns anderer schwer stoffwechselgeschädigter Säuglinge auftreten. Er meint, daß die Blutkalksenkung durch die unspezifischen Stoffwechselschlacken herbeigeführt wird, denkt auch daran, daß die Differenzen zwischen den Versuchen von NITSCHKE und seinen eigenen aus der anders garteten Ernährung der Säuglinge (hier Reisschleim, dort Buttermilch) erklärt werden konnten. Nach NITSCHKE könnten auch die Verschiedenheiten in der Konzentration des verwendeten Harns für die abweichenden Ergebnisse verantwortlich sein, was HERTZ bestreitet. Die Untersuchungsergebnisse von PAFFRATH-SCHUMACHER und SELZER stehen mit jenen von HERTZ im Einklang. Die Implantationsversuche von WU hätten zur Klärung dieser wichtigen Frage viel beitragen können, wenn er — anstatt bei seinen Kaninchen meist gleichzeitig Thymus und Milz zu implantieren — die Implantation an einem größeren Material und gesondert für Thymus und Milz ausgeführt hätte. So wie es ist, hat das Ergebnis seiner Versuche (Hypocalcämie nach Thymus-Milz-Implantation) für das Problem Thymusfunktion-Kalkstoffwechsel nur wenig Bedeutung.

Von einiger Bedeutung auch in dieser Hinsicht scheint uns die Beobachtung von SCHOLTZ zu sein (in anderem Zusammenhang s. S. 56), wonach die Hypercalcämie der Ratten bei experimenteller Hyperparathyreose durch Thymusextrakt (Thymocrescin) hintangehalten werden kann, durch Milzextrakt nicht. Bei Normaltieren (Hunde- und Kaninchenversuche) kam eine nur vorübergehende minimale blutkalksenkende Wirkung zur Beobachtung. Zu bemerken wäre hierzu, daß es sich in letzteren Versuchen um die Senkung des physiologischen Kalkspiegels handelte, in den Rattenversuchen aber um die eines künstlich erhöhten. (Um die Differenz zu vergegenwärtigen, denke man nur an die temperatursenkende Eigenschaft der Salicylpräparate bei Fieberzuständen und an die ausbleibende Wirkung bei normaler Körpertemperatur.)

Die Wirkung des Thymusextraktes (aber auch des Milzextraktes!) auf den Kalkgehalt der Knochen von Nagetieren besteht laut REISS-WINTER-HALPERN bei systematischer Darreichung in einer Zunahme desselben und beträgt bis zu 30% gegenüber den Kontrolltieren. Auch der Kalkgehalt des Gesamttieres nimmt beträchtlich — wenn auch in minderm Maße (bis zu 17%) — zu. Was den Knochenkalkgehalt betrifft, führt nach HARRIS die Implantation von Thymusgewebe zu dem gleichen Ergebnis.

Die Ausscheidung des Kalkes wird durch das Thymusextrakt verringert (ASHER).

Die Zufuhr von Thymusstoffen bewirkt demnach, sei es in Form von Extraktinjektionen, sei es durch Implantation, eine Kalkeinlagerung in die Gewebe, hauptsächlich in die Knochen, eine Hypocalcämie und eine verminderte Ausscheidung von Kalksalzen. Unsere durch die Thymektomie über Thymusfunktion und Kalkstoffwechsel gewonnenen oft unsicheren Kenntnisse werden dadurch, daß die Hyperthymisation mit diametral entgegengesetzten Folgen einhergeht, wesentlich gestützt und in ihrer Richtigkeit bekräftigt.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß nicht nur die Wirkung des Thymus auf den Kalkhaushalt einer Prüfung unterzogen wurde. SCHREIBER untersuchte die Wirkung von Calciuminjektionen auf den Thymus und berichtet als ihre Folge über eine Zunahme des Thymusgewichtes junger Tiere.

Phosphorstoffwechsel. Die *Thymektomie* hat bei jungen Kaninchen eine Erniedrigung des anorganischen Phosphors im Blut zur Folge, die am 2. Tag ihr Maximum erreicht, dann sich stetig erhebend am 5.—6. Tag wieder zum Ausgangswert zurückkehrt. Die Abnahme des organischen Phosphors im Blut ist ausgesprochener, setzt aber erst am 5.—6. Tag ein und erreicht den Normalwert nur um den 10. Tag nach der Operation (MARTINETTI). Die Vermutung, daß die Rachitis durch eine Hypofunktion des Thymus verursacht sein könnte (s. S. 71), glaubt MARTINETTI selber verwerfen zu müssen, denn die Hypophosphatämie ist selbst nach der totalen Thymektomie von einer zu kurzen Dauer, um für diese langwierige Krankheit verantwortlich zu sein. Nach SCHIAPARELLI-BASSI besteht die Hypophosphatämie nach Thymektomie ungefähr 1 Monat lang, der anorganische Phosphor liegt während dieser Zeit etwa 1 mg unter der Norm.

Merkwürdigerweise führt auch die *Extraktinjektion* zu einer Hypophosphatämie. Die aus dem Thymus durch NITSCHKE isolierte P-Substanz, die aber auch aus anderen „lymphocytogenen“ Organen, wie Milz und Lymphdrüsen durch dasselbe Verfahren hergestellt werden kann, hat bei Meerschweinchen und Kaninchen eine blutphosphatsenkende Wirkung (NITSCHKE, NITZESCU-BENETATO). Die 24—48stündige Senkung des Blutgehaltes an anorganischem P kann 50% und mehr des Ausgangswertes betragen. Bei Menschen stellte sich in den hierauf untersuchten 6 Fällen ein Absinken um 1—2 mg-% ein. Nach toxischen Dosen fehlt die P-Senkung, es kommen eher erhöhte P-Werte zum Vorschein (Rattenversuche, NITSCHKE-MAIER). Über Abnahme des anorganischen Phosphors im Blut von Kaninchen nach subcutaner Injektion eines Thymusextraktes berichten auch MESSINI und SCHIAPARELLI-BASSI. Die Ausscheidung der Phosphate wird nach ASHER durch Thymocrescin nicht beeinträchtigt, es sei denn — in Anbetracht des Reichtums des Extraktes an Phosphaten, die trotzdem zu keiner Mehrausscheidung führen — in der Richtung der Retention. Der Zusammenhang zwischen Thymusfunktion und P-Stoffwechsel wurde erst in der jüngsten Vergangenheit entdeckt, so kann es nicht wundernehmen, daß die Erklärung für die gleiche Wirkung zweier so verschiedener Ursachen, wie Thymektomie und Thymuszufuhr, heute noch nicht gegeben werden kann.

Der *Magnesium*gehalt des Blutes hebt sich nach Thymektomie auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes und auch die Ausscheidung durch Harn und Kot ist erhöht (MACIOTTA).

Die Thymusstoffe tragen nach BOENHEIM zur Speicherung der *Chloride* in den Geweben bei. Dies soll die Ursache für einen erhöhten Chlorgehalt und die ödematöse Durchtränkung der Gewebe beim sog. Status thymico-lymphaticus sein, welcher letzter jedoch unseres Erachtens auch anders erklärt werden kann (quellende Wirkung des Mangels an Ca-Ionen und an sauren Valenzen bei der Hyperthymisation — wenn von einer solchen bei dem an sich schon fraglichen Status thymico-lymphaticus die Rede sein kann). Eine Wasser- und Kochsalzretention nach Thymusextraktinjektionen ist auch nach SECKEL die Regel.

Auf die *Jodausscheidung* ist die Fütterung mit Thymus nach T. SUZUKI von keinem nennenswerten Einfluß.

2. Eiweißstoffwechsel. Zu diesem liefern die Untersuchungen von SHINGU einen Beitrag. Die Fütterung von Thymuspulver hat bei Hunden eine Vermehrung der Harnstoff- und eine Verminderung der Ammoniakausscheidung zur Folge, wobei die Gesamtstickstoffausscheidung im großen und ganzen unverändert bleibt. Auch Kreatin und Kreatinin werden in unveränderten Mengen ausgeschieden. Die intramuskuläre bzw. rectale Zufuhr der P-Substanz führte in den sechs stoffwechselgesunden Menschen von NITSCHKE zu einer starken Abnahme der N-Ausfuhr im Harn. — Eine mehr theoretische Erörterung des Nucleinstoffwechsels stammt von LIESEGANG (s. seinen Beitrag zur KLOSE-VOGTSchen Monographie). LIESEGANG nimmt an, daß die Rolle des Thymus in der Synthese der Nucleinstoffe besteht, die bekanntlich einen im Vergleich zu anderen Drüsen hohen Prozentsatz seines Gesamtbestandes ausmachen. Beim Ausfall der Thymusfunktion, so bei der Thymektomie, bleibt die Synthese aus und die im Blute verbleibende Nuclein- oder Phosphorsäure wäre für die Kalkmobilisation aus Knochen und Geweben und für die Hypocalcämie (?) verantwortlich. Die blutkalksenkende Wirkung der Nucleinsäure findet durch SCHUMACHER (10%ige Lösung ihres Natriumsalzes subcutan gespritzt) ihre Bestätigung.

3. Wasserhaushalt. SCHEER berichtet über eine erhebliche Förderung der Quellung des wachsenden Muskels in Serum oder serumähnlicher Flüssigkeit bei Zugewesenheit von Thymusdrüsensubstanz, mit einem Quellungsoptimum bei 0,2—0,02% Thymuskonzentration. PARHON hat mit seinen Mitarbeitern CAHANE und MARZA den Wassergehalt der verschiedensten Organe nach Thymektomie wie auch nach Hyperthymisation mit Extrakten bestimmt. Thymusentfernung steigert den Wassergehalt von Nebennieren, Genitaldrüsen, Muskeln, Nieren und Gehirn, setzt jenen von Pankreas, Leber, Hypophyse und Schilddrüse herab. Thymuszufuhr hebt den Wassergehalt von Hoden, Leber, Pankreas, Gehirn und Blut, vermindert ihn etwas in Hypophyse und Muskeln. Wie ersichtlich, stimmen die Resultate der rumänischen Autoren in betreff der Muskeln mit den *in vitro*-Beobachtungen von SCHEER nicht überein. Für die meisten Organe finden aber auch PARHON und Mitarbeiter eine Wasserarmut nach Thymektomie und erhöhten Wassergehalt nach Thymuszufuhr. Auch SECKEL berichtet über eine Wasserretention nach Thymuszufuhr, welche auf einer Quellungszunahme der Gewebe beruht. Die im Interesse der Thymophysinprüfung vorgenommenen Versuche von GRAFF-PANCSOVA zeugen gleichfalls für eine, wenn auch ganz geringe, Hemmung der Diurese durch Thymuszufuhr. ZONDEK-BERNHARDT berichten dagegen von einer fettsüchtigen Frau mit gestörtem Wasserhaushalt, bei der die Harnausscheidung sich nach Thymuszufuhr erhöhte.

4. Kohlehydratstoffwechsel. Thymektomie führt bei *jungen* Kaninchen nach einer flüchtigen hyperglykämischen Phase, die von NUZZI als Wirkung des Operationstraumas gedeutet wird, zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels (PIANA, NUZZI). In jenen Fällen von PIANA, wo dies nicht zutraf, war der exstirpierte Thymus bereits atrophisch. Dies spricht dafür, daß der Thymus zumindest auf den Kohlehydratstoffwechsel nur im jugendlichen Alter einen Einfluß besitzt und daß seine diesbezügliche Rolle später von anderen Drüsen versehen wird. Nach intravenöser Injektion eines wässerigen Thymusextraktes (Glantimina) tritt eine leichte, doch anhaltende Hyperglykämie ein (NUZZI). Der Kohlehydratgehalt des Blutes nach Thymusextraktinjektionen wurde durch MESSINI-POLI und MESSINI einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Auch nach ihren an Kaninchen angestellten Versuchen stellt sich eine Hyperglykämie als Extraktwirkung ein. Bei Menschen dagegen — es handelte sich um Erwachsene! — blieb der Blutzucker von Extraktinjektionen unbeeinflußt. Bei Zuckerbelastungen tritt bei Gesunden sowohl als bei Diabetikern nach einer rasch abklingenden Erhöhung des Blutzuckers sogar eine Hypoglykämie ein. Die Insulinwirkung wird durch Thymuszufuhr verstärkt, die Adrenalinwirkung (in Tierversuchen) geschwächt bzw. aufgehoben. Ein Mitarbeiter von MESSINI, COPPO, untersuchte nun die Wirkung von Lymphdrüsenextrakten. Das Ergebnis war eine Übereinstimmung in der hypoglykämischen Wirkung von Thymus- und Lymphdrüsenextrakten, dagegen ein abweichendes Verhalten gegenüber der Adrenalinhyperglykämie, die durch Lymphdrüsenextrakte nicht hintanzuhalten war. MESSINI und COPPO glauben daraus auf eine spezifische, an das Epithel gebundene Wirkung des Thymus auf den Kohlehydratstoffwechsel schließen zu dürfen. — Toxische Dosen von P-Substanz führten in Meer-schweinchen- und Rattenversuchen von NITSCHKE-MAIER zu einer enormen Erniedrigung des Blutzuckers. Ob die Werte nicht kurz vor dem Vergiftungstode erhoben wurden, erhellt aus der Arbeit nicht.

MIMA verwendete in seinen Versuchen B-avitaminotisch gemachte Hunde, die im Anfangsstadium ihrer Krankheit eine Hypoglykämie, im späteren eine Hyperglykämie aufweisen. Wurde den Tieren Thymuspulver zugefüttert, so war anfangs die Hypo-, im Spätstadium die Hyperglykämie weniger ausgesprochen. Es wäre verlockend daraus auf eine regulatorische Funktion des Thymus für den Kohlehydratstoffwechsel zu schließen, doch erlauben die allzu verwickelten Versuchsbedingungen so weitgehende Folgerungen nicht. Der Kohlehydratstoffwechsel der B-Avitaminose ist noch nicht genügend bekannt, um als Ausgangspunkt der Erforschung der Thymusfunktion zu dienen. Auch die Resorptionsverhältnisse des Thymuspulvers sind bei ihr wohl andere, als bei Gesunden, bei denen sie übrigens auch noch ungeklärt sind. Schließlich spricht auch die oben angeführte Beobachtung MESSINIS, wonach die Insulinhypoglykämie durch Thymuszufuhr noch verstärkt wird, gegen eine regulierende Funktion.

5. Fettstoffwechsel. Bei der Hungerinvolution gehen Thymusschwund und Fettschwund parallel. Es ist aber noch keineswegs ausgemacht, daß die Thymusinvolution die Ursache und nicht vielmehr nur eine Begleiterscheinung des allgemeinen Fettschwundes ist. WEILL nennt den Thymus einen „Barometer des Ernährungszustandes“. Das Experiment brachte uns der Klärung dieser Frage nicht näher.

KLOSE-VOGT führten die Thymektomie bei 3—4 Wochen alten Hunden aus. Ungefähr 14—28 Tage nach der Operation stellte sich ein *stadium adipositas* ein, die Hunde wurden pastös. Nach einer Dauer von 2—3 Monaten ging dieser Zustand allmählich in einen kachektischen mit hochgradiger Abmagerung über. Auch NAKAZAWA beobachtete einen vermehrten Fettgehalt des Körpers, hauptsächlich der Skelettmuskeln, von Meerschweinchen 10 Tage nach der Thymektomie; bei den Tieren, die nach weiteren 10 Tagen geschlachtet wurden, war die Rückentwicklung zu den normalen Verhältnissen schon weit vorgeschritten. HART-NORDMANN vermissen den anfänglichen Fettansatz von KLOSE-VOGT nach Thymektomie und tun nur der später einsetzenden Abmagerung Erwähnung. Auch die Untersuchungen von PARK-McCLURE brachten keine Bestätigung der KLOSE-VOGTSchen Ergebnisse und VAN ALLEN leugnet auf Grund seiner an Kaninchen angestellten Beobachtungen einen jeden Einfluß der Ektomie auf den Ernährungs- und Gesundheitszustand der Tiere.

Der sog. Status thymico-lymphaticus, der von manchen als die Kehrseite der Thymektomie, als eine Hyperthymisation auf natürlichem Wege angesehen wird (obwohl dies kaum zutreffen mag, s. S. 64 f.), steht nach THOMAS mit gewissen Anomalien des Fettstoffwechsels in Zusammenhang. Unter diesen ist die pastöse Beschaffenheit des Unterhautzellgewebes am augenfälligsten. Sie dürfte neben Fettansatz an übergroßer Wasserspeicherung der Gewebe beruhen. Eine fettansatzfördernde Wirkung der Thymusimplantation beobachtete in Rattenversuchen DEMEL. In den großangelegten Versuchen von WINKLER war in scheinbarem Widerspruch damit nach Thymusfütterung das Fleisch-Fett-Verhältnis der Schweine zugunsten des *Fleisches* verschoben. Die chemische Analyse des Fleisches zeigte nun, daß im Fleische selbst (bzw. im Fleischsaft) weit größere Mengen von Fett in emulgierter Form zugegen waren, als bei den Kontrolltieren.

Italienische Autoren, mit MESSINI an der Spitze, untersuchten die Wirkung des Thymus auf den Blutcholesterinspiegel. PIANA fand nach Exstirpation des Thymus bei jungen Kaninchen und Meerschweinchen eine namhafte Hypercholesterinämie, die wochenlang anhielt. Nachher stellte sich, wie dies auch bei anderen Folgen der Thymektomie zu beobachten ist, der Normalzustand wieder ein. Als Gegenpart hierzu konnten POLI und MESSINI-POLI durch Thymusextrakt (verwendet wurde Endothym in Dosen von 1,5—3,0 ccm pro Kilogramm Körpergewicht) eine Hypocholesterinämie herbeiführen; die niedrigsten Werte zeigen sich 4—5 Stunden nach der Injektion. Auch Lymphdrüsenextrakte üben eine ähnliche Wirkung aus. Adrenalin wirkt antagonistisch auf den Blutcholesterinspiegel, bei gleichzeitiger Verabfolgung hebt sich die Wirkung von Thymusextrakt und Adrenalin gegenseitig auf, der Blutcholesterinspiegel bleibt unverändert. Im Einklang mit den Tierversuchen berichtet PIANA über drei Fälle von Thymushyperplasie bei Säuglingen mit herabgesetztem Blutcholesteringehalt.

6. Vitamine. In der letzten Zeit mehren sich die Anzeichen, die gewisse Berührungspunkte zwischen Hormonen und Vitaminen vermuten lassen. Sie werden durch Chemie und Pharmakologie, durch Tierversuche und menschliche Pathologie geliefert. Es genügt auf die Beziehungen von Nebenschilddrüsenhormon und D-Vitamin, von Nebennierenrindenhormon und C-Vitamin, von Hypophysenvorderlappenhormon und E-Vitamin hinzuweisen. Obwohl die

Hormonnatur des Thymusstoffes noch keineswegs sichergestellt ist, seine Einbeziehung in derartige Untersuchungen blieb nicht aus. Wie es sich zeigen wird, mit wenig Glück.

Die Ansicht, die auf Grund der nach Thymektomie auftretenden Knochenveränderungen die Rachitis als Folge einer Thymushypofunktion hinstellte, konnte sich nicht behaupten. Die Knochenveränderungen nach Thymektomie sind jenen nach Vitamin-D-Mangel zwar ähnlich, aber nicht identisch mit ihnen. Die rachitischen Stoffwechselveränderungen werden nach der Thymektomie vermißt. Die thymektogenen Knochenveränderungen können durch Vitamin-D-Gaben nicht geheilt werden (COPPO), dagegen kann das Auftreten von Rachitis bei D-vitaminarmer Nahrung durch Thymocrescin, aber auch durch Fleischfütterung verhütet werden (ASHER und Mitarbeiter). Vielleicht ist das Thymoscrescin nicht frei von D-Vitamingehalt: auch MESSINI erreichte eine D-vitaminartige Wirkung auf den Kalkstoffwechsel durch Thymusextrakt, falls er das Extrakt statt aus dem normalen Kaninchenthymus aus dem Thymus von Kaninchen herstellte, die vorher mit bestrahltem Ergosterin behandelt worden sind. Thymektomierte Ratten reagieren auf bestrahltes Ergosterin nicht mit einer Hypercalcämie, die Erhöhung des Blutphosphorspiegels bleibt aber auch bei ihnen nicht aus (MESSINI).

NITSCHKE sucht die Rachitis auf eine Hyperfunktion des lymphatischen Systems (Thymus, Milz, Lymphdrüsen), und zwar auf eine Überproduktion der P-Substanz zurückzuführen. Injektion von P-Substanz ruft dieselben charakteristischen Veränderungen der Knochen und des Stoffwechsels hervor, wie der Mangel an Vitamin D. Vitamin D ist instande, die durch die P-Substanz herbeigeführte Rachitis zu heilen.

B-Hypervitaminose führt nach vorübergehender Gewichtszunahme zu einer Atrophie des Thymus (NISHIMURA-TANAKA). Ob diese nicht mit einer gleichzeitigen Abnahme des Körpergewichtes oder mit allzu hoher Dosierung in Zusammenhang steht, ist der deutschen Zusammenfassung der japanischen Arbeit nicht zu entnehmen. SCHEER fand nämlich nach Verfütterung von Hevitan eine Gewichtszunahme des Rattenthymus und nur nach Verfütterung noch höherer Mengen des Vitamin B wird der Thymus wieder kleiner. Nach CRAMER-DREW-MOTTRAM führt der Mangel an B-Vitaminen in der Nahrung von Ratten und Mäusen zu einem hochgradigen Körperverfall, von dem Fett, Lymphdrüsen und Thymus mitbetroffen sind. In diesem Stadium führt Zufuhr von B-Vitamin zur Heilung. Verfasser nehmen an, daß der B-Vitaminmangel primär nur für den Lymphocytenschwund verantwortlich ist, die allgemeine Kachexie tritt sekundär, als Folge schon des Lymphocytenschwundes im Thymus und Lymphdrüsen ein. Daß der Angriffspunkt der B-Avitaminose in diesem Fall die Lymphocyten sind, soll aus dem Umstande hervorgehen, daß die B-Hypervitaminose eine entgegengesetzte Veränderung, das ist eine hochgradige Lymphocystose des Thymus und der lymphoiden Organe zur Folge hat. Leider genügt das zur Entscheidung der hochwichtigen Frage, ob die Thymusinvolutions mit dem Körperverfall in ursächlichem Zusammenhange steht oder ob die beiden nur nebengeordnete Wirkungen einer gemeinsamen Ursache sind, nicht. Das Wachstum von B₂-avitaminotisch gehaltenen Ratten setzt nach Zufuhr des sonst wachstumfördernden Thymocrescin nach BACHMANN nicht ein, wogegen GLANZMANN die Wachstumshemmung bei A- und B-Avitaminose der Ratten

durch Thymusfütterung aufheben konnte. Mangel an Vitamin A führt nach RUYTER, Mangel an Vitamin F, dem Wachstumsfaktor des B₂, nach DANIELS-WHITE (bei den Säuglingen F-avitaminotisch gehaltener Rattenmütter) zur Thymusatrophie.

7. Grundumsatz. Die aus Thymus oder Milz bzw. Lymphdrüsen hergestellte P-Substanz (s. S. 32) führt, subcutan injiziert, zu einer tagelang anhaltenden Senkung des Grundumsatzes bei Meerschweinchen von 14 bis 35%, im Durchschnitt um 22,9%, mit einem Maximum der Wirkung nach etwa 24 Stunden (SCHNEIDER-NITSCHKE). Die intramuskuläre oder rectale Zufuhr beim Menschen hat eine Grundumsatzerniedrigung von 15 bis 25% des Ausgangswertes zur Folge (NITSCHKE). Die kalksenkende Substanz ist ohne Einfluß auf den Grundumsatz. Auch SUZUKI gelang es mit Hilfe seiner Thymusemulsion den Grundumsatz von Kaninchen um 11—22% zu senken. Über ähnliche Ergebnisse berichtet BONSIGNORE mit Thymocrescin bei Meerschweinchen. Da aber gleichzeitig mit der Grundumsatzsenkung eine Abmagerung der Tiere eintrat, hält er die Wirkung eher für eine toxische als für eine hormonelle. Die stoffwechselsteigernde Wirkung der Schilddrüsenverabreichung konnte sowohl in Mäuseversuchen (SKLOWER) und Meerschweinchenversuchen (SCHNEIDER-NITSCHKE), wie auch beim Menschen (H. ZONDEK-BERNHARDT) durch Thymuszufuhr vereitelt werden.

Es drängt sich die Frage auf, ob dem Thymus mit seinem grundumsatzsenkenden Effekt nicht eine Rolle im Winterschlaf der Tiere zukommt? MIETENS glaubt die Frage auf Grund vergleichend-anatomischer Daten bejahen zu dürfen. JOHNSON-HANAWALT untersuchten neben anderen Hormonen auch die Wirkung der Thymusfütterung auf den Winterschlaf von Eichhörnchen, konnten aber dadurch keine Veränderung in der Hibernationstendenz herbeiführen. Die winterschlafbegünstigende Rolle der Thymuszufuhr ist aber auch aus dem Grunde unwahrscheinlich, weil der Thymus von Tieren im Winterschlaf — wenn man den sehr alten Berichten von AFFANASSIEW, JACOBSON und TIEDERMANN (zit. nach LUCIEN-PARISOT-RICHARD) Glauben schenken kann — statt Zeichen einer erhöhten Aktivität eher solche von Involution zeigen. Über positive Resultate berichten NITSCHKE-MAIER. Sie untersuchten die Wirkung der P-Substanz auf Siebenschläfer *vor* dem Zeitpunkt des Einsetzens des Winterschlafes — leider aber dem physiologischen Eintritt desselben noch immer zu nahe, also unter nicht ganz einwandfreien Bedingungen. Die Tiere verfielen schon nach sehr kleinen Extraktdosen in einen Schlafzustand, der klinisch und blutchemisch mit dem natürlichen Winterschlaf viel Ähnlichkeit zeigte.

D. Thymusfunktion und Wärmehaushalt.

Über diesen ist so gut wie nichts bekannt. Die Thymektomie hat nach einzelnen Autoren eine Hyperthermie zur Folge, nach anderen wieder nicht (WIESEL). Die Wirkung des Wärmestichs soll nach Thymektomie abgeschwächt sein (ASHER-NYFFENEGGER).

E. Thymusfunktion und Wachstum.

Verfütterung von Säugetierthymus an Kaulquappen hatte in den grundlegenden Versuchen von GUDERNATSCH eine Förderung des Wachstums und gleichzeitig eine Hemmung der Metamorphose zur Folge. Der wachstumsfördernde und

entwicklungshemmende Einfluß der Thymusbeifütterung wurde unter anderen Autoren für Kaulquappen durch **ROMEIS**, **UHLENHUTH** und **DESSY** bestätigt. Mit Thymus beigefütterte Fische wachsen bedeutend stärker als die Kontrollen (**GROEBBELS**). Auch bei Säugetieren manifestiert sich nur die wachstumsfördernde Wirkung, wie dies für Ratten von **DEMEL** (nur nach Transplantation), **GLANZMANN**, **ASHER** und Mitarbeiter, **ROWNTREE-CLARK-HANSON**, für Hunde, Katzen und weniger ausgesprochen für Meerschweinchen von **PARHON-CAHANE** festgestellt wurde. **WAGNER** berichtet über einen 2 Jahre alten Knaben mit Riesenwuchs, bei dem röntgenologisch eine als Thymusvergrößerung gedeutete Verbreiterung des Mittelschattens zu beobachten war. Es wird die thymogene Grundlage des Riesenwuchses in Erwägung gezogen, aber auch die Möglichkeit, daß Riesenwuchs und Thymushyperplasie koordinierte Symptome einer übergeordneten abnormen Anlage sind. Die genitale Entwicklung war dem Alter entsprechend. — **ROWNTREE-CLARK-HANSON** konnten statt der Entwicklungshemmung, die auf Grund der Larvenversuche zu erwarten gewesen wäre, einen früheren Eintritt der Geschlechtsreife bei ihren Tieren beobachten. Bei Vögeln ist die wachstumsfördernde Wirkung der Thymusfütterung nach den Versuchen von **PARHON-CAHANE** nicht überzeugend. Thymusextrakt läßt, auf subcutanem Wege jungen Kaninchen zugeführt, das allgemeine Wachstum unbeeinflußt, nur die Schilddrüse und die Milz nehmen an Gewicht zu (**DOWNS-EDDY**). **HAMMAR** lehnt eine wachstumsfördernde Eigenschaft des Thymus für Säugetiere ganz ab.

ROMEIS, **UHLENHUTH**, dann **ABDERHALDEN** kamen bei der Überprüfung der **GUDERNATSCHS**chen Versuche an Urodelen- und Anurenlarven zu dem Ergebnis, daß die wachstumsfördernde Wirkung der Thymuszufuhr ausbleibt und daß es sogar zu einem Stillstand im Wachstum kommen kann, falls der Thymus nicht als Beigabe zur Nahrung, sondern als ausschließliche Nahrung gereicht wird. **ROMEIS** folgert daraus, daß die Wachstumsförderung nicht einem spezifischen Thymushormon zu verdanken ist, denn dieses würde dann auch bei ausschließlicher Thymusfütterung wirksam bleiben; im Gegenteil, es müssen dem Thymus die für das geregelte Wachstum unentbehrlichen Stoffe fehlen und deshalb setzt das Wachstum erst bei Beifütterung anderer Nahrungsmittel ein. Wenn dem so wäre, so dürften Hungertiere, was das Wachstum betrifft, nicht schlechter daran sein, als Thymustiere, falls diese ausschließlich mit Thymus ernährt werden (**ABDERHALDEN**), wogegen **WEGELIN-FISCHER** zeigen konnten, daß hungernde Kaulquappen gegenüber Thymuskaulquappen im Wachstum zurückbleiben. Wie obige Autoren kommen aber auch **WEGELIN-FISCHER** zur Überzeugung, daß der Thymus — wenigstens für die Kaulquappen — keinen hormonartigen Stoff enthält. Bei Ratten verursacht ausschließliche Thymusfütterung gleichfalls eine Hemmung des Wachstumsvorganges (**ROMEIS**, **LIDDO**). **LIDDO** glaubt die Ursache der Wachstumshemmung (i. e. Zurückbleiben im Gewicht) in dem sehr hohen Proteid- und Nukleoproteidgehalt und in dem gleichzeitigen Kohlehydratmangel der ausschließlichen Thymusernährung gefunden zu haben. Sie führte zu starken Diarrhöen bei seinen Ratten, die durch 5%igen Kohlehydratzusatz geheilt werden konnten. Gleichzeitig setzte auch die Gewichtszunahme wieder ein. Eine andere Erklärungsmöglichkeit für den Befund von **ROMEIS** und **UHLENHUTH** bieten uns die Beobachtungen von **MIYAGAWA-WADA** (zit. nach **HAMMAR**): intraperitoneale Injektionen von kleinen, „physiologischen“

Dosen von Thymusextrakt wirken stimulierend auf das Körperwachstum, während größere, „toxische“ Dosen einen hemmenden Einfluß ausüben.

Sehr interessant und auch für die Klärung des Verhältnisses von Thymus- und Lymphdrüsenewebe vielversprechend sind die Experimente und Schlußfolgerungen von CARREL-EBELING, die wir in der Fassung und mit den Kommentaren von W. SCHULZE wiedergeben:

„Züchtet man Gewebstückchen auf Blutplasma, so tritt nur dann dauerndes Wachstum auf, wenn dem Plasma Embryonalextrakt oder andere bestimmte Stoffe zugesetzt werden. Serumzusatz zum Plasmotropfen der Kultur gibt keinen dauernden Wachstumsreiz. Behandelt man das Serum mit Lymphocytenzusatz vor (CARREL und EBELING), so genügt der Zusatz des vorbehandelten Serums zum Plasma, Hühnerfibroblastenkulturen zu dauerndem Wachstum zu veranlassen. CARREL und EBELING nehmen an, daß die Lymphocyten die Funktion haben, aus der ‚Körperlymphe‘ oder aus dem Serum wachstum-anregende Stoffe zu bilden, und heben die Bedeutung dieses Geschehens für jede Art von Wundheilung und Regeneration im Organismus hervor.

Durch diese Versuchsergebnisse von CARREL und EBELING gewinnen wir ganz neue Gesichtspunkte für das Verständnis der Thymusfunktion, soweit es sich um das Thymusparenchym handelt. Nach HAMMARS Aufstellung (vgl. RÖSSLE) ist während der ersten 19 Lebensjahre beim Menschen das relativ hohe Thymusgewicht besonders auffällig. Das absolute Thymushöchstgewicht wird zwischen dem 11. und 15. Lebensjahr erreicht, und vom 25. Lebensjahr an, d. h. zu einer Zeit, in der das harmonische Wachstum des Organismus im Sinne der Anlagerung neuer Gewebsmassen aufhört, sinkt das Thymusgewicht ständig. Das Kindesalter ist im Vergleich zum Erwachsenen durch eine Lymphocytose des Blutes ausgezeichnet. Nach schweren Krankheiten im Kindesalter findet man häufig eine Involution des Thymus mit einer Rückbildung aller lymphatischen Organe verknüpft. Bei Anerkennung der CARREL-EBELINGSchen Theorie muß man diese Wachstumsstörungen mit den Involutionsvorgängen des Thymus in Zusammenhang bringen. Nach SCHMINCKE ist sowohl beim Status thymolympathicus wie auch bei jungen kräftigen Männern ein hoher Blutlymphocytengehalt festzustellen (GROLL, LÖWENTHAL nach SCHMINCKE). Auch das hierbei beobachtete Zusammenreffen erhöhten Wachstums mit erhöhter Lymphocytenbildung läßt sich mit den CARREL-EBELINGSchen Versuchsergebnissen gut in Einklang bringen. Für den Thymus als morphogenetisch wirksames Organ legt es die Annahme nahe, daß die von ihm hervorgerufene Wachstumsförderung durch die Lymphocyten seines Parenchyms vermittelt wird. Die Bedeutung des epithelialen Thymusanteiles bleibt uns bei dieser Betrachtungsweise zunächst verschlossen. Wahrscheinlich besitzt er noch eine besondere Funktion, wie die von HAMMAR nach Einwirkung von Toxinen beschriebene vermehrte Bildung HASSALLScher Körperchen zeigt.“

Nicht alle Untersuchungen stehen damit im Einklang. Wohl konnte RASPI bei Amphibien auch durch Lymphdrüsenextrakte eine Wachstumsbeschleunigung herbeiführen; die Förderung durch Fütterung von lymphoidem Gewebe bleibt aber hinter jener durch Thymusfütterung zurück (RASPI, KNIPPING). Nach RÖTHLISBERGER haben die aus den Lymphdrüsen nach Art der Thymocrescingewinnung hergestellten Extrakte überhaupt keine Wirkung auf das Wachstum.

Von der *Thymusausschaltung* ist, der wachstumsfördernden Wirkung der Thymuszufuhr entsprechend, ein hemmender Einfluß auf das Wachstum zu erwarten. Neben Arbeiten, die in diesem Sinne berichten, gibt es solche, die jeden Einfluß auf das Wachstum bestreiten — wie ähnliche Beobachtungen auch bei Thymuszufuhr zu verzeichnen waren. LUCIEN-PARISOT führten die Thymektomie an Kaninchen aus. Nach $1\frac{1}{2}$ —2 Monaten war der Rückstand der operierten Tiere an Gewichts- und Längenwachstum ein beträchtlicher, später aber glich sich der Unterschied zwischen operierten und Kontrolltieren aus. LUCIEN-PARISOT machen auf die Wichtigkeit der Frühoperation und der rechtzeitigen Ableseung der Ergebnisse aufmerksam. Nichtbeachtung dieser Regel

verfälscht die Ergebnisse. BABES, der den Thymus von Kaninchen durch Teerinjektionen zur Involution brachte, berichtet auch über ein Zurückbleiben des Körperwachstums. Über die gleichlautenden Ergebnisse von BIRCHER berichten wir an anderer Stelle (S. 46). Diesen Beobachtungen stehen unter anderen diejenigen gegenüber, die PARK-McCLURE an Hunden, RIDDLE-KKIZENECKY an Tauben, JONGH an Meerschweinchen und ANDERSEN an Ratten gemacht haben. In allen diesen Versuchen blieb die Thymektomie ohne Folgen auf das Wachstum.

F. Thymusfunktion und Knochensystem.

Da das Wachstum der Wirbeltiere nicht ohne gleichzeitiges Wachstum ihrer Knochen vorstellbar ist, so gilt das über das allgemeine Wachstum im vorigen Abschnitt Gesagte auch hier. Mit einem Hinweis also auf das Vorhergehende wird in diesem Abschnitt mehr über den Einfluß des Thymus auf die sonstigen Eigenschaften des Knochens als auf sein Wachstum die Rede sein.

BASCH führt die *Thymektomie* bei noch säugenden Hunden aus und frakturiert 3—4 Wochen nach der Operation (und nicht früher!) eine Extremität. Es kommt zu einer verlangsamten und schwächeren Callusbildung als ohne Thymektomie. Der Knochen zeigt Verdünnung und poröse Beschaffenheit der Corticalis, weiche Knochenbälkchen, mit Fett gefüllten Markraum. LUCIEN-PARISOT konnten bei Kaninchen ein Zurückbleiben des Wachstums nicht nur an den Röhrenknochen, sondern auch an den Schädel- und Beckenknochen konstatieren, aber keine Verminderung der Resistenz gegen Traumen und — abgesehen von einer leichten Verschmälerung der Knochenbälkchen — keine Veränderung der Struktur. Über eine ungenügende Callusbildung bei thymektomierten Katzen berichtet auch GLÄSSNER-HASS, über Störungen des Skelettwachstums nach Thymusausschaltung durch allwöchentliche Röntgenbestrahlung MILANI (zit. nach HAMMAR), mit der Bemerkung, daß ähnliche Veränderungen auch nach Hypophysen- oder Hodenbestrahlung auftreten. Über einen hindernden Einfluß der Thymusbestrahlung auf das Wachstum berichtet auch AMATO. Die Befunde von KIYONARI, der Thymus und Geschlechtsdrüsen *zugleich* entfernte, sind für unsere Fragestellung aus diesem Grunde von wenig Wert. Bei partiell thymektomierten Kindern fand BIRCHER Wachstumshemmung, Calcifikationsstörungen in den Epiphysen und dementsprechend eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit der Knochen. KEENE sah in einem Falle von Osteogenesis imperfecta bei einer 8 Monate alten Totgeburt bei gut entwickeltem Fettpolster (Gewicht des Fetus nicht angegeben) einen Thymus von nur 2,2 g. Auch FRONTALI fand bei einem Säugling die abnorme Knochenbrüchigkeit mit einem hochgradig atrophischen Thymus vergesellschaftet. Aber in seinem Fall handelte es sich um einen schwerkranken Säugling, der einen Tag vor seinem Tode, im Alter von $3\frac{1}{3}$ Monaten, nur 3200 g wog. An der Thymusinvolution ist hier der klägliche Ernährungszustand schuld, es liegt jedoch keine Veranlassung vor, zwischen Thymusinvolution und Knochenbrüchigkeit einen ursächlichen Zusammenhang zu konstruieren.

FISCHL, HART-NORDMANN, PARK-McCLURE, ANDERSEN konnten an ihren Versuchstieren keine Knochenveränderungen, die auf die Thymektomie bezogen werden konnten, beobachten und betrachten diese Erscheinungen der Hauptsache nach als Domestikationsschäden oder als Folge einer bei jungen Hunden auch spontan leicht auftretenden Rachitis (RENTON-ROBERTSON).

Über Förderung des Skelettwachstums durch *Thymuszufuhr* berichten in neuerer Zeit: NEVALONNY-PODHRADSKY mit Fütterung, AMATO, ASHER-STOTZER mit Extraktinjektionen, DEMEL mit Einpflanzung von Thymusgewebe, in *in vitro*-Versuchen in der CARRELSchen Anordnung KATSURA. Auf den Einfluß des Thymus auf das Knochensystem lassen auch die Berichte schließen, nach denen die Disposition zu und die Heilung von Knochenbrüchen bei Tieren (GYURIK-DAX) und beim Menschen (CHIARELLO) durch Thymuszufuhr günstig zu beeinflussen waren. Über therapeutische Erfolge berichten auch GORTER bei *Fragilitas osseum* mit multiplen Knochenbrüchen und GLÄSSNER-HASS nach Osteotomie aus orthopädischer Indikation. Diese therapeutischen Erfolge müssen aber einstweilen mit um so größerer Vorsicht gewertet werden, als es BASCH nicht gelang die Knochenveränderungen seiner thymektomierten Hunde (s. S. 46) durch Thymuseinpflanzung zum Verschwinden zu bringen. Da die Funktionsfähigkeit des eingepflanzten Thymusgewebes bezweifelt werden kann, und mit Recht, so sei auf die mit Extraktinjektionen gleichfalls ergebnislos verlaufenen Versuche von KLOSE-VOGT hingewiesen. *Ausschließliche* Thymusfütterung führt nach ROMES bei Ratten zu Erweichungen, Verkrümmungen und erhöhter Brüchigkeit der Knochen.

G. Thymusfunktion und Muskelsystem.

Thymusextrakte rufen Kontraktionen der Uterusmuskulatur hervor, die wesentlich kürzer anhalten, als diejenigen nach Hypophysenhinterlappenhormonzufuhr und im Gegensatz zu diesen mehr rhythmisch verlaufen (TEMESVÁRY). Die fördernde Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons auf die Geburtswehen kann durch Thymusextrakte mit Erfolg unterstützt und wesentlich günstiger gestaltet werden (TEMESVÁRY). Auf die große Anzahl der Pro- und die kleinere der Kontraschriften kann hier nicht eingegangen werden. Die Vorteile erwachsen aber nach der Ansicht von TEMESVÁRY nicht allein aus der kontraktions- und tonussteigernden Wirkung des Thymusextraktes, die er übrigens gar nicht für spezifisch hält, sondern auch aus dem günstigen Einfluß auf die Ermüdungserscheinungen sowohl der glatten als der quergestreiften Muskeln. Die Ermüdungserscheinungen werden unterdrückt, die Leistungsfähigkeit der Muskeln gesteigert (an Meerschweinchen: THURNER, an Kaninchen: ASHER-DEL CAMPO, ASHER-HELD, an Fröschen: ASHER-MÜLLER, ASHER-SCHEINFINKEL, NOWINSKI, ROSEMANN). Der Hypophysenhinterlappen spornt die Gebärmutter zur Arbeit an, der Thymus sorgt auch für ihre Erholung. Diese zwifache Leistung des Thymusextraktes ist scheinbar an zwei verschiedene Fraktionen gebunden. ANNAU-HUSZÁK konnten aus dem Thymus ein Histon isolieren, das kontraktionsfördernd und tonussteigernd auf die Uterusmuskulatur wirkte, ohne die Ermüdbarkeit (an quergestreiften Muskeln geprüft!) günstig zu beeinflussen. Der Wirkstoff ist alkohollöslich, aber weder mit dem in dem Thymus enthaltenen Cholin identisch (ASHER-THURNER), noch an den anorganischen Phosphatgehalt des Thymus gebunden (ASHER-SCHEINFINKEL). Der Angriffspunkt des Thymusstoffes liegt nach ASHER-DEL CAMPO im motorischen Nervenendorgan, denn die Ermüdung der kontraktilen Substanz selbst läßt sich durch Thymusextrakte nicht beeinflussen.

Auf die Muskelregeneration üben die Thymusextrakte keinen fördernden Einfluß aus. Dies wurde durch BARTOLI-TEONI an Meerschweinchen festgestellt,

welche nach künstlicher Durchtrennung von Muskeln in zu großen Abständen mit zu kleinen Extraktmengen injiziert wurden: die Versuchsanordnung war mithin nicht die geeignetste.

Über die Wirkung auf den Herzmuskel s. S. 49.

H. Thymusfunktion, Kreislauf und Blut.

Frühere Autoren nahmen eine Rolle des Thymus in der Bildung der roten Blutkörperchen an. Sie stützten sich dabei auf die Anwesenheit von kernhaltigen roten Blutkörperchen (und von sonstigen Entwicklungsstadien) im Kaninchen- und Katzenthyamus (SCHAFFER) und auf die Abnahme der Erythrocyten nach Thymektomie. In späteren Untersuchungen fand diese Vermutung keine Bestätigung. Löw und SCHRIDDE bestreiten die Bedeutung des Thymus für die Blutbildung. Die Abnahme der Erythrocyten und des Hämoglobinwertes ist auch nach den Beobachtungen von TARULLI-LO MONACO und CARBONE nur vorübergehend und als Folge des Operationstraumas zu betrachten. Nach NOËL PATON-GOODALL läßt die Thymektomie die Zahl und den Charakter der roten Blutkörperchen unbeeinflusst. Die weißen Blutkörperchen erleiden nach Thymusentfernung, nach vorübergehender postoperativer Leukocytose (TARULLI-LO MONACO, SEILER) eine Verminderung ihrer Zahl (HEIMANN, LAMPÉ), sie können mitunter auf 50% des Ausgangswertes zurückgehen (SOLI, PATON-GOODALL). SEILER, der das Material von MATTI vom hämatologischen Standpunkte aufgearbeitet hat, ist der Meinung, daß es sich im Grunde genommen um keine Abnahme der neutrophilen Leukocyten handelt. Die Thymektomie hat eine allgemeine Entwicklungshemmung zur Folge, die auch die in den ersten Lebenswochen einsetzende physiologische Umstellung des Leukocytenbildes verzögert. Der Unterschied gegenüber den Kontrolltieren, bei denen diese Umstellung, die sich in der Abnahme der Lymphocyten und der Zunahme der Leukocyten äußert, schon vollzogen ist, ergibt sich also aus der Vergleichung zweier Gruppen, die nur dem Zeitmaß, nicht dem Entwicklungstempo nach gleichaltrig sind. Angenommen, daß die scheinbare Abnahme der weißen Blutkörperchen hiermit eine ausreichende Erklärung gefunden hat, wie steht es mit der besonders stark verminderten Zahl der Lymphocyten, über welche BAGGIO, KLOSE, SOLI, LAMPÉ berichten? Befinden sich die ektomierten Tiere in einem früheren Stadium der Entwicklung, als die gleichaltrigen Kontrolltiere, so müßte das doch in einer — zugegeben, nur scheinbaren — Lymphocytose zum Ausdruck kommen!

Thymuszufuhr ruft in Tierversuchen eine Lymphocytose hervor (KLOSE, LAMPÉ, HEIMANN, KNIPPING-RIEDER) und in Übereinstimmung damit berichtet NEUSSER (zit. HIRSCHFELD) über eine Lymphocytose beim Status thymico-lymphaticus des Menschen, die aber laut den Untersuchungen von SIESS-STÖRCK und HIRSCHFELD nicht bestehen soll. Nach alledem muß der Einfluß von Thymusausschaltung und Thymuszufuhr auf das Blutbild stark bezweifelt werden.

Über den Säure-Basenhaushalt gibt CATALIOTTI gewisse Aufschlüsse. Er exstirpierte den Thymus junger Hunde und fand eine mit dem 10. Tage einsetzende und am 40. Tage die niedrigsten Werte erreichende Senkung der Alkalireserve des Blutes. Über eine Azidose der Gewebe von Kaninchen nach Thymektomie berichtet MESSINI.

BARBARA schreibt dem Thymus eine Rolle in der Komplement- und Opsoninbildung zu (zit. nach LUCIEN-PARISOT-RICHARD). Thymektomierte Tauben zeigen nach RUGGERI (zit. nach LUCIEN-PARISOT-RICHARD) eine Abnahme des Komplementes im Blute. WASITZKY-STROBL-WASITZKY fanden bei Meer-schweinchen und Kaninchen, die sie mit Thymusextrakt behandelten, eine Zunahme des Antikörpergehaltes in den Organen und eine Abnahme desselben im Blute. Zum Vergleich dienten mit Fleischextrakt gespritzte Tiere.

Auf Herz und Kreislauf ist die Thymusausschaltung ohne Wirkung (LUCIEN-PARISOT-RICHARD). Nach Thymuszufuhr kommt es zu einer Blutsenkung (ŠVEHLA, POPPER, PARISOT, SCHWARZ-LEDERER). Gegen das Thymusspezifische der Blutdrucksenkung wird angeführt: 1. sie ist auch durch Milz- und Lymphdrüsenextrakte herbeizuführen und eigentlich eine Cholinwirkung (SCHWARZ-LEDERER, BIEDL), 2. sie ist die Folge von intravasalen Blutgerinnungen, wie sie durch die gerinnungsfördernde Wirkung eines jeden Gewebsextraktes verursacht werden können. Wurde das Blut des Versuchstieres durch Blutegelextrakt (Hirudin) ungerinnbar gemacht, so blieb die Blutdrucksenkung aus (POPPER, FISCHL), 3. sie ist eine proteotoxische Wirkung, was einerseits aus dem gleichzeitigen Auftreten anderer proteotoxischer Symptome erhellt, andererseits aus dem Ausbleiben dieser Symptome sowohl als der Blutdrucksenkung nach Extraktinjektionen, die in kurzen Zeitabschnitten der ersten nachgeschickt werden (LUCIEN-PARISOT). Doch auch diese Argumente riefen Widersprüche hervor. Gegen das Cholin als wirksamen Faktor wurde angeführt, daß der blutdrucksenkende Effekt von Cholin durch Atropinisierung unterdrückt werden kann, derjenige von Thymus nicht (ŠVEHLA, PARISOT). Dieses Argument ist zwar nicht stichhaltig, denn Atropinisierung hebt die Wirkung des blutdruckerniedrigenden Thymusextraktes in den an Warmblütern angestellten Versuchen von AGAFONOW auf, doch kann es durch ein anderes ersetzt werden: AGAFONOW fand, daß die Zerstörung des Cholins die blutdrucksenkende Wirkung des Extraktes nicht im mindesten beeinflußte. LUCIEN-PARISOT führen zur Stärkung ihres Argumentes (Nr. 3) an, daß alkoholische und Acetonextrakte keine blutdrucksenkende Wirkung haben. Die Versuche von AGAFONOW sprechen für das Gegenteil.

Außer dieser viel umstrittenen Kreislaufwirkung kommt dem Thymusextrakt eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel zu. Es tritt eine Zunahme der Pulsfrequenz ein (ŠVEHLA). Bei hinreichend großen Dosen führt es (aber auch Lymphdrüsenextrakte) bei Fröschen zum Stillstand des Herzens (AGAFONOW). Auch CARTOLARI konnte bei genügend großer Konzentration mit frischen Verreibungen von Thymus in Ringerlösung am isolierten Frosch- und Krötenherz Herzstillstand in der Diastole herbeiführen, während kleinere Konzentrationen nur Tonus und Frequenz des Herzens herabsetzen. Muskelextrakte waren nur in weit höherer Konzentration wirksam.

Zwischen dem Thymus einerseits, Milz, Tonsillen und Lymphknoten andererseits bestehen nahe Beziehungen, doch keine Gleichheit des Aufbaues und der Funktion. Etwa vorhandene Beziehungen wurden in den betreffenden Abschnitten bereits erwähnt oder werden noch künftighin erwähnt werden.

I. Thymusfunktion und Nervensystem.

KLOSE-VOGT beobachteten an jungen Hunden bald nach der Thymektomie eine gewisse Trägheit. Die Tiere verloren ihr lustiges Wesen, wurden stumpf,

zeigten eine Bewegungsunlust. Zu den Motilitätsstörungen gesellen sich später solche der Sensibilität: die Schmerzempfindlichkeit nimmt ab, die Schärfe der Sinnesorgane läßt nach. Die Tiere erkennen die früher ihnen bekannten Personen und Gegenstände nicht. Nach und nach tritt eine vollständige Verblödung, die *Idiotia thymopriva* ein. Die klinischen Symptome haben nach KLOSE-VOGT ihr histologisches Korrelat in der Auftreibung der Ganglienzellen mit Kernpyknose, Gliavermehrung, Markzerfall im Rückenmark usw. — Merkwürdigerweise zeigen gerade die auf dem Gebiete der menschlichen Pathologie gesammelten Erfahrungen von BIRCHER viel Ähnlichkeit mit den Beobachtungen von KLOSE-VOGT. Nach Thymektomie, die aus therapeutischen Gründen (Kompressionserscheinungen infolge Thymusvergrößerung) ausgeführt wurde bzw. nach Entfernung von Thymusteilen bei der Tracheotomie infolge von Croup, stellten sich Calcifikations- und Wachstumsstörungen, zweimal auch psychische Debilität und Kachexie ein. Die Beobachtungen erstrecken sich auf 6 Kinder im Alter vom 1—6 Jahren. Je kleiner die Kinder waren, desto ausgeprägter waren die geschilderten Symptome. Zwei andere Kinder, die im 7. bzw. 11. Lebensjahre thymektomiert wurden, zeigten sich auch bei der Nachuntersuchung, 9 bzw. 8 Jahre später symptomfrei. Bei seinen thymektomierten Tieren beobachtete BIRCHER des öfteren tonisch-klonische Krampfanfälle, an denen auch $\frac{1}{10}$ der Tiere einging. Nun untersuchte er die elektrische Erregbarkeit der ektomierten Tiere und fand sie stark erhöht (Köz bei 1,5—2 MA statt 4—5 MA normal). Auf Grund dieser Ergebnisse glaubte er annehmen zu dürfen, daß in der Ätiologie der Säuglingstetanie neben den Schilddrüsen auch der Thymus eine wichtige Rolle spielt. In neuerer Zeit berichtet FIGHINI über Veränderungen des Nervensystems und des psychischen Gehabens, die den KLOSE-VOGTSchen Veränderungen auffallend ähnlich waren.

Diesen Beobachtungen und solchen, die das eine oder andere der oben angeführten Symptome gelten lassen, steht der strikt ablehnende Standpunkt von FISCHL, HART-NORDMANN, PARK-MC CLURE gegenüber, die in ihren Versuchen nichts dergleichen sahen. Gegen sie zeugt auch die lange Reihe von Autoren, in deren Arbeiten wir ähnliche Angaben *nicht* finden, obwohl diese Symptome bei ihrer Auffälligkeit weder übersehen werden konnten, noch unerwähnt geblieben wären. Die Krämpfe und die elektrische Übererregbarkeit der Tiere von BASCH glaubt man mit der Mitentfernung von intrathymischen Nebenschilddrüsen bei der Thymektomie erklären zu können. Abgesehen von den negativen Ergebnissen der Nachuntersuchungen macht auch die nach Thymektomie auftretende Blutkalkhöhung das Aufkommen von Erscheinungen der Nervenübererregbarkeit wenn auch nicht unmöglich, so doch sehr unwahrscheinlich. Im Gegensatz zu den Versuchen von BASCH konnte UHLENHUTH bei Salamandern gerade durch Thymusfütterung tetanische Krämpfe auslösen. Seine Ergebnisse erfuhren in neuerer Zeit durch die Untersuchungen von NITSCHKE (s. S. 56) ihre Bestätigung. Für die Unreproduzierbarkeit der Befunde von KLOSE-VOGT fehlt einstweilen jede Erklärung¹. Sie selbst brachten gegen die

¹ Wir schalten hier die Mahnworte von BÜTTNER ein. Sie sollten von den allzu eifrigen Kritikern beherzigt werden: „Der Einwand der mangelnden Regelmäßigkeit der experimentell erzeugten Ausfallserscheinungen, welcher den Versuchen KLOSES und anderer Forscher entgegeng gehalten worden ist, kann noch nicht als ein zur endgültigen Ablehnung ausreichendes Argument gelten. Wir brauchen uns nur der ungeheuren Meinungskämpfe

negativ ausgefallenen Versuche von HART-NORDMANN den Einwand vor, daß diese die Operation zu spät vorgenommen haben (in der 3.—6. Lebenswoche statt am 10., spätestens am 20. Lebenstage).

Auch nach der neueren Arbeit von ASHER-STÄMPFLI scheint ein gewisser, wenn auch ganz anders gearteter Einfluß des Thymus auf das Gehirn zu bestehen. STÄMPFLI aus der Schule ASHER entfernte Schilddrüse und Thymus von Meerschweinchen, versetzte die Tiere in ein sauerstoffarmes Milieu und fand, daß die Atmungsfrequenz als Zeichen einer herabgesetzten Erregbarkeit des Atemzentrums weniger ansteigt, als dies bei den gesunden und bei den nur thyreoidektomierten Tieren der Fall ist. Es fehlen leider die Versuche mit nur thymektomierten Tieren. In ähnlichem Sinne leidet auch die Empfindlichkeit des Atemzentrums für Wärmereize (ASHER).

Die Hyperplasie des Thymus bei M. Basedowii (s. S. 54) wird von H. ZONDEK als ein Regulationsmechanismus aufgefaßt, der den Zweck hat „den gesteigerten Tonus des sympathischen Systems durch einen entsprechenden des Vagus“ zu kompensieren. Dem Thymusstoff käme demnach, wie dies bereits von WIESEL angenommen wurde, eine vagotonische Wirkung zu. Für eine solche spräche die häufige Vergesellschaftung von Status thymicus mit Vagotonie und der Reichtum des Thymus an eosinophilen Zellen. Die Richtigkeit dieser Auffassung wird als gänzlich unbewiesen und unwahrscheinlich von THOMAS energisch bestritten. Auch LEMAIRE fand bei Säuglingen, die Symptome einer Vagotonie aufwiesen, weder physikalische, noch röntgenologische Zeichen einer Thymushyperplasie.

Den umgekehrten Weg als die bisher aufgezählten Autoren beschritten zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Thymusfunktion und Nervensystem POPOW-IWANOW-KUDRJAWCEW und CIABATTI, indem sie die Folgen der Gehirnentfernung auf den Thymus einer Prüfung unterzogen. Erstere entfernten das Großhirn von Kücken und konstatierten eine Art Atrophie des

um das Wesen der Cachexia strumipriva zu erinnern, um die Unregelmäßigkeit des Eintritts endokriner Ausfallserscheinungen nach Exstirpationsversuchen vorsichtig zu würdigen. Wir haben bei der Besprechung der Cachexia strumipriva darauf hingewiesen, daß der lebensfrische Einblick in die grundlegenden ersten Entwicklungszeiten neuer Erkenntnisgebiete, welche über der Fülle neuer Erfahrungen gar zu leicht dem Schicksal historischer Entrücktheit verfallen, immer die Quelle sein wird, zu der wir zurückkehren, und aus der wir neue Anregung schöpfen werden. Auch für die Schilddrüse ist erst nach jahrelangen Kämpfen durch das Myxödemkomitee festgestellt worden, daß nur $\frac{1}{4}$ aller ‚Totalexstirpiertes‘ an einem Myxödem erkrankt“ und „Die ersten grundlegenden experimentellen Erfahrungen über die Schilddrüsenausfälle wurden an jungen Tieren gewonnen, bis spätere Untersucher (TRAUTMANN) auch an erwachsenen Tieren nach sehr langer Beobachtungszeit eindeutig Ausfallsymptome nachweisen konnten. Der Schilddrüsenvergleich hinkt insofern, als die Erfahrung am Menschen den experimentellen Ergebnissen vorausgeeilt war. Um so mehr aber ist das ein Zeichen dafür, wie schwer selbst die Nachahmung ihrem Wesen nach bereits klinisch bekannter Erscheinungen im Tierexperiment sein kann. Nach den Erfahrungen bei der experimentellen Erschließung der Schilddrüsenphysiologie und nach den Thymusgewichtskurven in verschiedenen Lebensaltern scheinen uns die Mitteilungen von KLOSE und VOGT, daß nur junge Tiere nach der Thymusexstirpation in typischer Weise erkranken, der sorgfältigsten Beobachtung und weiterer Nachprüfungen wert, auch wenn nicht alle jungen Tiere typische Ausfallserscheinungen dargeboten haben. Die Erfahrungen der Cachexia strumipriva gebieten jedenfalls, mit der Ablehnung von endokrinen Forschungsergebnissen auf Grund von Unregelmäßigkeiten im Auftreten der Erscheinungen vorsichtig zu sein.“

Thymusgewebes. Die Fragen, ob die Thymusatrophie als direkte Folge der Gehirnverletzung angesehen werden darf und ob die gleichfalls auftretende Wachstumshemmung die Thymusatrophie zur Ursache hat oder aber als unmittelbare Folge der Großhirnentfernung entsteht, werden offen gelassen. CIABATTI entfernte Hühnern wie auch neugeborenen und erwachsenen Hunden den Hinterhauptlappen des Gehirns: in allen Fällen kam es zu einer weitgehenden Involution des Thymus, am schnellsten bei den erwachsenen Hunden. Wie in den eben erwähnten Versuchen kann bei der Schwere des Eingriffes die Involution auch hier erklärt werden, ohne daß man genötigt wäre, den spezifischen Einfluß des Gehirnverlustes anzunehmen. Gegen diese letztere Annahme spricht gewissermaßen auch der Umstand, daß Anencephale neben einer hochgradigen Hypoplasie der Nebennieren eine erhebliche Vergrößerung des Thymus aufweisen (CLEMENTE, FABERI, RUSSKOFF).

K. Thymusfunktion und Drüsen mit innerer Sekretion.

1. Allgemeines. Will man die Beziehungen zweier Drüsen mit innerer Sekretion zueinander kennen lernen, so stehen hierzu mehrere Wege offen. Man untersucht die Veränderungen, die infolge einer — natürlichen oder künstlich gesetzten — Hyper- bzw. Hypofunktion der Drüse *A* 1. im Funktionsgebiet der Drüse *B* oder 2. in ihrem anatomisch-histologischen Bilde eintreten. Die erste kann als *indirekte* oder *funktionelle*, die zweite als *direkte* oder *morphologische* Methode bezeichnet werden. Man kann aber mit gleichem Rechte auch umgekehrt vorgehen: man führt eine Hyper- bzw. Hypofunktion der Drüse *B* herbei und untersucht die Veränderungen, die hierauf im Funktionsgebiet der Drüse *A* (indirekte oder funktionelle Methode) oder an der Drüse *A* selbst (direkte oder morphologische Methode) entstanden sind.

Diese Wege müssen auch dann beschränkt werden, wenn man die Beziehungen kennen lernen will, die zwischen einer der endokrinen Drüsen und dem Thymus bestehen. Nur sind die Wege hier noch schwerer gangbar und weniger verläßlich als dort. Die Art und Weise, wie man einen der Hyper- oder Hypofunktion entsprechenden Zustand bei dem Thymus herbeiführen kann, wurde S. 30f. schon geschildert. Die Auswirkung dieser Zustände z. B. auf die Blutkalkregulation (als zum Funktionsgebiet der Nebenschilddrüse gehörend) bzw. auf die Struktur der Nebenschilddrüse selbst, kann unschwer untersucht werden, wenn auch mit dem Vorbehalt, der bezüglich der Verläßlichkeit der Thymusausschaltung und Thymuszufuhr S. 30f. gemacht werden mußte.

Anders verhält es sich, wenn man — um bei dem gewählten Beispiel zu bleiben — die Wirkung der Nebenschilddrüsenexstirpation bzw. der Parathormonzufuhr auf den Thymus und sein Funktionsgebiet untersuchen will. Um mit dem Funktionsgebiet zu beginnen: hier hat sich keine Reaktion finden lassen, aus deren Verlauf unter physiologischen und pathologischen Umständen rückwirkend auf Qualität oder Quantität der Thymusfunktion gefolgert werden könnte. Es fehlt mit einem Worte auch hier das Testobjekt, daß andererseits bei den Anstrengungen zur Herstellung des Thymushormons so schwer vermißt wird.

Auf die Beobachtungen der Veränderungen im Thymusfunktionsgebiet ist also wenig Verlaß. Nicht besser steht es um die Veränderungen des Thymus selbst. Ob eine Atrophie oder eine Hypertrophie des Thymus als Resultante entsteht, in keinem Falle kann entschieden werden, wie viel von der einen

oder anderen als unmittelbare Folge der Versuchsanordnung anzusehen und wie viel der gleichzeitig eingetretenen Veränderung der Körperverfassung (infolge Operationstrauma, Stoffwechselwirkung der Hormonzufuhr u. dgl. mehr) zur Last zu legen ist. Das histologische Bild, das so wenig von der Funktion des Thymus verrät (s. S. 28f.) verhilft uns nicht zur Auflösung der Resultante in ihre beiden Komponenten. Dazu kommt noch, daß in den früher publizierten Arbeiten schon eine Thymushypertrophie angenommen wird, wo diese nach den neueren Daten von HAMMAR nicht besteht. Aber auch neuere Arbeiten nehmen auf die von HAMMAR festgelegten Gewichtsnormen nicht immer genügend Rücksicht. Dies und die Nichtbeachtung der großen individuellen Schwankungen um den Mittelwert (BOYD) führen oft zu der Diagnose Hypertrophie oder Involution des Thymus, wo diese nicht oder nicht sicher bestehen. Unter diesen Umständen wird es nicht wundernehmen, daß eine Literaturübersicht der Beziehungen von Thymus und Inkretdrüsen einem jeden Für ein Widerentgegenzustellen vermag¹.

Die Begriffe Synergismus und Antagonismus, wie wenig sie auch der Vielgestaltigkeit der Beziehungen gerecht werden, die zwischen den Inkretdrüsen bestehen (und in diesem Belange erheben sich keine Bedenken auch den Thymus als eine Inkretdrüse zu betrachten), werden wir in unseren Ausführungen nicht entbehren können. Sie sollen lediglich dazu dienen, Übersicht in die recht verwickelten Beziehungen zu bringen. Man soll dabei nie vergessen, daß die Begriffe Synergismus und Antagonismus den Verhältnissen schon deshalb nicht ganz gerecht werden, weil einer jeden Inkretdrüse alle anderen gegenüberstehen und auch zur Kompensation ihrer unphysiologischen Funktion das ganze übrige Inkretsystem mit mehr oder minder großer Beteiligung herangezogen wird. Dazu kommt noch, daß selbst zu dieser Kompensation dem Organismus verschiedene Mechanismen zur Verfügung stehen. Welche von ihnen in dem einen oder anderen Falle in Aktion tritt, hängt nicht nur von der Größe und Richtung der zu kompensierenden Funktionsveränderung, sondern auch von Konstitution und Kondition des betreffenden Individuums ab. Auch dieser Umstand ist mitverantwortlich für den Widerspruch, der zwischen den Untersuchungsergebnissen gleich verlässlicher Autoren oft zu finden ist.

2. Schilddrüse. *Schilddrüsenfütterung* führt nach COURRIER zur Vergrößerung des Thymus von weißen Ratten. KLIWANSKAJA-KROLL, die den Thymus der mit Schilddrüse gefütterten Ratten an einem kleinen Material, aber mit der HAMMARSchen Meßmethode untersucht hatte, findet schon 10 Tage nach Versuchsbeginn eine Zunahme des Thymusgewichtes im Vergleich zu den Kontrollen. Der Rinden:Mark-Index steigt als Zeichen für die bevorzugte Zunahme der Rinde gegenüber dem Mark. Auch die HASSALLSchen Körperchen nehmen an Zahl zu. KAHN konnte zeigen, daß die mit Schilddrüse gefütterten Froschlarven einen größeren Thymus haben, als die mit Leber gefütterten. Die Vergrößerung des Thymus tritt also in diesen Versuchen trotz der involutionsbegünstigenden Grundumsatzsteigerung der Schilddrüsenzufuhr auf. Nach den Angaben von UTERSTRÖM und HANNA SCHULZE führt die *parenterale* Zufuhr von Schilddrüsensubstanz zu einer Atrophie des Thymus. H. SCHULZE sah nach

¹ Auf das an eigenen und fremden Beobachtungen reiche Sektionsmaterial von LÖWENTHAL (im Handbuch der inneren Sekretion, Bd. I), wie auch auf die mustergültige Bearbeitung desselben soll schon hier hingewiesen werden.

Thyroxininjektion bei Mäusen eine ganz deutliche Abnahme des absoluten und relativen Thymusgewichtes im Vergleich zu den Kontrollen, und histologisch typische Zeichen der Involution mit starkem Lymphocytenschwund. Also ein den mit Schilddrüsenfütterung gemachten Beobachtungen von KLIWANSKAJA-KROLL in jeder Hinsicht entgegengesetztes Verhalten, das vielleicht in der höheren Wirksamkeit und Dosierung des Thyroxins (und seiner parenteralen Einverleibung?) seine Erklärung finden könnte. COURRIER ist der Ansicht, daß die Schilddrüsenfütterung im Anfang und in nicht zu hohen Dosen eine Thymushypertrophie erzeugt, die aber in eine Atrophie überschlägt, sobald die grundumsatzsteigernde Wirkung zu einer Abmagerung führt. Auch HAMMAR ist der Ansicht, daß die Schilddrüsenfütterung direkt Lc-excitatorisch wirkt, indirekt, mit Vermittlung des Allgemeinzustandes aber Lc-depressorisch, so daß es zu einem Kompromiß kommt, das dem jeweiligen Stand der antagonistisch wirkenden Kräfte entspricht. Auch die Klinik spricht gegen die Beobachtungen von H. SCHULZE. Bereits KOCHER berichtet über eine Thymusvergrößerung beim Morbus Basedowii. Seither wurde dieser Befund vielfach bestätigt (Literatur s. bei ZONDEK-KOEHLER). Wir heben als Beispiel nur die neueren Arbeiten von HABERER, MARGOLIS und ROTH hervor. In 80% der Basedow-Fälle erweist sich nach HABERER der Thymus am Seziertisch als hypertrophisch, bei den operativen und postoperativen Todesfällen in beinahe 100%. Von 55 Basedow-Strumen fand MARGOLIS den Thymus in 47 Fällen vergrößert. Kleiner, doch immer noch bedeutend war die Verhältniszahl der Hyperthymiker bei den Schilddrüsenadenomen mit Hyperthyreose (16 zu 30). ROTH fand unter 20 Basedow-Fällen 13mal einen ausgesprochenen „Status thymico-lymphaticus“. Bei den diffusen Strumen war die Zahl der gleichzeitig Hyperthymiker unvergleichlich kleiner (nicht ganz 6% von 239 Fällen). Vielleicht wirkt aber die Vergrößerung des Thymus, die man geneigt ist als Folge der Basedow-Krankheit aufzufassen, mitbestimmend auf den Basedow-Charakter der Krankheit, eventuell in einem Maße, daß sie das Krankheitsbild geradezu beherrscht (MATTI, HART). ROTH bestreitet dies; nach ihm sind Status thymicus und Basedow-Krankheit voneinander unabhängig und müssen auf eine gemeinsame, heute noch unbekannt Ursache zurückgeführt werden, die allem Anschein nach über den Sympathicus Thymus und Schilddrüse zugleich angreift. Die Versuche von STAHNKE beanspruchen bei der Beurteilung dieser Frage gewisses Interesse. STAHNKE fütterte eine große Anzahl von jungen Ratten mit der kropferzeugenden TANABESCHEN Kost und entfernte einem Teil der Tiere den Thymus. Die Sektion ergab bei den ektomierten Tieren ein diffuses Kolloidstruma, bei den nicht operierten eine Basedow-ähnliche Struktur des Strumas! WILLIAMSON und WILLIAMSON-PEARSE suchen die Ursache der Thymushypertrophie bei Hyperthyreose und M. Basedowii auf die entgiftende Funktion des Thymus zurückzuführen, in deren Dienste eine direkte Verbindung der Lymphstraßen von Schilddrüse und Thymus bestünde, ohne zwischengeschaltete Lymphdrüsen. CHOUKE-WHITEHEAD-PARKER bestreiten die Existenz dieser direkten Verbindung.

Die älteren Untersuchungen über die Folgen der *Schilddrüsenexstirpation* auf den Thymus sind voller Widersprüche, was in Anbetracht der einleitend gemachten Bemerkungen (s. S. 52f.) nicht überraschen kann. Klinische Beobachtungen sprechen für eine frühzeitige Involution des Thymus bei ungenügender Schilddrüsenfunktion (bei hypothyreotischen Kretinen: FALTA, WEGELIN, bei

2 Fällen kongenitaler Athyreose: PENNACCHIETTI). Bei Kaulquappen dagegen hatte die Entfernung der Schilddrüse eine Hypertrophie des Thymus zur Folge (W. SCHULZE), welche aber in den Kaninchenversuchen von UNO sehr bald regressiven Veränderungen Platz machte.

Spritzt man Kaninchen *Thymusextrakt* unter die Haut, so kommt es nach DOWNS-EDDY bei jungen Tieren zu einer Gewichtszunahme der Schilddrüse. Thymusimplantation führt laut den Untersuchungen von BIRCHER zu einer Überfunktion der Schilddrüse. Nach *Thymektomie* tritt nach den Beobachtungen von LUCIEN-PARISOT-RICHARD ein mäßiges Zurückbleiben des Schilddrüsengewichtes hinter dem der Kontrolltiere ein. Nach UNO geht der Rückbildung eine ganz kurze Funktionssteigerung der Schilddrüse voraus. Das Gewicht der Schilddrüse von Ratten ist nach ANDERSEN normal, falls die Sektion im 3.—5. Monat vorgenommen wird, und zwar selbst dann, wenn die Thymektomie am ersten Lebenstage ausgeführt wurde.

Die gegenseitig gleichgerichtete Beeinflussung des Drüsenwachstums (Substanzzufuhr bzw. Ektomie der einen Drüse führt Hypertrophie bzw. Atrophie der anderen herbei) spricht für eine antagonistische Einstellung von Schilddrüsen- und Thymusfunktion. Diese tritt auch bei einzelnen Partialleistungen zutage. Im Kaulquappenversuch äußert sich die Wirkung der Schilddrüsenfütterung in einer beschleunigten Metamorphose auf Kosten des Wachstums, demgegenüber die Thymusfütterung wachstumsbeschleunigend und entwicklungshemmend wirkt (GUDERNATSCH u. a., s. S. 43 f.). Nun konnten SCHEER-BERCHTOLD zeigen, daß die Toxizität des Thymus für die Kaulquappen mit steigendem p_{H} anwächst, d. h. die Kaulquappen sterben mit zunehmender Alkalose des Thymusmilieus rascher und in größerer Zahl ab, während bei Thyreoidin die toxische Wirkung mit fallendem p_{H} , also mit steigender Azidose zunimmt. Für eine antagonistische Wirkung auch auf das Längen- und Gewichtswachstum treten auf Grund ihrer Versuchsergebnisse KRIZENECKY (Tauben), NOWINSKY (Ratten) und UNO (Kaninchen) ein. Thyroxin erhöht, die aus dem Thymus hergestellte P-Substanz (NITSCHKE) erniedrigt den Grundumsatz. Die grundumsatzerhöhende Wirkung des Thyroxins kann durch die entgegengesetzte Wirkung der P-Substanz (SCHNEIDER-NITSCHKE), aber auch durch eine intravenös verabreichte Thymus- emulsion schlechthin (SH. SUZUKI) wettgemacht werden. Die Seltenheit der Basedow-Krankheit bei Kindern bzw. die starke Abmagerung der thymektomierten Tiere trotz ihrer auffallend großen Freßlust glaubten SCHNEIDER-NITSCHKE im ersten Falle durch den antagonistischen Einfluß des an der Höhe seiner Funktion stehenden Thymus, im zweiten Falle durch den Wegfall dieses Einflusses erklären zu können. Nach SZONDI besteht zwischen Schilddrüse und Thymus ein einseitiges Protektoratsverhältnis, und zwar protegirt die Schilddrüse die Funktion des Thymus.

3. Nebenschilddrüse. Sowohl onto-, wie auch phylogenetisch besteht eine nahe Verwandtschaft zwischen Nebenschilddrüse und Thymus. Bei den höheren Wirbeltieren gehen die Nebenschilddrüsen aus den dorsalen, die Thymusanlagen aus den ventralen Hälften derselben 3. (und 4.) Kiementaschen hervor. Bei niederen Wirbeltieren entsteht der Thymus genau auf jener Stelle, wo bei höheren die Nebenschilddrüsen angelegt werden. Von 400 hierauf untersuchten Fällen fand BREWER nur 4mal typisches Nebenschilddrüsengewebe im

Thymus¹, dieses wird aber auf Grund des Gesagten eher als versprengt, denn als metaplastisch in loco entstanden anzusehen sein. Auch eine Umwandlung von Nebenschilddrüsen- in Thymusgewebe soll aber nach WINIWARTEK bei Tieren, nach GÉRARD und HEERSWYNGHELIS bei Menschen möglich sein. Funktionell gibt es Andeutungen sowohl für eine synergetische als auch für eine antagonistische Einstellung der beiden Drüsen.

Die Ähnlichkeit der Ausfallerscheinungen nach Thymektomie und Parathyreoidektomie, die sich besonders in den Knochenveränderungen und nach manchen Autoren in Symptomen seitens des Nervensystems kundtut, ließe an einen Synergismus denken. Bestünde aber ein solcher, so müßte der parathyreoprive Symptomenkomplex am leichtesten bei kleinen Kindern und bei jungen Tieren ausfallen, bei denen die volle Funktionstüchtigkeit des Thymus durch Involutionerscheinungen noch nicht geschädigt ist — wo doch gerade das Gegenteil zutrifft. Wird eine antagonistische Einstellung beider Drüsen postuliert, so kann die größere Empfindlichkeit von Jugendlichen gegenüber der verminderten Nebenschilddrüsen-tätigkeit mit unseren Kenntnissen über den zeitlichen Eintritt der Thymusinvolution gut in Einklang gebracht werden. Diesem Antagonismus entspricht dem Wesen nach, wenn UHLENHUTH bei Salamandern nach Thymusfütterung Krämpfe auftreten sah, nur ist die Erklärung eine andere. Bei Froschlarven nämlich bleiben die Krämpfe aus, was UHLENHUTH auf die entgiftende Funktion der Nebenschilddrüsen zurückführt, die bei Froschlarven schon in einem sehr frühen Entwicklungsstadium vorhanden sind, bei Salamandern dagegen fehlen sollen (nach LIVINI sind sie auch bei diesen vorhanden, wenn auch nur ein Paar statt zwei). Auch NITSCHKE gelang es, aus dem Thymus und aus dem Urin spasmophiler Säuglinge ein Extrakt herzustellen, das bei subcutaner Injektion beim Kaninchen zu einer bedeutenden Blutkalksenkung und zu tetanischen Krämpfen führt. Gegen die Thymusspezifität des Extraktes spricht allerdings, daß ähnliche Substanzen mit dem gleichen Verfahren auch aus Milz und Lymphknoten zu gewinnen sind (NITSCHKE) und selbst die einfachen Nukleinsäuren (alle an Kernsubstanzen reiche Gewebe und so auch Thymus, Milz und Lymphdrüsen enthalten sie reichlich) üben die gleiche blutkalksenkende, tetanigene Wirkung aus (SCHUMACHER). Daß auch die parathormonbedingte Blutkalkvermehrung und Knochenentkalkung durch die gleichzeitige Zufuhr von Thymusextrakten vereitelt werden kann, ist aus den Untersuchungen von SCHOLTZ (s. S. 37) und NITZESCU-BENETATO zu ersehen. Über die Beziehungen von Thymus und Nebenschilddrüse drückt sich HAMMAR infolge des spärlichen Untersuchungsmaterials recht vorsichtig aus: „So kommt man nicht weiter als zu einer Feststellung, daß eine Parathyreoidavergrößerung mit einer Thymushyperplasie verknüpft sein kann und zu einer Vermutung, daß diese Hyperplasie mit einer Vermehrung der HASSALLSchen Körper verbunden sein kann.“ Auch dieser Befund spricht nicht gegen eine antagonistische Einstellung mit kompensatorischer Hyperplasie.

Die Thymektomie beeinflusst weder die Nebenschilddrüsen selbst (PARK-McCLURE), noch den Ablauf der parathyreopriven Tetanie (HONEYMAN). Dem-

¹ In zwei von diesen vier Fällen war das Nebenschilddrüsen-gewebe nach BREWER atypisch, weil ihm die oxyphilen Zellen fehlten. Da es sich in beiden Fällen um Säuglinge handelte, so hat das Fehlen von oxyphilen Zellen nichts Atypisches an sich, denn diese erscheinen bekanntlich erst um das 7.—10. Lebensjahr.

gegenüber tritt nach v. SPRETER die Tetanie nach der Parathyreoidektomie nicht auf, falls den Versuchstieren (geschlechtsreife Ratten) 8—14 Tage vorher der Thymus extirpiert wurde. v. SPRETER sieht darin einen weiteren Beweis der antagonistischen Beziehungen von Thymus und Nebenschilddrüsen.

4. Keimdrüsen. Der Umstand, daß der Thymus zur Zeit der Pubertät sein Entwicklungs- und Gewichtsmaximum erreicht, legte einen Zusammenhang der Geschlechtsentwicklung mit der Thymusinvolutions nahe, dessen Klärung sich eine große Schar von Forschern zugewandt hat. Die Ergebnisse dieser an Zahl der Publikationen überaus großen Forschungsarbeit lassen sich aber auch hier nicht auf einen einheitlichen Nenner bringen.

Nach KINUGASA verhalten sich Thymusrinde und Mark in ihrer Wirkung auf die Keimdrüsen antagonistisch und dieser Antagonismus kommt auch in der entgegengesetzten Beeinflussung von Rinde und Mark durch die Keimdrüsen zum Ausdruck. Je nachdem in einem Thymusextrakt die Rinden- oder die Marksubstanz überwiegt, bzw. je nachdem die Resorptionsverhältnisse der einen oder anderen besser sind, wird die Wirkung auf die Keimdrüsen anders ausfallen müssen. Die Verschiedenheit von Rinde und Mark ist an sich nichts neues, auf ihre verschiedene Genese und Struktur, auf ihr ungleiches Verhalten gegenüber den verschiedenen Schädigungen haben wir schon mehrfach hingewiesen. Für die oft betonte Verschiedenheit der Funktion wäre dies der erste ernste Hinweis. Würden die Nachuntersuchungen die Richtigkeit der Beobachtungen von KINUGASA feststellen, so fänden manche entgegengesetzte Versuchsergebnisse durch den verschiedenen Gehalt der verwendeten Extrakte an Mark- und Rindensubstanz ihre Erklärung.

Mit der Geschlechtsreife nimmt die Altersinvolution des Thymus ihren Beginn (bestritten durch HAMMETT, s. S. 28), mit dem Eintritt einer jeden Schwangerschaft eine akzidentelle wenn auch physiologische Involution. Experimentelle Zufuhr von Keimdrüsenhormon hatte in den Versuchen von DA RE (Implantation von Ovarialteilen gravider und nichtgravider Tiere in noch nicht geschlechtsreife Kaninchen) eine Abnahme des Thymusgewichtes zur Folge. In den Implantaten blieben die Zellen der „interstitiellen Drüsen“ gut erhalten, manchmal auch das Corpus luteum, Follikel dagegen nur ganz selten. Hieraus hat Verfasser geschlossen, daß hauptsächlich die Thecazellen und das Corpus luteum das auf den Thymus wirkende Hormon liefern. Gegen die Wirksamkeit des Follikelhormons sprechen aber unseres Erachtens nicht seine Versuche, sondern jene von LEONARD-MEYER-HISAW bzw. KUNDE-D'AMOUR-GUSTAVSON-CARLSON, die nach Injektion von Oestrin bei nicht geschlechtsreifen Ratten bzw. Hunden Gewicht und Gewebsstruktur des Thymus unbeeinflusst fanden. KINUGASA stellt in seiner bereits gewürdigten Arbeit eine beschleunigte Entwicklung des Markes und eine antagonistische Beeinflussung der Rinde des Thymus durch Keimdrüsenhormon fest.

Die Ausschaltung der Keimdrüsenfunktion durch Kastration oder Röntgenbestrahlung (GELLIN) läßt den Thymus an Gewicht zunehmen (bei Kapaunen SOLI, bei Ratten HATAI) oder verzögert wenigstens seine Involution (bei Meer-schweinchen GOODALL, JOLLY-LIEURE, MADRUZZA, bei Kaninchen CALZOLARI, MARINE-MANLEY-BAUMANN, MADRUZZA, bei Hunden BASCH, bei Ochsen HENDERSON, bei menschlichen Kastraten und Eunochoiden TANDLER-GROSS). Eine Bedingung des Versuchserfolges ist die frühzeitige, noch vor die Geschlechtsreife

fallende Ausführung der Kastration und die nicht zu späte Untersuchung des Verhaltens des Thymus. Bei zu früher Untersuchung fehlt die zur Entfaltung der Schädigung nötige Zeit, bei zu später kann schon die Altersinvolution störend wirken, die, wenn auch verspätet, auch bei Kastraten einsetzt. Der Impuls zur Altersinvolution muß demnach auch von anderen Organen ausgehen können und steht nicht unter der Alleinherrschaft der Keimdrüsen (GELLIN). Im Gegensatz zu den eben angeführten Autoren fanden MASUI-TAMURA, daß die Kastration ohne Einfluß auf das Thymusgewicht von weiblichen Kaninchen ist (der Thymus der Männchen nimmt zu) und denselben Standpunkt vertritt auf Grund seiner mit der HAMMARSCHEN numerischen Analyse ausgeführten Untersuchungen auch KINUGASA.

Die engen Beziehungen zwischen Keimdrüsentätigkeit und Thymusinvolution erhellen auch aus HENDERSONS Beobachtung, wonach die Involution des Thymus wesentlich beschleunigt ist bei Stieren, die zu Zuchtzwecken benutzt werden. Im Einklang damit bleibt die Thymusinvolution im Rückstand bei Meerschweinchen, die von dem Geschlechtsverkehr ausgeschlossen werden (KNIPPING-RIEDER).

Thymuszufuhr wirkt nach den meisten Autoren hemmend auf die Keimdrüsenfunktion. Bei bereits geschlechtsreifen Ratten führt die Thymusfütterung nach HEWER zur Degeneration der Hoden. Bei geschlechtsreifen weiblichen Nagetieren können Extraktzufuhr und Transplantation von Thymus zu einer Hemmung der Ovarialfunktion führen (WALTER, LOEWE-VOSS. Nach Letzteren sind zur Eindeutigkeit und Deutlichkeit der Ergebnisse wiederholte Transplantationen geraten). Wird jungen Ratten Thymus oder Thymusextrakt in großen Dosen zugeführt, so tritt eine Hemmung der Keimdrüsenentwicklung ein (bei ausschließlicher Thymusfütterung: ROMEIS, bei männlichen Tieren: BALAWANETZ, HEWER, nur in geringem Maße: NISHIMURA). Dementsprechend ist auch eine Verzögerung im Eintritt der Geschlechtsreife wahrzunehmen (HEWER, BALAWANETZ). ASHER-STOTZER, ASHER-ZENKLUSEN, BACHMANN konnten dagegen durch Thymocrescin, das auch sonst wachstumsfördernd wirkt und dessen Wirkung auch sonst von jener anderer Thymusextrakte abweicht, besonders starkes Wachstum und Entwicklung der Geschlechtsorgane von Ratten erreichen. Ähnliches Resultat erzielten auch durch Thymuszufuhr bei Ratten ROWNTREE-CLARK-HANSON und bei Hunden, bei denen im Anschluß an eine Läsion der Hypophysengegend eine Rückbildung der Genitalorgane eingetreten ist, MANDELSTAMM. GROEBBELS sah bei den Weibchen der lebendgebärenden Zahnkarpfen eine Steigerung der Zahl und Größe der Würfe nach Thymuszufuhr. Diese wirkt anregend auf das Ovarium von Mäusen und Ratten auch nach MUTO: die Brunstperiode wird verlängert, das Intervall dazwischen verkürzt. In Widerspruch mit dem allgemein angenommenen Standpunkt fiele dem Thymus — ehe er involviert — die Aufgabe zu, an der Förderung des Wachstums der Geschlechtsorgane mitzuwirken. Nach dem auch hier vermittelnden, zum Ausgleich der Gegensätze geeigneten Standpunkt von KINUGASA besitzt die Thymusrinde einen hemmenden, das Mark einen beschleunigenden Einfluß auf die Keimdrüsenentwicklung von Ratten. Nach DOWNS-EDDY sind subcutane Injektionen von Thymusextrakt ohne jede Wirkung auf die Keimdrüsen von Kaninchen. Die Arbeit von KURUVILLA über einen einseitig kastrierten kryptorchen Stier, dessen Sexualinstinkt nach abwechselnder Thymusfütterung und

Thymustransplantation verloren ging, gibt in Anbetracht der Entwicklungsanomalie keinen Aufschluß darüber, was sein Titel verspricht.

Die *Thymektomie* hat nach PATON (Meerschweinchen) und KLOSE-VOGT (Hunde) eine Hyperplasie der Keimdrüsen zur Folge, wogegen BASCH an Hunden, SOLI an Hähnen, LUCIEN-PARISOT an Kaninchen eine Überhandnahme des intergenerativen Gewebes auf Kosten des generativen und eine Verkleinerung der Sexualorgane beobachteten. Bei jungen Ratten, die mit einer zum Wachstum eben genügenden vitaminarmen Nahrung ernährt wurden, sahen ASHER-LANDOLT eine über die sonstige Wachstumshemmung gehende elektive Wachstumshemmung der Sexualorgane nach Thymusexstirpation. LOEWE-VOSS berichten dagegen über ein verfrühtes Auftreten der ersten Brunst bei Ratten, dessen unmittelbaren Zusammenhang mit der Thymusentfernung aber auch sie selber bezweifeln. Viele Autoren sind darin einig, daß Keimdrüsen und Geschlechtstätigkeit von der Thymektomie unbeeinflusst bleiben (NISHIMURA, MORGAN-GRIERSON, WALTER, RIDDLE-KRIZENECKY, ANDERSEN).

Eine interessante, obwohl etwas abenteuerlich anmutende Hypothese entwickelt POPOFF, um die engen Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Thymus dem Verständnis näher zu bringen. Demnach wäre der Thymus, der in der Tierreihe zum erstenmal bei den Cyclostomen und Fischen anzutreffen ist, phylogenetisch aus der beim nächstniedereren Amphioxus an gleicher Stelle sich entwickelnden Geschlechtsdrüse entstanden, wobei die HASSALLSchen Körperchen als umgewandelte Geschlechts- und Follikelzellen anzusehen wären! Übrigens nimmt auch RIDDLE eine nahe Verwandtschaft des Thymus mit den generativen Drüsen an. Einen Sinn für höhere Zusammenhänge läßt die Weise erkennen, wie HART die Rolle des Thymus und der Keimdrüsen gegeneinander abgrenzt: „Mit dem Schwunde der Thymusdrüse fällt die Erlangung der Geschlechtsreife zusammen, über deren Abhängigkeit vom endokrinen System es keiner Worte bedarf. Nun tritt an die Stelle der Wachstumsfähigkeit die Zeugungsfähigkeit, die Bedeutung der Ontogenese weicht der der Phylogenese.“

Über die Wirkung des Thymus auf die Gebärmutter s. S. 47.

5. Nebenniere. Nach Injektion von Nebennierenrindenextrakt nimmt nach SCOTT-BRADFORD, die ihre Versuche nach beiderseitiger Nebennierenentfernung anstellten, das Thymusgewicht zu. In dem Verhalten des Thymus war der größere Eingriff, die Nebennierenentfernung maßgebend, denn die Injektion allein von Nebennierenrinden und Nebennierenmarkextrakt hatte in den Versuchen von WASTENSON (zit. nach HAMMAR) eine Abnahme des Thymus zur Folge. Dementsprechend verzögert die Entfernung der Nebenniere die Thymusinvolutions (MARINE-MANLEY-BAUMANN), erzeugt auch Hypertrophie des Thymus (HAMMAR, JAFFE, MARINE u. a. Die früher angestellten Versuche von AULD sind nicht verläßlich). Den gegenteiligen Befund, nämlich „Devolution“ des Thymus nach Entfernung der Nebennieren von Ratten erhob HAMMETT, dessen Untersuchungsergebnisse infolge der großen Exaktheit der Versuchsanordnung besondere Beachtung und Bewertung verdienen.

Thymuszufuhr scheint die Nebennieren nicht zu beeinflussen. Das Gleiche gilt nach den Untersuchungen von SOLI, PARK-McCLURE, MORRIS HOSKINS von der Thymektomie, während MATTI und PIGHINI als Folge derselben eine Hypertrophie des Nebennierenmarkes beschrieben haben.

MESSINI und seine Mitarbeiter nehmen einen Antagonismus von Nebennierenmark und Thymus an. Wohl erzeugen sowohl Adrenalin- als Thymusextraktinjektionen eine Hyperglykämie, doch werden beide gleichzeitig gespritzt, so hebt sich ihre Wirkung auf den Blutzuckerspiegel auf (MESSINI). Die Ausbildung der Adrenalinatheromatose wird durch systematische Thymusextraktinjektionen vereitelt (MESSINI-COPPO). Adrenalin hebt den Blutcholesterinspiegel, Thymus senkt ihn; gleichzeitig injiziert bleibt jede Veränderung des Blutcholesteringehaltes aus (POLI, MESSINI-POLI). Im Gegensatz zu Thymusextrakten sind Lymphdrüsenextrakte nicht imstande die hyperglykämische Wirkung des Adrenalins zu paralysieren (COPPO). Der Antagonismus tritt auch in Versuchen am isolierten Froschherz zutage, indem einerseits die frequenzbeschleunigende Wirkung des Adrenalins durch Thymusextrakt aufgehoben, andererseits die durch Thymusextrakt hervorgerufene Verkleinerung der Kontraktionshöhe durch Adrenalin wettgemacht werden konnte (CARTOLARI).

Für das Verhältnis der Nebennierenrinde zum Thymus paßt eher das des Synergismus. Nach Exstirpation beider Nebennieren sind Katzen, die mit Thymusextrakt behandelt werden, doppelt so lang am Leben zu erhalten als solche, die ohne Thymuszufuhr blieben (LA GRUTTA-AVELLONE). Die durch Nebennierenrindenextrakt beschleunigte Ausbildung der Sexualorgane kann durch Thymuszufuhr noch gefördert werden (KLEIN). Die ADDISONSCHE Krankheit ist oft mit Status thymico-lymphaticus vergesellschaftet. HAMMAR findet, daß „die ADDISONSCHE Erkrankung mit einer Thymushyperplasie verknüpft sein kann.“ ROTH sah unter 20 ADDISON-Fällen 6mal einen „Thymus persistens.“ Allerdings kann die Krankheit auch mit Thymusinvolution einhergehen (2 Fälle von LÖWENTHAL. Ein neuer Fall von HAMMAR weist zwar auch einen kleinen, aber noch immer nicht subnormalen Thymus auf, dem alle Zeichen der akzidentellen Involution fehlen). Der „persistente“, also der Involution nicht anheimgefallene Thymus ist nach ZONDEK-KOEHLER in diesen Fällen nicht Ausdruck einer herabgesetzten Körperresistenz, sondern im Gegenteil als Zeichen lebhafter Abwehrmaßnahmen anzusehen.

Der sog. Status thymico-lymphaticus (mithin der große Thymus) bei vagotonischen Kindern ist, wie auch die Vagotonie selbst, nach ALDRICH eine Folge der Unterfunktion des Adrenalsystems. Demgegenüber steht die bei zahlreichen Autopsien gemachte Beobachtung von LÖWENTHAL, wonach der sog. Status thymico-lymphaticus nicht mit einer Nebennierenmarkhypoplasie verbunden ist.

6. Bauchspeicheldrüse. COLLIN-DROUET-WATRIN-FLORENTIN behandelten Meerschweinchen mit Insulin. Nach geringen Mengen trat eine Hyperplasie der Marksubstanz, nach wiederholten Injektionen eine Atrophie des Thymus auf. Von den anderen Drüsen reagierten die Nebennieren, die Hypophyse, die Schilddrüse und die LANGERHANSschen Inseln mit einer Hyperaktivität. LONGO konnte durch Insulinbehandlung eine schon binnen kurzem auftretende und auch nach Aussetzen der Injektionen noch längere Zeit anhaltende Hypertrophie des Kaninchenthymus hervorrufen. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Insulinwirkung und Thymusveränderung wird aber weder von den Ersteren, noch von dem Letzteren behauptet. LONGO rechnet mit der Möglichkeit, daß die Hypertrophie des Thymus als Folge der ebenfalls beobachteten regressiven Veränderung des Ovars entsteht. COLLIN-DROUET-WATRIN-FLORENTIN stellen die von ihnen beobachtete Atrophie als das Endglied einer Kette von endo-

krinen Beeinflussungen hin: Insulinzufuhr — Adrenalinmobilisation — vermehrte Ausschüttung des thyreotropen Hypophysenvorderlappenhormons — Schilddrüsenhyperfunktion — Thymusatrophie. (Nur ist bei einer Schilddrüsenhyperfunktion — wenigstens solange keine hochgradige Abmagerung eintritt — eine Hypertrophie auch des Thymus zu erwarten, vgl. S. 53f.)

Nach Thymektomie bei Hunden sahen KLOSE-VOGT eine Volumenzunahme des Pankreas, MATTI und PIANA eine Vermehrung des Inselapparates auftreten. Zur Annahme eines Synergismus zwischen Thymus und Inselapparat genügt dieser Befund allein nicht. Die Vermehrung des Inselapparates kann nämlich nicht nur als eine kompensatorische Arbeitshypertrophie gedeutet werden, sondern könnte ebensogut als Folge des Fortfalles einer antagonistischen Hemmung seitens des Thymusstoffes aufgefaßt werden. MESSINI, der für einen Antagonismus von Thymus und Nebennierenmark eintritt, nimmt folgerichtig einen Synergismus zwischen Thymus und Inselapparat an. Der Blutzucker von Gesunden wird, wie aus seinen Untersuchungen hervorgeht, durch Thymusextrakt nicht beeinflusst. Nach Zuckerbelastung tritt dagegen bei Gesunden sowohl als bei Diabetikern seine blutzuckersenkende Wirkung bereits zutage und auch die Insulinwirkung kann durch gleichzeitige Verabreichung von Thymusextrakt verstärkt werden. Für die Wahrscheinlichkeit des Synergismus spricht nach SECKEL, daß sowohl Insulin als Thymusextrakte die gleiche quellende, ansatzfördernde und vasodilatorische Wirkung haben, wie auch der Umstand, das im ersten Lebensjahre, wo die Thymusfunktion auf ihrem Höhepunkt steht (das relative Gewicht des Thymus ist zu dieser Zeit am größten), Diabetes nur selten vorkommt. Als weitere Stütze der synergetischen Auffassung könnte vielleicht die Arbeit von LUNDBERG herangezogen werden. LUNDBERG konnte beim Axolotl mit Insulin eine ähnliche Hemmung der Metamorphose herbeiführen wie GUDERNATSCHE mit Thymusfütterung.

7. Hypophyse. Der Umstand, daß die Hypophyse aus zwei funktionell selbständigen Lappen besteht und daß der Vorderlappen selbst, wie die Forschung der letzten Jahre zeigen konnte, eine ganze Reihe von verschiedenen wirkenden Hormonen enthält, macht die Diskussion über die Beziehungen des Thymus zur Hypophyse *als Ganzem* müßig. Nur wenig geschah bisher, um die Beziehungen des Thymus zu den einzelnen Hormonen der Hypophyse — wie es allein Erfolg bringen würde: gesondert — festzustellen. Transplantation und Ektomie sind dazu natürlich ungeeignet. Bestimmung einfach des Hypophysengewichtes nach Thymuszufuhr und Thymektomie ist von keinem besonderen Wert und solange die Produktionsstellen der einzelnen Hormone nicht alle festgelegt werden können, bringt uns auch die histologische Untersuchung nicht weiter. Es müßte die Wirkung der einzelnen Hypophysenhormone auf den Thymus mit direkter und indirekter Methode (vgl. S. 52) untersucht werden, was nur ganz vereinzelt geschah. Demzufolge ist eine Sichtung des Materials nach den bisher befolgten Prinzipien im Falle der Hypophyse nicht wohl möglich. Wir beschränken uns auf die Registrierung der von den verschiedenen Autoren gemachten Beobachtungen.

Implantation von Hypophysenvorderlappen (WATRIN-FLORENTIN) bzw. Injektion eines Extraktes (SCHOECKAERT) haben eine Gewichtsabnahme und histologische Zeichen einer Involution des Thymus zur Folge. Beide Autoren halten es aber für möglich, daß die Veränderung des Thymus nur sekundärer Natur und

als Folge der Schilddrüsenhypertrophie (thyreotrope Wirkung des Vorderlappenhormons) anzusehen ist. CASTAGNA injizierte in seinen Kaninchenversuchen Schwangerenharn und Placentarextrakt und sah gleichfalls Thymusinvolution sich entwickeln. Da aber der Harn vom Ende der Schwangerschaft wirksamer war als jener von Beginn derselben und bekanntlich mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft der Gehalt des Urins an Hypophysenvorderlappenhormon ab-, an Follikelhormon zunimmt, so dürfte die Thymusinvolution in diesem Falle eher vom letzteren ausgehen. Dafür spricht noch, daß die Thymusinvolution auch bei Injektionen mit gekochtem Urin auftrat, wo doch das Vorderlappenhormon beim Aufkochen zerstört wird. Ähnlich angeordnete und verlaufene Versuche wurden schon von RONSISVALLE ausgeführt. Bei kastrierten Ratten folgte der Injektion von gonadotropem Hormon nicht die erwartete Thymusatrophie und auch Follikelhormon wirkte nicht atrophisierend auf den Thymus, wenn allein verabreicht. Wurden aber beide gleichzeitig injiziert, so trat die Atrophie ein (EVANS-SIMPSON). OHNISHI berichtet über eine Gewichtszunahme des Thymus nach Fütterung mit Hypophysenvorderlappen, allerdings will er gleichzeitig im histologischen Bild der Schilddrüse Zeichen der Hypofunktion beobachtet haben. Fütterung von Hypophysenhinterlappen führte in seinen Versuchen (junge Ratten) zu einer Abnahme des Thymusgewichtes.

Nach Hypophysektomie tritt nach ASCOLI-LEGNANI und SMITH (Ratten), wie auch KAPRAN (Hunde) eine sehr erhebliche Involution des Thymus ein, während RICHTER-WISLOCKI gleichfalls an Ratten und KOSTER weniger überzeugend an Hunden eine Vergrößerung des Thymus nach der Ektomie wahrnehmen konnte.

Die Thymektomie hat nach SOLI und MATTI eine leichte Vergrößerung, nach LUCIEN-PARISOT-RICHARD eine Gewichtsabnahme der Hypophyse zur Folge, die allerdings kaum die physiologische Variationsbreite übersteigen dürfte.

Die mit Thymus gefütterten Froschlaven weisen eine sehr große Hypophyse auf (KAHN). Bei gleichzeitiger Verabreichung fördert Thymocrescin die wachstumsbeschleunigende Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons (BACHMANN); das durch Hypophysenläsion gehemmte Wachstum der Genitalorgane von Hunden setzt nach Thymusfütterung ein (MANDELSTAMM). Die antidiuretische Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons kann nach GRAFF-PANC SOVA durch Zusatz von Thymusextrakt auf das mehrfache gesteigert werden. Diese Wirkung soll aber nicht an einen spezifischen Thymusstoff gebunden und auch durch Eiweißabbauprodukte anderer Herkunft hervorzurufen sein.

Über den Synergismus in der Wirkung auf die Gebärmutter s. Abschnitt Muskelsystem, S. 47.

IV. Die vermeintlichen Funktionsstörungen des Thymus, der Versuch ihrer Diagnose und ihrer therapeutischen Beeinflussung durch Thymusausschaltung und Thymuszufuhr.

Vorbemerkungen.

In Ermangelung eines geeigneten Testobjektes entbehrt die Erkenntnis von Funktionsstörungen des Thymus die erwünschte sichere Grundlage. Unter diesen Umständen käme schon der einwandfreien Feststellung von Größenverände-

rungen des Thymus beim Lebenden eine Bedeutung zu, da Größenveränderungen mit einer gewissen Einschränkung (s. S. 27 f.) als Zeichen einer verminderten bzw. erhöhten Funktion gelten dürfen. Infolge der Lage des Thymus im vorderen Mediastinum, wo sich auch die anderen Dämpfung gebenden und schattenbildenden Organe des Brustkorbes (Herz, große Gefäße, Lymphdrüsen, auch Trachea und Oesophagus) befinden, kann eine Verkleinerung (Atrophie) der Thymusausmaße in vivo durch physikalische Untersuchungsmethoden nicht diagnostiziert werden. Auch der normale Thymus ist durch Perkussion und im Röntgenbild nicht zu ermitteln (GÖTT). Für evtl. Zustände der Thymushypofunktion käme in vivo nur die Diagnose ex iuvantibus in Frage: die Behebung von Krankheitszuständen durch Thymuszufuhr. Daß auch dieser Methode nicht zu trauen ist, wird weiter unten noch zu erörtern sein (s. S. 67 f.).

Ein vergrößerter Thymus kann unter Umständen unseren diagnostischen Mitteln zugänglich sein. Es kommen hier 1. die Perkussion, 2. das Röntgenverfahren und 3. gewisse klinische Zeichen in Betracht, die auf die Druckwirkung des vergrößerten Thymus auf die Nachbarorgane im Mediastinum zurückgeführt werden können. Die wichtigsten klinischen Zeichen sind: in- und expiratorischer Stridor, Cyanose von Lippen und Nägeln, die in Bauchlage oder bei Streckung des Halses zunimmt (WEST), ein „taktiler Fremitus“ bei leichtem Auflegen der Finger auf das Sternum (WADE), zuweilen Dysphagie und Recurrenslähmung. Aber keines der oben angeführten 3 Symptome und nicht einmal ihr gemeinsames Auftreten ist für die Thymusvergrößerung pathognomonisch: da die beiden ersten (Perkussions- und Röntgenverfahren) nur eine Verbreiterung des Mittelschattens, das dritte einen raumbeengenden Prozeß im Mediastinum zur Voraussetzung haben, so können sie ebensogut durch die Vergrößerung anderer mediastinaler Gebilde hervorgerufen worden sein. Gewächse, Stauung in den großen Gefäßen bei Vitien, Pleuritis mediastinalis superior (SAUPE), das nach einer Mahlzeit hochgedrängte Zwerchfell, die seitliche Verdrängung der großen Gefäße durch einen Thymus von normaler Größe, die seitliche Verlagerung des ansonsten normalen oder auch verkleinerten Thymus usw. können im Röntgenbild oder bei der Perkussion durch Verbreiterung des Mittelschattens bzw. der Dämpfung eine Hyperplasie vortäuschen. Einen Fortschritt, aber noch immer keinen befriedigenden Abschluß in der Röntgendiagnostik des Thymusumfanges bedeutet die kombinierte Untersuchung des Thymusschattens mit sagittalem und frontalem Strahlengang, wie sie REYHER fordert. Der frontale Strahlengang, i. e. die Seitenansicht läßt nicht nur die Dicke des Thymus erkennen (die im Alter von 0—2 Jahren nach den Sektionsbefunden von YLPPÖ der Dicke des prästernalen Fettpolsters des betreffenden Kindes annähernd entsprechen soll), sondern gibt auch über das Verhältnis des Thymus zur Luftröhre Aufschlüsse. Diesem letzteren (Lumenverengung und Lageanomalien der Luftröhre infolge der Druckwirkung des Thymus) mißt PANCOAST für die Diagnose der Thymusvergrößerung eine hohe Bedeutung zu.

Zu den Schwierigkeiten der Diagnose gesellt sich noch der Umstand, daß Perkussionsbefund, Röntgenschatten und klinische Symptome auch bei sicher bestehender und autoptisch verifizierter Thymusvergrößerung fehlen können. YLPPÖ, der gleich nach dem Tode exstirpierte Thymusdrüsen in die Pleurahöhle steckte, fand in den Röntgenbildern nur unbedeutende, oft überhaupt keine Schattenbildung. Obwohl die Verhältnisse in vivo mit jenen nach dem Tode in

punkto Blutfüllung usw. nicht übereinzustimmen brauchen, ist auch diese Beobachtung nicht danach, unser bereits erschüttertes Vertrauen in die Verlässlichkeit der Röntgendiagnose der Thymusvergrößerung herzustellen. Wir stimmen ENGEL-SAMSON zu, die ihre Ansicht folgend zusammenfassen: „Für geklärt halten wir das Problem der Thymusvergrößerung noch keineswegs. Wir glauben heute, daß man bei der Deutung aller Bilder sich größter Zurückhaltung befleißigen soll, und daß der negative Standpunkt eher gerechtfertigt ist als der positive.“

A. Konstitutionsanomalien.

1. Der sog. Status thymico-lymphaticus¹. Außer den bereits aufgezählten klinischen Zeichen, die auf die Druckwirkung des vergrößerten Thymus zurückzuführen sind, wurde noch ein Symptomenkomplex beschrieben, welcher der Hauptsache nach als Fernwirkung des vergrößerten und hyperfunktionierenden Thymus gedeutet wurde. Die anatomische Grundlage dieses Symptomenkomplexes wäre eben die Hyperplasie bzw. die „Persistenz“ des Thymus. Zu den klinischen Symptomen dieses von dem Pathologen PALTAUF aufgestellten, von dem Pädiater ESCHERICH aufgegriffenen Status thymico-lymphaticus gehören: Schwellungen der Lymphdrüsen, der Zungengrundbälge und der Milz, Lymphocytose, Hypoglykämie, arterielle Hypotonie, enge Aorta (mitunter auch Tropic Herz), auffallende Blässe der Haut mit einem Stich ins Gelbliche, übermäßige Entwicklung des Fettpolsters mit „schwammiger“ Konsistenz, schlaffe Muskeln². Zu diesen Zeichen wurden im Laufe der Zeit noch eine lange Reihe weiterer Zeichen hinzugefügt (auch die angeführten stammen nicht alle von ESCHERICH). Statt aber das Bild und die Erkennungsmöglichkeiten des Status thymico-lymphaticus plastischer hervorzuheben, wurden hiedurch fließende Übergänge zu anderen Konstitutionsanomalien, so zum Status hypoplasticus von BARTEL, zur Diathesis exsudativa von CZERNY geschaffen, was die gegenseitige Abgrenzung der einzelnen Typen außerordentlich erschwert, wenn nicht ganz unmöglich macht. Nach HART ist der Status thymico-lymphaticus „schließlich zu einem Sammelbecken geworden, in das alle nur denkbare morphologische und funktionelle Erscheinungen hineingepreßt wurden, so daß nun fast das ganze Gebiet der Pathologie vom Status thymico-lymphaticus überdeckt wird“.

Die warme Aufnahme, die die Lehre vom Status thymico-lymphaticus bei den Klinikern fand, erklärt sich dadurch, daß insbesondere den Pädiatern ein Menschentyp bekannt ist, der aus voller Gesundheit aus eines plötzlichen Todes stirbt. Der Beginn einer Narkose, eine kurze Galvanisation, eine Seruminjektion,

¹ Wir werden uns im folgenden nur ganz kurz mit dem Status thymico-lymphaticus befassen und lassen auch die Hinweise auf die übergroße Literatur der angeschnittenen Fragen weg. Unser Verhalten findet seine Erklärung in dem Umstand, daß der sog. Status thymico-lymphaticus auf die falsche Prämisse des „vergrößerten“ oder „persistenten“ Thymus aufgebaut ist und mit der Thymusfunktion eigentlich nichts zu tun hat. Schon das Wort Persistenz soll zum Ausdruck bringen, daß der Thymus unter physiologischen Verhältnissen bei Erwachsenen bereits verschwunden ist und nur unter pathologischen Verhältnissen nicht involviert, also „persistiert“, was dem wahren Sachverhalt natürlich nicht entspricht. Eine erschöpfende und meisterhafte Behandlung findet die Frage des sog. Status thymico-lymphaticus in der Monographie von THOMAS.

² Merkwürdigerweise kommen stenotische Erscheinungen seitens der Luftwege im Gegensatz zu der angeborenen, mißbildungsartigen Vergrößerung des Thymus beim Status thymico-lymphaticus nicht vor (THOMAS).

die Adenotomie, aber auch weit geringfügigere Ursachen, wie z. B. eine Racheninspektion mit der Spatel, ein Bad, eine ausgiebige Mahlzeit können zu dieser *Mors thymica* führen¹. Da es sich meist um pastöse Kinder mit dem bereits angeführten Syndrom handelte und die Sektion stets einen großen Thymus zur Schau stellte, lag die Verknüpfung der klinischen Zeichen mit dem Thymusbefund zum Status thymico-lymphaticus, und des Status thymico-lymphaticus mit dem plötzlichen Tod als seine Folge auf der Hand. Als auslösende Ursache des plötzlichen Todes wurde das eine Mal eine Minderwertigkeit des Herzens und des Gefäßsystems, das andere Mal eine Insuffizienz des Nebennierenmarkes mit seinen Folgen auf Sympathicustonus und Blutdruck angenommen. In der Mehrzahl der Erklärungsversuche wird der Thymushyperfunktion eine auf humoralem Wege zustande gekommene unmittelbare Rolle zugesprochen. Die Todesfälle durch mechanische Druckwirkung des vergrößerten Thymus gehören zu den größten Seltenheiten (FEER). Es muß schon so sein, wenn FINKELSTEIN in seiner überaus großen Praxis und mit seiner seltenen Beobachtungsgabe Kompressionstodesfälle zu beobachten niemals Gelegenheit hatte.

Neuerdings schreibt MORO pathologischen Schaltungen in dem oder durch den Ganglion Wrisbergi, dem gemeinsamen Knotenpunkt der Herz- und Thymusinnervation, eine große Bedeutung für den sog. Thymustod zu. Er ist der Meinung, daß die Bezeichnung Status thymico-cardiacus oder vielmehr Status cardio-thymicus den Verhältnissen besser entsprechen würde. Der Thymus verdient aber unseres Erachtens auch diese zweite Stelle in der Bezeichnung nicht, er müßte aus derselben gänzlich verschwinden. Die groß angelegten Untersuchungen von HAMMAR, GROLL und LÖWENTHAL haben einwandfrei bewiesen, daß 1. die bei dem sog. Status thymico-lymphaticus festgestellten Gewichte die von HAMMAR festgestellten Normalwerte nicht übersteigen, also von einer Thymushyperplasie nicht die Rede sein kann, 2. die Thymuspersistenz nach der Pubertät eine physiologische Erscheinung und kein Privileg des Status thymico-lymphaticus ist, 3. der größte Teil der im Kriege sezierten, plötzlich oder rasch aus dem Leben gerissenen jungen Soldaten ein Bild zeigten, das man im allgemeinen als Status thymico-lymphaticus zu bezeichnen gewohnt war. Nicht der große Thymus ist für den plötzlichen Tod verantwortlich, wie man dies sogar für Selbstmörder, Hingerichtete und Verunglückte angenommen hatte, sondern der plötzliche Tod für das eigentlich normale Organ, das nur im Vergleich zu den auch nach kurzen Krankheiten bereits involvierten Thyminen vergrößert erscheint. Somit werden die Lehre von der Vergrößerung des Thymus beim sog. Status thymico-lymphaticus und die Theorien, die diese Vergrößerung in den Angelpunkt des plötzlichen Todes stellten, hinfällig. Die Lösung des Rätsels ist, wie HAMMAR treffend bemerkt, nicht in erster Linie auf dem Gebiete der Thymusforschung, sondern auf dem Wege vertiefter Kenntnisse sonstiger endokriner Organe zu suchen.

2. Die exsudative Diathese. Die Konstitutionsanomalien Diathesis exsudativa und Status thymico-lymphaticus haben viele Merkmale gemeinsam, so besonders die Hyperplasie der lymphatischen Organe. In Ergänzung hierzu fand

¹ Im April 1896 starb das gesunde Kind des berühmten Pathologen LANGERHANS wenige Minuten nach einer prophylaktischen Diphtherieseruminjektion, die ihm sein Vater in einer Menge von nur 1,2 ccm selber spritzte. Dieser tragische Fall lenkte die Aufmerksamkeit der Forscher in erhöhtem Maße auf das Problem dieser rätselhaften Todesart hin.

VAS bei exsudativen Kindern im Vergleich zu gesunden eine Verbreiterung des Mittelschattens im Röntgenbilde mit sagittalem Strahlengang und folgert daraus auf eine Thymushyperplasie. Die Röntgenbestrahlung des Thymus mit vierwöchentlicher Wiederholung hatte in einigen Fällen von Ekzem, Prurigo und Urticaria pigmentosa eine Heilung, in einigen anderen eine Besserung zur Folge. Auch Versager sind vorgekommen. Nach dem Röntgenologen v. MÉSZÖLY, der die Bestrahlungen vornahm, ist die Bestrahlung der Leber usw. von gleichem Wert. Es handelt sich somit um eine einfache Proteintherapie in vierwöchentlichen Abständen und nicht um eine Hypothymisations-Dauerwirkung. Das gleiche gilt wohl auch für die beiden mit Radium behandelten Urticaria pigmentosa-Fälle von HOLLANDER.

3. Krankheitsdisposition, Widerstandsfähigkeit, Abwehrkräfte. Neben Beziehungen zur exsudativen Diathese (und Spasmophilie, s. S. 71) besteht bei dem sog. Status thymico-lymphaticus auch eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit gegenüber geringen Reizen und Schädigungen (ASKANAZY, FEER, FINKELSTEIN). Die Resistenz der Ratten gegenüber Trypanosomainfektionen kann durch vorangehende Thymektomie gesteigert werden und in erhöhtem Maße trifft das für noch junge, nicht ausgewachsene Tiere zu (PERLA-MARMORSTON-GOTTESMAN). Im Einklang damit wirkt die Thymusfütterung von Ratten fördernd auf die entzündlichen Vorgänge, die durch die subcutane Injektion von Histamin, Pepton oder Terpentinöl hervorgerufen worden sind (RONDONI). WALDBOTT nimmt eine allergische Disposition und erhöhte Anaphylaxiegefahr bei Individuen an, die einen großen Thymus haben. Er stützt sich hierbei auf das fast regelmäßige Auftreten von allergischen Symptomen und positiven Hautproben bei Kindern, bei denen er röntgenologisch einen vergrößerten Thymus fand, bzw. auf sein Leichenmaterial, bei welchem ein häufiges Zusammentreffen von Status thymico-lymphaticus mit Veränderungen, die für den anaphylaktischen Tod charakteristisch sind, aufgefallen war. In dem Entstehen und in dem Bestehen von allergischer Diathese und allergischen Erkrankungen spielt der Thymus nach KÄMMERER keine Rolle. HAMMAR gibt in Anbetracht der klinischen Erfahrung die Möglichkeit zu, daß ein Status thymi magni mit einem Zustand erhöhter Vulnerabilität, einer „vermehrten Krankheitsbereitschaft verknüpft sein kann. Vorliegende Data berechtigen aber keineswegs dazu, in der großen Thymus den primären Grund dieses Zustandes zu sehen; aller Wahrscheinlichkeit nach ist sie wesentlich eine Begleiterscheinung, welche gleichwie der Zustand selbst von Veränderungen anderer Inkretorgane hervorgerufen ist. Daß andererseits eine vermehrte Parenchymmenge der Thymus mit einem Zustande erhöhter Vulnerabilität nicht verknüpft zu sein *braucht*, zeigen die Verhältnisse nach Kastration. Trotz der unter solchen Verhältnissen eintretenden Thymushyperplasie erscheint eine erhöhte Frequenz von Thymustod bei Kastraten nicht vorzukommen“. Aus dem letzten Satz scheint hervorzugehen, daß HAMMAR die „vermehrte Krankheitsbereitschaft“ nur auf den Thymustod bezieht und nicht auf eine erhöhte Krankheitsdisposition und verminderte Widerstandsfähigkeit im allgemeinen.

Noch einen Schritt weiter führen uns PARK-NORDMANN und BALAWANETZ, die dem Thymus eine *Schutzwirkung* gegen Infektionen und ungünstige Lebensbedingungen zuschreiben, welche erstere sich nach SCHRÖDER auch in vitro-Ver suchen manifestieren soll. Dementsprechend nehmen PATON-GOODALL eine Verminderung der Resistenz der ihres Thymus beraubten Tiere gegenüber den

Toxinen von Strepto- und Staphylokokken an und PEARCE-VAN ALLEN konnten an 6 thymektomierten Ratten ähnliches in bezug auf die Syphilisinfektion feststellen.

B. Erkrankungen¹.

Vorbemerkungen. Ist der Status thymico-lymphaticus, um den treffenden Ausdruck v. PFAUNDLERs zu gebrauchen, zu einer Pandiathese entartet, so kann es uns nicht wundern, daß eine ganze Reihe heterogener Erkrankungen einer Hyperfunktion und — über dem Sprungbrett der „Dysfunktion“ — manchmal auch einer Hypofunktion des namhaft vergrößert gedachten Thymus zur Last gelegt wurde. Die mit starker akzidenteller Involution einhergehenden Krankheiten wiederum gaben Anlaß dazu, diese Krankheiten selbst als Folge der Thymushypofunktion hinzustellen. Auf solche Voraussetzungen aufgebaut, meist ohne Berücksichtigung der wenigen gesicherten Tatsachen der Thymusphysiologie, setzte nun ein planloses und wahlloses Experimentieren mit Thymusausschaltung und Thymuszufuhr zur therapeutischen Beeinflussung der verschiedensten Krankheiten ein. Kennzeichnend für die Art und Weise, wie die meisten Autoren an die Probleme herangingen, sind die Worte, die GROSS seiner Arbeit über die Behandlung der Psoriasis vulgaris mit Thymusextrakt an die Spitze stellte: „Ich ging von dem Gedanken aus, daß vielleicht die Thymus, deren Bedeutung allmählich mehr und mehr erkannt wird, irgendwie in Beziehung zur Psoriasis steht.“ Da jedoch die Arbeit vieler Autoren die wohlbegründete wissenschaftliche Grundlage nicht entbehrt und da auch auf falsche oder gar keine Prämissen mitunter richtige Schlüsse folgen können und — nicht zuletzt — am Ausgangspunkt alles Wissens die reine Empirie steht, wollen wir *ganz kurz* die Krankheiten aufzählen, bei denen durch Thymusausschaltung oder -zufuhr ein therapeutischer Erfolg erstrebt oder auch erreicht wurde. Schlußfolgerungen auf die Thymusfunktion sollten aber allein ex iuvantibus auch in diesen Fällen nicht gezogen werden. Dies ist nicht nur in concreto nicht erlaubt, weil die Zahl der Beobachtungen zu klein und ihr Resultat nicht eindeutig ist, sondern auch in principio unzulässig. Es wird niemandem einfallen, die Polyarthrits rheumatica auf einen Salicylmangel des Organismus zurückführen zu wollen, nur weil sie auf Salicylmedikation gut anspricht.

Leider werden therapeutische Versuche, die mit einem Fiasko endigen, nur selten publiziert. Wäre dem nicht so, so ließe sich nach unserer Überzeugung den wenigen Berichten über Erfolge der Thymusmedikation eine Legion von Arbeiten mit lauter Negativa gegenüberstellen.

1. Myasthenia gravis. Die Myasthenia gravis pseudoparalytica, bei welcher neben Faserzerfall und Faserschwund, Wucherung der Sarkolemmkerne und Auftreten von Myoblasten sich lymphocytäre Infiltrate in den Muskeln entwickeln, zeigt in ungefähr 50% der Fälle charakteristische Veränderungen auch des Thymusgewebes. (In der anderen Hälfte zeigt der Thymus das gewohnte

¹ Auf Wirkung von Pharmaca kommt es bei den Versuchstieren (meistens wurden Ratten benutzt) zu deutlichen Involutionerscheinungen. Die Versuche von TAKAHASHI-SUEMATSU (Ergotamin), KONISHI (Nirvanol), SCHLOWA (Benzol), YOSHINO (Alt-Tuberkulin), SUEMATSU (Atropin) und WORMS-KLOTZ (Phosphor, Sublimat, Alkohol und Arsenik) zeugen dafür. Wahrscheinlich treten die Involutionerscheinungen im Laufe der Vergiftung parallel mit der Verschlimmerung des Ernährungszustandes auf und haben nichts Spezifisches an sich.

Bild der akzidentellen- und physiologischen Thymusinvolution.) Die Veränderungen treten das eine Mal in Form einer Hypertrophie mit einer Art von Cystenbildung auf, das andere Mal entwickelt sich ein Blastom (Lymphoepitheliom), das gewisse Ähnlichkeit mit einem ganz frühen Entwicklungsstadium des fetalen Thymus zeigt (LÖWENTHAL. Die Zusammenstellung der Kasuistik s. bei LÖWENTHAL. Neuere Beobachtungen: AUERBACH, HALPERN-POPPER u. a.). Die hypertrophische Form kommt meistens bei myasthenischen Frauen, das Blastom hauptsächlich bei Männern zur Beobachtung. LÖWENTHAL neigt zur Ansicht, daß diese Form der Thymushypertrophie und dieses Blastom für die Myasthenie typisch sind und sonst nicht vorkommen. Ob die Myasthenie Ursache oder Folge der eigenartigen Veränderungen ist, wieso es in einem Teil der Fälle zu keiner, in dem anderen gleich zu zwei grundverschiedenen Reaktionen kommt bzw., falls die Kausalität die umgekehrte ist, wieso die verschiedenen Thymustypen das gleiche Bild der Myasthenie erzeugen können, worin schließlich die Ursache für die merkwürdige Geschlechtsverteilung der beiden Reaktionsformen zu finden ist, sind Fragen, die heute noch nicht beantwortet werden können. Die Berichte von SCHUMACHER-ROTH und v. HABERER lassen sich vielleicht zugunsten der ätiologischen Bedeutung des Thymus oder zumindest der innersekretorischen Drüsen (Schilddrüse? Nebennieren?) auslegen. Dasselbe gilt von der von SAUPE empfohlenen Röntgenbestrahlung des Thymus bei Myasthenie.

2. Infektionskrankheiten. Scharlach, Masern, Diphtherie, Keuchhusten, croupöse Pneumonie, Erysipelas, Meningitis cerebrospinalis epid., Tetanus, akute Tuberkulose zeigen eine akzidentelle Involution des Thymus mit mehr-minder ausgeprägter HK-Excitation und Lc-Depression (HAMMAR). Bei der chronischen Tuberkulose wird die HK-Excitation bereits vermißt. Beim Typhus abdominalis nimmt das Gewicht des Thymus zwar ab, die Involution ist aber dennoch verzögert, da die Lymphocyten der Rinde als Teile des lymphoiden Gewebes, das bekanntlich mit einer Schwellung und Zellvermehrung am typhösen Prozeß teilnimmt, erhalten bleiben (BARÁT).

BOGGIAN behandelte *Typhuskranke* mit Thymusextrakt (täglich 2mal 1 ccm des Präparates Leukoplasi, das eigentlich eine 2½%ige Lösung von thymonukleinsäurem Natrium in physiologischer Kochsalzlösung ist). Es konnte dadurch eine Besserung des Allgemeinzustandes und der Herzfunktion erreicht und die Dauer der Krankheit abgekürzt werden. Mit demselben Präparat, nur mit wesentlich höheren Dosen, behandelte FRATTALI *Pneumoniekranke*, und zwar gleichfalls mit erfreulicher Wirkung auf Allgemeinbefinden und Krankheitsprozeß. Nach AMORMINO wird die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen die *Tuberkulose* durch den Thymuswirkstoff erhöht. Er stützt seine Annahme auf die Seltenheit der Tuberkulose beim Status thymicus (im Gegensatz zum Status thymicolymphaticus) und darauf, daß der Thymus selbst eines der am seltensten durch die Tuberkulose angegriffenen Organe ist.

Mehr Beachtung verdienen die Berichte über eine Thymushyperplasie bei *Rachen- und Kehlkopfdiphtherie* (ESCHERICH, DAUT, MÜLLER), obwohl sie durch die numerische Analyse von HAMMAR-LAGERGREN keine Bestätigung fanden. Es würde sich lohnen die Verhältnisse doch noch an einem größeren Material nachzuprüfen, denn immer wieder tauchen neue Beobachtungen von vergrößerten Thymusdrüsen gerade bei der Diphtherie auf (SCHWENTKER, ARGAUD-PESQUÉ, MARTINEZ VARGAS, PANSINI). BIRCHER fand sie in etwa 75% der wegen

Kehlkopfcroup tracheotomierten Kinder vor, doch glaubt THOMAS, daß die in der Schweiz erhobenen Befunde von BIRCHER eher mit der Kropfendemie als mit der Diphtherieinfektion in Zusammenhang gebracht werden dürften. Wenn dem so wäre, so müßten auch die gesunden Kinder dieser Gegend in ungefähr 75% der Fälle mit einem vergrößerten Thymus behaftet sein, was unseres Wissens nicht der Fall ist. Auch dann wäre noch zu erklären, warum gerade bei der Diphtherie es nicht zu den bei anderen Infektionskrankheiten üblichen Involutionerscheinungen mit Volumabnahme kommt. Es vergehen doch immerhin meist einige Tage bis es zur Tracheotomie bzw. zum tödlichen Ausgang kommt: Zeit genug zur Entwicklung von Involutionerscheinungen. Wenn ein Status thymi magni in der Tat besteht, so könnte er am ehesten noch mit der veränderten endokrinen Gleichgewichtslage bei der Diphtherie erklärt werden. Die durch die Diphtherietoxine hervorgerufene bekannte Schädigung des Adrenalsystems und jene der Nebenschilddrüsenfunktion (LENART-LEDERER) könnten auch einzeln für eine Vergrößerung des Thymus verantwortlich sein (vgl. das über die Wirkung der Nebennierenmark- und Nebenschilddrüsenausschaltung S. 60 und S. 56 Gesagte). In Anbetracht der überaus kleinen Zahl der von BIRCHER beobachteten Fälle, kann auch der reine Zufall für die verhältnismäßig hohe Zahl der Thymushyperplasien verantwortlich sein. Der Ausdruck in Hundertstel wirkt irreführend.

3. Säuglingsatrophie. Bei schwer atrophischen Säuglingen, bei denen die üblichen Versuche zur Hebung des Gewichtes und des Allgemeinzustandes mißlungen sind, konnte ROBOZ durch Thymusextraktinjektionen aus 20 Fällen 6mal Heilung, 8mal eine Besserung herbeiführen. Schon RASPI berichtet an Hand von 3 Fällen über eine Beschleunigung der Gewichtszunahme atrophischer Säuglinge nach peroraler Thymuszufuhr. ROBOZ ist der Ansicht, daß es sich hierbei um eine Substitutionstherapie handelt, indem die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe, die durch die Involution des Thymus und konsekutivem Ausfall seiner Funktion stark gelitten hat, wieder hergestellt wird. Ob die Involution des Thymus nur Folge oder auch mitbestimmende Ursache der hochgradigen Ernährungsstörung ist, bleibt dahingestellt.

4. Krankheiten von Haut und Haaren. In der Behandlung der *Psoriasis* ist kein Hormon unversucht geblieben. So wurde auch des öfteren mit Thymusextrakten und Thymusbestrahlung ein Versuch angestellt. Einige mit Extrakt behandelte Fälle reagierten günstig [GROSS, LIEBNER (laut mündlicher Mitteilung war die Medikation außer dem publizierten Fall in mehreren anderen von Erfolg begleitet)]. Die Röntgenbestrahlung des Thymus hatte bei WEINHARDT und PARKER in einigen Fällen eine günstige Wirkung, GAWALOWSKY sah aus 82 Fällen in etwa der Hälfte eine vollständige Heilung. Weniger enthusiastisch lauten die Berichte von SCHNEIDER (nur 2 Besserungen auf 12 Fälle) und LEREBoullet-GOURNAY, während WEBER (zit. nach GORDON) die Verschlimmerung des Zustandes seines Patienten erlebte. Diejenigen, die mit BROCK an der Spitze eine Heilwirkung von den Röntgenstrahlen erhoffen, nehmen eine Hypofunktion des Thymus als Ursache der *Psoriasis* an und schreiben den Röntgenstrahlen eine fördernde Wirkung auf die Thymusfunktion zu. BROCK spricht geradezu von einer „radiotherapeutischen Organotherapie“! Diese Auslegung der Strahlenwirkung ist eine irrige: auch ganz kleine, als Reizdosis gedachte Bestrahlungen wirken involutionsfördernd (LENZ, vgl. S. 31). Es hat also den Anschein,

als ob das eine Mal — bei der Extraktbehandlung — die Hyperthymisation, das andere Mal — bei der Röntgenbestrahlung — die Hypothymisation dieselbe günstige Wirkung auszuüben imstande wäre. Vielleicht gehen wir nicht fehl, wenn wir in diesem und in ähnlichen Fällen die unmittelbare Wirkung der Röntgenstrahlen in einem Abbau von Thymussubstanz mit ihrer Ausschüttung in die Blutbahn erblicken. Es spielt sich demnach in der ersten Phase der Involution genau derselbe Vorgang ab, den wir künstlich mit der Zubereitung des Extraktes und ihrer Injektion hervorrufen. Bei der Durchsicht des Schrifttums fällt auf, daß Kranke, bei denen ein Erfolg zu verzeichnen war, fast ausnahmslos dem Kindesalter angehörten (BUSCHKE, CURTH, LIEBNER, SPEIERER). Auch von den Eruptionen scheinen nur die frischen günstig beeinflußt zu werden, die alten nicht (LIEBNER).

Hier erwähnen wir auch die an Ratten gemachten Beobachtungen von VÁSÁRHELYI, wonach die Wirkung des Thalliums auf den Haarausfall durch Thymuszufuhr (täglich 0,5 ccm Extr. Thymi sec. RICHTER) beschleunigt und vollständiger wird. VÁSÁRHELYI rechnet mit der Möglichkeit, daß die Ursache dessen, daß Jugendliche dem Thallium gegenüber eine größere Empfindlichkeit bekunden, in dem in diesem Lebensalter noch funktionstüchtigen Thymus zu suchen ist. Die Versuchsanordnung und -ergebnisse ermächtigen unseres Erachtens zu den aus ihnen gezogenen Schlußfolgerungen nicht. Diese gewinnen auch durch die klinische Beobachtung keine zuverlässige Unterstützung. Nur WOLFSOHN berichtet über Haarausfall bei einer Frau mit Thymusteratom und erneutem Haarwuchs nach der Exstirpation desselben. Es dürfte sich aber kaum um eine Geschwulst mit Hyperfunktion gehandelt haben, denn der Tumor enthielt nur Reste von Thymusgewebe ohne HASSALLSche Körperchen; ob außerhalb des Tumors noch Thymusgewebe vorhanden war, konnte nicht ermittelt werden.

5. Carcinom. Das experimentelle Carcinom kann durch Thymuszufuhr nicht beeinflußt werden (GRUHZIT, MEYER-SIMMONS). Die gegenteiligen Versuchsergebnisse von KARNICKI sind nicht überzeugend. Die Anwendung von Thymuspräparaten beim menschlichen Carcinom (KITTINGER, THEILHABER, DARMGAAARD-RASMUSSEN) ist demnach, auch abgesehen von der Grundverschiedenheit des menschlichen und experimentellen Krebses, durch nichts gerechtfertigt — wenn nicht eben durch unsere Ohnmacht, diese verhängnisvolle Krankheit durch interne Behandlung zu beeinflussen.

6. Stoffwechselstörungen. a) Mit vorwiegender Beteiligung der Inkretdrüsen. *Morbus Basedowii*. Mit dem M. Basedowii ist in der Regel eine Thymushyperplasie vergesellschaftet (s. S. 54). Die Schwere des Krankheitsbildes sowohl als die Chancen der Operation in bezug auf Überleben und Heilung sollen zum Teil von dem Maße der Thymusvergrößerung abhängig sein. Eine Thymusreduktion bzw. die vollständige Entfernung des Thymus vor der Schilddrüsenoperation beim Basedow wurde als erstem von REHN, dann unter anderem von GARRÉ, HART, CAPELLE, HABERER, SCHLEUSSING und SEVANDIN empfohlen, von NAEGELI, GEBELE, nach HABERER auch von EISELSBERG und SAUERBRUCH abgelehnt. KRECKE (zit. nach P. MEYER) tritt für die Reduktion der Thymusfunktion in Form der Röntgenbestrahlung ein, die er prophylaktisch vor jeder Basedow-Operation ausgeführt wissen möchte.

Diabetes melitus. Ausgehend von der synergistischen Einstellung von Thymus und Pankreas vermochte MESSINI den Blutzucker von Diabetikern auch mit Thymusextrakt herunterzudrücken und empfiehlt die Verwendung desselben besonders für die Behandlung insulinresistenter Fälle.

Dystrophia adiposo-genitalis. MANDELSTAMM sah von der Thymusmedikation schöne Erfolge. FAELLI fand in einem einschlägigen Fall den retrosternalen Schatten vergrößert und glaubt ihn auf dieser Basis unter die Hyperthymismen einreihen zu dürfen. LEREBoulLET und LEREBoulLET-GOURNAY heben die fördernde Wirkung der Thymuszufuhr auf den Descensus testicularum hervor. PARHON-ELIAS sind der Ansicht, daß das um die Hoden gelagerte Fettgewebe den Descensus hintanhält, durch Thymuszufuhr wird es jedoch zur Resorption gebracht und gibt den Weg für die Hoden frei.

b) Mit vorwiegender Beteiligung der Knochen. *Fragilitas osseum (Callusbildung).* Bei 2 Kindern mit *Fragilitas osseum* sah GORTER rasche Besserung durch Thymuszufuhr eintreten und glaubt ex iuvantibus eine Hypofunktion des Thymus als Ursache dieses Leidens annehmen zu dürfen. SCIPIADES gelang es, die Osteomalacie einer Frau durch Thymusimplantation zu heilen. KHOOR konnte in Anlehnung an die Versuche von SCIPIADES die auf Osteomalacie zurückgeführten Beschwerden einer Schwangeren im letzten Monat ihrer Schwangerschaft durch Thymusimplantation in vier Tagen zum Verschwinden bringen. Der implantierte Thymus wurde, wie im Falle von SCIPIADES, einem gerade gestorbenen Neugeborenen entnommen. Da das ausgetragene Kind der operierten Frau bereits am ersten Tage post operationem geboren wurde, käme auch die Beendigung der Schwangerschaft als auslösendes Moment für die Besserung der Symptome in Betracht und nicht nur die Einpflanzung des Thymus, an dessen Funktionstüchtigkeit in den ersten Tagen nach der Implantation gezweifelt werden muß.

Der günstige Einfluß der Thymusmedikation auf die Callusbildung von Tieren ist auch an Menschen erprobt, aber nur in einigen wenigen Fällen bestätigt worden (vgl. S. 47).

Rachitis (Spasmophilie). Die an Rachitis erinnernden Knochenveränderungen, die FRIEDLEBEN, BASCH, KLOSE, KLOSE-VOGT, MATTI bei thymektomierten Tieren beobachteten (s. S. 46) gaben Anlaß dazu, der Hypofunktion des Thymus eine Rolle in der Entstehung der Rachitis zuzuschreiben. Die Nachuntersuchungen (HART-NORDMANN, PARK-McCLURE, RENTON-ROBERTSON) führen die etwaigen Knochenveränderungen auf Spontanerkrankungen und Domestikationsschäden zurück. Die Knochen von thymektomierten Ratten zeigen nach ASHER-LANDOLT nicht das histologische Bild spontanrachitischer Veränderungen und so dürfen auch die Versuche von ASHER-RATTI, in welchen das Auftreten der Rachitis von Vitamin D-arm ernährten Ratten durch Thymuszufuhr verhütet werden konnte, nicht im Sinne einer kausalen Therapie ausgelegt werden, zumal Fleischfütterung ebenso wirksam war. Man könnte noch eher an einen D-Vitamingehalt der verwendeten Thymusextrakte denken (MESSINI).

NITSCHKE hat aus dem Thymus, auch aus Milz und Lymphknoten, zwei Wirkstoffe, Ca- und P-Substanz genannt, isoliert und fand, daß die Injektion der Ca-Substanz Hypocalcämie und Symptome der Tetanie, die Injektion der P-Substanz eine Abnahme des anorganischen Phosphors im Blute und rachitische Stoffwechsel- und Knochenveränderungen zur Folge hat. Dementsprechend

steht NITSCHKE auf dem Standpunkt, daß Rachitis und Spasmophilie auf einer Hyperfunktion des lymphatischen Systems, mithin von Thymus, Milz und Lymphknoten beruhen¹. Entfaltet vielleicht auch das antirachitische D-Vitamin seine Wirkung durch eine Dämpfung dieser Thymushyperfunktion? Bei der Ultraviolettbestrahlung rachitischer Ratten konnte GLANZMANN in der Tat einen Lymphocytenschwund in der Thymusrinde feststellen. Das histologische Bild des Rattenthymus nach peroraler Zufuhr von Vitamin-D zeigt dagegen nur bei starker Überdosierung Zeichen der Atrophie (HARRIS-MOORE, HARRIS-STEWART, zit. nach GLANZMANN). Der Thymus reagiert aber auf so viele und so verschiedene Reize mit einer Involution, daß diese Versuche die Bedeutung der Thymushyperfunktion für die Rachitisgenese auch nach GLANZMANN weder beweisen, noch auch nur wahrscheinlich machen können. Die typisch rachitischen und spasmophilen Kaninchen von STOLTENBERG zeigen keine Veränderungen des Thymus, die als Zeichen einer Hyper- oder Hypofunktion gedeutet werden könnten. Alles in Allem scheint die Hypothese von der pathogenetischen Bedeutung der Thymushypofunktion für Rachitis und Spasmophilie überholt, die Bedeutung der Hyperfunktion wohl möglich, aber noch weiterer Beweise bedürftig zu sein.

7. Störungen der Intelligenz. Die tiereperimentelle Grundlage ist in den stark umstrittenen Versuchsergebnissen von KLOSE-VOGT gegeben (s. S. 49f.). BIRCHER verzeichnet auch bei thymektomierten Kindern namhafte Störungen der Intelligenz. Der Fall von GALANT (Schwachsinn bei einem 17jährigen Knaben mit Skeletveränderungen) darf nicht ohne weiteres auf Funktionsveränderungen des Thymus zurückgeführt werden. Bei dem 3jährigen idiotischen Kinde, über welches KAHLE berichtet, wurde zwar der Thymus bei der Autopsie nicht aufgefunden, doch kann es sich dabei um eine Hypoplasie gehandelt haben, die das Myxödem zu begleiten pflegt. Dagegen sah BOURNEVILLE in 75% seiner Fälle einen Thymusschwund bei geistig minderwertigen Kindern. LEREBoullet-GOURNAY verwenden bei der Idiotia mongoliana neben Schilddrüse gerne auch Thymuspräparate. Trotzdem darf an Hand des vorliegenden Materiales dem Thymus ein Einfluß auf die psychische Entwicklung des Kindes nicht zugesprochen werden.

¹ Auf die Rolle der Schilddrüse, auf welche die jüngsten Arbeiten von NITSCHKE erhöhte Rücksicht nehmen, kann hier nicht eingegangen werden.

II. Die Bereicherung der klinischen Therapie durch die Verfahren der Naturheilkunde¹.

Von

L. R. GROTE-Dresden.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.

	Seite
Literatur	73
A. Allgemeine Gesichtspunkte	75
I. Gegensatz und Gemeinsamkeit im Denken	75
II. Gegensatz und Gemeinsamkeit in der Diagnose	80
III. Gegensatz und Gemeinsamkeit in Pathologie und Therapie	84
B. Beispiele naturheilkundlicher Verfahren im Rahmen klinischer Behandlung	92
I. Die lobäre Pneumonie	94
II. Die Lebercirrhose	99
III. Die Kreislaufsinsuffizienz	102
IV. Andere Krankheiten	107
V. Das Heilfasten als klinische Methode	109
C. Schluß	114

Literatur.

- ALVERDES, F.: Die Totalität des Lebendigen. Abhandlungen zur theoretischen Biologie, Bd. 3. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1935.
- ARMSTRONG and JOHNSON: Treatment of lobar pneumonia by antipneumococcal serum. Brit. med. J. 1932, Nr 3744, 662.
- BAUCH, B.: Zum Problem der Kausalität. Blätter für deutsche Philosophie, Bd. 9, S. 125. Auszugsweise abgedruckt in Forsch. u. Fortschr. 11, 422 (1935).
- BECKER: Beitrag zur Serumbehandlung der Pneumonie. Münch. med. Wschr. 1934, 1487.
- BERG, RAGNAR: Kontrolle des Mineralstoffwechsels. Leipzig 1930.
- BERGMANN, G. v.: Funktionelle Pathologie. Berlin: Julius Springer 1932.
- BIRCHER-BENNER: Ernährungskrankheiten, 2. Aufl. Zürich u. Leipzig 1928.
- BLACKERT: Weitere Erfahrungen mit der Chinin-Calciumbehandlung der Pneumonie. Fortschr. Ther. 10, 723 (1934).
- BLEULER: Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung, 3. Aufl. Berlin 1922.
- BOTTENBERG: Biologische Therapie des praktischen Arztes. München: J. F. Lehmann 1936.
- BRAUCHLE, ALFRED: Handbuch der Naturheilkunde, 2. Aufl. Leipzig 1934.
- Die wichtigsten Grundsätze naturgemäßer Heilbehandlung. Hippokrates, Bd. 6, S. 642. 1935.
- BUCHINGER, OTTO: Das Heilfasten und seine Hilfsmethoden. Stuttgart: Hippokrates Verlag 1935.

¹ Aus der Medizinischen Klinik des Rudolf Heß-Krankenhauses in Dresden (leitender Arzt: Prof. Dr. L. R. GROTE).

- CAHN-BRONNER: Die Behandlung der croupösen Pneumonie mit Chinin und Chininderivaten. *Erg. inn. Med.* **21**, 420—467 (1922).
- CAMP, O. DE LA: Die Lungenentzündungen. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von KRAUS-BRUGSCH, Bd. 3, 2, S. 139. 1924.
- CECIL: Remarks on the serum treatment of pneumonia. *Brit. med. J.* **1932**, Nr 3744, 657 to 662.
- CLAUSSEN: Über die Diurese der Herzkranken. *Erg. inn. Med.* **43**, 764—839 (1932).
- COHN and LEWIS: Lobar pneumonia and digitalis. *Amer. J. med. Sci.* **189**, 457—482 (1935).
- DETERMANN: Praktische Anwendung dosierten Hungers. *Verh. 8. Tagg. Ges. Verdgskrkh.* Amsterdam **1928**, 38—51.
- EIMER: Ernährungs- und Diätprobleme. *Erg. Med.* **17**, 41—112 (1932).
- GRAFE, E.: Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung. Berlin: Julius Springer 1931.
- GRIESINGER, WILHELM: Résumé von 72 Fällen von Pneumonie. *Arch. Heilk.* **1**, 469 (1860).
- GROTE, L. R.: Grundlagen ärztlicher Betrachtung. Berlin: Julius Springer 1921.
- Instinktgemäße Ernährung des Kranken. *Hippokrates*, Bd. 6, S. 629—642. 1935.
- u. A. BRAUCHLE: Gespräche über Schulmedizin und Naturheilkunde, 2. Aufl. Leipzig 1935.
- GRUBER, GEORG B.: Über das Wesen der Krankheit. *Bremer Beiträge zur Naturforschung*, Bd. 1.
- Über den Krankheitsbegriff im Licht der allgemeinen Pathologie. *Einheitsbestrebungen in der Medizin*, S. 33—49. Dresden: Theodor Steinkopff 1933.
- GÜNTHER, H.: Die wissenschaftlichen Grundlagen der Hunger- und Durstkuren. Leipzig 1930.
- HALLERMANN u. KÄHLER: Über die Typeneinteilung der Pneumonie und ihre Behandlung mit Serum. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 650.
- HAUSMANN, TH.: Die absolut gute Prognose bei rigoroser, protrahierter, mit Nahrungs-entziehung verbundener Abführbehandlung der Dysenterie. *Arch. Verdgskrkh.* **34**, 193 bis 221 (1925).
- HELLMANN: Die kombinierte Calcium-Digitalis-Behandlung der Pneumonie. *Med. Klin.* **1932**, 1349.
- HERXHEIMER: Pathologische Anatomie des Diabetes. *Verh. 11. Tagg. Ges. Verdgskrkh.* Wien **1932**, 112—124.
- JOHNSTON: Lobar pneumonia and its serological treatment. *Edinburgh med. J.*, N. s. **42**, 265—279 (1935).
- JÜRGENS, GEORG: Infektionskrankheiten. Berlin: Julius Springer 1920.
- JUST, ADOLF: Kehrt zur Natur zurück! 12. Aufl. Blankenburg 1930.
- JUST, R.: Fasten und Fastenkuren, 2. Aufl. Bad Harzburg 1929.
- KÖTSCHAU: Zum Aufbau einer biologischen Medizin, Bd. 1. Stuttgart: Hippokrates Verlag 1935.
- KREHL: Über die Naturheilkunde. Heidelberg: Karl Winter 1935.
- KROETZ: Formen der Kreislaufschwäche. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2377.
- LAHMANN: Die diätetische Blutentmischung (Dysämie) als Grundursache der Krankheiten, 20. Aufl. Leipzig 1917.
- Natürliche Heilweise, 6. Aufl. Dresden 1923.
- LAUBER: Über Zirkulationsgröße bei Pneumonien. *Verh. 44. Kongr. Wiesbaden* **1932**, 249.
- LICHTWITZ, L.: Klinische Chemie, 2. Aufl. Berlin 1930.
- LIEK, E.: Der Arzt und seine Sendung, 9. Aufl. München: J. F. Lehmann 1934.
- MALTEN, H.: So heilt die Natur. Stuttgart: Süddeutsches Verlagshaus 1935.
- MARTINI, P.: Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung. Berlin 1932.
- Mc CRIE and LYON: Some aspects of acute lobar pneumonia with special reference to serum therapy. *Edinburgh med. J.* N. s. **42**, 37—72 (1935).
- Medical research council*: The Serum treatment of Lobar pneumonia. *Lancet* **1934**, 290.
- MORGULIS: Physiologie und Pathologie des Hungers. *Verh. 8. Tagg. Ges. Verdgskrkh.* Amsterdam **1928**, 31—38.
- MORITZ, FRIEDRICH: Über die Heilkraft der Natur. Rektoratsrede. Köln 1921.
- NOORDEN, C. v.: Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, 2. Aufl. Berlin 1906.
- Alte und neuzeitliche Ernährungsfragen. Berlin 1931.
- Betrachtungen über entzündungswidrige Kost. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 507.
- OEFELIN: Beitrag zur Therapie der Lebercirrhose. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 293.

- QUINCKE: Klinische Erfahrungen bei der Serumbehandlung der Pneumonie. Erg. inn. Med. **44**, 655—677 (1932).
- REINWEIN: Über die Behandlung der Lungenentzündungen mit polyvalentem Serum. Med. Klin. **1934 II**, 1233.
- RYLE and WATERFIELD: The natural history, prognosis and treatment of pneumococcal fever (lobar pneumonia). Guy's Hosp. Rep. **83**, 389—407 (1933).
- SCHADE, H.: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin, 3. Aufl. Dresden u. Leipzig 1923.
- Molekularpathologie der Entzündung. Dresden u. Leipzig 1935.
- SCHILLING, V.: Praktische Blutlehre. Jena 1931.
- Theorie, Praxis und Ergebnisse der unspezifischen Diagnose der Krankheiten. (Unspezifischer Status.) Z. klin. Med. **112**, 598 (1930).
- SCHÖNDUBE: Die Chinin-Calciumtherapie der Pneumonie. Klin. Wschr. **13**, 626 (1934).
- SIEBECK, R.: Beurteilung und Behandlung von Kranken. Berlin: Julius Springer 1928.
- Natürliche Heilweisen in der klinischen Medizin. Z. ärztl. Fortbild. **33**, 397 (1935).
- STARKESTEIN, E.: Die pharmakologischen Grundlagen der Arzneitherapie. Handbuch der praktischen Therapie, Bd. 1, S. 61—105. Leipzig 1926.
- SYLLA, ADOLF: Zur Ätiologie und Therapie der Lungenentzündung. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, herausgeg. von TH. BRUGSCH, 6. Erg.-Bd., S. 143 u. 369. Berlin u. Wien 1931.
- TERBRÜGGEN: Über Diabetes mellitus. Inselregeneration und Inseladenome. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1705.
- THANNHAUSER, S. J.: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München 1929.
- WARR and ALPERIN: Lobar pneumonia. A Report of 2039 cases. Amer. intern. Med. **6**, 1474—1488 (1933).
- WENCKEBACH: Herz- und Kreislaufinsuffizienz, 3. Aufl. Dresden u. Leipzig 1934.
- WUNDERLICH, A.: Grundriß der speziellen Pathologie und Therapie, S. 466. Stuttgart 1858.
- ZABEL, W.: Grenzerweiterung der Schulmedizin. Stuttgart 1934.

A. Allgemeine Gesichtspunkte.

I. Gegensatz und Gemeinsamkeit im Denken.

Die anscheinend unerschütterlichen Grundlagen naturwissenschaftlicher Erkenntnislehre der Medizin sind heute vor eine neue Beweisführung gestellt, deren Ergebnisse für die Zukunft wegleitend sein werden. Die Neuformung des Ärztestandes als ein dem Volksganzen dienender, von ihm bestallter Beruf erfordert eine gründliche Prüfung unserer Stellung gegenüber der ärztlichen Aufgabe. Wenn wissenschaftliche Erkenntnis der Lebenserscheinungen bisher dem ärztlichen Tun ausschließlich die Richtung wies, so hat die Besinnung darauf, daß die Wissenschaft nicht Selbstzweck, nicht ein von den Lebensnotwendigkeiten des Volkes unabhängiger geistiger Bezirk, sondern ein in seinem Dienst zu handhabendes Werkzeug ist, den einfachen Fragen des Lebens wieder einen Vorrang verschafft gegenüber wissenschaftlich begründeten Theorien, die zunehmend wirklichkeitsfremd wurden.

Aus diesem Gefühl, daß gerade die wissenschaftliche Medizin — der man sich nicht scheuen soll, den Namen „Schulmedizin“ zu geben, denn sie hat immerhin „Schule gemacht“ und gerade ihre Lehrbarkeit und Lehrhaftigkeit kennzeichnet ihr Wesen auf das Deutlichste — den Bedürfnissen des einfachen Volksgenossen nicht mehr entsprach und daß also eine Entfremdung zwischen dem Kranken und seinem Arzt schon eingetreten war, erwächst jene Aufgabe, die uns hier beschäftigen soll: die Erörterung der Beziehungen zwischen der wissenschaftlichen Medizin und der Naturheilkunde. Die Gründe, die den wissenschaftlichen Arzt hemmen, sich mit den Verfahrensweisen der Naturheilkunde näher zu

befassen, sind zunächst gefühlsmäßiger Art. Man empfindet eine Art von „intellektuellem Unbehagen“ bei der Zumutung, ein Verfahren anzuwenden, dessen Mechanismus unbekannt ist, das auch so „allgemeiner Natur“ zu sein scheint, daß man damit eines der Vorzüge der analytischen Forschung, nämlich der Abstellung einer Methode auf einen bestimmten Vorgang, auf ein erkennbares Teilgeschehen, auf eine „Ursache“ also, sich begibt. Der Grund dieses ablehnenden Verhaltens liegt in der gewohnheitsmäßigen Verhaftung unseres wissenschaftlichen Denkens an den Kausalitätsgedanken und damit am Determinismus.

In diese Grundanschauungen soll eine neue biologische Medizin Wandel bringen. Es ist in Kampfzeiten unbedingt notwendig, klare Schlagworte für ein erstrebtes Ziel zur Verfügung zu haben. Aber Schlagworte verblassen, wenn sie nicht eindeutig verständlich und wenn sie nicht mit konkretem Inhalt zu füllen sind. So ist die Bezeichnung „biologische Medizin“ schon nach kurzem Gebrauch bei ihren eigenen Vertretern in Mißkredit gekommen. H. BOTTENBERG schreibt in seiner „Biologischen Therapie des praktischen Arztes“ wörtlich (S. 13) Folgendes: „Das Wort ‚biologisch‘ in den Begriffen ‚biologische Medizin‘, ‚biologisches Denken‘, ‚biologisches Handeln‘ usw. ist ein Schwammwort wie viele in unserer Sprache, dazu ein Fremdwort. Es bereitet darum kein sonderliches Vergnügen, dieses Wort zu verwenden: Jeder kann *den* Sinn aus ihm herauspressen, der ihm gerade für irgendeinen Zweck nützlich erscheint.“ Es genügt demnach, da alles Inhaltliche so unscharf begrenzt erscheint, den Begriff der „biologischen Medizin“, nach BOTTENBERG, so zu verstehen, daß mit ihm eine besonders „respektvolle Haltung vor dem Walten der Lebens- und Heilkräfte im Organismus“ verbunden ist. Das Verhalten des Arztes soll also mehr dahin gehen, die natürlichen Heilungsvorgänge in Krankheiten vorsichtig zu unterstützen und zu steuern. Das ist wohl die vernünftigste Erklärung für den Begriff der „biologischen Therapie“ und damit auch für die Naturheilkunde.

Es ist demnach nicht ausreichend, das Wesen naturheilkundlicher Behandlung nur im Weglassen des Medikaments zu sehen, wenngleich dieses negative Charakteristicum von außen gesehen zuerst auffällt. Mit Recht machen die Verfasser der entsprechenden Werke aufmerksam auf die andersgerichtete Einstellung gegenüber dem einzelnen Symptom als solchem. Wenn die wissenschaftliche, genauer gesagt die medikamentöse Behandlung sich auf die Beseitigung des Symptoms richtet (Besänftigung des Schmerzes, Beruhigung des Herzschlages, Stillung der Durchfälle, Unterdrückung des Hustens, usw.), so beabsichtigt die Naturheilkunde dann sogar eine Steigerung solcher Symptome, wenn sie im Sinne der Entlastung des kranken Organismus von schädlichen Stoffen zweckmäßig und nützlich sind.

Hier tritt nun jene organismisch gerichtete Denkungsart ins Licht, welche in erster Linie über die symptomatische Beschreibung eines Krankheitsbildes den Ganzheitsbegriff des Menschen als Ziel der ärztlichen Betrachtung setzt. Die notwendige Überprüfung und Neuordnung unserer Begriffe wird und muß sich danach abspielen auf dem Gebiet der allgemeinen Pathologie. Die Aufsplitterung des wissenschaftlichen und praktischen Arzttums in nur durch technische Verfahrensweisen berechnete Sonderkreise hat dazu geführt, daß man Organen und Organsystemen, daß man einzelnen Funktionen, seien sie

materieller, seien sie psychischer Art, eine so weitgehende Autonomie zuschrieb, daß ihr originärer und der Sache nach in der Tat unlöslicher Zusammenhang mit dem Ganzen mehr und mehr aus dem Gesichtskreis des Arztes verschwand. Es ist eben doch so, daß „Leben“ nicht anders in der Wirklichkeit vorkommt als im ganzen Organismus. Das „überlebende Organ“ des Experiments ist ein begrifflicher Irrtum und ein sprachlicher Fehler. Das LANGENDORFFSche Herz und das STARLINGSche Präparat sind wohl „reizbar“, aber sie „leben“ nicht. Das sind nicht identische Begriffe. Obwohl wir mit dem lateinischen Ausdruck „Individuum“ reichlich und täglich zu hantieren gewöhnt sind, ist uns sein Sinn, nämlich die Unteilbarkeit des Lebewesens, nicht immer gegenwärtig. Die analytischen Forschungsergebnisse schienen diesem Begriff immer mehr seines Inhalts zu nehmen. Und doch ist die Wirklichkeit anders. Alles analytisch Feststellbare trifft nicht das Wesen, die letzte, wirkende Wirklichkeit des Lebendigen. Das Kausalitätsproblem ist eine unendliche Kette von Fragen, die das Wesentliche seiner Natur nach nicht erreichen können.

Damit streifen wir die Grenzen des Weltanschaulichen in unserer ärztlichen Aufgabe. Gerade innerhalb unseres engeren Fragegebietes wird oft die Behauptung gehört, daß ohne eine weltanschauliche Änderung die wissenschaftliche Medizin nicht zu den notwendigen Erfolgen kommen könnte. Manche Autoren auf dem Gebiete der Naturheilkunde haben diese weltanschaulichen Grundlagen besonders betont und dadurch ihren Gegensatz zur Schulmedizin eigentlich begründet. Das gegenseitige Verhältnis beider Lehren nimmt sich dann etwa so aus: Von der Schulmedizin wird der Naturheilkunde vorgeworfen, daß ihre angeblichen Erfolge mangels zureichender, wissenschaftlicher Diagnostik nichts bewiesen und nicht nachprüfbar wären. Dagegen behauptet die Naturheilkunde, daß das Anwenden naturheilerischer Verfahren innerhalb der klinischen Methodik deshalb nicht zum Erfolg führen könnte, weil es auf die rein technische Methode weniger ankäme als auf den Geist, der dies Handwerk leite. So ist es schwer, das Wirkliche zu beurteilen. Ohne die wissenschaftliche Diagnostik ist die Naturheilkunde nicht lehrbar, ihre Ergebnisse nicht zu erhärten — ohne naturheilerische Weltanschauung ist ihre Methodik unnütz! Ein betrüblicher Zustand. Wie kann man zueinander kommen?

Befassen wir uns noch etwas mit den Vorbedingungen der Naturheilkunde. Besonders MALTEN hat in jüngster Zeit die begrifflichen Unterschiede beider Krankheitslehren scharf herausgearbeitet. Das Wesentliche daran ist, daß die Naturheilkunde grundsätzlich die Zweckmäßigkeit der Organisation des Naturganzen, gipfelnd in der Forderung eines zweckbewußten Schöpfers, und damit der zweckmäßigen Reaktion des Organismus in der Krankheit anerkennt. Die wissenschaftliche Medizin erforscht nur mechanische Quantitäten, die ursächliche Abhängigkeit einer Folge in der Zeit, deren Erkenntnis das Ergebnis kausaler Untersuchungen sei, versperre den Einblick in den Sinn des Geschehens. Die Analyse führe vorbei an dem Ausblick auf die Totalität des Lebendigen (ALVERDES). „Naturarzt ist, wer den Zweck anerkennt und den Schöpfer ehrt“ (MALTEN). Aus diesen Anschauungen ergibt sich als Idealbild der theurgische Arzt (BUCHINGER), der Arztpriester. Wir erkennen unumwunden an, daß wir uns überhaupt eine wirkende, ärztliche Persönlichkeit ohne eine Wurzel im Unendlichen nicht vorzustellen vermögen. Wir sind aber auch der Überzeugung, daß wohl nur ein verschwindend kleiner Bruchteil unserer wissenschaftlich erzeugten und

arbeitenden Ärzte heute weltanschaulichen Vorstellungen huldigt, die einem naiven, diesseitigen Materialismus entsprechen. Der Hinweis auf weltanschauliche Unterschiede in diesem Sinne kann ihrem Wesen nach nicht zum Kriterium gemacht werden, ob eine bestimmte Methode zur Krankenbehandlung nützlicher sei als eine andere. Wir würden ein esoterisches Arzttum schaffen und an die Stelle der allgemein zugänglichen Wissenschaft die Mystik der Auserwählten setzen. Viel näher ist BRAUCHLE der Wirklichkeit, wenn er sagt: „Soweit die Naturheilkunde innerer Antrieb ist, bedeutet sie Religion, soweit sie behandlerisches Gehaben darstellt, Kunst.“ Aber dies Bekenntnis wird von jedem Arzt der Schule unterschrieben werden, dem sein eigenes Arzttum mehr ist als eine Summe von Examenkenntnissen.

Der Gegensatz von kausaler und finaler Betrachtung der Dinge braucht nicht zu einem unüberbrückbaren Abstand zwischen den Lehrmeinungen zu führen. Beide Prinzipie sind zunächst denktechnische Verfahrensweisen, die nebeneinander in der Wissenschaft vom Leben und demzufolge in der Medizin dann gebraucht werden, wenn sie eine weitere Einsicht und weiteren Nutzen für unsere Handlungen versprechen. Die Methodik der Kausalforschung hat bisher ihre Brauchbarkeit befriedigend erwiesen. Das Prinzip der Finalität ist systematisch noch zu wenig ausgenutzt und gerade für die Medizin als sehr aufschlußreiches Verfahren wichtig. Indem die Naturheilkunde folgerichtig daraufhin zielt, unsere allgemeinpathologischen Begriffe unter dem Leitgedanken zweckmäßigen Verhaltens des Organismus neu durchzuarbeiten, erwirbt sie sich das größte Verdienst für die Fortentwicklung der Heilkunde. Ihre Vertreter selbst treffen aber auf die Grenzen der Anwendungsmöglichkeit des Zweckgedankens. Nachdem MALTEN die Zweckhaftigkeit im lebendigen Geschehen als die Grundvorstellung der Weltanschauung des Naturarztes herausgestellt hat, muß er später zugeben, daß die Zweckhaftigkeit nur „soweit möglich ist, als es der Stoff erlaubt“. Es besteht für ihn ein — unbegreiflicher — Gegensatz zwischen der Zweckhaftigkeit des Lebens als Vorgang und der Unzweckhaftigkeit der „Materie“, an der es sich auswirkt. In bestimmten Krankheitszuständen versagen „zwar nicht die Zweckhaftigkeit an sich, wohl aber ihre materiellen Hilfsmittel“. Daraus ergeben sich „Leidsymptome“, die nicht als zweckmäßige Reaktion des Organismus auf die Krankheit aufgefaßt werden können, sondern die die „Schwachheit“ der Materie beweisen. Im Gegensatz dazu stehen die „Wehrsymptome“, bei denen zweckmäßiges Geschehen im Organismus Symptome in der Krankheit hervorbringt, die für die Ganzheit nützlichen Sinn haben. Die Zweckmäßigkeit des organismischen Verhaltens reicht also nicht aus zum Verständnis der Wirklichkeit, die Hilfshypothese der unzweckhaften Materie muß die Lücke schließen. Dies ganz unbefriedigende Kompromiß ist die Folge davon, daß man einer denktechnischen Methodik, der Finalität, mehr erklärenden Wert aufbürdet, als sie tragen kann. Weder Kausalität noch Finalität bedingen eine Weltanschauung — aber innerhalb einer Weltanschauung können beide, richtig verwendet, nützlich sein.

In der experimentellen Biologie sind seit Jahren Bestrebungen am Werke, in deren Verlauf aus der „Entwicklungsmechanik“ im Sinne ROUX's ein „Entwicklungsvitalismus“ geworden ist. Es braucht nur an Namen wie VON UEXKÜLL, DRIESCH, SPEMANN erinnert zu werden, um dies zu kennzeichnen. Es ist außer Zweifel, daß dieser Anschauungswechsel für die Theorie der Lebenslehre wie

auch für die experimentelle Fragestellung von größter Bedeutung ist. Aber es ist nicht erwiesen, daß solche Anschauungen eine allgemeine Bedeutung haben, die eine anders gerichtete Betrachtung der Wirklichkeit ausschließt. Wenn wir erfahren, daß Regenerationen und Rekonstruktionen in Tritonenaugen von erstaunlichem Ausmaß vorkommen (Neubildungen der Retina und der Linse) wie in den Experimenten von WACHS, so hat das Prinzip der entwicklungsmäßigen Totipotenz bestimmter Zellgruppen zu der Sinnggebung krankhafter Symptome beim Menschen zunächst noch keine Beziehung. Es ist sehr lichtvoll, ALVERDES zu folgen, der die bezeichnende Eigenschaft der Äußerungen des lebenden Organismus in der *Zukunftsbezogenheit* seiner Seinsvorgänge erblickt. Wir nehmen in die menschliche Krankheitslehre diesen begrifflichen Neuerwerb als fruchtbare Arbeitshypothese gern auf. Ihr Wirklichkeitswert ist jedoch noch zu erhärten. Die Frage der Zweckmäßigkeit oder Schädlichkeit bestimmter Symptome kann nur durch die unmittelbare, klinische Beobachtung, nicht aber durch eine Analogiebildung zwischen den Entwicklungsleistungen von unter sich so verschiedenen Lebewesen (Triton-Mensch) gelöst werden.

Auch mit der heute häufig anzutreffenden Berufung auf die Ergebnisse der modernen Physik ist Brauchbarkeit und Gültigkeit des Kausalprinzips nicht abzutun. B. BAUCH macht nachdrücklich darauf aufmerksam, daß die Quantenphysik PLANCKs wohl die „klassische Formulierung“, nicht aber das Kausalprinzip als solches in der Physik beseitigt habe. Jedes Finalitätsdenken hat die Kausalität als Tatsache an sich schon zur Voraussetzung. Durch die finale Betrachtung einer Reihe von Ereignissen ändert sich nichts an dem sie beherrschenden Kausalprinzip, wenngleich die Annahme oder auch die Kenntnis eines Zwecks und Ziels zu einer anderen praktischen Einstellung gegenüber dieser Tatsachenreihe führen kann. Es vermittelt tiefe Einsichten, wenn wir, BRUNO BAUCH wieder folgend, auch für das sittliche Handeln nicht das Fehlen kausaler Beziehungen voraussetzen müssen. „Ohne Kausalität könnte eine ‚Tat‘ nicht ihrem ‚Täter‘, um eine glückliche Unterscheidung SCHOPENHAUERS aufzunehmen, ein ‚Werk‘ nicht seinem ‚Werkmeister‘, wie LUTHER noch eindrucksvoller unterscheidet und zugleich kausal bezieht, zugerechnet werden.“

Die Kausalität ist nicht abgeschafft, und die weitgehende Anwendung der Finalitätsbetrachtung auf dem Gebiet der Krankheitslehre berechtigt die Naturheilkunde nicht, sich durch eine weltanschauliche Kluft von der wissenschaftlichen Medizin getrennt zu fühlen. G. VON BERGMANN hat dem Nebeneinander von Kausalität und Finalität gerade in unserer wissenschaftlichen Anschauungsweise im letzten Kapitel seiner „Funktionellen Pathologie“ beredten Ausdruck gegeben. Bei genauem Zusehen ist unsere gesamte Forschungsweise und ihre Fragestellungen durchsetzt mit freilich öfter „getarnten“ finalen, zukunftsbezogenen Vorstellungen. Vornehmlich ist das auf dem Gebiet der Kreislaufpathologie der Fall. Schon die grundlegenden Vorgänge werden, wie das ihre Bezeichnungen „Kompensation“ und „Dekompensation“ klar zeigen, völlig im finalen Sinne aufgefaßt. Es ist notwendig, diese Tarnung abzuwerfen, um fruchtbare Einblicke in das wirkliche Geschehen zu erhalten. Die Tatsachensammlung unserer Beobachtungen aus der speziellen Pathologie braucht in nichts in der Zukunft geändert zu werden. Nur die allgemeine Krankheitslehre, die uns die führenden Begriffe zu geben hat, bedarf in diesem Sinne einer ausgiebigen Umgestaltung, Neuformung und Erweiterung.

Diese Erweiterung der allgemeinen Pathologie soll nicht bedeuten, daß die wissenschaftliche Medizin nun etwa in die Naturheilkunde, so weit wir sie heute vor uns sehen, aufgehen soll. Die Naturheilkunde als Gesamterscheinung angesehen, ist noch vielfach uneinheitlich, in den allgemeinen Gesichtspunkten in sich widerspruchsvoll, in den theoretischen Versuchen zur Deutung der eigenen Methoden noch so persönlich gefärbt, daß man von einer einheitlichen Denk- und Arbeitsweise erst in den Anfängen sprechen kann. Aber schon jetzt sind einige allgemeinpathologische Vorstellungen so deutlich geworden, daß sie für die praktische, heilkundliche Betätigung leitend sein können. Ihre kritische Durchprüfung ist um so nötiger, als *die allgemeine Krankheitslehre* es schließlich immer ist und sein wird, die für das ärztliche Tun Inhalt und Richtung bestimmt.

Es läßt sich natürlich leicht zeigen, daß die heutige Klinik sich oft naturheilkundlicher Methodik bedient (STIEBECK). Aber das ist noch im Sinne der gewünschten Erweiterung unseres Gesichtskreises zu wenig, es ist zufällig und vielmehr von der persönlichen Artung des einzelnen Klinikers abhängig als schon von einer geltenden Lehrmeinung verlangt. Die physikalisch-diätetische Therapie der Wissenschaft ist nicht wesensgleich mit den im Einzelfall sachlich gleichen Anwendungen der Naturheilkunde. Der Unterschied liegt in der Indikationsstellung und in dem folgerichtigen Festhalten an einer besonderen Auffassung des Symptoms. *Wie weit die Umdeutung unserer Symptomatologie in der Richtung der wesenhaften Zweckmäßigkeit der Krankheitserscheinungen gehen muß und wie weit sie gehen darf, — das ist die Hauptfrage, die von der allgemeinpathologischen Forschung zu beantworten ist.* Deren Lösung wird den Mutterboden für eine tragbare, praktische Therapie abgeben, die auch in dieser Neuformung die Lehrbarkeit eines zusammenhängenden, wissenschaftlichen Gebäudes behalten wird.

II. Gegensatz und Gemeinsamkeit in der Diagnose.

Die wissenschaftliche Medizin verfißt mit voller Überzeugung den Grundsatz, daß die Vorbedingung jeder Krankheitsbehandlung die Feststellung der Art der Krankheit sei. Ohne sachlich begründete Diagnose ist erfolgversprechende Therapie nicht möglich. Unter der Diagnose wird in diesem Sinne die Einordnung der am Kranken gefundenen Krankheitszeichen in ein wissenschaftliches System von Krankheitstypen verstanden. Durch diese Einordnung erhält der beobachtete Symptomenkomplex dann die Gesamtbezeichnung Pneumonie, Magenkrebs, Gelenkrheumatismus, Schizophrenie usf. So kommt es zur Krankheitsdiagnose, wobei man zunächst unterstellt, daß eine solche Krankheit eine einheitliche, in sich abgeschlossene, gegenüber anderen biologischen Vorgängen wohl abgrenzbare Erscheinung sei. Ein Überblick über die Entwicklung der klinischen Systematik zeigt aber die zunehmende Auflösung früher scheinbar einheitlicher Erkrankungen auf dem Wege fortschreitender Aufspaltung der Erscheinungszusammenhänge. Diese Aufspaltung geschieht teils unter Berücksichtigung der Verschiedenheit der Ursachen, — die lobäre Pneumonie läßt sich ursächlich nach verschiedenen Typen der erregenden Pneumokokken einteilen, — teils nach symptomatischen Gesichtspunkten, — die Lungentuberkulose wird nach verschiedenen Zeichen röntgenologischer und anatomischer Art in eine ganze Reihe verschiedener, klinischer Krankheitsbilder aufgelöst. In absehbarer Zeit werden sicherlich immer genügend Verfahrensweisen zur Verfügung stehen, mit Hilfe derer diese Vervielfachung des Typischen durchgeführt werden kann. Die

analytische Systematik ist also in der Fortentwicklung begriffen. Deutlich zeigt das ein Vergleich der Inhaltsverzeichnisse von Lehrbüchern für die Studenten von heute mit denen entsprechender Bücher, die um die letzte Jahrhundertwende geschrieben wurden.

Die praktisch wichtigste Ergänzung, welche die reine, diagnostische Systematik erfahren hat, ist die Konstitutionspathologie. Die entpersönlichte Krankheitsdiagnose an sich wird dadurch wirklichkeitsnäher, daß man zu erfassen suchte, wie denn das quantitative Ausmaß und die qualitative Gestaltung der Symptomenkomplexe sich mit den individuellen Eigenheiten und Eigenschaften des betroffenen Menschen verbanden und zu einem Ganzen verschmolzen. Die wissenschaftliche Ordnung erforderte auch hier die Aufstellung des abstrakten Typus. Die Konstitutionspathologie lehrt uns heute klinisch beobachtete Erscheinungen besser verstehen, wenn wir den verändernden Einfluß der Besonderheiten des einzelnen Menschen in bezug auf die Entwicklung typischer Krankheitserscheinungen berücksichtigen.

Die Diagnose ist auch in diesem erweiterten Sinne ein Vorgang der Feststellung wissenschaftlich faßbarer Wirklichkeiten. Der Bereich solcher Feststellbarkeit hängt ab von der Leistungsfähigkeit des augenblicklichen, methodischen Könnens. Darin liegt ihre ewige Unvollkommenheit.

Die morphologische und funktionelle, die chemische und physiologische Bestandsaufnahme, die eine medizinische Diagnose zur Vorbedingung hat, schildert einen Zustand, einen augenblicklichen Ausschnitt aus einem Geschehen, sie ist statisch und nicht dynamisch. Die bewegenden „Kräfte“ werden erschlossen, aber nicht ihrem Wesen nach erfaßt. Daher ist eine Aufgabe wie etwa die Festlegung der „Herzkraft“ im prognostischen Sinne oder die Regenerationskraft geschädigter Glomeruli bei der Nephritis ganz unlösbar, obgleich sie klinisch höchst wichtig ist. Ein naturwissenschaftlich definiertes „Maß“ dieser Kräfte existiert nicht. Die Persönlichkeit des Arztes nur ist es, welche diese Beschränkung gegenüber den Aufgaben der Wirklichkeit weniger fühlbar macht. Der ärztliche Beruf bedarf in jedem Augenblick seines aktiven Wirkens einer Unterstützung von zwei Seiten, von der naturwissenschaftlichen Erkenntnis und von der Persönlichkeitswirkung des Arztes selber her, um seine höchstmögliche Wirkung zu entfalten. Der Grad dieser Entfaltung hängt demnach ab von dem ärztlichen Talent der Vertreter des Berufes. Aber Talente sind selten, und man kann bei dem Durchschnitt der Ärzte nicht mit dieser Voraussetzung rechnen. So wurde die sachliche Unvollkommenheit zum Vorwurf der bewußten Begrenzung auf das lediglich Materielle der Diagnose, der Starre des diagnostischen Schemas, der „Zettelkastenwirtschaft“, wie man das wohl genannt hat.

Die *Zustandsdiagnose* als das Ergebnis methodischer Untersuchungen biologischer Vorgänge mit naturwissenschaftlich möglichen Verfahrensweisen wurde der Hauptgegenstand der Lehre und das Hauptziel aller praktischer Bemühung des wissenschaftlich gebildeten Arztes. Daß so viele weniger begabte, ärztliche Persönlichkeiten in der Stellung der Zustandsdiagnose ihre volle Befriedigung finden, sich mit der rein erkenntnismäßigen Unvollkommenheit dieses Forschungsergebnisses beruhigen und lediglich nach der Bezeichnung der Krankheitsart ihre praktische Therapie einrichten, das ist jener Mangel an Erkenntnis des Wirklichen, welcher als Fehler der wissenschaftlichen Medizin empfunden wird.

Diese Zustandsdiagnose bedarf einer Ergänzung. Die Feststellung, daß wir es im konkreten Fall mit einem Magengeschwür, einer Bronchitis, einem Gallenstein, einer Nephropathie zu tun haben, setzt uns noch nicht in den Stand, eine wirksame und gerade diesem Kranken angepaßte Therapie zu treiben. Diese Ergänzung finden wir in der Stellung der *Bedeutungsdiagnose*. Während die Zustandsdiagnose sich aus den diagnostisch „führenden Symptomen“ einer Krankheit aufbaut, sucht die Bedeutungsdiagnose in den Allgemeinsymptomen, in den Erscheinungen, die im Sinne reiner Krankheitsfeststellung als „zweiter und dritter Ordnung“ bezeichnet werden mögen, die eigentliche Antwort des Organismus auf die krankhafte Störung seiner inneren Ordnung herauszulesen. Die röntgenologische Untersuchung ergibt bei einem Kranken das Vorliegen erheblicher Veränderungen am Magenausgang, die als Narben oder Nischen eines Ulcus zu denken sind. Das chemische Verhalten des Magensaftes, die Vorgeschichte, der leptosome Körperbau, die Erblichkeit und manches andere sichert diese Zustandsdiagnose. Der Arzt wird aber die Einrichtung der Behandlung nicht ausschließlich hiervon abhängig machen. Das subjektive Bild, Schmerz und Schwäche, das Verhalten des Blutes, des Darmes, des Stoffwechsels, der Kreislauf, der Ernährungszustand, das seelische Verhalten, Gesundheitswille oder Flucht in die Krankheit, nicht zum wenigsten auch die berufliche und soziale Lage geben eine Fülle von Hinweisen darüber, was denn diese Krankheit „Magengeschwür“ in diesem Fall *für diesen Kranken bedeutet*. *Erst diese Überlegungen veranlassen uns, die besondere Formung der Behandlung festzulegen*, diese und jene Ausnahmen von der schematischen Ernährungsvorschrift vorzunehmen oder sie zu verschärfen. Von der Bedeutungsdiagnose hängt es ab, ob wir dem Kranken zu wochenlanger Bettruhe, zu starken Medikamenten oder zum chirurgischen Eingriff raten sollen oder ob wir ihn, bei gleicher Zustandsdiagnose, vielleicht dazu führen, das alles zu vernachlässigen und sich als gesunden Menschen zu fühlen. — wenn wir die Überzeugung gewonnen haben, daß der Zustand „Magengeschwür“ für diesen Menschen in der Tat keine Bedeutung beanspruchen kann.

Es gibt für alle „typischen Krankheiten“ auch „typische Behandlungsverfahren“. Das Ulcus ventriculi bedarf der Diätkur, die Lungentuberkulose der klimatischen Kur, die Appendicitis des chirurgischen Eingriffs, der Diabetes des Insulins. Aber man wird oft genug den Magengeschwürskranken nicht ins Bett legen, bei Tuberkulösen ebensowenig eine Liegekur durchzuführen für richtig befinden, viele Diabetiker ohne Insulin behandeln, sogar auch gelegentlich einen eingeklemmten Ureterstein nicht operieren lassen. Nicht, weil diese typischen Verfahren mit Rücksicht auf die diagnostizierte Krankheit falsch wären, sondern weil die Bedeutungsdiagnose im einzelnen Fall die Abweichung vom Typischen rechtfertigt, — uns oft genug sogar dazu zwingt.

Es ist überflüssig, die Beispiele für dieses Vorgehen zu häufen. Für jeden denkenden Arzt ist die Sachlage klar genug. Er behandelt nicht auf Grund der Zustandsdiagnose, sondern nach Maßgabe der Bedeutung dieses Zustandes für den Kranken. Das ist der Sinn der Individualtherapie, wie SIEBECK dies Vorgehen nennt, und dieser Denkvorgang bedeutet für den systematischen Wissenschaftler die Befreiung vom Zwang des Typischen. Nicht das Symptom „morphologische Bulbusveränderung“, „Blutung und Anämie“, „superacider Mageninhalt“ usf. ist für ihn nunmehr Zielpunkt der Behandlung, sondern

der ganze Mensch. Der Ganzheitsgedanke kommt in seinem Behandlungsplan ebenso zu seinem Recht wie die grundlegende, biologische Weisheit von der Verschiedenartigkeit der Menschen. *Die Bedeutungsdiagnose ist der Weg von der Abstraktion der systematischen Krankheitsbezeichnung zur Wirklichkeit des Leidenden.*

Die Naturheilkunde wird nicht müde, immer wieder zu betonen, daß sie auf eine exakte, systematische Diagnose keinen Wert legt. Man hört die Meinung, man könne „Alles mit Allem“ behandeln, die klinische Diagnose sei insofern unwichtig, weil die Naturheilkunde doch immer die gleichen Verfahren anwende. Solche Sentenzen sind es, die dem wissenschaftlichen Arzt oft das Vertrauen zur Naturheilkunde von vornherein nehmen und die der Naturheilkunde den Stempel einer unlogischen Denkungsart aufdrücken. Ist diese ablehnende Skepsis berechtigt? Uns scheint: nein. Freilich macht die Ungenauigkeit der Diagnose, die öfter zu beobachtende Vieldeutigkeit der Ausdrucksweise in Krankengeschichten naturheilkundlicher Ärzte das wirkliche Verständnis schwer, und das vielfach polemische Verhalten, gerade bei einigen Klassikern des Naturheilverfahrens gegenüber dem diagnostischen Streben der Wissenschaft, wirkt abstoßend und macht die Lesung solcher Schriften zu einer wahren Qual. Aber wir können heute nicht mehr von einer völligen Ablehnung der Diagnostik im naturheilkundlichen Lager reden. BRAUCHLE, der einmal die Stellung der wissenschaftlichen Diagnose als ein „Postulat der menschlichen Vernunft“ bezeichnet, hat neuerdings folgenden Satz geschrieben: „Wenn wir mit der Schulmedizin zu einer fruchtbaren Zusammenarbeit kommen wollen, müssen wir in der Diagnose deren Grundsätze anerkennen, denn sonst reden wir dauernd aneinander vorbei und haben gar keine Möglichkeit, unsere naturheilerisch erreichten Erfolge bestätigen zu lassen. Eine Anerkennung der Naturheilkunde durch die Wissenschaft läßt sich aber nur durch den bestätigten Erfolg erreichen.“ Wenn dieser Standpunkt von allen, die es angeht, geteilt würde, wäre mancher unerquickliche Streit überflüssig.

Aber nicht nur, um sich aus verschiedenen Lagern zu verständigen, braucht man diese diagnostische Gleichheit, auch jede forschende Arbeit basiert auf dieser Voraussetzung. Denn auch die Naturheilkunde bestrebt sich, von der rein empirischen Grundlage sich zu lösen und systematisch die Einsicht in das Geschehen des Krank- und Gesundwerdens zu fördern.

Für unser Problem am wichtigsten ist die Frage, worauf denn — wenn nicht auf der systematischen Diagnose — basiert die Naturheilkunde Art und Ausmaß ihrer heilerischen Verfahrensweisen? Die Antwort ist einfach: sie gründet ihre Behandlung ausnahmslos auf den Erscheinungszusammenhang, den wir eben als *Bedeutungsdiagnose* bezeichneten. Die Überlegungen des Naturheilers befassen sich ausschließlich mit den Fragen, ob und in welchem Ausmaß ist der Kranke noch in der Lage zu „reagieren“, auf die Tatsache des Krankseins also sich zweckmäßig abwehrend, wiederherstellend, aufbauend zu antworten. Die Rötung der Haut nach einer Anwendung kalten Wassers oder ihr Ausbleiben sagt dem Naturheiler mehr als die saubere Unterscheidung zwischen Infektarthritis und Arthrosis deformans, zwischen periduodenitischen Narben oder Cholecystitis chronica. Auf diese Reizbeantwortung hin entwirft oder ändert er den Heilplan, und daher kommt es auch im Verlauf naturheilkundlicher Behandlung darauf an, ob ein bestimmtes Bad, eine Massage, eine Diätform

dem Kranken behagt, ihm „gut tut“ oder ob sie ihn belästigt und von ihm nicht „vertragen“ wird. Denn ebenso wie die körperliche Antwort auf den Angriff der Behandlung hat man die Instinkte zu beachten. Wenn der Satz vielleicht die Dinge etwas vergrößert, so ist es doch erfahrungsgemäß zu bestätigen, daß eine Behandlungsmethodik, gegen die ein Kranker einen dauernden Widerwillen empfindet, der sich auch durch vernünftiges Zureden nicht beseitigen läßt, auch auf die Dauer keinen Nutzen bringt. In diesem Sinne ist das naturheilkundliche Verfahren „naturgerecht“, als es sich möglichst jenen Reizvorgängen anpaßt, die dem Körper an sich physiologisch, d. h. gemäß und gewohnt, sind. Indem die Naturheilkunde die Symptomatologie unter dem Gesichtspunkt ihrer Zweckmäßigkeit für die Erhaltung der Ganzheit des Organismus auffaßt, in ihr also die Fähigkeit der Anpassung und der Gegenwirkung zu erkennen strebt, bemüht sie sich, alle Heilweisen in diesen Reaktionsablauf einzupassen. Sie will die körpereigene Reaktionsfähigkeit stärken, das Geschwächte schonen — aber nur mit Reizqualitäten wirken, die dem kranken Organismus an sich etwas Gewohntes darstellen. Das ist der Sinn einer Allgemeinbehandlung und gleichzeitig der Schlüssel zum Verständnis für die scheinbare Vernachlässigung der Diagnose. *Die Naturheilkunde behandelt nicht ohne Diagnose, sondern nur unter Zurücksetzung der Zustandsdiagnose gegenüber der Bedeutungsdiagnose.* Die Individualdiagnose ist ihr wichtiger als die des Krankheitstypus.

Diese Haltung der Naturheilkunde berechtigt uns zu der Feststellung, daß der Arzt der wissenschaftlichen Schule in der praktischen Therapie sich ebenso verhält. Die Bedeutungsdiagnose ist uns — vielfach sicher unbewußt oder uneingestanden — in der Wirklichkeit öfter Leitseil für das Behandlungsverfahren als die Zustandsdiagnose des Krankheitstypus. Die Bedeutungsdiagnose ist aber ebensowenig etwas Mystisches und Unlehrbares wie die Allgemeinbehandlung. So erscheint das Verständnis für die Naturheilkunde möglich, indem wir in ihren sachlichen, therapeutischen Voraussetzungen die gleichen Tatsachen einfach mit unseren fünf Sinnen erkannt wiederfinden, die uns die wissenschaftlich exakte Diagnostik mit verfeinerter Technik zugänglich macht. Es ist die Aufgabe der forschenden Naturheilkunde, die Klärung dieser allgemeindiagnostischen Aufgaben, das Eindringen in das Wesen der Bedeutungsdiagnose mit allen Mitteln zu betreiben.

III. Gegensatz und Gemeinsamkeit in Pathologie und Therapie.

Die wissenschaftliche Medizin stellt den durch Wissen mächtigen Arzt als Lenker über das Geschick des Kranken. Der Eingriff, die aktive Umformung biologischer Vorgänge ist Aufgabe und Ziel. Wenn der Körper die erwünschten Kräfte nicht aufbringen kann, ist die Wissenschaft in der Lage, vollgültigen Ersatz zu liefern. Die Immunotherapie, die Opothérapie sind erwachsen aus der Kenntnis der Unvollkommenheit der Leistung des Organismus in der Krankheit. Die Naturheilkunde verhält sich anders. Sie stellt sich bewußt unter das Geschehen im Kranken, sie läßt sich vom Willensausdruck seiner Ganzheit leiten und versucht nur vorsichtig, mit physiologischen und gewohnten Reizen arbeitend, die Vorgänge im Sinne des Organismus zu steigern oder zu dämpfen. Das eigentliche Heilen wird von der Naturheilkunde mit restlosem Vertrauen der „Physis“ im hippokratischen Sinne in die Hände gelegt. Die wissenschaftliche Medizin kennt diese Physis, sie weist sie morphologisch im

Bild der defensiven Entzündung, funktionell in kompensatorischen Leistungssteigerungen, immunbiologisch in der Bildung der Antikörper nach — aber sie verharrt in dauernder Skepsis über die Grenzen der Heilkraft (MORITZ, KREHL). Diese beiden Erscheinungsformen des Arztes sind die Extreme einer Reihe, sie sind bezeichnend für die Wissenschaft auf der einen, für die Könnerschaft auf der anderen Seite. Das Wissen führt zu tätigem Eingreifen, das Können zu beobachtender, zurückhaltender, weiser Leitung des lebendigen Ablaufs.

Eine eindeutige, inhaltliche Bestimmung für jene Erscheinung zu geben, die wir die Heilkraft der Natur nennen, ist unmöglich. Wenn wir in ihr den Anstoß zu allen ausgleichenden und verteidigenden Vorgängen erblicken, die im kranken Körper nachweisbar sind, so ist das eine Tautologie. Von der Ganzheit her gesehen kann man sagen, daß dem Organismus eine zwecktätige Tendenz innewohnt, seine eigene innere Ordnung zu erhalten, und gleichzeitig auch die Fähigkeit, Ordnungsstörungen auszugleichen. Das ist eine formale Erklärung. Inhaltlich kann man diese Tendenz mit jeder naturwissenschaftlichen Methode in immer wieder neuer Hinsicht nachweisen: im Verhalten der Serumfermente, im Verhalten des Nervensystems, in hämodynamischen Ausgleichsvorrichtungen, in chemischen Vorgängen der Zurückhaltung und Ausscheidung von Stoffwechselprodukten, — auf jedem Gebiet und mit jeder Methode erhalten wir Einzeldaten, psychologische wie molekularpathologische. Das einende Band muß immer wieder in der Ganzheitsreaktion des Organismus gesucht werden.

Diese Haltung gegenüber dem Problem der natürlichen Heilkraft ist eng verflochten mit der Auffassung des Krankheitsbegriffes überhaupt. Auf die Frage der Erfassung des *Wesens der Krankheit* ist viel Geist und Mühe verwendet; es herrscht darüber immerhin mehr Einigkeit in der Sache als in deren Formulierung (vgl. dazu G. B. GRUBER). Sicher ist, daß Krankheit Leistungsverminderung des ganzen Organismus in bezug auf die Auswirkung seiner Persönlichkeit bedeutet. Sie bedeutet freilich insofern nicht Leistungsverminderung, als in der Summe der vielfachen defensiven, reparativen und regenerativen Vorgänge, deren Spiel mit mannigfach messender Methodik darstellbar, den Verlauf einer Krankheit kennzeichnet, sicher viel „Leistung“, rein energetisch gesehen, steckt. Aber die ungeordnete Steigerung solcher Teilleistungen tut der Persönlichkeitswirkung, die zu einem Ganzen gefaßt unter dem Zeichen des „gesunden Menschen“ auf die Umwelt ausstrahlt, doch Abbruch. Die Naturheilkunde vornehmlich, aber auch andere Sonderanschauungen der „biologischen Medizin“ sehen nun einen Wesensunterschied gegenüber der naturwissenschaftlichen Heilkunde darin, daß sie die Erscheinungen der Krankheit allermeist auffassen als positive Abwehrreaktionen des Körpers gegen eine exogene oder endogene Schädigung. Insofern sei eben die wissenschaftliche Medizin im Irrtum, als sie symptomatisch behandle und dadurch eben die Abwehr des Körpers oft schwäche und unterbinde.

Die Naturheilkunde behauptet, daß sie die Krankheiten heile durch Unterstützung des Organismus, durch Steigerung der Abwehrsymptome, durch einen Kräftezuwachs von innen heraus. Da die Erfahrung nun lehrt, daß aber doch Menschen auch bei so beschaffener, therapeutischer Einwirkung sterben, daß Carcinome, Schrumpfnieren, hochgradige Schwindsucht, schwere Kreislaufinsuffizienz, Schlaganfälle und vieles andere nun einmal nicht zu heilen sind,

so muß diesem Widerspruch der Wirklichkeit gegenüber einer Theorie durch eine besondere Fassung des Krankheitsbegriffes begegnet werden. Denn wir haben leider bislang noch gar keine Kriterien, die uns gestatten, mit Sicherheit ein bestimmtes Symptom, z. B. das Fieber, als günstig oder ungünstig für den Organismus aufzufassen. Auf diese grundsätzliche und methodische Schwierigkeit hat G. VON BERGMANN neuerdings wieder hingewiesen. So entstehen die gegensätzlichen Begriffe der Plus- oder Minuskrankheit (H. MUCH), der Wehrsymptome und der Leidsymptome (H. MALTEN), der *Krankheit* und des *Leidens* (A. BRAUCHLE). Das Leiden nun oder das Leidsymptom macht die empfindliche Ausnahme von der Regel, die wie ein roter Faden das Gewebe der Naturheilkunde durchzieht, daß nämlich die gleichen Reize und Einwirkungen die den Körper gesund erhalten, auch geeignet sind und ausreichen müssen, ihn in der Krankheit wieder gesund zu machen. In solchen Zuständen kann auch die Naturheilkunde nicht Wunder wirken. Sie entschließt sich zur Ersatztherapie, wenn ein materielle Defekt vorhanden ist, sie greift auch zum stark wirkenden Medikament. Ungern und mit Vorbehalt und deshalb wohl oft genug in unterwirksamer Dosierung. Die deutlich erkennbare Neigung waltet hier ob, den Kreis des „Leidens“ zu verengern, auch in Zuständen, deren Unheilbarkeit mit den derzeitigen Mitteln auf der Hand liegt, auch beim Krebs noch Reste der Heilkraft der Natur zu erwecken, die die Gesundheit wieder herbeiführen möchten, die mindestens fühlbar und greifbar die Lage des Kranken mildern könnten. Sicher ist das auch weitergehend möglich, als man sich das gelegentlich denkt. Die Verfahrensweisen der „palliativen Therapie“ beim nicht mehr operablen Magenkrebs bestehen in der Klinik doch fast nur darin, daß man den Kranken allmählich unter stets wachsende Dosen der verschiedensten Narkotika setzt. Demgegenüber leistet eine naturheilerische Behandlung oft mehr, indem sie dem Siechen länger und intensiver das Gefühl langsamer Gesundung oder einer „relativen Gesundheit“ verschafft und somit die lähmende Hoffnungslosigkeit bannt. Wir wissen ja nicht sicher, ob in irgendeiner Phase der Krebsentwicklung auch defensive oder regenerative Vorgänge im Organismus ablaufen, die im Sinne der zweckmäßigen Reaktion durch Steuerung dieser Kräfte stärker zur Wirkung gebracht werden könnten. Wir kennen bisher keine Naturheilung des Krebses, aber sie ist nicht undenkbar.

Diese naturheilkundliche Systematik nun aber, die entweder ein Symptom oder aber eine Krankheit von vornherein als heilbar oder als unheilbar — wenigstens, wenn man die Dinge zu Ende zu denken sich bemüht, — hinstellt, ist ein logischer Kunstgriff, ist eine wissenschaftsähnliche Ordnung der Erscheinungen, aber ihr Wirklichkeitswert ist zweifelhaft. Auch wenn es feststeht, daß die vorhin genannte Krankheit sicher die schlechteste Prognose verdient, so müssen wir doch, der Erfahrung folgend, zugeben, daß oft genug der böse Ausgang oder sicherlich das Zeitmaß, in dem das Leiden zum Tode führt, nicht ausschließlich und wesentlich von der Krankheit selbst abhängt, sondern von der Konstitution und von der Widerstandskraft des Kranken. Die persönliche Artung des Menschen verändert den Ablauf jeder Krankheit so stark, daß die Statistik in der Medizin aus eben diesem Grunde, oft genug zum Schaden der Lehrbarkeit der klinischen Tatsachen, unzuverlässig werden kann. Nicht die Scharlachnephritis an sich hat eine schlechte Prognose, denn nur ein kleiner Bruchteil der Kinder endet in der Urämie. Nicht die absolute Arrhythmie an

sich bedeutet die finale Wendung der Mitralinsuffizienz. Es gibt Pneumonien des rechten Oberlappens, die trotz eines irregulären Pulses, trotz höchster Atemnot, und Cyanose mit dem Leben davonkommen. Das Coma diabeticum, vor mehr als einem Jahrzehnt die nicht zu heilende Schlußkatastrophe der Zuckerkrankheit ist uns heute, nachdem die Mortalität von 100% auf etwa 40—50% durch die Anwendung des Insulins gedrückt worden ist, ein schlagender Beweis dafür, wieviel an rein funktionellen Momenten in dieser „Verwüstung des Stoffwechsels“ enthalten ist. Das Vorhandensein dieses funktionellen Versagens der eigenen Insulinproduktion erklärt uns die oft erstaunlich rasche Erholung solcher Kranker, die schon eine Woche nach dem scheinbar tödlichen Anfall mit einem Drittel jener Insulinmenge reichlich Kohlenhydrat in der Nahrung assimilieren, bei zuckerfreiem Harn und ausgeglichenem Blutzucker, die im Koma eben ausreichte, um die überwältigende Azidose zum Schwinden zu bringen. Die anatomischen Befunde (TERBRÜGGEN, HERXHEIMER) bestätigen auf das Wünschenswerteste die Tatsache erheblicher Inselregenerationen auch bei schwersten Fällen der Zuckerkrankheit. Also auch bei solchen typischen „degenerativen Krankheiten“, bei solchen „Leiden“, solchen „Minuskrankheiten“, solchen „Leidsymptomen“ ist die vis medicatrix naturae nachweisbar und am Werk.

Auf der anderen Seite sehen wir, daß manche Menschen Krankheiten erliegen, deren Harmlosigkeit ceteris paribus feststeht. Die follikuläre Angina kann zur Mandelsepsis werden, die Masern können frühzeitig und in ungünstigster Weise die Kreislaufkraft vernichten, eine scheinbar leichte Infektion kann mit akuter leukämischer Reaktion beantwortet werden, die unaufhaltsam zum Tode führt. Das Unsichere des „ceteris non paribus“, das WENCKEBACH einmal didaktisch geschickt in die Lehre der Herzinsuffizienz einführte, liegt auch hier auf dem Gebiet des Persönlichen, der Konstitution.

Indem wir den Konstitutionsgedanken, *die biologische Wirklichkeit also der Ungleichheit der Menschen untereinander* in den Vordergrund schieben, halten wir den Versuch einer Systematisierung der Krankheiten nach der Prognose oder nach ihrem mehr oder minder großen „degenerativen Einschlag“ nicht für ausreichend, um einen festen Standpunkt gegenüber den Versuchen naturheilerischer Therapie und ihrer Reichweite zu gewinnen.

Wir müssen uns an die klinische Erfahrung wenden. Da zeigt sich denn, daß die Heilkraft der Natur in jedem Krankheitszustand wirksam wird, aber nicht bei allen Menschen in gleichem Ausmaß und durchaus noch nicht immer unserer Methodik bis jetzt nachweisbar. Von PRIESSNITZ wird erzählt, daß er vor Beginn seiner Behandlung jeden Kranken nötigte, rasch in einer Wanne kalten Wassers unterzutauchen. Zeigte die Haut kurz hernach eine lebhaftere, reaktive Rötung, so war er zufrieden, bei solchen Menschen getraue er sich, alle Krankheiten zu kurieren. Diejenigen aber, deren Haut blaß und kalt blieb, schickte er weg, denen sei mit seinen Mitteln nicht zu helfen. Ein einfacher, konstitutioneller Wertmesser, durchaus vergleichbar der „Ermüdung als Maß der Konstitution“, der FRIEDRICH KRAUS vor Jahren eindringlich das Wort redete. Solcher „Ganzheitsantworten“ des Organismus, Leistungsformeln im wohlverstandenen Sinne, haben wir nicht viele. Sie werden immer wieder gesucht, aber die Bedeutung mancher Erscheinungen im Sinne dieses Geschehens ist uns oft verschlossen. Die klinische Erfahrung zeigt nun, daß es bei jeder Krankheit einen Punkt ihrer Entwicklung und ihres Ablaufs geben kann, von

dem ab es dem Organismus nicht gelingt, die nötigen Abwehrkräfte oder regenerativen Prozesse in Gang zu setzen, deren er eigentlich bedarf, um wieder gesund zu werden. Die Lage dieses Punktes ist es, auf die es ankommt.

Wir wollen uns zur schnelleren Verständigung den Ablauf einer beliebigen Krankheit als Kurve darstellen. Auf ihr entspricht die Ordinate der Intensität der Krankheit schlechthin, die Abscisse der Zeit. Der Fußpunkt der Ordinate bedeutet die Gesundheit, ihr oberes Ende den Tod. Dazwischen liege die „kritische Phase“, die „Zone der Gefahr“.

Die Kurve a bedeutet einen Krankheitsverlauf, der ohne Erreichung der Gefahrenzone „von selbst“ wieder abheilt. Kurve b kommt in die Gefahrenzone. Die Regulationen sind so beschaffen, daß der Organismus *unter richtiger Dosierung physiologischer, körpereigener Reize* (= Naturheilkunde) nach einigem Schwanken die Gesundheit wiedergewinnt. Kurve c kommt sehr tief in die Gefahrenzone. Die eigenen Regulationen des Kranken

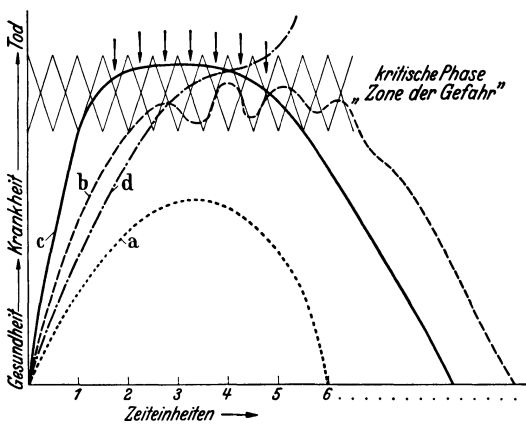


Abb. 1. (Erklärung im Text.)

hätten nicht ausgereicht, den Weg zurück zu finden, wenn nicht die Hilfe von außen, die Kunsthilfe (das Medikament, die Operation usw., versinnbildlicht durch die Pfeile) jene Impulse abgegeben hätte, die die Heilkraft der Natur ihm nicht mehr zuschaffen vermochte. Er wird wieder gesund. Kurve d ist ein Krankheitsablauf, der mit oder ohne Kunsthilfe zum Tode führt. Die Krankheit war so schwer oder der Mensch so schwach, daß dieses Ergebnis unabwendbar wird. Die Kurve b ist in dem Diagramm länger gezeichnet als die Kurve c. Das soll die Erfahrung andeuten, daß die Heilungsprozesse, die lediglich der Einwirkung „naturgerechter“ Maßnahmen (der Begriff stammt von

BOTTENBERG) zu verdanken sind, im allgemeinen langsamer verlaufen als die durch Medikament und Operation herbeigeführten. Doch ist das kein durchgängig gültiges Gesetz.

Dieses vielleicht etwas primitiv anmutende Schema soll Folgendes greifbar vor Augen führen. *Unabhängig von der Art der Krankheit* — denn die Kurven gelten sowohl für verschiedene Krankheiten als auch für die gleiche bei verschiedenen Menschen — *wird in ihrem Verlauf unter Umständen ein Punkt erreicht, von dem an die Selbsthilfe des Organismus versagt. Die Lage dieses Punktes innerhalb der „kritischen Phase“ muß im einzelnen Fall klinisch ermittelt werden.* Aus seiner Erreichung folgt unmittelbar die *Indikationsstellung zur Kunsthilfe* jeder in Betracht kommenden Art. Das Verfahren, diesen Punkt im einzelnen Fall eindeutig zu bestimmen, liegt also nicht — das muß stark betont werden — in der Diagnose der Krankheit, *nicht in der Zustandsdiagnose.* Es ist grundsätzlich möglich und durch die Erfahrung bewiesen, daß, mindestens im Bereich der inneren Medizin, aber auch weit in die technischen Spezialfächer hinein, mit bestimmten, vernünftig ausgesuchten Ausnahmen die naturheilerische Behandlung nicht durch die Art der Krankheit an sich begrenzt ist. Die Methode, die zu einer wirklichkeitsentsprechenden Abgrenzung der therapeutischen Bereiche führt, liegt in der weiteren *Entwicklung der bedeutungsdiagnostischen Verfahren.*

Zu solcher Kunsthilfe entschließt sich die Naturheilkunde, obgleich sie Überlegungen wie diese nicht ablehnt, nur schwer. Die *Anwendung des Medikaments* ist in der wissenschaftlichen Medizin ein so bezeichnendes Ver-

fahren, daß man es sich aus ihrer Heilweise kaum wegdenken kann. Je extremer der Naturheilgedanke durchzuführen versucht wird (LAHMANN, JUST, MALTEN), eine desto stärkere Gegeneinstellung finden wir gegen das Medikament. Dabei spielt dann ein vielfach sehr einseitig verstandener Giftbegriff oft eine entscheidende Rolle. „Wir Naturärzte haben den Glauben an die Heilwirkung von Arzneimitteln entweder nie besessen oder durch unsere Erfahrung verloren. Wir sehen neben der gelegentlich heilsamen Reizwirkung immer die schädliche Vergiftung“, schreibt BRAUCHLE. Aus der Tatsache, daß eine glatte Übertragung einer Arzneiwirkung vom gesunden Tier im Experiment auf den kranken Menschen nie ohne wesentliche Änderungen oder Einschränkungen der experimentellen Ergebnisse möglich ist, finden andere Autoren (KÖTSCHAU, BUCHINGER) einen Zugang zu den Gedankengängen und Erfahrungen der Homöopathie, deren Arzneibehandlungsmethode als der biologischen Medizin entsprechend aufgefaßt wird. Von der reinen Naturheilkunde wird sinngemäß auch die Homöopathie abgelehnt. Im Notfall greift die Naturheilkunde auch zum stark wirkenden Medikament. „Je mehr indessen die Kunst naturgemäßer Behandlung dem Arzt in Fleisch und Blut übergegangen ist, um so weniger Arzneien wird er nötig haben“ (BRAUCHLE). Diese Einstellung ist so bekannt, daß wir uns weitere Belege sparen können. Aber wie läßt sie sich von der Auffassung der Ganzheitspathologie her verstehen?

Insofern die wesentlichsten Medikamente nicht der synthetischen Chemie und dem Tierexperiment ihre Entstehung verdanken, sondern natürlich wachsenden Arzneipflanzen entnommen sind und insofern ihre Wirkung auf den Kranken durch eine jahrhundertelange Erfahrung gestützt ist, sollte man annehmen, daß die Arznei an sich ein „biologisches Heilmittel“ sei und demgemäß in der naturgerechten Behandlung ihren Platz behaupten könne. Der „erste Hauptsatz“ der Naturheilkunde, der vielfache Formulierungen gefunden hat, lautet aber so: *Alle Reize, die den Körper gesund erhalten, können auch den kranken Körper heilen.* Dabei wird ausdrücklich immer vorausgesetzt, daß es aber nicht der Reiz an sich (Wärme, Strahlung, Ernährung) ist, der diese heilende Wirkung ausübt, sondern die Reizantwort, die Reaktion des Organismus. Wenn wir bei der einfachen Fassung bleiben, daß ein Reiz für einen Organismus zunächst in einer Umweltsänderung besteht, so bemerken wir, daß sowohl der Organismus im ganzen wie auch seine einzelnen Zellen gewisse Reize beantworten und andere — soweit unsere Beobachtungsmöglichkeit reicht — nicht. Daß eine Zellart nur ihrer Art gemäß antwortet, ist alte physiologische Erkenntnis. Es gibt also *adäquate* und *inadäquate Reize*, solche, auf die der Organismus antwortet, deren Anstoß also mit einer Funktionsänderung, -steigerung oder -abschwächung beantwortet wird. Die Naturheilkunde fordert, daß aber diese Reize nicht nur adäquat sein müssen, sondern auch *physiologisch*. Sie sollen dem Organismus gewohnt und eigentümlich sein, sie sollen seinem Chemismus kein wesensfremdes Element hinzufügen, sie müssen von sich aus in seinem Betrieb in gesunden Tagen vorkommen, sie dürfen also nicht *unphysiologischer* Natur sein. Die Arznei ist zwar adäquat, aber immer unphysiologisch (GROTE). Aus dieser Überlegung gewinnt die Naturheilkunde ihre Bedenken. Während für die wissenschaftliche Anschauung der Giftbegriff in erster Linie quantitativen Sinn hat, insofern von jedem in bestimmter Konzentration stark wirkenden Stoff geringste Menge für den Organismus „unterschwellig“ werden, d. h. also, ohne nachweisbare

Funktionsänderung verarbeitet oder ausgeschieden werden, hält die Naturheilkunde an dem qualitativen Giftbegriff des unphysiologischen Reizes fest. Da es ihrer Natur nach keine Arznei geben kann, die irgendwie das Wesen der Krankheit — jene durch die Unordnung des persönlichen Kosmos bedingte Leistungsstörung des Ganzen — erreicht, sondern weil immer nur Einzelbeziehungen zu Organen oder Organsystemen nachweisbar sind, so liegt in der symptomatischen Richtung jeder Medikamentenwirkung ein weiterer Einwand.

Die wissenschaftliche Medizin gibt Digitalis „gegen die Herzschwäche“, „gegen die Arrhythmie“, „gegen das Ödem“, Chinin „gegen die Appetitlosigkeit“, Pyramidon „gegen das Kopfweh“, Codein „gegen den Hustenreiz“. Die Liste läßt sich verlängern — am sinnfälligsten aus der Indikationsliste, die jeder Arzt jeden Morgen aufstellen kann aus der Summe der ihm mit der Post ins Haus gebrachten Reklameschriften einer gewissen pharmazeutischen Industrie. Wir betrachten es als einen Übelstand unserer heutigen ärztlichen Entwicklung, vielleicht als ihren schwersten Fehler, daß die Spekulationsfabrikation dem praktischen Arzt langsam aber sicher die eigene Kritik untergräbt, mit der er unbefangen der Wirkung eines Arzneimittels am Krankenbett gegenübertritt. Er gewöhnt sich mehr und mehr den Angaben dieser Reklame, die einen ungeheuren, suggestiven Einfluß besitzt, durch ihre wachsende, spezifische, psychologisch ausgezeichnet gezielte Technik blindlings zu vertrauen. So verliert er zunehmend das Gefühl der eigenen Verantwortung. Das ist die eigentliche „Krise in der Medizin“, von der so viel geredet wird und die in schonungsloser Weise aufgedeckt zu haben, das bleibende Verdienst ERWIN LIEKs ist. Es ist also zuzugeben, daß wir weitgehend symptomatisch denken in unseren therapeutischen Überlegungen. Daß wir in der medikamentösen Behandlung überhaupt aber nichts anderes tun *können*, als eben symptomatisch uns orientieren und auch in diesem Sinne behandlerisch vorgehen müssen, hat STARKENSTEIN besonders hervorgehoben.

Wie denn der Begriff der naturgerechten Behandlung nicht einheitlich definiert werden wird, so ist die Frage, ob denn nicht ein medikamentöser Reiz mit Recht als biologisch angesehen werden darf, nicht einfach zu beantworten. Es liegt im Wesen der Krankheit, daß die Reizschwellen der Organe sich nach oben und unten verschieben. Bei einem schwerkranken Menschen kann z. B. die Ansprechbarkeit des Magendarmkanals auf den Speisereiz weitgehend erloschen sein. Es wird weder Magensaft abgesondert noch auch in zureichender Menge die Fermente des Darmkanals. Bei dem gleichen Kranken ist die Reizschwelle des Nervensystems im Sinne einer Überempfindlichkeit, einer Nervosität, einer „reizbaren Schwäche“ unter Umständen stark gesteigert. In der zeitlichen Dauer und dem graduellen Ausmaß solcher Reizschwellenverschiebung lassen sich — allgemein ausgedrückt — die Vorgänge zusammenfassen, die den kranken Organismus in die „kritische Phase“ (s. unser Diagramm) hineinbringen, die sich eben dadurch als „kritisch“ erweist, daß das Ansprechen auf physiologischen Reiz sehr ungenügend oder gar nicht mehr erfolgt. In diese kritische Phase die allgemeine Indikation zum Medikamentgebrauch zu verlegen, ist berechtigt und entspricht der Praxis jenes Arztes, der jedes Medikament mit Überlegung und genauer Anzeigenstellung verordnet, der also im Medikament eine *zusätzliche*, aber nicht eine *grundsätzliche* Behandlungsart erblickt.

Hier kann die finale Betrachtungsweise eine Brücke zum Verständnis schlagen. Die Grundlage einer rationellen, kausalen Therapie mit dem Medikament muß die Erreichung eines *möglichst primären Symptoms* sein (STARKENSTEIN). Es ist also rationell und wirklichkeitsnah beim Herzkranken jenes Medikament zu wählen, das möglichst primäre Symptome, eben also die Herzschwäche selbst, durch seinen unphysiologischen, aber adäquaten Reiz beseitigt, wenn die physiologischen Reize oder ihre Dosierung durch Diätetik und Bäderbehandlung nicht ausreicht. Es scheint uns nun dann auch naturgerecht zu sein, wenn der medikamentöse Reizeffekt *in der Richtung der durch die Natur beabsichtigten, aber nicht mehr voll durchführbaren Kompensationsvorgänge* liegt. Die Ausgleichsreaktionen bei der Kreislaufschwäche bestehen in der zweckmäßigen Hypertrophie und Dilatation jener Herzhöhlen, unterhalb derer das Strömungshindernis sich findet. Der offenbare Zweck liegt in der Aufrechterhaltung des Zeitvolums der Blutbewegung. Genau das Gleiche erreicht die Digitalisdroge. Es gibt sicher keinen unphysiologischen Reiz im Sinne einer Arznei ohne „Nebenwirkung“. Diese relative Giftigkeit in Kauf zu nehmen, ist im Stadium der „kritischen Phase“ kein Problem, sondern eine Selbstverständlichkeit. Die genaue pharmakologische Kenntnis des Arzneistoffes wird uns lehren, jene Dosisbreite innezuhalten, die uns vor der Vergiftung im eigentlichen Sinne sichert. Eine genaue Kenntnis von Schädigungen des erkrankten Körpers durch Arzneien, die ohne die scharfe Indikation der kritischen Phase und ohne die Beachtung ihrer naturgerechter Wirkung — im Sinne eines vorübergehenden Einspringens für die Selbstheilungstendenz des Organismus — gegeben werden, besitzen wir nicht. *Der Mangel an Kenntnissen über die Wirkung indikationsloser Medikamentenzufuhr ist eine fühlbare Lücke in der Lehre von der allgemeinen Therapie.* Die wissenschaftliche Medizin hält diese Schädigung entweder für sehr gering oder meint, daß sie überhaupt nicht existiere. Die Naturheilkunde ist entgegengesetzter Ansicht. Die fortgesetzte klinische Beobachtung muß versuchen, diesen Gegensatz sachlich zu klären. Mit eindeutigen Beweisgründen sind wir heute dazu noch nicht in der Lage.

Einen weiteren Zuwachs unserer allgemeinen Kenntnisse müssen wir als ebenfalls vordringlich wichtig bezeichnen: *eine klare Anschauung darüber, wie die Krankheiten unbehandelt verlaufen.* Wir können auf diese „sonderbare“ Frage kaum irgendeine zuverlässige Antwort geben. Diese Frage ist gewissermaßen das Spiegelbild zu der vorigen. Unser zivilisiertes Leben und die Organisation unserer Krankenfürsorge bedingt es, daß ,abgesehen vom entlegensten Gebirgsdorf, die meisten Kranken bei chronischen Leiden sich irgendeiner Art von ärztlicher oder arztähnlicher Behandlung unterziehen. Ganz abgesehen von der Frage der Wirksamkeit aller solcher Behandlungen, Kuren, Diätveränderungen, sind wir einfach nicht imstande, klar anzugeben, was denn aus diesem Fall von Nierenstein, von chronischer Bronchitis, von Dickdarmentzündung, von Herzklappenfehler, von Lungenspitzenkatarrh von Kropf oder Basedow geworden wäre, wenn nicht im Laufe der Jahre all dieses heilerische Bemühen sich an ihnen versucht hätte. Der „reine Fall“ wie MARTINI das nennt, existiert in der Tat nicht in der Wirklichkeit unserer klinischen Anschauung, sondern höchstens in unserer abstrahierenden Phantasie. Auf diese Probleme hat in neuester Zeit keiner schärfer hingewiesen als BLEULER in seinem berühmten Buch über das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin. Auch für diese Frage der *Reichweite*

der Selbstheilung der Krankheit durch die eigenen Regulationen des Organismus ist uns der Ausbau der bedeutungsdiagnostischen Verfahrungsweise wichtiger als die systematische Diagnose im früher erörterten Sinne.

Dieser Ausbau ist im Einzelnen noch Wunschbild. Er wird vernachlässigt gegenüber den scheinbar klareren und eindeutigeren Aufgaben, die die systematische Zustandsdiagnostik stellt. Mancherlei Methodik führt aber doch schon von hier ins Allgemeine. Die von V. SCHILLING mit ausgezeichneten Belegen vor Augen geführte, biologische Leukocytenkurve, das Hämogramm im weiteren Sinne, ist eines dieser Verfahren, welches den „unspezifischen Status“, wie SCHILLING das nennt, oft auf das Klarste erhellt. Die Ausdeutungen, die SCHILLING und seine Schüler diesen Kurven geben („neutrophile Kampfphase“ usw.), sind ganzheitlich und also teleologisch gedacht. Man darf überzeugt sein, daß bisher therapeutisch oft noch nicht die richtige Folgerung aus diesen Dingen gezogen worden ist. Wir glauben, daß weitere Erkenntnisse dieses unspezifischen Status aus bestimmten Stoffwechsellaten gewonnen werden können. In erster Linie empfehlen wir jene technisch verhältnismäßig einfachen Verfahren zu beachten, die RAGNAR BERG zur Kontrolle des Mineralstoffwechsels ausgearbeitet hat. Uns stehen jetzt eine größere Reihe von derartigen Kurven zur Verfügung, über die später a. a. O. zusammenfassend berichtet werden soll, die einen bestimmt gerichteten Einblick in die allgemeine Reaktionslage des Organismus erlauben. Wir haben uns dieser Mineralkontrolle vornehmlich bei Lungentuberkulose bedient in der Hoffnung, in der Verfolgung der Kurve der Titrationswerte im Harn einen Anhalt für deren prognostischen Wert, im Sinne also der Bedeutung solcher Verhältnisse für den Erkrankten, zu erhalten. Verschlechterung dieser Ausscheidungskurven im Sinne BERGS geht dabei im allgemeinen gleichgerichtet zum Hämogramm, zum Fieber, zur Senkungsreaktion, zum Lungenbefund, — nicht aber unbedingt zum Röntgenbild, — im ganzen also zum Allgemeinzustand. Über die besonderen Ergebnisse des Verfahrens hier zu berichten, müssen wir uns angesichts der Kompliziertheit der Bedingungen einstweilen noch versagen.

Somit scheint uns dem Verständnis und der Durchführung einer naturgerechten, ganzheitlich gerichteten Behandlung das Tor geöffnet. In der Praxis ist mancher einzeln stehende Arzt schon weiter als die Klinik (BOTTENBERG). Auf den Schultern der Klinik liegt die Last der Verantwortung für die Lehre. So modern unsere Klinik von heute anmutet, so konservativ muß sie sein, wenn es sich darum handelt, gerade in die kausale Systematik, die ein in sich geschlossenes Lehrgebäude darstellt, umstürzende Vorstellungen hineinzubringen. Der Angelpunkt bei dem allen ist die *Bewertung der Symptomatologie*. Der Blick für den „Willen des Organismus“ braucht nicht die naturwissenschaftliche Schärfe und Exaktheit der Beobachtung im einzelnen abzuschwächen, und doch kann aus der Einsicht in die biologische Bedeutung einer Erscheinung ein ganz anderes und nützlicheres, ärztliches Handeln entstehen als jenes, welches seine Hauptaufgabe in der Bekämpfung der Einzelsymptome erblickt.

B. Beispiele naturheilkundlicher Verfahren im Rahmen klinischer Behandlung.

Wenn wir nun dazu übergehen, einige Krankheitsfälle zu schildern, bei deren Behandlung das Naturheilverfahren eine wesentliche Rolle gespielt hat, so sind

noch einige Vorbemerkungen nötig. Die Fälle sollen zunächst nur zeigen, daß die naturgerechte Behandlung auch in schweren Krankheitsfällen möglich ist. Es ist auch noch viel zu früh, mehr geben zu wollen als einzelne therapeutische Erlebnisse. Eine ausreichende Kasuistik, die statistische Beweise für die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit naturgerechter Methodik über operative oder medikamentöse Verfahrensweisen unter Berücksichtigung aller denkbaren, diagnostischer Kautelen zu liefern haben würde, kann erst in Jahren der Zusammenarbeit vieler Kliniken und Krankenhäuser entstehen. Denn um eine so wichtige Aufgabe für die Zukunft zu erfüllen, können die Beweisstücke gar nicht kräftig und umfangreich genug sein. Der einzelne Erfolg am Krankenbett mit einem bestimmten Verfahren kann für den Arzt wohl Anregung sein, aber er ist nicht ausreichend für den Neubau einer Lehrmeinung. Wir müssen also die großen Zahlen abwarten. Es ist zu hoffen, daß deren Bearbeiter sich den Lehrsätzen klinischer Statistik anpassen, die MARTINI in so klarer und überzeugender Weise formuliert hat. Für unsere Fälle können diese noch nicht gelten, da wir nichts anderes geben wollen als Beispiele.

Einige Worte über unsere klinische Arbeitsweise sind noch erforderlich. Am *Rudolf Heß-Krankenhaus* bilden die Medizinische Klinik und die Klinik für Naturheilkunde zwei räumlich und personell von einander getrennte Abteilungen. Die Zahl der belegungsfähigen Betten der Medizinischen Klinik beträgt 314, die der Klinik für Naturheilkunde 228. Unabhängig von diesen Abteilungen besteht am Krankenhaus die Bäderabteilung (64 Betten) unter der Leitung von G. HAUFFE. Uns ist die Aufgabe gestellt, einen durch klinische Methodik kontrollierten Einblick in die Leistungsfähigkeit naturheilerischer Verfahren zu gewinnen. Wir begannen damit, in einer gemeinsamen Aufnahmestation die Kranken einheitlich zu diagnostizieren und dann auf die einzelnen Abteilungen zur Behandlung zu verlegen. Es blieb nicht aus, daß hierbei, mehr oder weniger bewußt, eine Art von Auswahl geübt wurde je nach der wirklichen oder vermeintlichen Eignung der Kranken für diese oder jene Behandlungsart. Das führte nicht zu einem befriedigenden Ergebnis. Schließlich gelangten wir zu der Einrichtung einer *Gemeinschaftsstation*. Diese Station umfaßt 32 Betten, Männer und Frauen. Die Trennung ist räumlich gut möglich. Die Station gehört zur Klinik für Naturheilkunde und ist mit den nötigen Einrichtungen ausgestattet. Auf dieser Station hat ein Assistent der Klinik für Naturheilkunde das „Hausrecht“. Er behandelt nach naturheilkundlicher Methodik. Ihm ist ein älterer Assistenzarzt der Medizinischen Klinik beigeordnet, dem vornehmlich die Klärung diagnostischer Einzelfragen obliegt und der von sich aus nicht in die Behandlung eingreift. Die Belegung der Station geschieht wahllos an bestimmten Wochentagen mit Kranken aller Art (außer ansteckenden Krankheiten) einfach nach Maßgabe der freien Betten. Die beiden leitenden Ärzte machen zweimal in der Woche auf dieser Station gemeinsam die Hauptvisite. So trifft von selbst die Leistung der Naturheilkunde auf ein bereites Verständnis der wissenschaftlichen Medizin, als diese nur dann ihre beratende Stimme erhebt, wenn nach ihrer Meinung das Heilungsziel nicht ohne Hinzunahme von Behandlungsverfahren aus ihrem Bereich (Medikament, Operation, spezifische Diätetik) erreichbar erscheint. Der naturheilkundliche Arzt kann solchen Anregungen folgen, wenn er von ihrem Nutzen überzeugt ist, aber er hat die Freiheit der Entschliebung. Auf diese Weise sieht der Mediziner der Schule nicht nur die zahlenmäßig zu fassenden

Ergebnisse eines längeren Zeitabschnittes, sondern er erlebt auch die naturheilerische Arbeit am Krankenbett selbst mit. Das ist ein Vorteil, ein menschlicher und ärztlicher Gewinn. Wir halten diesen Gewinn für wichtig genug, um einstweilen die Beweiskraft der noch fehlenden großen Zahl von Beobachtungen verschmerzen zu können. Daß ein unbedingter, guter Wille zum gegenseitigen Verständnis die Voraussetzung der Arbeit ist, bedarf keiner besonderen Betonung.

In den Krankengeschichten sind die Technik und die Einzelheiten der diätetisch-physikalischen Heilweise nicht beschrieben. Das würde über den Rahmen dieser Mitteilungen hinausgehen. Für alle diese Fragen sei grundsätzlich auf die umfassende Darstellung verwiesen, die BRAUCHLE diesen Dingen in seinem „Handbuch der Naturheilkunde“ (Leipzig, Reclam, 2. Auflage 1934) gewidmet hat.

I. Die lobäre Pneumonie.

Der augenblickliche Stand in der Kenntnis der Behandlung ist in den letzten Jahren mehrfach monographisch und ausführlich dargelegt worden (DE LA CAMP, SYLLA). Kurz zusammengefaßt ist die Lage folgende: Eine rein kardial gerichtete Therapie wird nicht mehr anerkannt. Besonders die Digitalis oder das Strophanthin sind nicht mehr Grundsatz der Behandlung, und nur bei akuten und bestimmt gearteten Verschlechterungen haben diese Stoffe ihre Berechtigung. Amerikanische Statistiken belegen das mit großen Zahlen: WARR und ALPERIN berichten über 2039 Kranke. Von diesen wurden 1231 digitalisiert. Bei den ohne Digitalis behandelten Kranken betrug die Mortalität 17,6%. Dagegen war die Mortalität der digitalisierten 31,3%. Die durchschnittliche Sterblichkeit aller Fälle betrug 27,1%. Daraus geht hervor, daß es sich um viele besonders schwer Kranke gehandelt haben muß. A. COHN und W. LEWIS berichten über 1456 Fälle. Nur bei auftretenden Vorhofflimmern hat Digitalis Berechtigung. Die Schwere der Krankheit entscheidet über den Ausgang, aber nicht die Anwendung oder Nichtanwendung von Digitalis. E. HELLMANN berichtet, daß kombinierte Digitalis-Calcium-Behandlung günstig wirke bei Komplikationen der Pneumonie mit Asthma bronchiale oder bei Lungenödem. Die seit EDENS Untersuchungen wegleitende Indikation für Digitalis, nämlich Hypertrophie und Insuffizienz der Ventrikel ist bei der Pneumonie nicht zu finden, und fast alle Autoren werden sich darüber einig sein, daß der Kreislaufkollaps bei diesen Kranken wesentlich mehr in einer Vasomotorenschwäche im Sinne von ROMBERG und PÄSSLER, genauer ausgedrückt, den Vorstellungen von KROETZ folgend, in einer Rückflußstörung zu suchen ist, als in einer Insuffizienz des linken Ventrikels. Hat doch LAUBER nachgewiesen, daß auf der Fieberhöhe der Pneumoniker das Minutenvolum auf etwa das Doppelte der Norm erhöht ist, ohne daß die Frequenz des Herzschlages dieses Anwachsens erklärt. Ein schwaches Herz liegt demnach bei der Pneumonie im unkomplizierten Fall nicht vor. Die *Chinintherapie*, von AUFRECHT eingeführt, von der Schule v. BERGMANN'S mit besonderem Nachdruck verfochten, scheint in der Tat einen deutlichen Fortschritt der medikamentösen Therapie zu bedeuten. CAHN-BRONNER hat aus eigenen und aus Fällen der Literatur 2275 nicht mit Chinin behandelte Kranke 997 mit Chinin behandelten gegenüber gestellt. Die Mortalität der ersten Gruppe betrug 20%, die der zweiten 9,6%. SYLLA hat 78 Fälle von 302 mit Chinin behandelt. Die ohne Chinin Behandelten wiesen 23,6% Sterblichkeit auf gegenüber 20,3% aller Fälle. Der Einfluß des

Lebensalters auf die Prognose ist so groß, daß man auch von Chinin (Solvochin) bei den über 50jährigen Kranken keinen Erfolg mehr erwarten darf. Bei den jüngeren Jahrgängen fand SYLLA mit Chinin eine Sterblichkeit von 9,8%, ohne Chinin von 15,8%. SCHÖNDUBE will durch Kombination des Chinins mit Calcium die Erfolge noch verbessern. Er spricht von einer „idealen, medikamentösen Arbeitsgemeinschaft“ beider Stoffe. Der Erfolg soll darin bestehen, daß sofort nach der Injektion die lytische Entfieberung einsetzt. TH. BLACKERT rühmt bei 40 Kranken das gleiche Verfahren.

Das chemisch dem Chinin verwandt *Optochin*, auf das man wegen seiner baktericiden Eigenschaften *in vitro* und im Tierversuch große Hoffnungen setzte, hat keine besseren Erfolge aufzuweisen als die Solvochintherapie, dagegen aber gewisse toxische Nebenwirkungen, die manchmal bedenklich waren. Es ist nötig, sich bei diesen Fragen der Chemotherapie klar zu machen, daß die Wirkung des Chinins im menschlichen Organismus sicher nicht unmittelbar baktericid ist (CAHN-BRONNER). Von einem Mittel, das gegen Pneumokokken vorzüglich wirke, dürfe an sich nichts Bindendes über seine Wirkung bei Pneumonie ausgesagt werden. Die Wirkung ist im weiten Maße an die Mitarbeit des Körpers gebunden. Daraus darf man den Schluß ziehen, daß man mit dem Weglassen der Chininbehandlung bei der Pneumonie nicht etwa den gleichen prinzipiellen Schritt tun würde, wie etwa beim Weglassen des Heilserums bei der Diphtherie. Eine solche Hemmung braucht für den Behandler nicht zu bestehen.

Diesen medikamentösen Methoden gesellt sich heute nach genauer Kenntnis der bakteriologischen Typen, die bei der Kokkenpneumonie vorkommen, die *Behandlung mit dem spezifischen Serum*. In Deutschland hat sich die Behandlung wegen des hohen Preises des Serums noch nicht durchgesetzt. Es blieb meist bei Versuchen kleineren Maßstabes (H. QUINCKE, H. REINWEIN, H. BECKER, HALLERMANN und KÄHLER u. a.). Die englische und amerikanische Forschung verfügt aber schon über sehr ausgedehnte Beobachtungen an heute schon Tausenden von Kranken. Nur einige dieser Arbeiten sollen zur Charakteristik herausgegriffen werden. RYLE und WATERFIELD halten die Serumbehandlung für kontraindiziert bei Kindern und im Jünglingsalter, da deren natürliche Heilungsziffer ohnehin groß ist (!). In fortgeschrittenem Alter soll man sie weglassen, weil die Nebenwirkungen bedenklich sein können. Wenn der dritte Tag verstrichen ist, wird das Serum unwirksam. Die Serumanwendung im großen Stil ist noch nicht zu verteidigen. Das *Medical research council* (London) berichtet über 773 Fälle, von denen 241 mit FELTONserum behandelt wurden. Bei Fällen des Typus I zwischen 20 und 40 Jahren vermindert sich die Sterblichkeit, aber die Vorzüge des Serums sind nicht so überwältigend, daß unbedingt alle schweren Fälle damit behandelt werden müßten. R. CECIL berichtet aus dem Bellevue Hospital in New York sehr gute Erfolge mit Serum bei Typus I, fragliche bei Typus II, Versagen bei Typus III und IV. Ähnliches berichten JOHNSTON, MCCRIE and LYON, ARMSTRONG und JOHNSON u. a.

Es ist demnach im Großen gesehen sehr fraglich, ob das spezifische antibakterielle, nicht antitoxische Serum die Ergebnisse der Chininbehandlung wesentlich steigert. Denn auch bei der Chininbehandlung sind die Fälle von Typus I prognostisch besser daran als die übrigen. Derjenige prognostische Gesichtspunkt, der seit jeher in allen Berichten über Pneumoniebehandlung maßgeblich wiederkehrt und an dessen Wichtigkeit bisher alle empfohlenen

Heilmethoden nicht geändert haben, ist *das Alter des Kranken*. DE LA CAMP rechnet mit einer durchschnittlichen Mortalität im 2. und 3. Lebensjahrzehnt von 12—15%, in der 5. Dekade von 28%, im 8. Jahrzehnt von rund 75% aller Fälle.

Nehmen wir diese Zahlen als typische Leitzahlen für die Ergebnisse unserer modernen, medikamentösen und spezifischen Therapie ungeachtet dessen, daß sie sich in der Hand einzelner geschickter Ärzte an kleinerem Material sicher hier und da auch erheblich verbessern lassen, so ist vielleicht ein Blick in die Vergangenheit lehrreich. Der bekannte Tübinger Kliniker GRIESINGER hat 1860 die Ergebnisse seiner Pneumoniebehandlung bei 72 Fällen veröffentlicht. Drei dieser Kranken wurden in extremis eingeliefert, aber von den übrigen starben nur 7 während der klinischen Behandlung. Von 33 Kranken unter 30 Jahren starb keiner, von 10 zwischen 30 und 40 nur einer! Das wurde erreicht mit sehr simpler Therapie: Ruhe, manchmal Schröpfköpfe und Umschläge, kaum ein Aderlaß, Opium in kleiner Dose, zuweilen etwas Chinin. GRIESINGER ist sehr skeptisch gegenüber den Medikamenten, besonders gegenüber der Digitalis. Er beobachtet das Irregulärwerden des Pulses in den allerschwersten Fällen, sah aber auch einen derartigen Kranken genesen. Dieses spontane Verschwinden der Irregularität „trägt zu den Illusionen bei, denen sich die Anhänger des Digitalisgebrauches in der Pneumonie hingeben.“ Ein bemerkenswertes Urteil von heute vor 75 Jahren! Im Jahre 1858 finden wir bei WUNDERLICH die Empfehlung reiner Luft, körperlicher Ruhe, gleichmäßiger Außentemperatur. Dabei heilen die Pneumonien mäßigen Grades „von selbst“.

In Ansehung dieses hier nur skizzenhaft umrissenen Gesamtbildes der Pneumoniebehandlung, in dem vieles Einzelne mit Absicht fortgelassen ist, können wir den Standpunkt des bekannten Berliner Klinikers G. JÜRGENS verstehen, der 1920 sich sehr zurückhaltend allen spezifischen Methoden gegenüber äußert. Die Behandlung mit Aderlässen, mit Brechweinstein, mit großen Digitalisgaben entspricht nach ihm „den jeweiligen Auffassungen über das Wesen der Entzündung“ — und hat also nichts mit der Wirklichkeit zu tun. „Die beste Therapie wird aber immer die sein, die auf den von der Natur selbst betretenen Wegen, jede Möglichkeit zu nutzen und zu helfen, wahrzunehmen sucht, und, von der Einsicht in das pathologische Geschehen geleitet, dem Kranken Linderung und Unterstützung seiner schwer bedrohten Lebensfunktionen verschafft.“ Ist das nun — Schulmedizin oder Naturheilkunde?

Die *Freiluftbehandlung* der Pneumonie wird zwar in einer Reihe von Abhandlungen erwähnt, aber meist ziemlich kurz und a priori abgelehnt. Wirklich gegründete Erfahrungen sind in der klinischen Literatur der letzten Jahre nicht mitgeteilt. Es sind demnach aber auch keine Fehlresultate bekannt geworden. Die Ablehnung wird meistens damit motiviert, daß dieses Verfahren doch zu gefährlich sei. Man fürchtet meistens die Erkältung. Nur DE LA CAMP betont ausdrücklich, daß der fiebernde Pneumoniker sich nicht leicht erkälte. Oder aber man meint, daß mit der Serumbehandlung oder der Chinintherapie ein um so besserer Erfolg erzielt würde, wenn man möglichst schon am ersten oder zweiten Tag mit dieser Verfahrensweise einsetzt. Es ist unzweifelhaft belegt, daß z. B. die frühzeitig behandelten Chininfälle eine bessere Prognose haben als jene, die erst nach dem 3. oder 4. Krankheitstag zur Behandlung kamen. Es scheint sogar, daß eine am gut beobachteten Kranken ganz frühzeitig, beim ersten Fieberanstieg vor der Ausbildung einer massiven, entzündlichen Infiltration

des Organs einsetzende Chininbehandlung die Ausbildung des klassischen Krankheitsbildes gänzlich verhüten kann. G. v. BERGMANN und SCHÖNDUBE haben solche Fälle mitgeteilt. Wenn die Frühzeitigkeit der medikamentösen Stoßes einen Erfolg zu verbürgen scheint, so ist es verständlich, wenn man bei der Pneumonie eine anscheinend so inaktive Behandlung wie die *Freilufttherapie* gar nicht erst versucht.

Auf unserer Gemeinschaftsstation haben wir eine Reihe von lobären Pneumonien mit der Freiluftmethode behandelt. Das Verfahren ist (nach BRAUCHLE) kurz folgendes: Der Kranke wird in seinem Bett auf die offene oder gedeckte Veranda geschoben und verbleibt dort bis zur Krise. Wenn solche Räume nicht zur Verfügung stehen, soll das Fenster des Krankenzimmers Tag und Nacht weit offen stehen. Das übliche Lüften durch eine Klappe genügt nicht. Von physikalischen Verfahren kommen wechselwarme Ganzwaschungen in Frage und Abreibungen des Rückens mit dünner Senfmehlaufschwemmung. Priebnitzumschläge sind nicht unbedingt nötig, Wadenwickel, öfter am Tage gewechselt, scheinen nützlich. Zu den Waschungen und Abreibungen können die Kranken in einen geschlossenen Raum gefahren werden bzw. kann man die Fenster solange schließen. Es sind kalte Teilwaschungen aber auch im Winter im Freien möglich bei guter Behandlungstechnik. Im ganzen soll man „ruhige“ Anwendungsformen bevorzugen, schreibt MALTEN. Daher keine erregenden Bäder und Duschen und keine Bestrahlungen.

Die Ernährung besteht während des hohen Fiebers ausschließlich aus Obst-säften, ab und zu Honigwasser. Täglich ein Darmlauf. Grundbedingung ist bei allem, daß der Kranke so wenig wie überhaupt möglich ist, bewegt wird. Natürlich ist er gut zugedeckt zu halten, wenn es draußen kalt ist. Im Sommer wird man sich in dieser Beziehung nach dem persönlichen Behagen des Kranken richten.

Diese Lebensweise des Kranken entspricht einer Art von „vita minima“. Körperliche und geistige Ruhe und Abgeschiedenheit gehören zu den Bedingungen des Erfolgs. Im Laufe der Zeit soll über eine größere Anzahl derart behandelter Kranker berichtet werden¹. Hier genügen einige typische Krankengeschichten um zu zeigen, daß die Freiluftbehandlung möglich und nützlich ist.

Beispiel 1. Robert Fr., 30 Jahre. (J. Nr. 2469). Bäcker. Erkrankt am 25. 10. mit Schüttelfrost und Ohnmacht. Am 26. 10. Stechen beim Atmen, Unmöglichkeit zu arbeiten. 28. 10. Fieber gemessen: 39,9°. Herpes labialis. In die Klinik eingewiesen. Befund: athletischer Körperbau, mager. Gerötetes Gesicht. Geringer, schmerzhafter Husten. Kein Auswurf. Infiltration im rechten Unter- und Mittellappen, Bronchialatmen. Temperatur 39,9°, Puls 130, Resp. 36, sehr mühsam.

Therapie: Freiluftbehandlung. Zweimal lauwarmer Ganzwaschung, mehrmals Wadenwickel. Obstsafternährung.

Verlauf: 29. 10. Temperatur 39,4°. Pulse 110, Resp. 36—40 in der Minute. 30. 10. Krise: Temperatur fällt mittags auf 36,8°, Atmung auf 20, Puls auf 80. Das Fieber bleibt fort. Ungestörte Rekonvaleszenz. Am 5. 11. außer Bett. Am 9. 11. Röntgenkontrolle: Reste der Infiltration noch deutlich. Am 14. 11. entlassen.

Epikrise: Nicht vorbehandelte, typische Lobärpneumonie, kritisiert am 6. Tag. Kein Medikament. Subjektiv wird Freiluftbehandlung (Tag und Nacht) sehr angenehm empfunden.

Beispiel 2. Karl Be., 23 Jahre (J. Nr. 2380). Am 17. 10. mit Fieber erkrankt. Nicht behandelt. Wegen Zunahme der Schmerzen und Atemnot am 21. 10. ins Krankenhaus.

¹ Herr Kollege HABICHT wird die bisherigen Gesamterfahrungen bei Pneumonien auf unserer Klinik für Naturheilkunde (leitender Arzt Dr. BRAUCHLE) zusammenstellen.

Befund: Asthenisch, mager, schlecht genährt. Blaß, dyspnoisch, cyanotische Lippen und Wangen. Wenig Auswurf. Infiltration im rechten Unter- und Mittellappen und im linken Unterlappen. Temperatur 40,5°, Puls 120, regulär, Resp. flach, mühsam, schmerzhaft (nicht gezählt). Blut WBK 11600, davon 69% Segmente, 13 Stabk. Im Serum: Bilirubin 0,67 mg-%, Xanthoprotein 33 mg-%, NaCl. 567 mg-%. Senkung: 30 mm.

Therapie: Freiluftbehandlung. Dreimal kühle Ganzwaschung. Öfter erneute Wadenwickel. Senfmehlabreibung. Obstsafternährung.

Verlauf: 22. 10. Temperatur 39,5°, Puls 110. Am 24. 10. Temperatur 38,5°, Puls 90. Am 27. 10. entfiebert, Puls 60—70. Bleibt fieberfrei. Am 29. 10. erhebliche Crepitatione reduc. Am 2. 11. außer Bett, noch matt. Am 5. 11. findet sich im Röntgenbild zwischen 3. und 5. Rippe ein noch fast homogener Schatten. Vergrößerter rechter Hilus. Kein Fieber, aber 17600 Leukocyten.

Weitere Behandlung: Einzelfeldbestrahlung mit Quarzlampe, kalte Halbbäder mit Überguß, nachmittags Lichtbrücke über die Beine, Senfmehlabreibung. Atemübungen. Milde Rohkost. In der nächsten Zeit nie mehr Fieber. Die Leukocytenkurve hebt sich noch bis auf 28000 (Folgen der Quarzlampenverbrennung?), Allgemeinbefinden wird gut. Am 26. 11. findet sich auf der Platte nur noch ein schleieriger Streifenschatten. Das Infiltrat ist aufgesogen. Leukocyten 13000. Am 30. 11. gesund entlassen. Gewichtszunahme von 58,3 kg (am 5. 11.) auf 66,6 kg (am 26. 11.).

Epikrise: Schwere, doppelseitige Pneumonie bei einem Schwächling. Kommt am 6. Krankheitstag erst in Behandlung, entfiebert lytisch bis zum 11. Tag. Dann verzögerte Lösung eines Infiltrats in der rechten Lunge unter stark gesteigerter, physikalischer Behandlung. Kein Medikament.

Beispiel 3. Frau Louise Te., 74 Jahre (J. Nr. 2343). Im wesentlichen bisher gesund. Vier Kinder. Ehemann im Krieg gefallen. Jetzt ist sie seit 8—10 Tagen krank, hustet, hat Schmerzen und Fieber. Kommt wegen „Grippe und Lungenentzündung“ am 23. 10. ins Krankenhaus.

Befund: Sehr kleine und zart gebaute Greisin. Gewicht 38 kg. Dyspnoe, wenig Cyanose, Schmerzen beim Atmen, sehr häufig. Über dem rechten Unterlappen Dämpfung des Klopfeschalls, verstärkter Stimmfrenitus, Bronchialatmen, reichliche, zum Teil klingende Rasselgeräusche. Links einige grobblasige Rasselgeräusche, Vesikuläratmen, Herzgrenzen regelrecht, RR 125/65. Puls 125, regulär, Temperatur 38,8°. Senkungsreaktion 72 mm in der ersten Stunde.

Therapie: Tag und Nacht weit offenes Fenster. Zweimal Brustwickel mit Wärmflaschen. Lichtbrücke über den Beinen. Einmal wechselwarme Ganzwaschungen. Obstsafternährung.

Verlauf: Die Temperatur fällt lytisch ab. Am 27. 10. beträgt sie noch 38,0°, am 30. 10. abends 37°. Von jetzt ab kein Fieber mehr. Am 5. 11. beträgt die Senkung 50 mm. Auswurf war nur gering, seit Entfieberung keiner mehr. Allgemeinzustand bessert sich schnell, seit dem 28. 10. überschreitet die Pulszahl nicht mehr 84. Keinerlei Atembeschwerden. Die *Röntgenplatte* am 30. 10. ergibt noch eine schleierige, etwas unregelmäßige Trübung des rechten Unterfeldes im ganzen. Kein Interlobärprozeß. Kein Verdacht auf Tuberkulose. Aortensklerose, Bronchopathia osteoplastica. Am 8. 11. in gutem Zustand entlassen. Kein Befund mehr über die Lunge.

Epikrise: Unterlappenpneumonie etwas protrahierten Verlaufs bei einer schwächlichen, alten Frau. Es ist nicht genau festzustellen, an welchem Krankheitstag unsere Behandlung einsetzte. Im Krankenhaus begann alsbald die Lysis. Trotz Dyspnoe und Schwäche erwies sich eine rein physikalische Behandlung als zureichend. Erholung erfolgte in Anbetracht des Alters überraschend schnell. Kein Medikament.

Die Berechtigung, diese Kranken unter Verzicht auf Chinin und Kreislaufmittel zu behandeln, liegt zunächst darin, daß ernsthafte Kreislaufschwächen nicht vorkamen. Freilich war der zweite Kranke sehr cyanotisch, der erste stark tachypnoisch. Beide Erscheinungen hätten im allgemeinen dazu geführt, Campher und Coffein zu geben. Aber der Punkt der Krankheitsentwicklung, an dem dies unbedingt nötig gewesen wäre, wurde nicht erreicht.

Man könnte hier jene verbreitete Methode diskutieren, solchen Pneumoniekranken gewissermaßen vorbeugend Kreislaufmittel zu geben. Es ist üblich,

hochfiebernden Pneumonikern bei 120 Pulsen ein ordentliches Campherdepot in die Glutaeen beizubringen oder verzettelte Dosen Cardiazol, Hexeton o. ä. zu injizieren. Am freigiebigsten pflegt man mit dem eigentlich ganz indikationslosen Omnadin zu sein. Das geschieht unter dem uneingestandenem Leitsatz, wenn es auch vielleicht nichts nützt, so schadet es doch keinesfalls. Aber dieser Leitsatz ist nicht erwiesen. Es ist ein großer Fehler in unseren Grundanschauungen über symptomatische, medikamentöse Therapie, daß wir eigentlich und der Sache nach nicht wissen, was denn z. B. eine Camphermenge, die nicht im offenbaren Kollaps gegeben wird, *für den Körper bedeutet*, auch etwa nur im Sinne einer Reizverarbeitung. Mindestens eine überflüssige Leistung. Ob nun gerade bei der Pneumonie derartige Medikation Kreislaufkollapse verhütet, ob also eine prophylaktische Kreislaufsbehandlung wirklich sinnvoll ist, scheint keineswegs über den Zweifel erhaben. Im allgemeinen gilt ja das pharmakologische Gesetz, daß die Dosis eines Mittels, die dazu ausreicht, eine pathologisch veränderte Funktion zur Norm zu bringen, wesentlich kleiner ist als die Dosis, die dazu gehört, um eine normale Funktion pathologisch zu verändern. Das bedeutet für unseren Fall, daß der Organismus, der die gegebene Dosis eines Analepticums nicht braucht, weil er eben nicht kollabiert ist, vermutlich in seiner Kreislauf-tätigkeit nicht geschädigt wird. Ob aber sein „Energievorrat“ (s. v. v.) nicht besser verwertet werden kann als zur Elimination eines überflüssigen Reizstoffes, ist eine Frage, die man wenigstens einmal stellen muß.

Das Prinzip der Behandlung sehen wir also nicht in einem direkten spezifischen Einfluß der Ruhe und der knappen Kost auf den Entzündungsprozeß als solchen, sondern in einer bewußten Entlastung des Organismus von alimentären Reizen und einer vorsichtigen Steuerung des Kreislaufs durch physikalische Mittel. Die Selbstheilung wirkt sich um so eher aus, wenn die physiologischen Reize von der Außenwelt so weit wie möglich gedrosselt sind. Es ist beachtlich, daß dies Verfahren selbst bei einer alten und schwächlichen Frau zu einer recht schnell erfolgenden Genesung führen kann.

II. Lebercirrhose.

Die interne Behandlung der Lebercirrhose ist, sobald sich die Erschwerung des protalen Kreislaufs in der Bildung von Bauchwassersucht geltend macht, keine erfreuliche Aufgabe. Die TALMASche Operation wird wenig verwendet, obgleich sie gelegentlich und vorübergehend nützen kann. So bleibt vielfach nur die immer häufiger sich wiederholende Bauchpunktion oder der Versuch der Entwässerung durch Diuretika. In gewissem Grade sind diese auch wirksam. Die Präparate der Purinreihe fördern meist geringere Mengen Harn, aber sie sind wohl im allgemeinen ohne besondere Nebenwirkungen. Die Verabreichung von Salyrgan stößt bei zunehmender Leberschädigung auf Bedenken. Wenn es auch richtig sein mag, daß gerade durch Hg ein wenigstens bei Kreislaufsinsuffizienz diuretisch wirkender Stoff in der Leber mobilisiert wird (CLAUSSEN), so ist ein Fortschreiten der Parenchymdegeneration durch den Schwermetallreiz sicher möglich. Auch bei schwereren Stauungslebern wird jetzt vor dem Salyrgan gewarnt. In letzter Zeit haben wir ein von der I. G. Farbenindustrie hergestelltes Präparat in die Hand bekommen, das uns in der Behandlung der Lebercirrhose mehrfach gute Dienste leistete. F. OEFELIN hat aus unserer Klinik über das Torantil berichtet und gezeigt, daß unter dem Einfluß dieses den Abbau gewisser

Aminosäuren, vielleicht des Histamins, bewirkenden, fermentartigen Stoffe klinische Besserungen herbeigeführt werden konnten, die mit der rein diuretisch gerichteten Medikamentenbehandlung nicht im gleichen Ausmaß erreichbar waren.

Die Diätetik müßte bei der Lebercirrhose vergleichsweise sehr wirksam sein. Offenbar geschieht ihre Anwendung im Krankenhaus nicht mit der genügenden Folgerichtigkeit. Wenn wir einmal die Abhängigkeit von Wasseransammlungen vom NaCl-Vorrat kennen und andererseits wissen, daß der deletäre Funktionsausfall in der degenerierenden Leber auf dem Gebiet des Eiweißstoffwechsels liegt — sei es, daß ihre entgiftende Funktion gegenüber der auf dem portalen Wege in das Organ gelangenden, enterogenen Spaltproduktion sich verringert, sei es, daß die Harnstoffsynthese in gefährlichem Ausmaß erschwert wird — so wäre die Zusammenstellung einer eiweißärmsten und kochsalzfreien Kost für die Klinik eine leichte Aufgabe. Daß solchen Ansprüchen die vegetabile Rohkost als Heilkost am besten entgegenkommt, ist allgemein anerkannt und nichts Neues mehr. Vermutlich liegt es an der Konsequenz ihrer Anwendung, die zu dem erfreulichen Erfolg in folgendem Falle führte:

Beispiel 4. Kurt Schr., 41 Jahre (J. Nr. 1490).

Vorgeschichte: In früheren Jahren nicht ernsthaft krank, wenig Alkohol. (Unter den an Lebercirrhose Erkrankten in unserem Dresdener Gesichtskreis finden wir nur etwa 25% Alkoholiker — von 53 Fällen der letzten 2 Jahre 14). Um Weihnachten 1934 zunehmende Gelbfärbung der Haut. Kein Schmerz. Besserte sich im Februar, kam dann in Schwankungen wieder. Der Bauch wurde dick, seit April Anschwellen der Beine. Arbeitsunfähig, appetitlos, schwach.

In einem auswärtigen Krankenhaus, in dem der Kranke vom 10. 5. 35 bis 5. 8. 35 behandelt wurde, gestaltete sich Befund und Verlauf folgendermaßen: Graugelbe Hautfarbe. Ascites. Leber 3 Querfinger unter Rippenbogen. Glatt. Milz fühlbar. Unterschenkelödem. Harn: Bilirubin +, Urobilinogen ++, Urobilin +. Sed. o. B. E —, Z —. Stuhl braun. Blut-senkung $2\frac{1}{4}$ Stunden (LINZENMEYER). Leukocyten 6900. Galaktose im Harn, nach 40 g per os, stark gegen die Norm vermehrt (Menge nicht genau angegeben). Gewicht 70,0 kg.

Verlauf und Behandlung: Kohlehydratreiche Kost. Diathermie der Leber. Bilival. Nach Decholininjektionen keine Diurese. Ascites steigt. Versuch mit Campolininjektionen wird mit Urticaria und Fieber beantwortet. Salyrgan intravenös ruft gute Diurese hervor, besonders nach vorheriger, größerer Gabe von Ammonchlorat. Wegen des Meteorismus wird Eucarbon und Tinet. carminativa gegeben. Unbestimmte Leibscherzen treten auf, vorübergehend. Am 6. 6. erste Bauchpunktion: 5400 ccm. Dichte 1005, alkalisch, schwach ikterisch. Die Milz ist nun deutlich fühlbar. Ascites sammelt sich rasch wieder an. Gewicht 66,5 kg. Die nach der Punktion geschwundenen Ödeme treten wieder auf. Im Harn: Bilirubin —, Urobilin ++, Stuhl braun. Am 28. 6. Bauchpunktion: 4500 ccm. Es wird Lecithin mit Zucker und Benzaldehyd verordnet. Am 16. 7. tritt ein Erysipel am linken Oberschenkel in den stark ödematösen Hautpartien auf. Gewicht 67,0 kg. Am 25. 7. Bauchpunktion: 5600 ccm. Der Ascites sammelt sich wieder an. Es sind im ganzen acht Injektionen von je 2 ccm Salyrgan gemacht worden, und am 5. 8. 35 wird der Kranke, jetzt 76,0 kg schwer, mit großem Ascites und schlechtem Allgemeinzustand ins Rudolf Heß-Krankenhaus verlegt und kommt auf die Gemeinschaftsstation.

Unser Befund: An der Diagnose der Lebercirrhose konnte kein Zweifel sein. Trotz reichlich Diuretika und drei immerhin nennenswerten Bauchpunktionen war das Ergebnis der Behandlung schlecht und die Prognose recht trübe. Wir fanden: großer Ascites, Leber und Milz nicht zu fühlen. Graue Hautfarbe, kein Ikterus. Lunge und Herz o. B. Blutdruck 130/75 mm Hg. Venendruck 105 mm H₂O. Pulse um 90 in der Minute. Regulär. Im Blut: Wa.R. negativ, Xanthoprotein 22,0, Harnsäure 9,1, Harnstoff 15,1, Bilirubin 0,475, NaCl 585,0, Kreatinin 1,58 mg-%. Reaktion nach TAKATA-ARA +. Hämogramm: Hb 82%, RBK 3,7 Mill. WBK 6400. Eo 2%, Stabk. 5%, Segm. 66%, Lymph. 27%. Im Harn: E — Z —, Bilirubin —, Urobilin +, Urobilinogen ++ (in der Kälte).

Therapie: Strenge, kochsalzfreie Rohkost. Ab 13. 8. milde Rohkost. Dreimal wöchentlich Bürstenbad, Halbbad mit Leibwickel; abwechselnd damit Lichtbrücke und trockene Dreiviertelpackung. Abends wechselwarme Fußbäder. Zu Beginn kleine Mengen von Nephrisan (Scillahaltig!), die nach 8 Tagen fortgelassen wurden. Zweimal während der Behandlung 30 g Glaubersalz.

Verlauf: Es war keine Bauchpunktion mehr nötig. Vom ersten Tage an kam die Diurese in Gang. Der Bauch schwoll zusehends ab. An den Tagen, an denen in der Rohkost Rettichsaft und Spinatsaft gegeben wurden, war die Diurese besonders gut. Gewichte: 9. 8. 74,0 kg; 21. 8. 68,6 kg; 1. 9. 67,0 kg; 15. 9. 60,7 kg; 5. 10. 55,7 kg. Am 18. 10. mit dem gleichen Gewicht frei von Ascites und Ödemen, Leber eben bei tiefer Einatmung fühlbar, Milz nicht fühlbar, bei ausgezeichnetem Wohlbefinden und guter EBlust, mit Diätvorschrift in Richtung aus salzlose und eiweißarme (nicht -freie!) Kost entlassen. Der Bauchumfang ist von 105 cm auf 81 cm zurückgegangen. Am 10. 8. fanden sich nach Galaktosebelastung 5,3 g im Harn. Ein Wert an der oberen Normgrenze. Die Reaktion nach TAKATA-ARA ist noch viermal wiederholt worden: am 12. 8. positiv, am 5. 9. schwach positiv, am 12. 9. negativ, am 5. 10. Spur.

Epikrise: Das schlechte Resultat der bisherigen, medikamentösen Behandlung bewog uns, auf alle Medikamente zu verzichten (mit den oben angeführten, geringfügigen Ausnahmen). Die Bedingung des Erfolges sehen wir in der scharfen Durchführung der Kost, die zusammen mit den starken Hautreizen der physikalischen Behandlung den Umschwung zum Besseren ungewöhnlich rasch herbeiführte. Ob der cirrhotische Prozeß ganz ausgeheilt ist, vermögen wir nicht zu sagen. *Das Negativwerden der TAKATA-ARA-Reaktion* ist aber ein so seltenes Vorkommnis bei dieser Krankheit (abgesehen von den Endstadien der Hepatargie, in denen wir das öfter gesehen haben), daß wir auf die Möglichkeit einer grundsätzlichen Wendung im Krankheitsablauf doch hinweisen wollen.

In einem weiteren Fall, dessen Krankengeschichte wir hier übergehen, weil sie nichts grundsätzlich Neues bietet, haben wir das gleiche günstige Ergebnis erhalten. Auch hier wurde die Reaktion nach Takata-Ara negativ. Das Körpergewicht nahm durch die Ausschwemmung des Ascites von 87,5 kg auf 72,2 kg ab. Wichtig erschien nur, daß bei diesem 42jährigen Kranken, der der Anamnese nach höchstens einige Wochen krank war und der nicht vorbehandelt war, *die Rohkost und die Obstsafternährung den Ascites beherrschten*. Wenn gemischte, vegetarische Kost und Brot geringsten Kochsalzgehaltes gegeben wurden, stieg der Ascites und das Gewicht rasch wieder an. Für die Dauer waren hier also Serien von Obstsaftschalttagen unentbehrlich. Aber auch dieser Erfolg war im ganzen als recht gut zu bezeichnen.

Wir wollen betonen, daß wir *nicht* die vegetabile Rohkost als ein *Specificum gegen die Schrumpfleber* auffassen. Diese Art der Ernährung bewirkt eine allgemein sehr tiefgreifende Wirkung im ganzen Stoffwechsel, deren Auswirkung nur erst in groben Umriß erkennbar ist (z. B. Steigen der Alkalireserve). Da wir gar nicht wissen, worin denn wirklich die ausschlaggebenden Störungen bestehen, die zu der Parenchymdegeneration führen und die diese dann ihrerseits unterhält, so ist jeder Versuch, die Lebercirrhose spezifisch anzugehen, auf lange Zeit hinaus nur auf der Basis einer Hypothese möglich. Die hier durchgeführte Therapie bedarf keiner Hypothese als der, daß sie so eingreifend ist, daß man höchstwahrscheinlich die Noxe trifft oder ihr Wirken verringert. Dafür spricht der Erfolg. Nach Analogie unserer von SCHADE beeinflussten Vorstellungen über die Wirkung des Fastens überhaupt, ferner im Verfolg der Erfahrungen über die klinische Wirkung des Torantils (OEFELEIN), denken wir, daß der Minderanfall von Spaltprodukten aus dem (exogenen ?) Eiweißanteil, eine bessere, fermentative Wirkung des Serums überhaupt ermöglicht — wenn wir das bis jetzt auch unmittelbar nicht nachzuweisen vermögen. Diese Behandlung ist also durchaus

im Sinne einer Allgemeinwirkung „für den kranken Organismus“ gedacht — nicht „gegen die Krankheit“.

III. Kreislaufsinsuffizienz.

Die hierher gehörigen, krankhaften Vorgänge bedürfen unter dem Gesichtspunkt der Bereicherung unserer wirksamen Therapie einer besonders sorgfältigen Beobachtung und Beurteilung. Die Kreislaufinsuffizienz ist an sich sehr häufig, sie ist in vielen Fällen mit spezifisch in der Richtung auf die gestörte Organfunktion wirkenden Medikamenten sehr oft voll befriedigend zu behandeln, und schließlich haben die Forschungen der vergangenen zwei Jahrzehnte uns tiefe Einblicke tun lassen in die Verwobenheit des Kreislaufes mit den Stoffwechselfvorgängen im Organismus. Wenn wir also bei solchen Kranken die Reichweite naturgerechter Therapie vergrößern wollen, müssen wir in der Abwägung des Für und Wider vorsichtig sein und eine möglichst große Zahl von Kranken verschiedener Art und in verschiedenen Stadien des Kreislaufsversagens zur Urteilsbildung heranziehen.

Im wesentlichen handelt es sich beim dekompensierten Kreislauf um die Frage des völligen oder teilweisen Ersatzes der Digitalis oder des Strophanthins durch Diätetik und durch Bäderprozeduren. Das Ziel der Untersuchungen muß also darin gesucht werden, in der „Zone der Gefahr“ Symptome festzulegen, die eine allgemeingültige, bindende Indikation für das Medikament darstellen. Wir dürfen als zweifellos annehmen, daß Digitalis und alle seine technischen Modifikationen zu häufig verordnet werden. Manchmal genügt zu einer solchen Verordnung schon die Auffindung eines kleinen, systolischen Geräusches am Herzen. Aber genaue Kritik beweist, daß weitgehende Stauungserscheinungen, Ödem, Lebervergrößerung, Stauungsbronchitis, Stauungshochdruck, Asthma cardiale immer noch nicht unter allen Umständen Digitalis erfordern, sondern diätetischer Therapie ausgezeichnet zugänglich sind. In den letzten Jahren hat vornehmlich G. v. BERGMANN immer wieder darauf hingewiesen, daß häufig mit viel zu geringen Dosen behandelt würde. Man solle vielmehr, dem Beispiel englischer Kliniker folgend, große Dosen geben bis an die Vergiftungsgrenze, bis „Erbrechen erfolgt“ — wenn auch wohl nicht bis zur Blockierung. Nun — diese Forderung ist ganz sicher berechtigt. Aber man muß sie durch die Anmerkung ergänzen, daß man die Indikation für das Mittel überhaupt weit schärfer stellen soll, als das in der Praxis und im Krankenhaus oft genug der Fall ist. Wenn also Digitalis gegeben werden soll, dann in zureichender, unter Umständen großer Dose — aber vor dieser Medikation müßten alle diätetischen und physikalischen Verfahren angewendet werden, durch die man Digitalis sparen kann.

Von seiten der Naturheilkunde wird gelegentlich behauptet, daß eine Behandlung mit Digitalis von sich aus die Prognose des Kranken verschlechtere. Kranke also, die rein diätetisch zur Kompensation kommen, hätten — wegen des Vermeidens des „Giftes“ — eine bessere Aussicht für die Zukunft, würden seltener rückfällig, blieben länger arbeitsfähig (BRAUCHLE). Wir können bis heute diese Frage noch nicht klar beantworten. Die Möglichkeit, daß diese schlechtere Prognose bestimmter Kreislaufkranker eben an der Schwere der Krankheit selbst liegt und nicht am Digitalisgebrauch, ist doch zu naheliegend, um übersehen zu werden. Trotzdem wird ein Körnchen Wahrheit darin stecken (vgl. Beispiel Nr. 7).

Aus einer ansehnlichen Zahl von einschlägigen Beobachtungen wollen wir drei typische Fälle auswählen.

Beispiel 5. Max Ta., 58 Jahre (J. Nr. 2658). Als jüngerer Mensch viermal Lungenentzündung. Später gesund, sehr kräftig, von Berufswegen (Fleischer und Gastwirt) viel getrunken, gegessen, sehr viel Fleisch. Es ist ihm immer gut bekommen. Fröhliches Temperament. Seit drei Jahren öfter Schwächeanfälle, Kurzatmigkeit. Seit Weihnachten 1934 zunehmend geschwollene Füße und Atemnot. Gelegentlich etwas gelbe Gesichtsfarbe. Im April-Mai 1935 war er 6 Wochen in einer Herzheilstätte. Er bekam viel Digitalis, Diuretin, Vierzellenbäder, aber der Nutzen war gering. Er ging wieder mit dicken Beinen nach Hause. Der Leib schwoll an, er wurde ganz arbeitsunfähig und ließ sich, enttäuscht wie er war, einige Zeit von einer Magnetiseurin behandeln. Es hat gar nichts genützt. Am 13. 11. 35 Aufnahme im Rudolf Heß-Krankenhaus.

Befund: Kräftiger Pykniker. Cyanose der Lippen. Skleren etwas gelblich. Starke Atemnot. Orthopnoe. Venen am Hals gestaut. *Herz:* Spitzenstoß zwei Querfinger außerhalb der M.L., — hebend. Oberflächliche Dämpfung geht nach rechts über den Sternalrand. Systolisches Geräusch an der Spitze. Puls hart, regulär. RR 180 : 135 mm Hg. *Bauch:* weich, Umfang 133 cm, Ascites nachweisbar. Dicke Beinödeme beiderseits. Nervensystem o. B. Urin: 2⁰/₀₀ Alb. Urobilinogen ++. Gewicht 101,6 kg. *Ekg.:* Rechts überwiegen. Kammerextrasystolen. T-Zacke in allen Ableitungen schlecht ausgebildet. Tiefes Q₂ und Q₃. Deutliche Myokardschädigung. Wa.R. —. Augenhintergrund: Kaliberschwan- kungen. *Röntgen:* Aortenverdichtung. Erheblich vergrößertes Herz von Aortenform. Transversal: 19 cm, längs; 18 cm.

Therapie: Obstsaftkost (3 × 150 ccm frischer Obstsaft). Trockenbürstung der Haut, wechselwarme Ganzwaschung. Leichte Ganzmassage. Laue Senfabreibung des Rückens. Täglich kleiner Reinigungseilauf. Späterhin ansteigendes Unterarmbad.

Verlauf: Am 15. 11. Gewicht 98 kg. Atemnot besser. Venendruck 180 mm H₂O. 19. 11. RR 170 : 130. Matt und müde. Nächte sind besser. Albumen 2⁰/₀₀. 22. 11. Gewicht sinkt ab auf 91 kg. Harnmengen noch nicht groß. Atemnot noch vorhanden. Venen noch gestaut. RR 160 : 125. 25. 11. Jetzt wird die Diurese überschießend. Bekommt festes Obst als Zulage. Beinödeme viel geringer. 1. 12. Fühlt sich sehr wohl. Kann schon zum Waschen ohne Atemnot aufstehen. 3. 12. Von heute ab Halbbäder und Bürstenbäder (kühl). 4. 12. RR 145—105. Albumen noch in Spuren. Kein Ödem. Ascites nicht mehr nachweisbar. Am 20. 12. ist das Gewicht auf 82,4 kg gesunken, Venendruck 110, RR 140 : 90. Der Kranke ist völlig wohl und bewegt sich außer Bett ohne jede Atemnot. Harn gut konzentriert. Dichte bis 1029. Keine Erhöhung des Xanthoproteins im Blut.

Epikrise: Typischer, roter Hochdruck. Die Dekompensation hatte sich seit langer Zeit allmählich eingeschlichen. Digitaliskur erfolglos. (Dosierung uns nicht bekannt.) Alle Stauungserscheinungen waren in drei Wochen bei Obstsaft-Rohkosternährung so gut wie verschwunden. Außer gelegentlichen Extrasystolen keine Arrhythmie. Sehr wichtig das Verhalten des Blutdrucks: zu Beginn typischer „Stauungshochdruck“ im Sinne WENCKEBACHS. Bei zunehmender Rechtsinsuffizienz bringt das linke Herz noch die Kraft auf, die kompensatorische Tonussteigerung der Arteriolen zu bewältigen. Daher bei schwerer Dyspnoe, Blausucht und geschwollener Leber die hohe Gesamtlage des Blutdrucks. Mit zunehmender Kompensation sinkt der diastolische Druck gleichzeitig mit dem systolischen. Die Amplitude verändert sich kaum, sie beträgt immer um 50 mm. Während der ganzen Behandlung kein Medikament.

Beispiel 6. Frau Hedwig Ka., 40 Jahre (J. Nr. 925). Mit 17 Jahren Gelenkrheumatismus. Damals entstand der Herzfehler, Mitralinsuffizienz und Stenose, um den es sich heute handelt. Mit 20 Jahren Rückfall. Im 25. Jahr Heirat. Mit 28 Jahren wieder Gelenkrheumatismus. Sie hat 5 Schwangerschaften durchgemacht. Drei gesunde Kinder leben, eins ist klein gestorben, eins durch Sectio entbunden, tot. Seit März 1934 stärkere Atembeschwerden, die früher immer im geringeren Grade bemerkbar machten. Frühjahr 1934 entwickelte sich eine Lungenentzündung und Rippenfellerguß (Infarkt?). Damals mit Digitalis behandelt. Allmählich gebessert. Jetzt seit Frühjahr 1935 wieder schwerere Atemnot, kann gar nicht mehr arbeiten, die Füße schwellen an. Am 18. 6. 35 Aufnahme im Rudolf Heß-Krankenhaus.

Befund: Zart gebaute Frau. Gewicht 46,4 kg. Ödem beider Beine und über dem Kreuzbein. Cyanose, Orthopnoe. Cor: nach beiden Seiten vergrößert, im Röntgenbild typisch mitral gestaltet. T. D. 14,9; L. D. 16,0 cm. Schnelle Arrhythmia absoluta: am Puls

100, am Herzen 160 unregelmäßige Schläge. RR 130:90. Leberstauung. Organ bis zum Nabel hin tastbar. Venendruck im Beginn der Behandlung nicht gemessen. Im Sitzen deutlich gestaute Halsvenen.

Therapie: Vom 18. 6.—16. 7. nur Rohkosternährung. Wechselwarme Ganzwaschungen, ansteigender Armbäder, Streichmassage, Freiluftliegekur, kalter Herzschlauch. Kein Medikament.

Verlauf: Unter dieser Behandlung wird der Allgemeinzustand immer schlechter. Cyanose ist im Zunehmen. Lufthunger wird quälend, Orthopnoe und Venenstauung hohen Grades. Die Herzfrequenz steigt auf rund 200 Schläge, Pulsdefizit 80—100. Daraufhin am 17., 18., 19. 7. je 0,25 mg *Strophantin* intravenös. Die Arrhythmie hört schon nach der ersten Injektion fast auf und verwandelte sich in die langsame Form, Pulse um 80—90. Pulsdefizit höchstens 8—10 in der Minute. Die Diurese steigt auf $1\frac{1}{2}$ l am Tag, und die Ödeme werden rasch ausgeschwemmt. Orthopnoe verschwunden, der ganze Zustand mit einem Male unvergleichlich viel besser. Es wird kein Medikament mehr gegeben und die milde, salzfrei Rohkost bis zur Entlassung weiter verabreicht unter Fortsetzung der physikalischen Behandlung. Es ereignet sich kein Rückfall. Der Venendruck beträgt jetzt 70—80 mm H₂O. Die Atmung ist frei. Aufstehen wird gut vertragen. Ödeme bleiben weg. Bei vortrefflicher Kompensation Entlassung.

Epikrise: Dieser Fall ist bedeutsam. Die gleichen diätetischen und physikalischen Maßnahmen, die im Beispiel 6 zur glatten Kompensation führen, versagen gänzlich und in der vier Wochen langen Kur wird die Kranke zusehends schlechter. Drei an sich kleine Strophantinstöße führen den Umschwung herbei, und es zeigt sich, daß das Hindernis für die Erreichung der Kompensation in dem Vorhandensein der raschen Form der Arrhythmia absoluta bestand. In dem Augenblick der Beseitigung dieser groben Störung der Schlagfolge ist die Kompensation erreicht. Und nun erhält der Organismus bei gleichbleibender Therapie seine günstige Lage — natürlich im Rahmen des Möglichen — und weitere medikamentöse Therapie war nicht notwendig. Während der zweimonatlichen Behandlung wurden also nur drei Injektionen Strophantin verabreicht unter klarer und eindeutiger Indikation der absoluten Arrhythmie. Nachdem diese symptomatische Behandlung zum Erfolg geführt hatte, ließ sich das Ergebnis durch die weitere Allgemeinbehandlung festhalten und noch weiter verbessern.

Beispiel 7. Frau Ella Re., 36 Jahre (J. Nr. 1300). Angeborene Pulmonalstenose. Seit dem 2. Lebensjahr sind Herzbeschwerden bekannt. Späterhin viel in Behandlung, oft und langdauernde Digitaliskuren. Verheiratet. Keine Kinder.

Befund: Kommt ins Krankenhaus in schwerster Dekompensation. Tiefblaue Cyanose des Gesichts und Oberkörpers. Dauernde Orthopnoe. Nachts Anfälle von Asthma kardiale. Leber handbreit unter Rippenbogen. Am Halse erheblichste Venenstauung. Keine sichere Tricuspidalinsuffizienz. Lautes systolisches Geräusch an der Pulmonalis. Im Röntgenbild zeigt sich das ganze Herz stark verbreitert, besonders starke Ausbuchtung der beiden mittleren Herzbögen. Am Herzen werden 180—200, an der Radialis 40—50 Pulse gezählt. Arrhythmia absoluta. Venendruck 320 mm H₂O. Respir. 30—36 in der Minute. Im Harn finden sich $12\frac{0}{100}$ Albumen, seine Menge beträgt 100—200 ccm. Im Blutserum 1,0 mg-% Bilirubin. Gewicht 56,1 kg. Starke Ödeme.

Therapie: Vom 17. 7.—19. 8. rein diätetisch behandelt mit Saft- und Rohkosternährung. Streichmassage, wechselwarme Ganzwaschungen, Herzschlauch, ansteigende Teilbäder, Freiluftliegekur.

Verlauf: Während der vier Wochen wurde der Zustand ständig schlechter. Die Dauerdyspnoe weicht Tag und Nacht nicht. Die Pulszahlen am Herzen erreichen oft 200, gehen also über die kritische Frequenz WENCKEBACHS hinaus. Ödeme wachsen, Oligurie und Stauungseiweiß sind ausgeprägt. Die präkardiale Anstauung kommt zur maximalen Höhe. Am 19. 8. wird mit Strophanthin begonnen. Bis zum 25. 8. wird täglich 0,15 mg injiziert. Die Diurese setzt sofort ein. Körpergewicht nimmt in ein paar Tagen um 14 kg ab. Die Arrhythmie bessert sich ebenfalls sofort. Das Pulsdefizit beträgt nicht mehr als 10 Schläge in der Minute bei einer Frequenz von 70—80. Der Venendruck sinkt auf 80 mm H₂O. Nun zeigt es sich aber, daß ohne Nachhilfe des Medikaments sofort der Venendruck steigt und die Dyspnoe zunimmt. Man ist bei scharfer, diätetischer Einschränkung und Fortdauer der physikalischen Maßnahmen gezwungen, zu einer intermittierenden Digitalisierung per os zu greifen. Unter deren Schutz gelingt es, eben und eben die Kompensation zu erhalten und die Kranke am 28. 10. in befriedigendem Leistungszustand nach Hause zu entlassen.

Epikrise: Wir waren ursprünglich der Hoffnung, daß gerade ein Organismus, der schon Zeit seines Lebens einen Klappenfehler ertrug, über genügend anpassende Reservekräfte verfügen müßte, um nur durch die Dosierung physiologischer Reize wieder zum Ausgleich zu kommen. Auch hier mußten wir die gleiche Erfahrung machen, daß erst die symptomatisch-medikamentöse Beseitigung der Flimmerarrhythmie zur Erreichung der Kompensation Voraussetzung war. Dann aber genügte bei diesem überdehnten Herzen die Diätetik nicht, um die Kompensation zu erhalten. Dauernde Digitalisierung erwies sich für die Kranke als Bedingung des Lebens.

Bei der Kreislaufsinsuffizienz ist die Wirksamkeit rein diätetischen Vorgehens außer Zweifel. Dies Gebiet ist in der klinischen Behandlung zu einem bevorzugten Gegenstand wissenschaftlich gestützter, diätetischer Kunst geworden. Führend ist besonders VOLHARD hervorgetreten. Die naturheilkundliche Diätetik bedient sich im Grunde der gleichen Ernährungsform wie die klinische Medizin. Sie tut das nur auf längere Sicht konsequenter als die Klinik, in der man oft, auch bei diätetischer Einleitung der Behandlung, nicht lange genug abwartet, ehe der Erfolg eintritt.

Größere, klinische Erfahrungen mit Rohkost bei Herzinsuffizienz hat EIMER veröffentlicht. Seine Erfolge scheinen sich im allgemeinen mit den unsrigen zu decken. Das günstige Ansprechen der Ödeme auf die Rohkost scheint fast ein gesetzmäßiges Geschehen zu sein. EIMER beobachtet besonders dann eine gute Ausschwemmung, wenn die Kranken sich in einem gewissen Zustand der Hydrämie befanden. Er mißt diese Hydrämie am Verhalten des Refraktometerwertes des Serums. Je niedriger dieser ist, desto besser die Wirkung. Die Verfolgung seiner Kranken unter längerer Einwirkung der Rohkost zeigt schließlich das Steigen dieses Wertes bis zu Eindickungswerten des Blutes (von Skalenteil 52,1—60,3). Wir haben freilich nicht mit so exakter Methodik, sondern nur mit *Trockensubstanzbestimmungen* des Blutes diesen Angaben EIMERS nachkommen gesucht. Wahrscheinlich ist diese Methodik relativ grob, denn unsere Ergebnisse waren nicht eindeutig genug, um sie in einem allgemeingültigen Satz zu formulieren. In der Zukunft muß man aber diese sehr beachtlichen Angaben EIMERS noch genau nachprüfen, da sie vielleicht mit dazu beitragen können, eines der Hauptprobleme, nämlich das der erfolgversprechenden Indikation der medikamentenlosen Diätetik der Herzkranken zu lösen.

Der Vergleich des Verlaufs einer größeren Zahl (etwa 30) von Herzinsuffizienzfällen, die rein oder, wie an den Beispielen gezeigt, ganz vorwiegend naturheilkundlich behandelt wurden, mit solchen schulmäßig behandelten Kranken auf der Medizinischen Klinik zeigt, daß das erste Symptom, *die gesteigerte Diurese*, welche einer genügenden Digitalisierung im Abstand von 10—14 Stunden schon folgt, bei reiner Saftkost nicht sofort und nicht in diesem bekannten Ausmaß eintritt. Man kann mit der Salzlosigkeit dieser vegetabilen Fastenkost manchmal gerade in ein labiles Gleichgewicht der zum Ödem führenden Kräfte hineinkommen, derart, daß dieses kleine Minus an NaCl schon am ersten Tag zu einer sturzflutähnlichen Ausschwemmung führt. Aber das ist nicht die Regel. Viel häufiger ist die Wirkung so, daß die Kranken in den ersten 4—6 Tagen ziemlich stark an Körpergewicht abnehmen, ohne jedoch die Harnmenge nennenswert zu erhöhen. Sie verhalten sich wie fastende. *Erst dann*, also am Ende der ersten Woche, bildet sich eine Diurese stärkeren Grades auch, die aber Größen von 2—3 Liter am Tag nicht überschreitet. Die Kreislaufsentslastung so behandelter Kranker scheint also nicht grundsätzlich gebunden an die Schnelligkeit der

Ausschwemmung des Wassers durch die Nieren. Vielleicht spielen auch hierbei Vorgänge im Stoffwechsel eine Rolle, denen wir ganz allgemein beim fastenden Organismus begegnen und über die wir später noch Andeutungen zu machen haben.

Nun aber ergibt schon diese Betrachtung unserer drei Beispiele etwas Wichtiges über die Indikation und Reichweite rein naturheilerischer Verfahren bei Kreislaufsinsuffizienz. Die kritische Phase, in der Diätetik nicht mehr wirkt und die somit die unbedingte Indikation zum medikamentösen Vorgehen darstellt, dürfen wir zunächst charakterisiert sehen durch das Auftreten des Vorhofflimmerns bzw. der schnellen Form der Arhythmia absoluta mit großem Pulsdefizit. Nicht nur in den erwähnten beiden Krankheitsfällen, sondern bei mehreren weiteren Kranken erwies sich bis jetzt diese Form der Schlagfolgestörung als ein unüberwindbares Hindernis für die Wirkung der reinen Diätetik. Das Beispiel Nr. 6 und 7 unterscheiden sich dadurch, daß es im ersteren Fall genügt hat, die Arhythmie an sich durch einen ganz kurzen Strophanthinstoß zu beseitigen, um den Organismus der Wirkung der Diätetik zugänglich zu machen und die Kompensation weiter zu erhalten. Aber es kann auch sein, daß trotz nahezu regulierter Herztätigkeit (Beispiel 7) die Kompensation ohne Digitalis nicht aufrecht zu erhalten ist.

Wir sehen hier ab von der Mitteilung vor weiteren Fällen, bei denen auch ohne Vorhofflimmern auf Digitalis nicht verzichtet werden konnte und bei denen diätetisch-physikalisch wohl ein Anfangserfolg; aber keine Dauerbesserung herbeigeführt werden konnte. Das betraf sowohl Klappenfehlerkranke als auch dekompensierte Hypertoniker. Wir folgern daraus, daß es irgendein schädigendes Moment beim Dekompensierten geben muß, das unabhängig vom Rhythmus des Herzens die Regulierung des Wasserwechsels, die Ausschwemmung retinierter Salze, die Beseitigung der Azidose in dem Maße verhindert, daß der Organismus von sich aus durch die Dosierung der physiologischen Reize nicht zu seiner inneren Ordnung gelangt. Dieses Moment, sei es chemischer, sei es hämodynamischer Art, vermögen wir noch nicht genau zu charakterisieren. Das Vorhofflimmern ist uns zunächst nur äußerer Ausdruck, führendes Symptom für die Diagnostik dieser Gruppe. Wahrscheinlich ist auch die überdehnte chronische Stauungsleber, mit sekundären cirrhotischen Prozessen eine Hemmung für die Kompensierung des Kreislaufs aus eigener Kraft. Gelänge es, im Chemismus des kranken Stoffwechsels diese Noxe einfach und klar zu erkennen, so hätten wir in ihrer Feststellung den Angelpunkt für die Indikation für oder gegen die rein diätetische und physikalische Behandlung gewonnen. Es müssen also noch die verschiedensten Momente des gestörten Kreislaufs (Minutenvolum, zirkulierende Blutmenge, Azidosis, Milchsäureproduktion, Vitalkapazität der Lunge, Hydrämie des Blutes, nachweisbar retinierte Stoffe im Serum oder im Gewebe und v. a.) daraufhin studiert werden, wie sie sich bei „diätrefraktären“ Fällen verhalten. Es ist denkbar, daß es sich nicht um einen Stoff oder um ein dynamisches Moment handelt, sondern um eine Vielheit von organisch bedingten Erscheinungen. Aber das wissen wir noch nicht. Zunächst bleibt uns als greifbares Ergebnis unserer Erfahrungen der Satz, daß Kranke mit Vorhofflimmern und hohem Pulsdefizit auf die Dauer nicht durch die reine diätetische Behandlung gebessert werden können, sondern, daß diese uns im allgemeinen die Anwendung von Digitalis oder Strophanthin indizieren.

Wir sind sogar der Meinung, daß diese Kranken durch eine rein diätetische Vorbehandlung — trotz des scheinbar so glänzenden Ergebnisses in Beispiel Nr. 6 — für ihr Ansprechen auf Digitalis nichts gewinnen. Wir kennen eine Kranke, bei der wir ähnlich verfahren wie in diesem Beispiel. Kurz nach der Strophanthininjektion erlag sie einer Embolie aus ausgedehnten Thromben im rechten Herzen, die sich im Stadium zu lange bestehender Dekompensation gebildet hatten. Wenn also Digitalis indiziert ist, dann soll nicht zu lange gewartet und das Medikament in zureichender Dose gegeben werden.

Die Kontraindikation des Vorhofflimmerns ist freilich nicht ausnahmslos bindend. Bei einem 71 Jahre alten Hypertoniker verzeichneten wir einen sehr schönen Erfolg im Zustand der Dekompensation trotz absoluter Arrhythmie (langsame Form). Die Ausschwemmung der Ödeme, der Rückgang der Stauungsleber, die Verminderung des Venendruckes von 150 auf 70 mm, des Körpergewichts von 68,2 auf 59,1 kg gelang ohne Schwierigkeit in kaum 3 Wochen der Behandlung. Der Herzrhythmus änderte sich nicht. Solche Fälle sind aber selten, so daß wir unsere Skepsis hinsichtlich des diätetischen Erfolges bei der schnellen Form absoluter Arrhythmie einstweilen für berechtigt halten.

IV. Andere Krankheiten.

Es gibt keinen Krankheitszustand, den man nicht mit Erfolg diätetisch angehen könnte. Das ist neuerdings wieder durch C. v. NOORDEN in der Bemessung der Reichweite der antiphlogistischen, ungesalzenen, relativ calciumreichen Kost unterstrichen worden. Sie ist in ihrem wesentlichen Teilstück auch eine fast reine Obstkost. Praktisch ist dabei ihre Empfehlung *als eingeschaltete Periode kürzerer Dauer*. Darin liegt aber der Unterschied gegenüber der Konsequenz der Anwendung dieser Ernährung bei Kuren im Sinne BIRCHER-BENNERS. Wir wollen das nun nicht mehr im einzelnen belegen und nur flüchtig von einigen guten Eindrücken naturheilkundlicher Behandlung berichten. Das *Asthma bronchiale* spricht manchmal ausgezeichnet und rasch auf die Nahrungsumstellung in Richtung auf vegetabile Rohkost an. Wir sahen Kranke, die wochenlang täglich mehrmals zum Asthmolysin greifen mußten, die im typischen Status asthmaticus hereinkamen, nach wenigen Tagen dieser Umstellung alle Beschwerden loswerden. Die Therapie muß unterstützt werden durch kühle Sitzbäder, Atemgymnastik und Massage. Mißerfolge schienen uns gelegentlich durch eine starke psychische Komponente in der Pathogenese der Anfälle bedingt. Das *Ulcus ventriculi* ist einer Obstsafternährung, später einer breiförmigen, oft nicht allzu vorsichtigen, vegetabilen Rohkost in allen jenen Stadien gut zugänglich, die auch auf jede andere Schonkost ansprechen. Natürlich wird eine organische Pylorusstenose nicht beseitigt. Die Schmerzbefreiung geschieht bei Obstsaften ebenso sicher wie bei der von uns sonst befolgten Kur nach LENHARTZ. An anderer Stelle haben wir uns über die Notwendigkeit, gerade beim *Ulcus ventriculi* dem persönlichen Nahrungsinstinkt des Kranken zu folgen, ausgesprochen (GROTE). Unsere Erfahrungen mit sich rasch in der Abwechslungsmöglichkeit verbreiternden Rohkost, später durch Kochgemüse und Brot erleichterten, vegetarischen Kost lassen uns die Unabhängigkeit der Ernährung dieser Kranken vom Schema immer noch mehr betonen. Bei diesen Kranken haben wir auf Atropinbehandlung Verzicht geleistet, ebenso auf jede medikamentöse Alkalitherapie.

Der *akute Gelenkrheumatismus* ist bisher nur in zwölf Fällen zur Behandlung gekommen. Die gewohnte Salicylbehandlung in relativ großen Dosen (6—8 g täglich) ist an sich eine Therapie, die man gerne durch etwas Besseres ersetzt wissen würde. Nicht so sehr der unmittelbaren Nebenwirkungen des Salicyls halber — obgleich diese auch oft genug eine genügende Durchführung der Kur schwer machen — als vielmehr deshalb, weil Salicyl weder die Rezidive noch die Endokarditis mit irgendeinem Grade von Sicherheit verhütet. In der Tat hat ja Salicyl keine spezifische Bindung an den Krankheitserreger des Gelenkrheumatismus, noch auch steigert es die natürliche Immunität. Es beseitigt rein symptomatisch oder mildert die Heftigkeit der anaphylaktischen Erscheinungen (JÜRGENS). Man macht sich deshalb keines Kunstfehlers schuldig, wenn man versucht, den Krankheitsablauf von der diätetisch-physikalischen Seite zu steuern. Die Schwierigkeit liegt hier wesentlich auf dem Gebiete der Schmerzerleichterung. Das ist durch warme Packungen, durch Umschläge mit Heilerde, durch Lichtbrücken, durch BIERsche Stauung, durch heiße Ölwickel u. v. a. möglich. Wenn man dann im übrigen die Behandlung wie bei einer Pneumonie (Ruhe, frische Luft, knappste Obstkost) einrichtet, so heilen auch anfänglich böse aussehende Fälle in 2, 3, 4 Wochen gänzlich ab, werden fieber- und schmerzfrei und brauchen keine Endokarditis zu bekommen. Das haben wir einige Male — immer wieder mit Erstaunen — gesehen. Der klinische Mediziner ist so an das „Salicylbild“ dieser Krankheit gewöhnt, daß er manchmal seinen Augen nicht traut, wenn er sieht, daß es auch ohne dieses Mittel geht. Bei dieser Krankheit besonders wird der schon oben erwähnte Mangel unserer klinischen Statistik uns bewußt, den MARTINI scharf unterstreicht, daß wir nämlich bei keiner Krankheit die wahrscheinliche Prozentzahl der Selbstheilungen angeben können.

Bei der *chronischen Infektarthritis* und bei *arthrotischen Prozessen* wird man einer naturheilkundlichen Behandlung leichter einmal das Wort reden, weil sehr viel aus dem Schatz der physikalischen Therapie seit langem in Übung der wissenschaftlichen Medizin ist und weil bestimmte leistungssteigernde Verfahrensweisen (Fiebererregung durch Eiweiß- und Schwefelpräparate) ganz im Sinne der Allgemeintherapie gedacht sind, welche die Naturheilkunde anstrebt. Daß hier gleichwohl noch viel Besseres erreicht werden muß, steht außer Frage, denn bei den sich zunehmend versteifenden Arthritikern kennen wir eigentlich kaum ein zuverlässiges Verfahren, das endgültige Siechtum aufzuhalten. Eine Bereicherung unserer Behandlungsverfahren sehen wir auf diesem Gebiet auch vorwiegend in diätetischer Beziehung. Die „ausschwemmende“ Wirkung der vegetabilen Rohkost, ausgedehnter Obstsaftperioden und lang andauernden Fastens tritt einmal in besserer Beweglichkeit der Gelenke, dann vornehmlich auch in der weitgehenden Gewichtsabnahme zutage, die wir bei allen Arthritikern, deren Bein- und Hüftgelenke besonders betroffen sind, für eine unerläßliche Vorbedingung des Erfolges halten müssen. Oft sind bei diesen Kranken mäßige Kostbeschränkungen versucht und empfohlen. Eingeschaltete, salzfreie Schontage (Obsttage) sind sicher zweckmäßig. Aber ebenso oft erweist sich das System der vorsichtigen Nahrungseinschränkung als unzureichend. Erst die dauernde, einige Monate durchgeführte, salzlose, vegetarische Kost, am besten eingeleitet durch eine 10—20tägige Fastenkur, bringt den Erfolg. Wir können aber unter diesen Kranken noch nicht von vornherein die aussichtsvollen Fälle von denen sondern,

denen man besser das entsagungsreiche Leben genannter Art erspart und bei denen man sich symptomatisch mit Salicylpräparaten oder deren Ersatzmitteln weiter zu helfen suchen muß.

Die Reihe der Krankheiten, denen man mit den Mitteln naturgerechter Behandlung erfolgreich beikommen kann, ist lang. Wir wollen hier nicht mehr ins Einzelne gehen, da es uns nur auf Stichproben aus unserer derzeitigen, klinischen Erfahrung ankommt. Auf die besonders gute Wirkung der naturheilkundlichen Therapie bei chronischen Ekzemen und anderen Überempfindlichkeitskrankheiten ist aufmerksam zu machen. Wir wollen aber nicht unterlassen, ernsthaft auf das Studium der in einigen neueren Lehrbüchern der Naturheilkunde niedergelegten Krankengeschichten zu verweisen, besonders auf die Bücher von BRAUCLHE und BOTTENBERG. Natürlich ist auch die wissenschaftliche Medizin nicht arm an solchen Erkenntnissen. Aber trotzdem sich die hervorragendsten Vertreter der klinischen Medizin für die Ausbreitung gerade der diätetischen Behandlung vieler innerer, aber auch bestimmter chirurgischer Krankheiten eingesetzt haben, sind diese Erkenntnisse noch nicht Allgemeingut der Ärzte.

V. Das Fasten als Heilbehandlung.

Ganz kurz soll noch über einige Erfahrungen mit Fastenkuren berichtet werden. Die Fastenkur ist eine typisch naturheilkundliche Methodik, die immer wieder im Laufe der Zeit begeisterte Apostel gefunden hat. Berichte über gut beobachtete Krankheitsfälle sind schon oft vorgelegt worden. Aus den neuesten Erscheinungen ragt die Arbeit BUCHINGERS hervor, die Begeisterung für das Verfahren mit gesunder Kritik seiner Erfolge vereint. Aus früher erschienenen Sonderdarstellungen machen wir auf die Schrift RUDOLF JUSTS besonders aufmerksam. In ihr finden sich viele beachtliche, praktische Hinweise.

Die Literatur der klinischen Medizin über Fastenkuren muß noch geschrieben werden. Das Buch GÜNTHERS faßt referierender Weise das Wesentliche zusammen. MORGULIS' Arbeiten und Referate haben in der Hauptsache das hungernde Experimentaltier zum Gegenstand. Im übrigen macht die Klinik wohl von Nahrungsbeschränkung Gebrauch (v. NOORDEN, DETERMANN), aber nur VOLHARD scheint in der Nierentherapie eine ausgedehntere, ununterbrochene Nahrungsabstinenz von einer Woche Dauer und länger durchgeführt zu haben. Auch neuere Lehrbücher sind sehr zurückhaltend gegenüber diesem Verfahren, trotzdem die vorliegenden Beobachtungen an sog. Hungerkünstlern bewiesen haben, daß ausgedehntes, beabsichtigtes Fasten, wenn es die Grenze von 20—30 Tagen etwa nicht übersteigt, keine bedenklichen Störungen mit sich bringen muß. LICHTWITZ hält den Hunger für einen sehr wirksamen, aber verantwortungsvollen, therapeutischen Faktor, dem eine große Bedeutung zukommt. Dagegen meint GRAFE, daß völliges Fasten kein größeres, praktisches Interesse verdiene. Schwierigkeiten im Verständnis des Calorienstoffwechsels beim Fastenden und unklare Meinungen darüber, daß Muskelbewegungen im Hunger möglichst vermieden werden müßten, veranlaßt die meisten Kliniker, ihre Kranken während einzelner Hungertage im Bett zu halten. Die naturheilkundliche Erfahrung zeigt zunächst einmal, daß diese Besorgnisse nicht zu Recht bestehen. BUCHINGER läßt seine Fastenden im Durchschnitt täglich 17 km gehen. Wege über 25 km hält er für zu lang. Ähnliche Erfahrungen teilt JUST mit. Auch wir lassen unsere

Fastenden nicht liegen. Einzelne leisten dabei auch in der körperlichen Bewegung Ansehnliches. Ein korpulenter Hypertoniker, der wegen deutlichster Rechtsinsuffizienz, Emphysem und Bronchitis schwer cyanotisch und dyspnoisch seine Fastenkur bei uns begann, machte am 10. Tage des Fastens eine anstrengende Treibjagd von mehreren Stunden Dauer mit, am 11. Tag galoppierte er 2 Stunden zu Pferde durch den Wald. Das waren für ihn vor dem Fasten Unmöglichkeiten.

Die körperliche Bewegung und die Freiwilligkeit des Fastens geben der Kur ihr Gepräge abgesehen davon, daß immer eine Reihe physikalischer Maßnahmen (Massage, Quarzlampenbestrahlung, Bäder, Duschen) sie begleiten. Die Freiwilligkeit des Fastens ist eine seelische Vorbedingung. Die überzeugte Freiwilligkeit des Fastens nimmt der Behandlung völlig den böartigen Charakter einer „Hungerkur“. Das Hungergefühl ist übrigens in den meisten Fällen nach dem dritten Tag verschwunden. Kompromisse, die dahin gehen, durch calorisch geringwertige Nahrung (Obst, Gemüse, Salate usw.) das Fasten ersetzen zu wollen, um gegebenenfalls, wie GÜNTHER das ausdrückt, „das Odium einer qualvollen Therapie zu beseitigen“, halten wir für falsch. Eine richtig geleitete Fastenkur ist nicht qualvoll. Wird sie von dem Kranken so empfunden, dann soll man sie nicht durchführen.

Die *Durchführung des Fastens* erfordert eine gewisse Erfahrung des Arztes. Wir haben keinerlei bedenkliche Zwischenfälle gesehen. Doch bedarf die seelische Steuerung des Kranken den Einsatz einer überlegenen, ärztlichen Persönlichkeit. Feste Nahrung wird in keiner Form gereicht. Die Flüssigkeit soll das Bedürfnis decken. Die Menge bleibt meistens unter 1 Liter täglich. Man kann die Flüssigkeit lediglich als Wasser, aber auch als Kräutertee reichen (Teefasten). Jeder Arzt hat da seine bevorzugten Mischungen. Das Einfachste ist Pfefferminztee. Manchmal ist für die Kranken das „Obstsaftfasten“ angenehmer. Dabei gibt es dreimal am Tag 150 ccm frisch ausgedrückten Obstsaft beliebiger Art unverdünnt oder mit Wasser verdünnt. BRAUCHLE hält dieses Verfahren im allgemeinen für besser. Der Obstsaft bekommt keinen Zusatz. Der kalorische Wert ist unbedeutend. Es ist möglich, daß der geringe Zuckergehalt die Acetonbildung etwas verringert. Ziemlich häufig beobachteten wir, daß die Fastenden den Obstsaft wegen des weichlichen oder süßlichen Geschmacks ablehnten und Tee und Wasser vorzogen.

Die *Dauer des Fastens* ist verschieden. Fastenkuren unter 3 Tagen haben keinen auf längere Zeit durchgreifenden Nutzen. Kuren über 20 Tage haben wir nicht durchgeführt. Im allgemeinen liegt wohl die optimale Dauer zwischen 10 und 18 Tagen. Bei bestimmten chronischen Krankheiten sollen solche Fastenkuren öfter im Jahr eingeschaltet werden. Über die weiteren Einzelheiten der Behandlung, unter denen der tägliche kleine Reinigungseinlauf eine Rolle spielt, wollen wir hier hinweggehen. Wir verweisen auf die genannten Schriften.

Die *Indikation zum Fasten* bedarf noch der exakten Durcharbeitung. Wir glauben zwar nicht, daß man mit zu häufiger Anwendung Schaden stiftet, aber unsachgemäße Durchführung aus falscher Anzeigestellung könnte die Anwendung dieses höchst nützlichen Heilverfahrens in Mißkredit bringen. Die wichtigsten Anzeigen für eine völlige Entziehung der Nahrung im Sinne der Fastenkur scheinen uns folgende zu sein: Akute Infektionskrankheiten der Erwachsenen [Pneumonie, akuter Gelenkrheumatismus, Meningitis epidemica,

Typhus, Paratyphus, Ruhr (vgl. hierzu die eindringlich geschilderten Erfahrungen TH. HAUSMANNs)]. Der chronische Gelenkrheumatismus ist oft sehr gut zu beeinflussen hinsichtlich Schmerz und Schwellung der Gelenke, bedarf vermutlich aber öfterer Wiederholung der Kur. Besonders gut wirkt das Fasten auf Kranke mit Kreislaufsinsuffizienz, vortrefflich auf alle Hypertoniker, auch — besonders gut sogar — auf maligne Sklerosen. Über das Verhalten der Basedowkranken fehlen uns genügende Erfahrungen, manche Autoren halten das Fasten bei schwereren Fällen nicht für angezeigt (BRAUCHLE). Alle Krankheiten auf allergischer Basis sind bevorzugter Gegenstand dieser Behandlung: Asthma, Ekzeme, Migräne. In der naturheilkundlichen Literatur wird Gutes bei Steinleiden berichtet, Nierensteine und Gallensteine sollen im Fasten spontan abgehen (BUCHINGER). Auch chronische Darmleiden. Dyspepsien und Colitis sind wahrscheinlich günstig zu beeinflussen. Die naheliegende Indikation bei der Fettsucht verschiedener inkretorischer Bedingtheit bedarf noch vorsichtiger Prüfung. Manchmal scheint uns das seelische Verhalten dieser Kranken keine geeignete Vorbedingung, möglicherweise liegen in bestimmten Stoffwechselfvorgängen sogar Gegenanzeigen. Eine gewisse Vorsicht ist gerade auf diesem Gebiet zu empfehlen. Die gleiche Vorsicht halten wir bei älteren Leuten für notwendig. Eine sichere Wirkung jeden Fastens ist die Herabsetzung des arteriellen Tonus. Das kann aber soweit gehen, daß kollapsähnliche Zustände auftreten können, die meist nicht gefährlich, mindestens aber unerwünscht sind. Als ganz allgemeingültige Indikation wollen wir die Appetitlosigkeit anführen — ganz unabhängig von ihrer Entstehung. Wir glauben damit, ohne das Prinzip ins Absurde zu steigern, doch grundsätzlich naturgerecht und instinktgemäß zu handeln.

Unter diesen sicher noch vielfach zu erweiternden Anzeigen halten wir den Nutzen einer richtig durchgeführten Fastenkur für groß. Freilich müssen die psychischen und technischen Voraussetzungen gegeben sein, sonst wird man nur halbe oder gar keine Erfolge zu sehen bekommen. Um den wissenschaftlichen Unterbau des Verfahrens aufzuführen und damit genau Anzeige und Grenzen der Fastenkur abzustecken, fehlen uns überraschenderweise noch sehr viele Kenntnisse. Das allgemeine Verhalten des hungernden Körpers bei Gesunden ist aus der Physiologie gut bekannt. Aber jene ein wenig undurchsichtigen Begriffe, die wir in der naturheilkundlichen Literatur als Erklärung der Wirkung des Fastens finden, sind inhaltlich noch nicht genau faßbar. Diese Vorstellungen gehen, kurz ausgedrückt, in folgender Richtung: „Wenn der Körper von außen her keine Nahrung zur Verarbeitung mehr erhält, werden beträchtliche Energiemengen arbeitslos“ (BUCHINGER). Deren Arbeitsrichtung ist nun Herausschaffung gestapelter Stoffe oder Abbau bestimmter Zwischenprodukte, die unter Bedingungen normaler Ernährung aus Gründen der Krankheit nicht zur entsprechenden Oxydation oder fermentativen Aufarbeitung kamen. Das ist der Sinn der Blut- oder Körperreinigung durch das Fasten. Es wird dann, aus klinischer Anschauung, berichtet, daß „Heilkrisen“ aufträten, vorübergehende Verschlimmerungen der Krankheitserscheinungen, ausgelöst durch stärkeres Aufhalten gestapelter Stoffe im Blut, die aus den Lagerstätten auswandern und diese Reaktion noch herbeiführten. Man spricht bei solchen Erscheinungen auch von „Rückvergiftung“ und hält das an sich für ein erwünschtes Zeichen, daß die Fastenkur ihren Zweck erfülle. Mancherlei verschiedene Einzelvorstellungen

über die Rolle, die bestimmte Substanzen — vor allem seit HAIG, LAHMANN und BIRCHER-BENNER die Harnsäure und das Kochsalz — dabei spielen, finden sich in den einschlägigen Schriften. Wir sind sehr geneigt, das alles *im Prinzip* für zutreffend zu halten. Im einzelnen wird die molekularpathologische Betrachtung (H. SCHADE) manches Rätsel allmählich zu lösen verstehen. Das Bild des „Reinigungsvorganges“ ist in der Klinik so deutlich und einleuchtend, daß man den Fastenerfolg kaum besser umschreiben kann.

Unsere Kenntnis nun über das, was wirklich ausgeschieden und wirklich während der Fastenzeit abgebaut und oxydiert wird, ist aber noch in den Anfängen. Wir haben bei einer Anzahl Fastender mit verschiedenen Krankheiten fortlaufende, *tägliche, quantitative Analysen des Harns* auf folgende Bestandteile gemacht: Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Kreatin, NaCl, NH₃, Calcium, Phosphor, Xanthoprotein; wir haben gleichlaufend damit die Mineralstoffkontrolle mit R. BERG's Methodik durchgeführt. Wir wollen den einzelnen, später mitzuteilenden Befunden hier noch nicht vorgreifen. Wir dürfen aber wohl soviel sagen, daß wir überzeugende, krisenartig nennenswert gesteigerte Ausfuhrzahlen für diese Stoffe bisher noch nicht gesehen haben. In den ersten 3—5 Tagen gibt es freilich solche Vermehrungen der Ausfuhr regelmäßig. Aber die eigentlichen Heilkrisen sollen erst im späteren Verlauf des Fastens — oft erst nach 3—4 Wochen — vorkommen und zu wirksamen Entlastungen führen. Bestimmte Schwankungen der sich sonst in bekannter Weise verhaltenden Ausscheidungskurve besonders der N-haltigen Substanzen können wir noch nicht eindeutig mit Vorgängen im Organismus (Herabgehen der Blutdruckwerte usw.) in Verbindung bringen.

Das Verhalten des Serums ist aus den Experimenten bekannt. Die N-haltigen Substanzen pflegen während des Fastens zu steigen. MORGULIS deutet das folgendermaßen: „Unsere Untersuchung über die Zusammensetzung des Blutwassers während des Hungers läßt uns deshalb schließen, daß der Hunger, statt eine Reinigung des Blutes und des Organismus zu verursachen, im Gegenteil eine Autointoxikation durch Stoffwechselabbauprodukte hervorrufen kann.“ Diese Schlußfolgerung liegt fernab von allen therapeutischen Erfahrungen. Sie ist nur zu verstehen entweder aus ganz kurzfristigen Versuchen oder aus der Betrachtung der Endzustände, also des Hungertodes. Diese beiden Phasen sind uns in der Fastenkur unwichtig, da die in der Tat reinigende Wirkung der Behandlung in den mittleren Perioden zur Beobachtung kommt. Wir haben bei Blutuntersuchungen als durchstehende Regel gefunden, daß der Anstieg der Serumbestandteile immer während der ersten Woche stattfindet, daß aber bei längerer Fastendauer die Werte wieder unter den Ausgangswert absinken. Spiegelbildlich können — nicht müssen — sich die entsprechenden Harnzahlen verhalten.

Wir wollen ein Beispiel anführen: Ein 22jähriges junges Mädchen unterzieht sich einer Fastenkur wegen eines chronisch-rezidivierenden Ekzems der Gesichts- und Nackenhaut, welches trotz jahrelanger Behandlung mit allen denkbaren, äußeren Mitteln, auch trotz wiederholter Röntgenbestrahlung nie zur Ausheilung kam. Vom 13. 11. bis 23. 11. Teefasten, von da an bis 30. 11. Saftfasten, dann bis 6. 12. strenge, vegetarische Rohkost unterbrochen von einzelnen Obstsafttagen. Folgende Blutwerte wurden gewonnen (alle Zahlen in mg-%. Xanthoprotein in Colorimeterteilstrichen):

Entsprechende Bewegung der Ausscheidungsmengen im Harn wurden dabei gefunden. So stieg der Wert für das Xanthoprotein von 0,4 auf 3,2, die Harnsäure von 0,05 g auf 0,18 g, Harnstoff von 5,5 g auf 18,2 g, Kreatinin von 0,45 g auf 2,2 g, Ca von 0,096 g auf 0,203 g bei einem Vergleich des ersten mit dem vierten Fasttag. Die Kurve des NaCl verlief viel ebenmäßiger mit langsamen Abfall von 2,13 g am 13. 11. auf 0,1 g am 30. 11.

Datum	Xanthoprotein	Harnsäure	Harnstoff	Kreatinin	NaCl	Ca.	Bilirubin
13. 11. 35	22,0	5,38	13,4	1,38	590,8	9,9	0,45
16. 11. 35	28,0	8,58	13,5	2,34	567,4		0,73
19. 11. 35	21,0	9,40	18,7	2,3	631,8	11,5	0,57
22. 11. 35	26,0	8,8	16,4	2,4	576,3	10,5	0,63
25. 11. 35	23,0	6,84	15,4	2,5	602,5	9,6	0,55
30. 11. 35	19,0	6,63	11,5	1,7		11,2	0,45
5. 12. 35	18,0	5,9	13,0	1,7			0,5

Diese phasische Bewegung sieht *nicht* aus nach Autointoxikation, sondern durchaus nach Ausscheidung. Die Vorstellung der Selbstreinigung des Organismus ist durch solche Befunde, die wir vielfach bestätigt gesehen haben, insofern zu stützen, als einem vermehrten Anfall von Abbauprodukten durch gesteigerte Fermenttätigkeit in den Geweben oder im Serum erhöhte Ausfuhr im Harn auf dem Fuße folgt und erst nach diesem Vorgang der Körper sich allmählich auf seine eigentlichen Hungerstoffwechselquanten zurückzieht.

Uns scheint als ganz allgemeines Erklärungsprinzip aller dieser Vorgänge die Vorstellung von H. SCHADE einleuchtend. Es ist eine bekannte Tatsache, daß eine fermentative Reaktion in ihrer Auswirkung gehemmt wird durch die Anhäufung ihrer eigenen Reaktionsprodukte. Der Nutzen der üblichen Hungertage beim Diabetes erklärt sich nach SCHADE wahrscheinlich dadurch, daß die Verminderung der Konzentration der Reaktionsprodukte die Wirkung bestimmter Fermentreaktionen, die die periphere Verwertung des Zuckers steigern, fördert. So gewinnt der allgemeine Ausdruck der „Erholung“ des Stoffwechsels, die durch die Nahrungsabstinenz herbeigeführt wird, einen greifbaren Inhalt, der auch der experimentellen Nachprüfung zugänglich ist. Es scheint, daß Umsatz und Ausscheidung der bisher meist bei Nahrungsenthaltung studierten, chemischen Stoffe noch keine befriedigende Erklärung für die klinische Wirkung des Verfahrens abgeben. Auch die Verschiebungen Na : Ca, die bei allen entzündlichen und allergischen Vorgängen im Körper eine in die Augen fallende Rolle spielen, stehen nicht im Mittelpunkt des Geschehens. Vielleicht bringen Untersuchungen in der von SCHADE angedeuteten Richtung noch mehrere Einsichten in die während des Fastens sich abspielenden, intermediären Vorgänge. Als bemerkenswerte Veränderungen am Körper des Fastenden fallen immer wieder auf, daß der Foetor ex ore ebenso zunimmt wie der Gehalt an gewissen riechenden Stoffen im Schweiß. Über deren Natur, Zusammensetzung und Herkunft ist nichts bekannt. Methodische Schwierigkeiten der Untersuchung gibt es auf diesem Gebiet noch in Fülle. Vielleicht sind diese Substanzen für das Verständnis der Vorgänge beim Fasten wichtiger als die der Untersuchung verhältnismäßig leicht zugänglichen stickstoffhaltigen Körper und der Minerale.

Diese skizzierte Darstellung des Fastens als klinischer Heilmethode schließen wir mit einem Satz GÜNTHERS, der die hier vorliegende Aufgabe unmißverständlich kennzeichnet: „Es ist jetzt an der Zeit, das wissenschaftliche Fundament zu bilden für diese äußerst wichtige, wirksame und kostenlose Methode der

Diätetik, um ihre Existenz von dem Wohlwollen ephemerer Günstlinge und Modeschwankungen unabhängig zu machen und ihren Wert als bleibendes Gut der Heilkunde endgültig festzulegen.“

C. Schluß.

Unsere Ausführungen haben nicht den Charakter eines umfassenden, kritischen Referates. Sie wollen keinen höheren Rang beanspruchen als den eines persönlichen Berichtes über bestimmte Erfahrungen, die sich aus der Anwendung der Lehren der Naturheilkunde im Rahmen der klinischen Medizin ergaben. Wahrscheinlich wird der naturheilkundlich erfahrene Arzt die Darlegung zu wenig ausführlich, der Arzt der Schule die Schlußfolgerungen als zu optimistisch gefärbt beurteilen. Beide könnten recht haben.

Der Verfasser ist der Überzeugung, daß die scheinbar unüberbrückbaren Gegensätze bei gutem Willen sich ausgleichen lassen. Weniger als je dürfen wir es heute in der Medizin zur Bildung eines orthodoxen Dogmatismus kommen lassen, weil die Heilkunde dadurch dem Fühlen und dem Verständnis des Volkes, für welches ausschließlich sie da ist, nur ferner gerückt wird. Damit verliert sie an Kraft und an Wirksamkeit. Es ist deshalb notwendig klarzustellen, daß sowohl in der Sache wie auch in den großen, leitenden Gesichtspunkten des Heilberufs liegende Gründe, die ein Zusammenströmen des medizinischen Wissens und des naturheilkundlichen Könnens hindern, nicht gegeben sind. Die Medizin ist nur zum Teil Wissenschaft. In ihrer tätigen Wirksamkeit ist *Könnerschaft* der Begriff, der ihr Wesen am besten umfaßt. Mag die Aufgabe auf wissenschaftlichem Wege die inneren Zusammenhänge von Gesundheit und Krankheit unserem Verstehen näher zu bringen auch unendlich sein, die praktische Aufgabe des Heilens ist immer gegenwärtig, unentrinnbar und nur heute zu lösen.

Wenn die große, von der Wissenschaft noch weithin ungenutzte Erfahrung der Naturheilkunde durch kritische Durcharbeitung eine Läuterung und Klärung erfährt, so ist auch mit Sicherheit vorauszusagen, daß unser bisheriger Heilschatz eine Bereicherung erfährt, deren Wert für die Gesunderhaltung unseres Volkes außerordentlich groß sein wird. Diese Bereicherung geschieht durch neue Ideen und aus ihnen entspringende Methoden. Der allgemeinen klinischen Einführung naturheilkundlicher Verfahren stehen neben theoretischen Gegenständen auch noch viele praktische Hemmnisse im Wege. In erster Linie die Unmöglichkeit, Bau und Organisation unserer öffentlichen Krankenhäuser mit einem Schlage so umzugestalten, daß auch nur ein Teil naturheilkundlicher Allgemeintherapie (Luftbäder, Turnen, Änderung der durchschnittlichen bisherigen Krankenkost im Sinne der Vermehrung roher Vegetabilien und Einschränkung der Kochkost u. v. a.) wirklich praktisch durchgeführt werden könnte (GROTE und BRAUCHLE). Auf diesem Gebiet wird im Großen wie im Kleinsten noch viel Versuchsarbeit zu leisten sein. Jeder Erfahrungsgewinn muß einmal das Stadium des Versuchs passieren. Einmal tut man dies und das eben zum erstenmal. Die aufbauende Kritik, die wir von der Wissenschaft her für die Naturheilkunde wünschen, muß sich auf die positiven Seiten des Verfahrens abstellen. Es ist wichtiger, in der Zukunft das Gute und Nützliche stark zu betonen, als durch den immerwährenden Hinweis auf die Unvollkommenheit oder gar Schädlichkeit bestimmter Verfahren die bestehende Skepsis zu

vermehrten. Wenn wir uns heute bemühen, wie ZABEL das im Titel seines programmatischen Buches so schlagkräftig ausdrückt, eine „Grenzerweiterung der Schulmedizin“ herbeizuführen, so ist damit schon gesagt, daß die Wissenschaft den vielen Anregungen aus dem Kreise der Erfahrungsheilkunde willig ihr methodisches Können zur Verfügung stellen muß.

Es ist interessant zu beobachten, wie in ganz speziellen Fragen gegenseitiges Ineinanderarbeiten schon stattfindet. In seiner letzten zusammenfassenden Veröffentlichung über die „Molekularpathologie der Entzündung“ gibt H. SCHADÉ die Nutzanwendung gerade seiner extremen Laboratoriumstechnik für Verständnis und Indikation naturheilerischer Anwendungen. Der PRIESSNITZsche Umschlag, bestimmte Bäder u. a. m. bekommen in der Betrachtung der Molekularpathologie auf einmal Sinn. Auf der anderen Seite ist es mit Befriedigung festzustellen, wie wissenschaftliche Methoden heute mit neuer Technik aufgenommen und fortgebildet werden, die vor 50 Jahren schon von naturheilkundlicher Seite als außerordentlich wichtige Verfahren für die Therapie erkannt und bezeichnet wurden. Die alten Versuche H. LAHMANNs, das spezifische Gewicht des lebenden Menschen festzustellen, können unter heutigen Kenntnissen erst ihrem Wirklichkeitswert entsprechend gewürdigt werden.

Erforderlich ist also die Zusammenarbeit. Ihr Verfahren muß in der sinnentsprechenden Anpassung naturwissenschaftlicher Methoden an Fragestellungen bestehen, die dem Bedürfnis entspringen, dem Erfahrungswissen allgemeine Gültigkeit zu verschaffen. Je williger sich die Ärzte aus den heute noch durch manche Vorurteile getrennten Lagern zu dieser Zusammenarbeit bereit finden werden, desto schneller und größer wird der Erfolg im Sinne einer einigen Heilkunde sein.

III. Die physiologische und pathologische Bedeutung der Zirbeldrüse.

Von
PAUL ENGEL-Wien.

Mit 9 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	116
1. Einleitung	123
2. Entwicklung und Aufbau	124
3. Technik der Zirbeluntersuchung	126
4. Allgemeinwirkungen der Zirbeldrüse	128
5. Zirbeldrüse und Wachstum	130
6. Zirbeldrüse und Sexualentwicklung	132
A. Ergebnisse der Pinealektomie und der Zufuhr von Zirbelsubstanz	132
B. Beeinflussung der Zirbeldrüse durch Hypophyse und Genitale	135
C. Zirbeldrüse und Sexualhormone	136
D. Zirbeldrüse und gonadotropes Hormon	139
7. Zirbeldrüse und Schilddrüse, Nebenniere und Thymus	144
8. Zirbeldrüse und Stoffwechsel	144
9. Zirbeldrüse und Verhornung	145
10. Einfluß der Zirbeldrüse auf die Melanophoren	146
11. Test zum Nachweis und zur Dosierung der antigonadotropen Substanz	146
12. Chemische Eigenschaften der Wirkstoffe der Zirbeldrüse	149
13. Der Hormongehalt verschiedener Zirbeldrüsen	150
14. Antigonadotropes Hormon im Blut und in Organen	152
15. Gegenhormone und Zirbeldrüse	153
16. Lokale Funktion der Zirbeldrüse	156
17. Pathologie der Zirbeldrüse	156
18. Klinik der Zirbelerkrankungen	161
19. Einfluß der Zirbeldrüse auf pathologische Vorgänge	167
20. Therapeutisch-klinische Versuche mit Zirbeldrüsenpräparaten	169
21. Die Stellung der Zirbeldrüse im endokrinen System	170

Literatur.

- ADDAIR, J. and F. E. CHIDESTER: Pineal and metamorphosis, the influence of pineal feeding upon the rate of metamorphosis in frogs. *Endocrinology* **12**, 791 (1928).
- ADDIE, W. J.: Specimen of pineal tumor. *Brain* **52**, 545 (1928).
- ADLER, L.: Einfluß der Exstirpation von Thymus und Epiphyse auf die Metamorphose von Amphibienlarven. *Roux' Arch.* **11**, 1 (1914).
- AKYAMA: Studien über die Zirbeldrüse. Einfluß der Pinealektomie auf das Wachstum der Schilddrüse. *Fol. endocrin. jap.* **3**, 43 (1927).
- ALGRANATI-MONDOLFO, A.: Di alcune ricerche sulla pineale. *Arch. ital. Anat. e Istol. pat.* **4**, 149 (1933).
- Osservazioni sulle cisti della pineale. *Riv. sper. Freniatr.* **3**, 43 (1927).

- ALTMANN, F.: Über ein Dermoid der Zirbeldrüse. Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 108.
- ANDERSEN, D. H. and A. WOLF: Pinealectomy in rats, with a critical survey of literature. J. of Physiol. **81**, 49 (1934).
- ANDERSON, E. M. and J. B. COLLIP: Serum inhibitory of the thyreotropic hormone. Lancet **1934 II**, 784.
- — Studies on the physiology of the thyreotropic hormone of the anterior pituitary. J. of Physiol. **82**, 11 (1934).
- AREND, H. u. H. SCHUSTER: Malignes Adenom der Glandula pinealis (Pinealom). Polska Gaz. lek. **9**, 381 (1930). Zit. nach Ref. Endokrinol. **8**, 288 (1930).
- ARON, M.: L'hormone préhypophysaire exitosécrétrice des glandes génitales (gonado-stimuline). Archives d'Anat. **15**, 237 (1932).
- ASCHNER, B.: Über die Schwangerschaftsveränderungen der Zirbeldrüse. Zbl. Gynäk. **1**, 771 (1913).
- Die Erkrankungen der Zirbeldrüse. Handbuch der inneren Sekretion, herausgeg. von M. HIRSCH, Bd. I, S. 247.
- ASKANAZY, M.: Sur l'influence de certaines tumeurs sur le développement précoce des organes génitaux. Congr. franç. Méd. Genève 1908.
- Chemische Ursache und morphologische Wirkung bei Geschwulstkrankheiten, insbesondere über die sexuelle Frühreife. Z. Krebsforsch. **8** (1910).
- Die Zirbel und ihre Tumoren in ihrem funktionellen Einfluß. Frankf. Z. Path. **24**, 58 (1920).
- u. BRACK: Sexuelle Frühreife bei einer Idiotin mit Hypoplasie der Zirbeldrüse. Virchows Arch. **234** (1921).
- BACHMAN, C., J. B. COLLIP and H. SELYE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 544 (1934).
- BADERTSCHER, J. A.: Results following the extirpation of the pineal gland in chicks. Anat. Rec. **28**, 177 (1924).
- BAILEY and JELIFFE: Tumor of the pineal body. Arch. int. Med. **8** (1911).
- M. BALADO u. R. CARILLO: Enthirnungsstarre infolge Cyste der Epiphyse. Boll. ist. Clin. quir. Buenos Aires **9**, 26, 139 (1929).
- BATELLI et STERN: Effets produits par extraits de la glande pinéale injectés dans les ventricules laterales. C. r. Soc. Biol. Paris **1922**, 86.
- BAUER, C. v.: Die Bedeutung der Zirbeldrüsentherapie in der Hypersexualitätsbekämpfung. Wien med. Wschr. **1935 I**, 1009.
- BERBLINGER, W.: Zur Frage der genitalen Hypertrophie bei Tumoren der Zirbeldrüse. Virchows Arch. **227**, Beih. (1920).
- Zur Frage der Zirbelfunktion. Virchows Arch. **236**, 144 (1922).
- Zur Kenntnis der Zirbelgeschwülste. Z. Neur. **85** (1925).
- Die Glandula pinealis (Corpus pineale). Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von HENKE und LUBARSCH, Bd. 8, S. 681. Berlin 1926.
- Zur Frage der pinealen Frühreife und der pineal bedingten genitalen Hypertrophie beim Erwachsenen. Dtsch. med. Wschr. **1929 II**, 1956.
- BERKELEY: Comments on the function and clinical uses of the pineal gland. Med. Rec. **98**, 12 (1920).
- BIACH, P. u. E. HULLES: Über die Beziehungen der Zirbeldrüse zum Genitale. Wien. klin. Wschr. **1912 I**.
- BORCHARDT, L.: Pubertas praecox epiphysären Ursprungs ohne Teratombildung. Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1252.
- BORST, M.: DÖDERLEIN, A. u. D. GOSTIMIROVIČ: Geschlechtsphysiologische Studien. III. Die Wirkung des Prolans A auf die männliche und weibliche Keimdrüse. Münch. med. Wschr. **1931 I**, 19.
- BRUSCA: Contributo allo studio del corpo pineale. Riv. Clin. pediatri. **1924**, 22.
- BURGER, K.: Über mit Zirbeldrüsenextrakten ausgeführte Untersuchungen und deren Möglichkeiten. Zbl. Gynäk. **1933**, 634.
- J. CALVET: L'Epiphyse. Paris: Baillière et fils 1934.
- CAMAUER, A. F. y G. MÓRTOLA: Quistis glial de la epifisis. Prensa méd. argent. **16**, 487 (1929).
- CANDIA, S. DE: Action de l'extrait pinéale sur la calcémie. Rev. franç. Endocrin. **8**, 23 (1930).
- CASTILLO, E. B. DEL: Action de la splenectomie et de l'epiphysectomie sur le cycle oestral du rat blanc. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1404 (1928).
- CHAMPY, C.: Précis d'Histologie. Paris 1928.

- CHRISTEA, G.: Zit. nach KRABBE.
- CIGNOLINI: Etude radiologique et clinique sur les concrections calcaires de la pinéale et leur rapports avec les états hypogénitiaux. *Rev. franç. Endocrin.* **5**, 324 (1927).
- Le concrezioni della pineale ed i loro rapporti coi stati ipogenitali. *Endocrinologia* **2**, 317 (1927).
- CLAUBERG, C.: Die weiblichen Sexualhormone. Berlin: Julius Springer 1934.
- CLEMENTE, G.: Contributo allo studio della ghiandola pineale nell' uomo e in alcuni mammiferi. *Giorn. Biol. e Med. sper.* **1**, 44 (1923/24).
- COLLIP, J. B. and E. M. ANDERSON: Thyreotropic hormone of anterior pituitary. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 965 (1935).
- CURUPI, C.: *Gyógyászat (ung.)* **1931**, Nr 31.
- CUSHING, H.: Intrakranielle Tumoren. Übersetzt von KESSEL. Berlin: Julius Springer 1935.
- CUTORE, G.: A proposito del corpo pineale dei mammiferi. *Anat. Anz.* **50**, 657 (1912).
- CYON, E. DE: Zur Physiologie der Zirbeldrüse. *Pflügers Arch.* **98**, 327 (1903).
- DANA, C., W. BERKELY, H. H. GODDART and W. S. CORNELL: The functions of the pineal gland, with respect of feeding experiments. *Med. Rec.* **5**, 835 (1913).
- DANDY, W. E.: Exstirpation of the pineal body. *J. of exper. Med.* **22**, 238 (1915).
- An operation on the removal of pineal tumors. *Surg. etc.* **33**, 113 (1921).
- DÉCOURT, J.: L'opotherapie épiphysaire est-elle justifiée? *Progrès méd.* **1932**, No 50.
- DELAY: Un cas de gigantisme épiphysaire. *Schweiz. med. Wschr.* **1928 I**, 115.
- DELFINI, C.: Ricerche sugli acervuli della ghiandola pineale coi metodi del Donaggio. *Boll. Soc. Biol. sper.* **9**, 1 (1934).
- Ricerche sulla ghiandola pineale con i metodi del Donaggio per il connetivo. *Boll. Soc. Biol. sper.* **9**, 762 (1934).
- DEMEL, R.: Experimentelle Studien zur Funktion der Zirbeldrüse. *Arb. neur. Inst. Wien* **30**, 13 (1923). — *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **40**, 302 (1927/28).
- Klinisches und Experimentelles zur Funktion der Zirbeldrüse. *Bruns' Beitr.* **147**, 66 (1929).
- DERMAN, G. u. N. KOPELOWITSCH: Zur Kenntnis der Zirbeldrüsenengewächse. *Virchows Arch.* **273**, 657 (1923).
- DESOGUS: Contributo allo studio della pineale e della ipofisi degli ucelli in istato de maternità. *Monit. zool. ital.* **37**, 12 (1927).
- La pinéale chez les mammifères normaux et cérébrólésés. *Revue neur.* **34**, 362 (1927).
- DIETRICH, A.: Mangel der Zirbeldrüse mit Hirsutismus. *Zbl. Path.* **48**, 209 (1930).
- DIMITROWA: Recherches sur la structure de la glande pinéale chez quelque mammifères. Thèse de Nancy **1901**.
- DOHRN, M. u. W. HOHLWEG: Die Stellung der Zirbel im endokrinen System. *Naturwiss.* **17**, 920 (1929).
- — Kolkpokeratose, ein Test für Vitamin A. *Z. exper. Med.* **71** (1930).
- DRESEL, L.: Über den Einfluß von Extrakten aus Drüsen mit innerer Sekretion auf den Blutzucker. *Z. exper. Path. u. Ther.* **16**, 365 (1914).
- DYES: Diskussionsbemerkung zu WÖRNER: 26. Tagg dtsch. Röntgenges. Berlin, 28.—30. April 1935. *Ref. Klin. Wschr.* **1935 I**, 909.
- DYK, C. G.: Indirect signs of Brain Tumors as noted in Routine Roentgen examinations. *Amer. J. Roentgenol.* **33** (1930).
- EHRlich, H.: Immunisierungsversuche mit gonadotropen Hormonen. *Wien. klin. Wschr.* **1934**, 1323.
- Beitrag zur Immunisierung mit gonadotropen Hormonen. *Wien. klin. Wschr.* **1935**, 410.
- ENGEL, P.: Untersuchungen über die Wirkung der Zirbeldrüse. *Z. exper. Med.* **93**, 69 (1934).
- Über den Einfluß von Epiphysenextrakten auf die Wirkung der Hypophysenvorderlappenhormone. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 266.
- Zirbeldrüse und gonadotropes Hormon. *Z. exper. Med.* **94**, 333 (1934).
- Zirbeldrüse und hypophysäres Wachstum. *Klin. Wschr.* **1934**, 1248.
- Über den Einfluß von Hypophysenvorderlappenhormonen und Epiphysenhormon auf das Wachstum von Impftumoren. *Z. Krebsforsch.* **41**, 281 (1934).
- Sexualhormone und Hypophysenwachstum. *Klin. Wschr.* **1934**, 1540.
- Antigonadotropes Hormon in Zirbeldrüse, Blut und Organen. *Z. exper. Med.* **95**, 441 (1935).

- ENGEL, P.: Wachstumsbeeinflussende Hormone und Tumorstadium. *Z. Krebsforsch.* **41**, 488 (1935).
- Weitere Untersuchungen über die biologischen und chemischen Eigenschaften des antigonadotropen Hormons der Zirbeldrüse. *Z. exper. Med.* **96**, 328 (1935).
- Über die hormonalen Eigenschaften der Zirbeldrüse. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 481.
- Über die antigonadotrope Wirkung des Epiphysans. *Wien klin. Wschr.* **1935 II**, 1160.
- Über die Veränderung der Nagerscheide durch Zirbelextrakte. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 830.
- Über die Beeinflussung der Callusbildung durch Hormone. II. Mitteilung, Wachstumshormon und Zirbeldrüsenextrakte. *Dtsch. Z. Chir.* **244**, 591 (1935).
- Investigaciones sobre la génesis de las Antihormonas. Ia. Comunicación. *Arch. Soc. Biol. Montevideo* **6**, 161 (1935).
- Investigaciones sobre la génesis de las Antihormonas. IIa. Comunicación. *Arch. Soc. Biol. Montevideo.* (Im Druck.)
- Recherches experimentales sur la génesis des antihormones. C. r. Soc. Biol. Paris. (Im Druck.)
- Sobre la acción de la epífisis sobre las melanóforas de la rana. *An. Fac. Med. Montevideo.* (Im Druck.)
- u. W. BUÑO: Unveröffentlichte Versuche.
- EVANS, H. M., MEYER and M. E. SIMPSON: The growth and gonad-stimulating hormones of the anterior hypophysis. Berkeley, Univ. California Press 1934.
- EXNER u. J. BÖSE: Über experimentelle Exstirpation der Glandula pinealis. *Dtsch. Z. Chir.* **107**, 182 (1910).
- FAELLI, C.: Das Zirbeldrüsen-symptom bei Hypogenitalismus bei besonderer Berücksichtigung der sogenannten Sexualneurasthenie. *Endokrinol.* **7**, 189 (1930).
- FALTA, W.: Die Erkrankungen der Blutdrüsen, 2. Aufl. Wien u. Berlin: Julius Springer 1928.
- FELLNER, O. O.: Beitrag zur Lehre von den männlichen Hormonen. *Endokrinol.* **5**, 66 (1929).
- FIANDACA, S.: Contributo allo studio delli conessioni funzionali tra epifisi e lobo ipofisario anteriore. *Biochimica e Ter. sper.* **22**, 9 (1935).
- FLEISCHMANN, W. u. H. GOLDBAMMER: Nachweis einer oestrushemmenden Substanz in der Zirbeldrüse junger Rattenweibchen. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 415.
- FOÀ, C.: Ipertrofia dei testicoli e della cresta dopo esportazione della ghiandola pineale del gallo. *Patologica (Genova)* **4** (1912).
- Nouvelles recherches sur la fonction de la glande pinéale. *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **61**, 79 (1914).
- Nuovi esperimenti sulla fisiologia della ghiandola pineale. *Arch. di Sci. biol.* **12**, 306 (1928). — *Boll. Soc. Biol. sper.* **3**, 385 (1928).
- Meine Versuche über die Physiologie der Zirbeldrüse. *Wien. med. Wschr.* **1934 II**, 1149.
- FRÄNKEL, L.: Wirkung von Extrakten endokriner Drüsen auf die Kopfgefäße. *Z. exper. Path. u. Ther.* **17** (1914).
- FREUD, J.: Hypophysis and hair. *Acta brevia neerl.* **5/6**, 99 (1934).
- GAUPP: Zirbel, Parietalorgan und Paraphyse. *Erg. Anat.* **7**, 3 (1898).
- GEORGION, E.: Über die Natur und die Pathogenese der Krebstumoren. *Klin. Wschr.* **1929**, 15. — *Z. Krebsforsch.* **28**, 562 (1929).
- GIEBEL, W.: Über primäre Tumoren der Zirbeldrüse. *Frankf. Z. Path.* **25**, 176 (1921).
- GLOBUS, J. H. and S. SILBERT: Pinealomas. *Arch. of Neur.* **1931**, 937.
- GROEBBEL, F. u. E. KUHN: Der Einfluß der Zirbeldrüsen und Hodensubstanz auf das Wachstum und die Entwicklung der Froschlarven. *Z. Biol.* **78**, 1 (1923).
- GROSS, L.: Zur Frage des Einflusses der Hypophysenvorderlappengeschlechtshormone auf das Tumorstadium bei Mäusen. *Z. Krebsforsch.* **38**, 289 (1933).
- HALDEMANS, K. O.: Tumors of the pineal gland. *Arch. of Neur.* **18**, 724 (1924).
- HAMBURGER, CHR.: Studies on gonadotropic hormones. Kopenhagen 1933.
- HOCHSTETTER, F.: Über die Entwicklung der Zirbeldrüse des Menschen. *Verh. anat. Ges. Marburg* **1921**.
- Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns. Wien-Leipzig 1923.
- HÖLLDOBLER, K.: Morphologie der Zirbeldrüse. *Roux' Arch.* **107**, 605 (1926).
- HOFMANN, E.: Zur Frage der inneren Sekretion der Zirbeldrüse. *Pflügers Arch.* **209**, 685 (1925).

- HOFSTÄTTER, R.: Über organotherapeutische Versuche mit Epiglandol. *Med. Klin.* **1914 II**.
 — Ergebnisse und Aussichten der experimentellen Zirbelforschung. *Jb. Psychiatr.* **37** (1916).
 — Über Versuche der therapeutischen Verwendung von Pinealextrakten. *Mscr. Geburtsh.* **45**, 220, 316 (1917).
 — Organotherapeutische Versuche mit Hilfe von Zirbelextrakten, besonders bei sexueller Übererregbarkeit. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 136.
- HORRAX, G.: Studies on the pineal gland. *Arch. int. Med.* **17**, 607 (1916).
 — and P. BAILEY: Tumor of the pineal body. *Arch. of Neur.* **13**, Nr 4 (1925).
 — — Pineal pathology. *Arch. of Neur.* **19**, 394 (1928).
- HOSSKINS, E. R. and M. M. HOSSKINS: Experiments with the thyreoid, hypophysis and pineal gland of rana silvatica. *Anat. Rec.* **1919**, 16.
- HOUSSAY, B. A.: Hipófisis y Diabetes. *Arch. Soc. Biol. Montevideo* **2**, 199 (1930); **6**, 1 (1935).
- ISHIKAWA, E.: Vergleichende Untersuchungen der Zirbeldrüse bei männlichen und weiblichen Tieren. *Arb. neur. Inst. Wien.* **19**, 337 (1927).
- IZAWA, C.: A contribution to the study of the pineal body. *Amer. J. med. Sci.* **166**, 18 (1923).
 — Further experiments on the removal of the pineal body in the chicken. *Trans jap. path. Soc.* **13**, 144 (1923).
 — On some anatomical changes which follow removal of the pineal body from both sexes of the immature albino rat. *Amer. J. Physiol.* **77**, 126 (1926).
- JELIFFE, S. E.: The pineal body. *Nelsons loose leaf of Med.* 1928.
- JOSEFY, H.: Die feinere Histologie der Zirbeldrüse. *Z. Neur.* **61** (1920).
- KIDD, L. J.: Pineal experimentation. *Brit. med. J.* **1910 II**, 2002.
 — Pineal gland remove. *Rev. of Neur.* **1913**, 1, 51.
- KOLMER, W.: Technik der experimentellen Untersuchungen über die Zirbeldrüse. *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von ABDERHALDEN*, 1924, Abt. V, Teil 3B, H. 2.
 — u. R. LÖWY: Beiträge zur Physiologie der Zirbeldrüse. *Pflügers Arch.* **196**, 1 (1922).
- KOZELKA, A. W.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 843 (1933).
- KRABBE, K. H.: Sur la glande pinéale chez l'homme. *Nouv. iconogr. Salpêtrière* **24**, 257 (1911).
 — Valeurs réciproques des syndromes hypophysaires et épiphysaires. *Revue neur.* **1922**, 19.
 — The pineal gland, especially in relation to the problem of its supposed significance in sexual development. *Endocrinology* **7**, 379 (1923).
- KREBICHL, O. F., C. D. HAAGENSEN and H. PLAUTENGA: The effect of the anterior pituitary hormones on the growth of mouse-sarcoma. *Amer. J. Canc.* **31**, 346 (1934).
- KUP, J.: Frühzeitiges Altern als Folge einer Epiphysencyste. *Frankf. Z. Path.* **48**, 318 (1935).
- LAIGNEL-LAVASTINE, M.: Glande Pinéale. *Traité de Physiol. normale et pathologique* von ROGER und BINET, Bd. 5, S. 357. 1928.
- LEHMANN: Struktur des Hirnanhangs nebennierenloser Ratten. *Z. exper. Med.* **65** (1929).
- LEREBoullet, P.: Les syndromes hypophysaires et épiphysaires dans la clinique infantile. Paris: Baillière et fils 1924.
- LILJA, B.: On the localisation of calcified pineal bodies under normal and pathological conditions. *Acta radiol. (Stockh.)* **15**, 659 (1934).
- LINDENBERG: Über den Einfluß der Thymektomie auf den Gesamtorganismus und auf die Drüsen mit innerer Sekretion. *Fol. neuropath. eston.* **1924 II**. Zit. nach CALVET.
- LUCKE, H., E. R. HEYDEMANN u. O. BERGER: Der Einfluß von operativen Eingriffen am Hypophysenvorderlappen auf die Stoffwechsellage des pankreasdiabetischen Hundes. *Z. exper. Med.* **92**, 711 (1934).
 — — u. R. HECHLER: Die Blutzuckerregulation bei isolierter Schädigung des Hypophysenvorderlappens. *Z. exper. Med.* **87**, 103 (1933).
- LUDWIG, F. u. J. v. RIESS: Aphrodisiaka und Brunsthormon. *Schweiz. med. Wschr.* **1932 I**, 401.
- MAEDA, M.: Okayama Igakkai Zasshi (jap.). Zit. nach Ref. Ber. *Physiol.* **725**, 19 (1932).
- MAINZER, F. u. W. JOEL: Über Insulingewöhnung. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 1040.
- MARBURG, O.: Normale und pathologische Histologie der Zirbeldrüse. *Arb. neur. Inst. Wien.* **17**, 214 (1909).
 — Zur Klinik der Zirbeldrüsenerkrankungen. *Erg. inn. Med.* **10** (1913).

- MARBURG, O.: Neuere Studien über die Zirbeldrüse. Arb. neur. Inst. Wien. **23**, 1 (1920).
 — Die Physiologie der Zirbeldrüse. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Correlationen II, Bd. 16. 1930.
 — Die Hirntumoren im Kindesalter. Wien. klin. Wschr. **1935**, 257.
 — Die Epilepsie als Problem und ihre Beziehung zur Therapie. Vortr. Ges. Ärzte Wien. Ref. Wien. klin. Wschr. **1935 II**, 1370.
- MAURIZIO, E. ed E. DEBIASI: Influenza degli ormoni ovarici e preipofisari sul cancro sperimentale de catrame. Monit. ostetr.-ginec. **5**, 1 (1933).
- MC CORD, C. P. and F. P. ALLEN: Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. J. exper. Zool. **23**, 207 (1917).
 — and C. PRATT: The pineal gland in relation to somatic, sexual and mental development. J. amer. med. Assoc. **1914 II**, 232.
- MEDUNA, L. v.: Die Entwicklung der Zirbeldrüse im Säuglingsalter. Dtsch. Z. Anat. **76**, 543 (1925).
- MORABITO, F.: Sulle sindromi pineali nell' infanzia. Pediatr. riv. **37**, 911 (1929).
- MORQUIO, L.: Tumor de la glándula pineal. Arch. lat.-amer. Pediatr. **13**, 119 (1919).
- MUSSIO-FOURNIER, J. C. et B. PORZEKANSKI: Les troubles ostéo-articulaires dans l'acromegalie. Bull. Acad. Méd. Paris **110**, Nr 33 (1933).
- NEUMANN, M.: Zur Kenntnis der Zirbeldrüsengeschwülste. Mschr. Psychiatr. **9**, 337 (1891).
- NORLIN, G. u. G. WELIN: Über die Einwirkung der Zirbel auf körperliche und geschlechtliche Entwicklung. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **69**, 293 (1934).
- NOVAK, J.: Über künstlich erzeugte Tumoren der Zirbeldrüsengegend. Wien. klin. Wschr. **1914 I**, 974.
- ODERMATT, W.: Die epiphysäre Frühreife. Schweiz. med. Wschr. **55**, 474 (1925).
- OESTERREICHER, W.: Die Hypophysenvorderlappenhormone bei ausgefallener Keimdrüsenaktion. Klin. Wschr. **1933 I**, 538, 896.
 — Ausscheidung von Follikulin und Prolan bei älteren und alten Männern. Klin. Wschr. **1934 I**, 1019.
- OESTERREICH u. SLAWYK: Riesenwuchs und Zirbelgeschwulst. Virchows Arch. **157**, 475 (1899).
- ORLANDI, N. e G. GUARDINI: Sulla struttura della pineale umana. Rev. Surameric. de Endocr., Immunol. y Quimicoter. **12**, No 7 (1929).
- OSIPIEFF, N.: Ein Fall von sexueller Frühreife bei einem 6jährigen Knaben. Wiestn. Endokrinol. (poln.) **2**, 317 (1928). Zit. nach Ref. Endokrinol. **2**, 398.
 — u. E. JESELEWITZ: Ergänzende Beobachtungen zum Fall von sexueller Frühreife. Wiestn. Endokrinol. (poln.) **2**, 447 (1928). Ref. Endokrinol. **2**, 398.
- PASTORI: L'epifisis cerebri nei mamiferi e nell uomo. Publ. Univ. cattolica Milano **1**, 21 (1926).
- PELLEGRINI: Gli effetti della castrazione sulla ghiandola pineale. Arch. Sci. med. **1914**, 38.
- PENDE, N.: Endocrinologia. 4 ed. Mailand: Vallardi 1934.
- PILCZ, A.: Zur Organotherapie der Dementia praecox. Psychiatr.-neur. Wschr. **1917 I**, 303.
- POLVANT: Studio anatomico della ghiandola pineale umana. Fol. neur. **1909**. Zit. nach BERBLINGER.
- PRENGOWSKI, P.: Psych.-neur. Wschr. **1930 II**.
- PRIORE N. DEL: „Modifications dans la pression sanguine et dans l'acrosissement des lapins en suite d'injections d'extract de la glande pinéale. Arch. ital. Biol. (Pisa) **63**, 122 (1915).
- QUAST, P.: Beiträge zur Histologie und Cytologie der normalen Zirbeldrüse des Menschen. I. Das Parenchympigment der Zirbeldrüse. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **23**, 336 (1930).
- REISS M., H. DRUCKREY u. A. HOCHWALD: Beiträge zur hormonalen Steuerung des Tumorstoffwechsels und seines Stoffwechsels. Z. exper. Med. **90**, 408 (1933).
- RENTON, A. D. and H. W. RUSBRIDGE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 766 (1933).
- RIO HORTEGA, P. DEL: Estructura histológica de la glándula pineal. Arch. de Neurobiol. **9**, 26, 139 (1929).
- ROMEIS: Naturwiss. **8**, 44 (1920).
- ROTHMANN, H.: Die Häufigkeit des röntgenologischen Nachweises der Zirbeldrüse und seine diagnostische Bedeutung. Med. Klin. **1929 II**, 1205.
- RUGGIERI, E.: Modification du contenu lipo-mitochondrial des cellules de la glande pinéale après ablation complète des organes génitaux. Riv. Pat. nerv. **19**, 649 (1914).
- SAPHIR, W.: Concerning the function of the pineal body. Endocrinology **18**, 625 (1934).

- SARTESCHI, U.: Ricerche istologiche sulla ghiandola pineale. *Fol. neur.* **4**, 675 (1910).
 — La sindrome epifisaria moerogenitosomia precoce ottenuto sperimentali nei mammiferi. *Pathologica (Genova)* **5**, 707 (1913).
- SCHACHERL, M.: ABDERHALDENS Inkretreaktion bei Hyperthyreosen. *Wien. klin. Wschr.* **1935 II**, 1356.
- SCHLESINGER, H.: Über die Zirbeldrüse im Alter. *Arb. Neur. Inst. Wien.* **22** (1917).
- SCHMINKE, A.: Zur Kenntnis der Zirbelgeschwülste. Ein Ganglioneurom der Zirbel. *Beitr. path. Anat.* **83**, 279 (1929).
- SCHÜLLER, A.: Die Erkrankungen der Zirbeldrüse. LEWANDOWSKY: *Handbuch der Neurologie.* Berlin 1913.
 — Roentgendiagnosis of diseases of the head. St. Louis: C. V. Moseby Comp. 1918.
- SELYE, H., C. BACHMAN, D. L. THOMSON and J. B. COLLIP: Further studies on Loss of Sensitivity of anterior pituitary-like hormone of Pregnancy-Urine. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 1113 (1934).
 — J. B. COLLIP and D. L. THOMSON: Loss of sensitivity to anterior-like hormone of Pregnancy-Urine. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 487 (1934).
 — — — Effect of anterior pituitary like-hormone on the ovary of the hypophysectomised mouse. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 264 (1934).
- SILBERSTEIN, F. u. P. ENGEL: Über das Vorkommen einer oestrogenen Substanz in der Epiphyse. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 908.
 — — u. K. MOLNAR: Über das Auftreten eines Brunststoffes in Blut und Geweben unter pathologischen Bedingungen. VI. Mitt. Vergleich der in Blut und Organen nachweisbaren Brunststoffmengen. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1693.
- SISSON, W. R. and J. M. FINEY: Effects of the feeding of the pineal body upon the development of the albino rat. *J. of exper. Med.* **31**, 335 (1920).
- SMITH, P. E.: The pigmentary, growth and endocrine disturbances induced in the anuran tadpole by the early ablation of the pars buccalis of the hypophysis. *Amer. Anat. Mem.* **11**, 1 (1920).
- STEINACH, E. u. H. KUHN: Antagonistische Wirkungen der Keimdrüsenhormone. *Biol. generalis (Wien)* **2**, 815 (1926).
 — — Die entwicklungsmechanische Bedeutung der Hypophysis als Aktivator der Keimdrüseninkretion. *Med. Klin.* **1928 I**.
- STRAUSS, J. and J. H. GLOBUS: Pinealoma in a child of 20 months. *N. Y. Acad. med., sect. neur. a. psychiatr.*, 13. Mai 1930.
- TAKÁCS, L.: Der Einfluß der Zirbeldrüse auf das Wachstum. *Z. exper. Med.* **97**, 204 (1935).
- TRAUTMANN, A.: Anatomie und Histologie der Epiphysis cerebri thyreopriver Ziegen. *Z. Neur.* **44**, 742 (1925).
 — Zur Frage der physiologischen Involution der Epiphysis cerebri. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **42**, 599 (1934).
- UEMURA: Zur normalen und pathologischen Anatomie der Epiphyse des Menschen und einiger Säugetiere. *Frankf. Z. Path.* **20**, 382 (1917).
- URECHIA, C. J. et N. ELEKES: L'Épiglandol dans un cas de maladie d'Addison. *Rev. franç. Endocrin.* **2**, 281 (1924).
 — et C. GRIGORIOU: L'exstirpation de la glande pinéale et son influence sur l'hypophyse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **87**, 815 (1925).
 — et L. GROZA: Un cas de syndrome épiphysaire. *Bull. méd. Soc. Hôp. Paris* **1931**, No 14.
 — — L'influence d'injections d'extraits hypophysaires et épiphysaires sur la formule leucocytaire. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 1462 (1927).
- VASTINE, H. J. and K. K. KINEY: The Pineal shadows as an aid in the localisation of brain tumors. *Amer. J. Roentgenol.* **1927**, 17. *Zit. nach LILJA.*
- VECCHI, G.: Sul conseguenze dell'estirpazione della epifisi cerebrali nei ratti albini. *Arch. Sci. med.* **56**, 309 (1932).
- VERCELLANA: *Ateneo perm.* **2**, 4, 539. *Zit. nach Ref. Ber. Gynäk.* **24**, 529.
- VINALS, E.: Influencia de la epifisis sobre la acción gonadotropa de la orina. *Acty y trab. Vo. Congr. Nac. Med. Rosario* **3**, 287 (1935).
 — Renforcement de l'action gonadotrope de l'urine de la femme gravide par association avec la glande épiphysaire. *C. r. Soc. Biol. Paris* **119**, 259 (1935).
- VOLKMANN, v.: Sekretionsvorgänge in der Zirbeldrüse. *Münch. med. Wschr.* **1923 I**, 12.

- VOLLHARD, F.: Menstruatio praecox. Münch. med. Wschr. **1919 I**, 502.
- WALTER, K. F.: Anatomie und Physiologie der Zirbeldrüse. Sitzgn naturforsch. Ges. Rostock 1921.
- Untersuchungen zur Pathologie und Physiologie der Zirbeldrüse. Klin. Wschr. **1922 I**, 1.
- Weitere Untersuchungen zur Pathologie und Physiologie der Zirbeldrüse.
- WEINBERG, S. J.: and A. F. DOYLE: Effects of injected extracts of fresh pineal glands of cow on growth of immature white mice. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 322 (1930).
- and R. V. FLETCHER: Effects of injected extracts of fresh pineal glands of young calf on immature white mice; effects on sexual apparatus. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 323 (1930).
- WINTER, K. A., M. REISS u. J. BÁLINT: Nebennierenrinde und Luteinisierung. Klin. Wschr. **1934 I**, 146.
- WIRTH, W.: Über sexuelle Frühreife. Z. Konstit.lehre **15**, 477 (1930).
- WÖRNER, E.: Die Bedeutung der Verlagerung der verkalteten Glandula pinealis für die röntgenologische Diagnostik der Hirntumoren. 26. Tagg. dtsch. Roentgenges. Berlin, 28. bis 30. Mai 1935. Ref. Klin. Wschr. **1935 I**, 909.
- YOKOH, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Doppelkestirpation der Epiphyse und der Keimdrüsen. Z. exper. Med. **55**, 349 (1927).
- ZANDRÉN, S.: A contribution to the study of the function of the glandula pinealis. Acta med. scand. (Stockh.) **54**, 323 (1921).
- ZOIA, C.: Demonstration von Tieren, denen die Zirbeldrüse entfernt wurde. 8. Verh. ital. Ges. Path. Ref. Zbl. Path. **25**, 789 (1914).
- ZONDEK, B.: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens, 2. Aufl. Wien: Julius Springer 1935.
- u. W. BERBLINGER: Der Einfluß des weiblichen Sexualhormons und der Hypophysenvorderlappenhormone auf die Struktur der Ratten- und Mäusehypophyse. Klin. Wschr. **1931 I**, 10.
- ZONDEK, H., B. ZONDEK u. W. HARTOCH: Prolan und Tumorwachstum. Klin. Wschr. **1932 II**.

1. Einleitung.

Die Zirbeldrüse hat eine sehr merkwürdige Geschichte. Während ihre Bedeutung in einer früheren Zeit gewaltig überschätzt wurde (DESCARTES hielt sie bekanntlich sogar für den Sitz der Seele), wurde ihr dann jede physiologische Bedeutung abgesprochen. Schließlich hielt man sie für ein Organ mit innerer Sekretion, wobei aber auch wieder die widerspruchsvollsten Angaben über ihre Bedeutung gemacht wurden.

Die stärkste Anregung bekam die Zirbelforschung von seiten der Klinik. MARBURG gebührt das Verdienst, als Erster auf den Zusammenhang der Zirbeltumoren mit der Pubertas praecox hingewiesen zu haben. Doch wurde nun wieder einerseits behauptet, daß diese durch die Schädigung der Zirbelfunktion bedingt sei (BERBLINGER), andererseits wieder, daß die Art des Tumorgewebes die Ursache für dieselbe sei (ASKANAZY). Schließlich kamen noch bis in die neueste Zeit die ungemein widerspruchsvollen Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen hinzu, von denen man manchmal den Eindruck gewinnt, daß sie bei dieser Drüse mehr verwirrend als aufklärend wirken.

Während die einen Forscher überhaupt keine Funktion der Epiphyse feststellen konnten, hielten sie andere für entwicklungshemmend. Die einen stellten eine wachstumshemmende, die anderen eine wachstumsfördernde Funktion fest. In der letzten Zeit sind die Verhältnisse durch die Forschungen über den Zusammenhang der Zirbeldrüse mit anderen innersekretorischen Drüsen zwar noch komplizierter geworden, doch haben gerade diese Untersuchungen auch einiges Licht in das Dunkel der Epiphysenfunktion gebracht.

2. Entwicklung und Aufbau.

Wenige Organe zeigen bei verschiedenen Tierarten einen so verschiedenen Aufbau wie die Glandula pinealis.

In der Anlage findet sie sich schon bei Wirbellosen und ist bei den niedrigen Wirbeltierarten (z. B. den Cyclostomen) bereits deutlich nachweisbar. Auch bei den Amphibien ist der Pinealapparat recht gut entwickelt und (z. B. beim Frosch) zwischen knöchernem Schädel und Haut gelegen. Eine eigenartige Entwicklung, die zu vielfachen, teils wohl sehr zweifelhaften Deutungen Anlaß gegeben hat, nimmt die Zirbel bei einigen Reptilien (*Hatteria punctata*, *Iguana tuberculata*), wo sie ein Organ bildet, das tatsächlich einem Sinnesorgan zu entsprechen scheint. Möglicherweise ist dieses „Parietalaug“ (SPENCER) ein für Wärmestrahlen empfindliches Organ. Es ist interessant, daß auch moderne Autoren den augenähnlichen Aufbau (wenn auch bei verschiedener Funktion) dieses Gebildes betonen (CHAMPY). Doch ist gerade der dem Parietalaug entsprechende Anteil bei den höheren Vertebraten ohne Bedeutung. Nach GAUPP schnürt sich das Parietalorgan bei den Säugetieren nicht mehr ab.

Nach KRABBE entsteht die Glandula pinealis des Mammaliens aus einer vorderen und einer hinteren Epiphysenanlage, während sie nach HOCHSTETTER aus einer einheitlichen Anlage entsteht, deren vorderer Abschnitt sich jedoch früher als der aus dem Diverticulum pineale hervorgehende hintere Anteil entwickelt. Die Anlage der Epiphyse ist nach HOCHSTETTER bei allen Säugetieren schon in den frühesten Embryonalstadien nachweisbar. Beim menschlichen Fetus ist sie im zweiten Embryonalmonate als eine, an einer vorgewölbten Stelle der Zwischenhirndecke gelegene Platte zu erkennen.

In einem frühen Stadium ist nach MARBURG und HOCHSTETTER ein Lumen nachweisbar, das aber später durch die wuchernden Zellen ausgefüllt wird. Das Gebilde zeigt dann einen drüsenähnlichen Aufbau, besitzt aber in keinem Zeitpunkte einen Ausführungsgang.

Die Zirbel liegt an der hinteren Fläche der Sehhügelgegend und überragt dieselbe rückwärts, indem sie sich über die Vierhügelplatte erstreckt. Ihre Spitze ist nach hinten, ihre Basis nach vorne gerichtet. Sie ist nur mit ihrer Basis am Gehirn fixiert und zwar an derjenigen Stelle, welche der Einmündung des Aquaeductus Sylvii in den dritten Ventrikel entspricht, so daß sie scheinbar leicht beweglich ist, doch wird diese Beweglichkeit durch die Enge des Bettes, in dem sie sich befindet, gehemmt. Von außerordentlich großer Bedeutung sowohl für das klinische Bild der Zirbelerkrankungen als auch für die operative (und experimentelle) Zugänglichkeit der Glandula pinealis ist ihre Nachbarschaft zu den Hirnsinus und, wie schon erwähnt, zum Aquaeductus Sylvii.

Die Form der menschlichen Zirbeldrüse zeigt ziemlich große Variationen, ist manchmal mehr langgestreckt, in anderen Fällen wieder mehr rundlich. Die Farbe schwankt zwischen weiß-grau bis rotbraun. Die Oberfläche ist manchmal glatt, in anderen Fällen ziemlich höckerig. Das hängt zum großen Teil vom Gehalt an „Hirnsand“ und vom so häufigen Vorhandensein der Cysten ab. Im allgemeinen wird wohl der klassische Vergleich mit dem Föhrenzapfen der Form der Zirbel noch am meisten gerecht.

Die Länge der Zirbel beträgt 7—12 mm, ihre Breite $\frac{1}{2}$ —6 mm, ihr Durchschnittsgewicht nach UEMURA und BERBLINGER 157 mg. Der Unterschied

zwischen den Geschlechtern ist gering. Eine der, von MARBURG angenommenen mit dem 7. Lebensjahr beginnenden, Atrophie der Zirbel entsprechende Gewichtsabnahme ist keineswegs festzustellen, vielmehr nimmt das Gewicht bis zum geschlechtsfähigen Alter zu. Freilich kann die Gewichtszunahme in vielen Fällen durch die Konkremente und nicht durch eine Zunahme des Parenchyms bedingt sein.

Sehr interessant und von großer und bisher nicht genügend beachteter Bedeutung für die experimentelle Forschung ist die verschiedenartige Ausbildung bei den höheren Vertebraten. Besonders groß ist die Epiphyse des Rindes (350 mg) sowie des Pferdes (440 mg), sie ist bei diesen Tierarten bohnenförmig bis eiförmig. Die kernförmige Zirbel des Schweins wiegt 40 mg, die stäbchenförmige des Kaninchens 10 mg und die kugelige der Ratte 2 mg (Gewichte nach CUTORE). Interessant ist die ungemein schlechte Ausbildung der Zirbel beim Hund, die ihre Aufsuchung schwer macht. Sehr merkwürdig ist es, daß die Epiphyse bei einigen der größten Säugerarten wie Walen, Elefanten und Seekühen rudimentär sein soll (KRABBE). Sehr gut ausgebildet ist die Zirbel beim Huhn und es steht vielleicht damit im Zusammenhang, daß die ersten eindeutig positiven experimentellen Ergebnisse (FOÀ) an diesem Tier erzielt worden sind.

Nach UEMURA und v. VOLKMANN soll ein ziemlich konstantes Verhältnis zwischen Hypophysen- und Epiphysengewicht bestehen.

Die Zirbeldrüse ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, die von der Pia mater abstammt, sie bildet eine Reihe von Traversen, welche auch elastische Fasern enthalten. Diese Traversen sind von Gefäßen begleitet (CALVET). Durch diese Septen wird die Drüse in Läppchen geteilt, die aber nicht immer völlig voneinander getrennt sind (BIZZOZERO, DIMITROVA, DELFINI).

Die Zirbeldrüse ist ungemein reichlich mit Gefäßen versorgt. Die größeren Gefäße sind von Bindegewebslamellen begleitet.

Außer dem beschriebenen Stützgerüst finden sich in der Glandula pinealis verschiedene Formen von Gliazellen. Auf deren verschiedenen Formen soll hier nicht näher eingegangen werden, es sei bezüglich der genaueren Histologie der Zirbel auf die Zusammenfassungen von BERBLINGER, JELIFFE, QUAST und auf die Monographie CALVETs verwiesen.

Ganglienzellen sollen in der Glandula pinealis normalerweise nicht vorhanden sein.

Die wichtigste Zellart der Epiphyse sind die sog. Pinealzellen des Parenchyms. Sie haben einen voluminösen Kern. Es wurden Zellarten mit helleren und dunkleren Kernen beschrieben und von manchen Autoren (DIMITROVA) hieraus Schlüsse auf eine sekretorische Tätigkeit des Kerns gezogen, welche aber von anderen Untersuchern abgelehnt wurde.

Bei starker Neutralrotfärbung finden sich um das Centrosom 5—6 rote Granula. Ihre chemische Natur ist noch nicht festgestellt, doch sollen sie nach CALVET für die Pinealzellen charakteristisch sein.

Bei manchen Tierarten, besonders beim Rind, enthält die Zirbel auch Muskelfasern (NICOLAS), BUSINEO beschrieb dieselben auch in der Zirbel des Menschen, doch wird deren Vorhandensein von BERBLINGER abgelehnt.

Die Glandula pinealis enthält ferner noch eine besondere Art von Riesenzellen, sowie Pigmentzellen, welche nach BERBLINGER allerdings keine Dopareaktion geben.

In der Zirbel finden sich ungemein häufig Kalkkonkremente, der sog. „Hirnsand“ oder „Acervulus“, die sogar eine so beträchtliche Größe erreichen können, daß sie mit freiem Auge wahrnehmbar sind. Sie zeigen eine konzentrische Schichtung.

Die Konkreme wurden von manchen Autoren als Degenerationserscheinung betrachtet, doch steht das keineswegs fest. Der Acervulus ist oft auch in den Zirbeldrüsen jugendlicher Individuen zu finden.

Die Konkreme sind auch von diagnostischer Bedeutung für die Röntgenologie — darauf soll noch zurückgekommen werden.

Von MARBURG wurde behauptet, daß die Zirbel vom 7. Lebensjahr angefangen atrophiere, doch findet sich bis ins hohe Alter funktionierendes Parenchym, wenn auch das Parenchym abnimmt und das Stroma eine gewisse Zunahme zeigt (SCHLESINGER).

Für das Rind hat neuerdings TRAUTMANN (ebenso wie schon vorher für die Ziege) in eingehenden Untersuchungen bewiesen, daß es keine physiologische Involution der Zirbel gibt.

An ziemlich großem und äußerst genau untersuchtem menschlichem Material hat ALGRANATI-MONDOLFO neuerdings gezeigt, daß, auch beim Menschen, der Zirbeldrüse von morphologischen Gesichtspunkten aus bis ins hohe Alter eine innersekretorische Funktion zuzusprechen ist.

Auch ORLANDI und GUARDINI fanden in einer Zusammenfassung von 200 Fällen zwar eine gewisse Abnahme des Parenchyms, aber auch im hohen Alter keine wirkliche Atrophie der Zirbeldrüse.

Eine Zunahme des Pigments („Abnützungspigment“) mit zunehmendem Alter stellte QUAST fest.

Der Aufbau eines innersekretorischen Organs wird der Zirbeldrüse heute wohl schon von der bedeutenden Mehrzahl der Untersucher zuerkannt (ALGRANATI-MONDOLFO, BERBLINGER, JELIFFE, MARBURG, RIO HORTEGA u. a.).

3. Technik der Zirbeluntersuchung.

Die wesentlichen Methoden zur experimentellen Erforschung einer Drüse mit innerer Sekretion sind ihre Exstirpation und das Studium der Ausfallserscheinungen, Implantation und Injektion von Extrakten. Man kann sagen, daß man ein einigermaßen klares Bild über die Funktion einer Drüse mit innerer Sekretion gewonnen hat, wenn es gelingt, die Ausfallserscheinungen nach Exstirpation derselben durch Beibringung von Drüsensubstanz zu vermeiden oder zum Verschwinden zu bringen. Davon sind wir in der Zirbeldrüsenforschung noch ziemlich weit entfernt.

Die Technik der Untersuchung stößt in jeder Hinsicht auf sehr große Schwierigkeiten. Die erste derselben liegt in der anatomischen Lage der Drüse, welche erstens durch die Nähe der mächtigen venösen Hirngefäße die große Gefahr der tödlichen Sinusblutung bedingt und zweitens durch die Nähe wichtiger nervöser Zentren und gelegentliche Schädigung derselben bei der Operation den Wert der Untersuchungen fraglich erscheinen läßt.

Ein weiterer erschwerender Faktor ist die verschiedene Form und gewiß auch sehr verschiedene Wertigkeit der Zirbel bei verschiedenen Tierarten. Dadurch wird zweifellos die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert und es mag nicht

immer berechtigt sein, wenn ein Autor, der etwa auf Grund von Untersuchungen an Ratten (die anscheinend eine geringe Zirbelfunktion haben) die Ergebnisse eines anderen Forschers, der seine Untersuchungen an der sicher sehr wirksamen Epiphyse des Hahns durchgeführt hat, anzweifelt oder angreift.

Die Kleinheit des Organs und seine Form (z. B. die langgestreckte Form beim Kaninchen) machen es oft sehr schwierig, dasselbe mit Sicherheit ganz zu entfernen und so hat FOÀ neuerdings nahezu allen Forschern, die mit der Pinealektomie negative Ergebnisse erzielt haben (wie KOLMER und LÖWY, ANDERSEN und WOLF u. v. a.), unzureichende Technik vorgeworfen.

Die Sterblichkeit der Tiere bei der Epiphysektomie ist meist ungeheuer groß, so verloren EXNER und BOESE, welche diese Operation als die Ersten ausgeführt haben, von 95 Kaninchen 75, SARTESCHI verlor von 15 operierten Hunden 12. Der technisch gewiß sehr geübte Neurochirurg DANDY erwähnt, daß die Exstirpation der Zirbel des Hundes nach seiner Methode etwa eine Stunde dauert. Die Folge dieser Schwierigkeiten ist es, daß nur ganz wenige Autoren mit großen Tierreihen arbeiten konnten.

Ein große Serie junger Ratten konnten ANDERSEN und WOLF am Leben erhalten. Sie operierten die Tiere in einem Alter von 1—3 Tagen.

Sie bedienten sich folgender Technik: Ätheranästhesie. Die Instrumente wurden in Alkohol sterilisiert. Reinigung der Haut mit 80% Alkohol. Incision in der Mittellinie des Schädels. Eröffnung des Schädels über der rechten Cerebellarhälfte und Ausdehnung des Schnittes beiderseits bis 3 mm vor dem Sinus transversus. Präparation der Dura und Incision derselben über dem Hirn genau rechts von der Zirbeldrüse. Entfernung der Zirbel mit einer feinen Zange. Die Blutung wurde durch Watte gestillt. Reposition des Knochenlappens.

Wer die Kleinheit der Zirbel 3tägiger Ratten kennt, muß trotz der ungemein exakten Technik, mit der ANDERSEN und WOLF gearbeitet haben, die Zweifel FOÀs über die Möglichkeit einer sicher vollständigen Abtragung der Drüse mit dieser Technik teilen.

Eine relativ einfache Methode der Zirbelzerstörung haben KOLMER und LÖWY ausgebaut, indem die Zirbel mit dem Thermokauter zerstört wurde, wodurch die so gefährliche Sinusblutung vermieden oder gestillt werden kann. Ihre Technik ist an jungen Tieren relativ leicht anwendbar. Trotzdem man blind arbeitet, gelingt es fast stets, die Zirbel exakt zu zerstören, wenn man genau an der Stelle eingeht, an welcher die beiden Ossa parietalia und die Hinterhauptsschuppe einander berühren.

Wir haben diese Technik, etwas abgeändert, auch an 2—3tägigen Ratten mit sehr gutem Erfolg angewendet, indem wir etwas lateral von der Mittellinie eine Incision machten, hierauf die Haut so verzogen, daß der Berührungspunkt der drei Knochen freigelegt wurde, und nun mit einem feinen glühenden Draht (Mandrin einer Injektionsnadel) eingingen. Die Sterblichkeit der jungen Tiere war relativ gering und die spätere Obduktion zeigte meist eine vollständige Zerstörung der Zirbel. Das umgebende Gewebe wird zwar stets stark beschädigt, doch sahen wir nur in einem einzigen Falle neurologische Erscheinungen auftreten. Es bildete sich (offenbar durch Verschuß des Aquaeductus Sylvii) ein ungeheurer Hydrocephalus aus.

An ausgewachsenen Tieren ist die Operation bedeutend schwerer auszuführen. Wir eröffneten wieder am Berührungspunkt der drei Knochen den Schädel,

indem wir mit einem Drillbohrer ein Loch bohrten, und gingen dann mit einem feinen Paquelin oder, was wesentlich besser ist, mit einem feinen elektrischen Thermokauter ein.

Bei den erwachsenen Tieren war die Sterblichkeit sehr groß, wir verloren weit mehr als die Hälfte der Tiere.

Die Zerstörung ist meist eine vollständige. So war z. B. in einer Serie von sieben Tieren die Zirbel nur in einem Falle nicht zureichend zerstört worden. An den überlebenden Tieren sahen wir trotz der ziemlich starken Schädigung der Umgebung keine Nervenschädigung. (Abb. 1 gibt das Gehirn eines solchen operierten Tieres wieder.)



Abb. 1. Kopf einer nach KOLMER und LÖWY operierten Ratte, 7 Wochen nach der Operation.

Über die Ergebnisse, welche an der Zirbel durch Exstirpation anderer Drüsen erzielt wurden, wird an anderer Stelle gesprochen, da sie ja keine typische Technik erfordert.

Zu der Schädigung der Umgebung bei der Zirbeloperation wäre noch zu bemerken, daß man ja auch bei Zirbeltumoren des öfteren eine Schädigung der Umgebung beobachtet, und so könnte die von NOVAK angewandte Technik, durch Injektion von Paraffin künstliche Tumoren der Epiphysengegend zu erzeugen, von größerem Wert zur Erkenntnis über den Wirkungsmechanismus der Zirbeldrüsen geschwülste sein. Leider wurde dieser Weg weder vom Autor noch von anderen Forschern weiter verfolgt.

Die Implantation und die Injektion von Extrakten hat im allgemeinen wenig sichere Resultate gezeitigt, was zum großen Teil auf die zu geringen Mengen der einverleibten Drüsen substanz zurückzuführen ist.

Schließlich hat die Wahrscheinlichkeit von bedeutsamen Beziehungen der Zirbel zu anderen endokrinen Drüsen, besonders den Gonaden und der Hypophyse, zu Versuchen mit gleichzeitiger Injektion von Zirbelextrakten mit anderen Hormonen geführt. Wenn auch auf diesem Wege — wie überall in der Epiphysenforschung — gleichfalls widersprechende Resultate erzielt wurden, so scheint er sich doch für die Erforschung der Wirkungsweise der Glandula pinealis als recht fruchtbar zu erweisen.

4. Allgemeinwirkungen der Zirbeldrüse.

Bei Injektion oder Implantation von Zirbeldrüsen substanz zeigt sich des öfteren eine toxische Wirkung derselben, welche die Ergebnisse wesentlich zu stören vermag.

Sehr junge Tiere sind gegen Zirbelextrakte recht empfindlich und WEINBERG und seine Mitarbeiter sahen schwerste Schädigungen ihrer 4 Wochen alten Mäuse nach Injektionen alkoholischer Rinderzirbelextrakte. Doch scheinen die Extrakte weniger toxisch zu sein, wenn man sie anstatt aus der frischen Drüse aus Aceton-trockenpulver herstellt. Sauere Extrakte fanden WEINBERG und seine Mitarbeiter nicht toxisch.

Wir sahen auch, daß sehr junge Ratten durch Zirbelextrakte schwer geschädigt wurden und meist nach 14tägiger Behandlung mit allerdings außerordentlich

großen Zirbeldosen eingingen. Normale ausgewachsene Mäuse erschienen weniger empfindlich, sehr empfindlich aber Carcinomtiere. Bei denselben wurde trotz der Hemmung des Tumorwachstums die Kachexie durch die Extrakte beschleunigt und die Lebensdauer eher verkürzt, keinesfalls verlängert. In Hinblick auf die sonstigen Ergebnisse der Epiphysenphysiologie ist es besonders bemerkenswert, daß diese Schädigung der Carcinomträger durch gleichzeitige Injektion von gonadotropem Hormon verhindert werden kann.

Etwas verschieden von diesen Allgemeinschädigungen, die an jugendlichen und Tumortieren durch kachektische Erscheinungen charakterisiert sind, scheint uns eine des öfteren beobachtete neurotoxische Wirkung der Zirbeldrüse.

So fanden wir bei einem mit Rinderzirbeldrüse intravenös injizierten Kaninchen spastische Paresen beider Hinterbeine. Das Kaninchen neigt zwar sehr zu dieser Schädigung, doch fanden wir an einem Meerschweinchen, dem wir zwei menschliche Zirbeln subcutan implantiert hatten, gleichfalls eine straffe Lähmung seiner hinteren Extremitäten. Bei Injektion von Mischextrakten aus menschlichen oder tierischen Epiphysen sahen wir an jungen Ratten (von etwa 4 Wochen) niemals schwere Erscheinungen auftreten, wohl aber, als wir daran gingen, die Zirbeldrüsen einzeln auszuwerten. In zwei Fällen zeigten die Tiere die gleichen spastischen Lähmungen der Hinterbeine. Die eine der Epiphysen entstammte einem an einem Hirnödem gestorbenen Manne, die andere einer an einer Verbrennung gestorbenen 77 Jahre alten Frau. Es wäre hinzuzufügen, daß der Hormongehalt der betreffenden Zirbeln sehr gering war.

Mischextrakte aus Zirbeldrüsen erwiesen sich an einer Versuchsreihe von ausgewachsenen Mäusen als völlig ungefährlich, auch bei Injektion von einer ganzen Zirbeldrüse (etwa 10 g pro Kilogramm!). Ebenso zeigten Extrakte in Lipidlösungsmitteln keine toxische Wirkung. Es scheint sich also bei der neurotoxischen Wirkung um eine spezielle Eigenschaft einzelner Epiphysen zu handeln. Zu den neurologischen Symptomen wäre noch die von BATELLI und STERN nach Injektion von Zirbelextrakten in den Seitenventrikel beobachtete Schlafsucht zu erwähnen.

Auch eine Wirkung auf das Gefäßsystem wurde der Zirbel zugesprochen. HOWELL, DIXON und HALIBURTON, FRÄNKEL, OTT und SCOTT und EYSTER und JORDAN halten sie für blutdrucksteigernd, während allerdings KIDD und schon vorher CYON keine Wirkung auf den Kreislauf fanden. DECOURT stellte neuerdings sogar eine leichte Senkung des Blutdruckes nach intravenöser Injektion von Zirbelextrakten beim Hunde fest.

Wenn man aus diesen Ergebnissen überhaupt einen Schluß ziehen darf, wird man wohl sagen müssen, daß der Zirbeldrüse kein nennenswerter Einfluß auf den Kreislauf zukommt.

DEMEL fand die Temperatur pinealektomierter Widder ständig um 1 Grad höher, als die der Kontrolltiere, vielleicht handelt es sich hier um eine Beeinflussung des Wärmezentrums.

An Menschen, denen wir längere Zeit hindurch Zirbelextrakt (Epiphysan-Richter) injizierten, haben wir ebenso wenig wie andere Autoren irgendwelche schädigenden oder sonstigen nennenswerten Einflüsse auf Nervensystem und Kreislauf beobachtet. Ebenso wurde dieses Präparat in sehr großen Dosen (1 g), bei intravenöser Injektion, von Kaninchen anstandslos vertragen.

5. Zirbeldrüse und Wachstum.

Ein gewisser Zusammenhang zwischen der Zirbeldrüse und dem Wachstum wäre schon nach MARBURG's Theorie ihrer Involution anzunehmen. Schon früher hatte CYON auf denselben hingewiesen. Wichtiger ist wohl, daß nicht allzu selten bei Kindern mit Zirbeldrüsengeschwülsten Wachstumsbeschleunigung beobachtet wurde, die in manchen Fällen sogar einen leicht akromegalen Charakter zeigte.

Die experimentellen Ergebnisse sind in dieser Frage äußerst widerspruchsvoll. Eine große Reihe von Autoren, wie EXNER und BOESE, KOLMER und LÖWY, ANDERSEN und WOLF, RENTON und RUSBRIDGE fanden keinerlei Einfluß der *Pinealektomie* auf das Körperwachstum. Auch Injektion und Implantation von Pinealsubstanz sind in vielen Untersuchungen erfolglos geblieben.

Die Untersuchungen aber, welche zu positiven Resultaten geführt haben, sind äußerst widerspruchsvoll, wobei es ganz besonders merkwürdig erscheint, daß oft derselbe Autor mit verschiedener Technik (Injektion, Fütterung bzw. Pinealektomie) zu entgegengesetzten Ergebnissen gelangt ist.

HORRAX fand nach Pinealektomie beschleunigtes Wachstum bei Meer-schweinchen, SARTESCHI beobachtete bei Hunden, Katzen und Kaninchen eine beträchtliche Zunahme des Körpergewichts.

An jungen Ratten stellten URECHIA und GRIGORIU eine Beschleunigung der Gewichtszunahme nach der Exstirpation der Epiphyse (8,3% bei Männchen, 7,8% bei Weibchen) fest.

ZOIA, CLEMENTE und IZAWA gelangten zu ähnlichen Resultaten.

YOKOH beobachtete bei Hähnen nach Pinealektomie gesteigertes Körperwachstum, eine Hemmung aber, wenn gleichzeitig mit der Zirbeldrüse auch die Hoden abgetragen worden waren.

In DEMEL's Versuchen ergab sich, daß pinealektomierte Widder im Gewicht zurückbleiben, doch dürfte das mehr auf den Fettmangel der Tiere zurückzuführen sein. Nach Fütterung mit Epiglandol erreichten sie wieder das Gewicht der Kontrolltiere.

Wir fanden an jungen Ratten keinen Einfluß der Operation auf das Wachstum. Das anfängliche Zurückbleiben der am dritten Lebenstage operierten Tiere wurde nach einigen Tagen wieder ausgeglichen und sie unterschieden sich im Gewicht nicht von den unbehandelten Geschwistern.

Noch widerspruchsvoller sind die Ergebnisse bei *Beibringung von Zirbeldrüsensubstanz*.

DEL PRIORE fand eine Hemmung des Wachstums nach Implantation von Zirbeldrüsen.

CALVET erzielte an jungen Ratten, denen er vier Wochen hindurch jeden zweiten Tag $\frac{1}{2}$ Pferdeepiphyse implantierte, vollständigen Stillstand, während die unbehandelten Geschwister in dieser Zeit um 3 cm (Länge) wuchsen. Auch an jungen Meerschweinchen kam dieser Autor zum gleichen Resultat. An jungen Mäusen konnte BURGER gleichfalls ein beträchtliche Wachstumshemmung durch wässerige Epiphysenextrakte feststellen.

Wir erzielten an sehr jungen Ratten, denen wir vom zweiten Lebenstage angefangen tägliche alkalische Extrakte aus dem Acetontrockenpulver von menschlichen Epiphysen injizierten, vollkommenen Wachstumsstillstand (die

injizierte Menge entsprach einer Sechzehntelepiphyse). Die Entwicklung dieser Tiere schien nicht gehemmt, die Ohren und das Genitale waren wie bei den Geschwistern entwickelt und die Augen öffneten sich ebenso wie bei den Kontrolltieren am 14. Lebenstage. Dagegen blieb das Gewicht der Tiere nahezu unverändert (5—6 g, bei einem Tiere stieg es auf 14 g), während das Gewicht der Kontrolltiere durchschnittlich auf 25 g anstieg. Wurde dann mit den Injektionen (am 15. Tage) ausgesetzt, holten die Versuchstiere ihre Geschwister in kurzer Zeit an Gewicht ein. Unsere Abb. 2 gibt das Bild einer behandelten und einer unbehandelten Ratte am 9. Tage wieder.

Wenn mit der Behandlung am 14. Tage begonnen wurde, zeigte sich keine hemmende Wirkung unserer Extrakte, auch bei täglicher Injektion von einer Achtelepiphyse.

Merkwürdigerweise erzielte CALVET durch Injektion des Epiphysenpräparates „Epiglandol“ (in Analogie zum Ergebnis DEMELs) an seinen Versuchstieren eine geringe Gewichtszunahme. Wir müssen ihm beistimmen, wenn er den Implantationsversuchen die größere Bedeutung beimißt. CALVET meint, daß die Gewichtszunahme, bzw. Wachstumsförderung möglicherweise auf unspezifische Begleitstoffe zurückzuführen sein könnte — eine Ansicht, die vorher schon von KRABBE ausgesprochen worden war.

Den Ergebnissen mit Epiglandol entsprechen auch Erfahrungen MARBURGs, der mit diesem Präparat bei Patienten eine Gewichtszunahme bewirken konnte.

MC. CORD fand, daß mit Zirbeldrüse gefütterte Tiere wesentlich rascher wachsen als unbehandelte Kontrolltiere (die Gewichtszunahme der zirbelgefütterten Meerschweinchen betrug 100%, die der unbehandelten Kontrolltiere in derselben Zeit 77%). Merkwürdigerweise sollen die Zirbeln älterer Ochsen eher hemmend wirken.

MC. CORD sah eine ähnliche Wirkung der Zirbelverfütterung an Hühnern. In jüngster Zeit ist auch TAKÁCS zu ähnlichen Ergebnissen gelangt.

BERKELEY konnte auch an Kindern durch perorale Zufuhr von Zirbelsubstanz Wachstumsbeschleunigung erzielen.

SISSON und FINNEY kamen mit Fütterung an weißen Ratten zu negativen Ergebnissen, fanden eher eine Hemmung des Wachstums.

HORRAX, der nach Pinealektomie Steigerung des Wachstums gefunden hatte, stellte auch nach Verfütterung von Zirbeldrüsen substanz eine geringe Steigerung des Wachstums fest, was ihm begrifflicherweise unerklärlich schien.

Dieser große Gegensatz in den Ergebnissen ist nahezu undeutbar. Die Hypothese KRABBEs und CALVETs scheint kaum begründet, wenn man bedenkt, welche minimale Menge an unspezifischen Begleitstoffen in einer Glandula pinealis enthalten sein können.



Abb. 2. 9 Tage alte männliche Ratten. Links: seit dem 2. Lebenstage mit täglich $\frac{1}{16}$ Epiphyse behandelt. Rechts: un behandelter Bruder.

eine Ansicht, die vorher schon von KRABBE ausgesprochen worden war.

Vielleicht liegt der Kernpunkt des Problems doch darin, daß (außer mit Epiglandol) alle wachstumsfördernden Ergebnisse durch perorale, alle wachstumshemmenden Erfolge aber durch parenterale Applikation der Zirbeldrüsenstoffe erzielt worden sind. Man könnte dann vielleicht daran denken, daß es in der Glandula pinealis zwei wachstumbeeinflussende Stoffe, einen fördernden und einen (überwiegenden) hemmenden gibt, welch letzterer bei Zufuhr durch den Verdauungstrakt zerstört wurde, während der erstere dann zur Geltung kommen könnte.

Im Zusammenhang mit den noch später zu erwähnenden Untersuchungen über die Bedeutung des Einflusses der Glandula pinealis auf die Wirkung des gonadotropen Hormons, welches ja nach den Untersuchungen EVANS und seiner Mitarbeiter in einem gewissen Gegensatz zum Wachstumshormon steht (gleichzeitige Injektion von Wachstumshormon hemmt die Wirkung des gonadotropen Wirkstoffes auf die Ovarien hypophysektomierter Tiere), kam uns der Gedanke, auch den Einfluß der Glandula pinealis auf das Wachstumshormon der Hypophyse zu untersuchen.

Wir bedienten uns bei diesen Untersuchungen des, von VAN DYKE und WALLEN LAWRENCE angegebenen und von SIMON und BINDER mit Erfolg angewandten und modifizierten Tests an ausgewachsenen weiblichen Ratten. Wir änderten den Test insofern ab, als wir die Tiere einzeln und nicht gruppenweise wogen. Den Tieren wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 2 g frischer Rinderhypophyse entsprechende Extraktmengen von Wachstumshormon (welches nach den Angaben COLLIPS von Dr. KERSCHBAUM im Laboratorium der Sanabo-Chinoin in Wien hergestellt worden war) und Extrakte aus je 1—3 menschlichen Epiphysen injiziert. Die Gewichtszunahme der nur mit Wachstumshormon behandelten Kontrolltiere betrug 6—20%. Durch drei bzw. zwei Epiphysen wurde die Wirkung von 2 g Rinderhypophyse in allen Versuchsreihen völlig aufgehoben, die Gewichtsschwankungen der (nüchtern gewogenen) mit beiden Extrakten behandelten Tiere unterschieden sich nicht von denen völlig unbehandelter Kontrollen.

Es scheint demnach *wahrscheinlich, daß die wachstumshemmende Wirkung der Glandula pinealis auf einer Hemmung des Wachstumshormons des Hirnanhanges beruht.*

Sehr interessant ist es in diesem Zusammenhange, daß CALVET den entgegengesetzten Versuch machte. Wenn er in seinen oben ausführlich erwähnten Versuchen gleichzeitig mit den Epiphysen gleiche Gewichtsmengen Hypophysenvorderlappenssubstanz implantierte, wurde die wachstumshemmende Zirbelwirkung gleichfalls aufgehoben.

Diese letzteren Versuche weisen wohl mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auf einen Antagonismus zwischen dem hypophysären Wachstumshormon EVANS und einem Wirkstoffe der Zirbeldrüse hin.

6. Zirbeldrüse und Sexualentwicklung.

A. Ergebnisse der Pinealektomie und der Zufuhr von Zirbelsubstanz.

Seit MARBURG auf den Zusammenhang zwischen Pubertas praecox und Zirbeldrüsentumoren hingewiesen hat, haben sich, zweifellos vielfach durch die interessanten klinischen Beobachtungen angeregt, eine große Reihe von Forschern

mit dem Einfluß der Epiphyse auf die Sexualentwicklung befaßt. Auch hier sind die Unterschiede in den Ergebnissen der einzelnen Untersucher sehr groß, wenn auch, wenigstens am Warmblütler, nicht so widersprechend wie in Bezug auf das Wachstum.

Die ersten Versuche mit der *Pinealektomie*, von EXNER und BOESE an jungen Kaninchen durchgeführt, hatten ein negatives Resultat gezeitigt. Dagegen gelangte zwei Jahre später FOÀ zu ungemein interessanten und bedeutungsvollen Resultaten. Es war sicher von Bedeutung, daß seine ersten Untersuchungen an Hähnen durchgeführt wurden (wenn er sie auch mit ähnlichem Erfolge an Ratten wiederholt hat), da bei diesen Tieren die Zirbeldrüse relativ gut entfernt werden kann und offenbar auch besonders wirksam ist. FOÀ fand an diesen Hähnen ein enormes Wachstum des Kammes, weit über das normale Maß hinaus und ein mächtiges Wachstum der Hoden (das Gewicht derselben war um 20—30% gesteigert). Merkwürdigerweise ließen sich an Hennen ähnliche Erfolge nicht erzielen.

SARTESCHI konnte an jungen Hunden und Kaninchen ein überstürztes Wachstum der Testikel feststellen.

An einer sehr großen Reihe von Meerschweinchen (48 überlebende pinealektomierte Tiere) erzielte HORRAX durch Pinealektomie ein beträchtlich gesteigertes Wachstum der Hoden und der Samenblasen.

IZAWAS Untersuchungen an Hühnern, die FOÀs Ergebnisse an männlichen Tieren völlig bestätigen, sind dadurch besonders interessant, daß sie auch bei einem weiblichen Tier zu Pubertas praecox führten (leider blieb nur ein weibliches Tier am Leben!).

CLEMENTE bestätigte gleichfalls FOÀs Ergebnisse an Hähnen und fand auch an Meerschweinchen beschleunigte Entwicklung zweier Feten in utero. An einem Kaninchen fand er ein ähnliches Resultat. DEMEL erzielte an Widdern gesteigertes Wachstum der Hoden und früheres Einsetzen der Libido, allerdings merkwürdige Störungen der sekundären Geschlechtscharaktere (Hörner).

In merkwürdigem und vereinzelt Gegenstand zum diesen Autoren fand CRISTEA Hemmung der Entwicklung von Hoden, Kamm und typischem Federkleid.

BADERTSCHER, der an pinealektomierten Hähnen zur Zeit der Pubertät keinen Unterschied gegenüber unbehandelten Kontrollen feststellen konnte, schloß daraus, daß die Pinealektomie ohne Einfluß sei, doch ist hier vielleicht die Anschauung von RENTON und RUSBRIDGE, die an Ratten gleichfalls 340 Tage nach der Operation zu negativen Ergebnissen kamen, berechtigter. Diese Autoren meinten mit Bezug auf die von IZAWA gefundenen Veränderungen, daß diese vorübergehend seien. Schließlich beobachtet man an erwachsenen Menschen (Ratten mit über 340 Tagen sind natürlich erwachsen) auch fast nie eine Beeinflussung der Sexualorgane durch Epiphysentumoren.

URECHIA und GRIGORIU beobachteten keinen Einfluß der Epiphysektomie auf das Hodenwachstum, wohl aber ein bedeutend gesteigertes Wachstum der Hypophyse, die ja für die Sexualentwicklung von so großer Bedeutung ist.

YOKOH fand an jungen Hähnen beschleunigtes Kamm- und Hodenwachstum, bei gleichzeitiger Kastration aber ein Sistieren des Kammwachstums. Dieses ist wohl ohne weiteres durch die Kastration zu erklären und wir müssen ja heute wohl annehmen, daß die hemmende Wirkung der Zirbel auf das Kammwachstum auf dem Wege über den Hoden zustande kommt.

Zu negativen Ergebnissen gelangten DANDY an Hunden, KOLMER und LÖWY, SISSON und FINEY, sowie in sehr exakten Versuchen ANDERSEN und WOLF, welche keinerlei Einfluß der Operation auf andere endokrine Organe fanden, an Ratten. DEL CASTILLO konnte keinen Einfluß der Pinealektomie auf die Eröffnung der Vagina von Ratten (ein freilich recht unsicherer Test) feststellen. HOFMANN sah bloß eine geringe Förderung des Samenblasenwachstums an männlichen Tieren.

Wir selbst fanden bei einigen Serien sehr jung (2.—3. Lebenstag) pinealektomierter Ratten, welche 4—8 Wochen nach der Operation getötet wurden, keinen Unterschied im Gewicht der Genitalorgane gegenüber unbehandelten Geschwistern des gleichen Wurfs. Mikroskopisch waren gelegentlich etwas größere Follikel (aber niemals Corpus rubrum- oder Corpus luteum-Bildung) sowie bei Männchen ein etwas höheres Epithel der Samenblasen festzustellen, doch müssen auch wir unsere Versuchsergebnisse als negativ bezeichnen.

An Froschlarven fand L. ADLER Beschleunigung der Metamorphose, während die Versuche von HOSSKINS und HOSSKINS keinen Einfluß, bei freilich unvollständiger Abtragung der Drüse, zeigen.

Den Ergebnissen ADLERS stehen die ADDAIRS und CHIDESTERS gegenüber, die durch Zusatz von Zirbelsubstanz zur Nährflüssigkeit gleichfalls eine Beschleunigung der Entwicklung (ähnlich wie bei Schilddrüsensubstanz) fanden.

Bei *Implantation von Zirbelgewebe* fanden sowohl KOZELKA, WEINBERG und seine Mitarbeiter, als auch in jüngster Zeit NORLIN und WELIN negative Resultate. Letztere Autoren implantierten Kalbszirbeln an junge Ratten und sahen keinerlei Einfluß auf den Beginn des Oestrus oder die sonstige Entwicklung.

Eigene Versuche ergaben bei täglicher *Injektion des Extraktes aus einer halben menschlichen Zirbeldrüse* an jungen Ratten (vom 10.—24. Lebenstag) eine beträchtliche Hemmung des Hodenwachstums, während kleinere Dosen keine Wirkung zeitigten. Am weiblichen Tier führte die gleiche Behandlung zu völlig negativen Ergebnissen.

Außer der Arbeit von ADDAIR und CHIDESTER, deren Wert für die Physiologie des Warmblütlers nicht allzu groß sein dürfte, wenn man den großen Unterschied zwischen dem Aufbau der Zirbel der Lurche und der homoiothermen Vertebraten bedenkt, kam nur einzig und allein CRISTEA zu einem Ergebnis, das für eine Förderung der Sexualentwicklung durch die Glandula pinealis sprechen würde. Alle anderen Untersuchungen ergaben, sofern sie ein positives Resultat zeitigten, stets eine Hemmung der sexuellen Entwicklung durch die Epiphyse. Die Exstirpation der Drüse bewirkte sowohl ein überstürztes Wachstum der primären als auch der sekundären Sexualcharaktere (Hahnenkamm, Samenblase). Jedenfalls ist aber anzunehmen, daß vor allem die Geschlechtsdrüsen selbst beeinflußt werden.

Wie sind aber die so zahlreichen negativen Ergebnisse der Pinealektomie zu erklären, welche so eindeutig positiven Resultaten wie denen FOÀs oder CLEMENTES gegenüberstehen? Es wird viel zu wenig darauf geachtet, an welcher Tierart die Untersuchungen durchgeführt worden sind.

An der Ratte hat z. B. nur IZAWA eindeutig positive Ergebnisse gesehen, während selbst FOÀ eine geringe und vorübergehende Förderung des Hodenwachstums beobachtete; eine große Zahl von Autoren aber kamen an diesem Tier zu negativen Resultaten. Umgekehrt sehen wir die eindeutig positiven

Ergebnisse am Hahn. Wäre nicht daran zu denken, daß eben die Zirbeldrüse des Hahnes eine viel intensivere endokrine Funktion besitzt als diejenige der Ratte? Unsere Untersuchungen über die Wertigkeit der Zirbeldrüsen verschiedener Tierarten könnten diese Vermutung stützen.

Was die Ergebnisse der Injektion von Extrakten, bzw. der Implantation betrifft, so ist zu bemerken, daß WEINBERG und seine Mitarbeiter Mäuse, NORLIN und WELIN Ratten als Versuchstiere und beide Forschergruppen die Zirbeldrüsen von Rindern bzw. Kälbern verwendet haben.

Wir haben gleichfalls an Ratten, allerdings in diesen Versuchen mit menschlicher Zirbeldrüse gearbeitet. Sowohl die menschliche Zirbeldrüse als auch die Rinderzirbeldrüse ist nach unseren Erfahrungen als reich an Wirkstoff zu bezeichnen. Aber die Menge, mit der wir ein Ergebnis erzielten, betrug $\frac{1}{2}$ Zirbeldrüse, das sind etwa 75 mg täglich, 14 Tage hindurch. Die größte von NORLIN und WELIN verwendete Menge war fünfmal 80 mg, während WEINBERG dreimal wöchentlich 30 mg injizierte. Man muß eben sehr große Mengen verwenden, um positive Resultate zu erzielen. Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen CALVETS, der jeden zweiten Tag $\frac{1}{2}$ Pferdezirbeldrüse (also etwa 220 mg) implantierte und damit bei jungen Ratten und Meerschweinchen eine außerordentlich überzeugende, auch histologisch verifizierte Hemmung der Hodenentwicklung, gegenüber unbehandelten oder auch mit Pferdehirn implantierten Kontrolltieren, feststellen konnte. Zur Genitalsphäre gehört schließlich auch noch die galaktogene Wirkung, welche der Zirbeldrüse von MACKENZIE, von OTT und SCOTT (an laktierenden Ziegen) sowie von HOFSTÄTTER zugeschrieben wird.

Der Zusammenhang des Hypophysenvorderlappens sowohl mit der Sexualentwicklung als auch mit dem Wachstum steht heute außer Frage. Wenn wir nun einen Blick auf die Beeinflussung der Hypophyse durch die Zirbeldrüse werfen, so sehen wir wieder widersprechende Ergebnisse. URECHIA und GRIGORIU und IZAWA fanden nach Pinealektomie bedeutende Vergrößerung der Hypophyse und Zunahme der eosinophilen Zellen. Das gleiche Ergebnis erzielte YOKOH und auch MAEDA stellte eine Vermehrung der acidophilen, YOKOH zugleich auch eine Abnahme der basophilen, Zellen des Vorderlappens fest.

HOHLWEG und DOHRN fanden sonderbarerweise im Gegensatz zu diesen Autoren eine Vermehrung der eosinophilen Zellen nach Zufuhr von Epiphysensubstanz.

B. Beeinflussung der Zirbeldrüse durch Hypophyse und Genitale.

Daß die Zirbeldrüse ihrerseits auch wieder von der Hypophyse und von den Gonaden abhängig ist, geht schon aus den Untersuchungen von BIACH und HULLES, welche 7—8 Monate nach der Kastration von jungen Katzen, männlichen und weiblichen Geschlechts, eine Atrophie des parenchymatösen Anteils der Epiphyse feststellen konnten, hervor. Auch soll die Epiphyse des Ochsen kleiner sein als die des Stiers.

Diese Ergebnisse wurden von ASCHNER bestätigt, das Ergebnis von BIACH und HULLES auch an Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen. Auch einen Einfluß der Gravidität auf die Glandula pinealis stellte gleichfalls ASCHNER fest.

Im Gegensatz zu diesen Autoren beschrieben PELLEGRINI sowie RUGGERI eher eine Hypertrophie der Zirbeldrüse nach Kastration, POLVANO fand keinen Einfluß dieses Eingriffes auf die Glandula pinealis. In neuen Untersuchungen

sah CALVET bei Kastraten eine Vermehrung des Pigments und eine Verkleinerung der Zellkerne in der Epiphyse des Wallachs gegenüber der des Hengstes. Er schließt sich daher der von BLACH und HULLES sowie der von ASCHNER vertretenen Anschauung an.

ASCHNER fand keine Beeinflussung der Zirbel durch Hypophysektomie.

Dagegen fand DESOGUS an Vögeln, welche ein Hirntrauma erlitten hatten, eine Atrophie der Zirbeldrüse und des Genitales, verbunden mit einer Hypertrophie der Hypophyse. Diese Feststellung ließe sich wohl unschwer als Kastrationshypophyse deuten und die Atrophie der Zirbel entspräche dann gleichfalls einer Kastrationsatrophie, fraglich bleibt nur der Zusammenhang zwischen Hirntrauma und Atrophie der Geschlechtsorgane.

Bei brütenden Vögeln wurde gleichfalls von DESOGUS eine Hypertrophie der Hypophyse verbunden mit Atrophie der Ovarien und der Zirbel gefunden.

Da wir es ja bei der Kastration auch mit einer Überfunktion der Hypophyse zu tun haben [daß die Hypertrophie bei Aufhören der Sexualfunktion mit einer Überfunktion verbunden ist, geht aus den Prolanbefunden im Harn von Kastraten (ZONDEK) und von klimakterischen Frauen (OESTERREICHER) hervor], müssen wir wohl aus all diesen Resultaten auf einen hemmenden Einfluß der Hypophyse auf die Zirbeldrüse schließen.

In funktioneller Hinsicht werden diese Ergebnisse auch durch den Befund CALVETS, daß die wachstumshemmende und die entwicklungshemmende Wirkung der Zirbeldrüse durch größere Mengen von Hypophysenvorderlappensubstanz aufgehoben werden können, erhärtet.

C. Zirbeldrüse und Sexualhormone.

Nach den großen Fortschritten, welche die Chemie und Physiologie der Sexualhormone gemacht hat, schien es naheliegend, den Einfluß der Zirbel auf die durch dieselben hervorgerufenen, wohlbekannteren Wirkungen zu untersuchen.

BURGER und gleichzeitig und unabhängig von ihm SILBERSTEIN und ENGEL gingen daran, gleichzeitig Follikelhormon und Zirbeldrüsenextrakte zu injizieren bzw. Zirbeldrüsen zu implantieren.

BURGER injizierte kastrierten weiblichen Mäusen zwei Tage hindurch wässrige oder ölige Epiphysenextrakte und dann nach einem Ruhetag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je vier Mäuseeinheiten Hogival (Follikelhormon). Bei der Mehrzahl der Tiere wurde hierdurch das Auftreten des Schollenstadiums verhindert.

Außerdem konnte BURGER die höchst interessante Feststellung machen, daß bei normalen weiblichen Mäusen, deren oestrischer Zyklus vorher studiert worden war und einen regelmäßigen Ablauf gezeigt hatte, der Brunstzyklus seinen Typus änderte und unregelmäßig wurde, wenn er wässrige Epiphysenextrakte injizierte.

In sehr neuen Untersuchungen konnten FLEISCHMANN und GOLDHAMMER die Ergebnisse BURGERS an kastrierten Tieren nicht bestätigen. Freilich haben diese Autoren ihre Versuche nicht in der gleichen Weise wie BURGER, sondern durch Implantation von Zirbeln infantiler Ratten durchgeführt. Dagegen fanden auch sie, daß der oestrische Zyklus von normalen, ausgewachsenen Mäuseweibchen durch Implantation von Rattenzirbeldrüsen gestört wird. Bei manchen Tieren konnte der Ablauf der Geschlechtsfunktion 4—6 Wochen hindurch gehemmt werden.

NORLIN und WELIN wenden gegen diese Versuche ein, daß diese Hemmung des Zyklus auch durch allerhand andere Organe (Nebenniere, Hypophysis posterior, Mamma) erzielt werden kann.

Doch sprechen Ergebnisse CALVETS, der an Hündinnen die Brunst durch Injektion von Epiglandol unterbrechen konnte, sehr für eine spezifische Hemmung des Zyklus durch die Glandula pinealis.

FLEISCHMANN und GOLDHAMMER fanden an ihren Tieren „keine Schädigung des Ovars“, aber doch eine Verkleinerung der Follikel. Nach unseren Erfahrungen möchten wir jedenfalls trotzdem eine Beeinflussung des Sexualzyklus auf dem Wege über die Hypophyse annehmen.

Gleichzeitig mit BURGER machten SILBERSTEIN und ENGEL ganz ähnliche Versuche. Wir implantierten kastrierten weiblichen Mäusen Rinderzirbeln und injizierten denselben gleichzeitig Follikelhormon (3 M.E. Zur Kontrolle wurde anderen Tieren nur Epiphysensubstanz implantiert bzw. Menformon injiziert. Nach 96 Stunden zeigten sämtliche Tiere Schollenstadium. Eine genauere Auswertung von Stierepiphysen (in diesen ersten Versuchen wurden nur Zirbeln männlicher Tiere verwendet) ergab, daß auch mit $\frac{1}{16}$ Rinderzirbel noch Schollenstadium erzeugt werden kann. Der Verlauf dieses „Oestrus“ unterscheidet sich aber insofern wesentlich von demjenigen, welchen wir durch Follikelhormon erzeugen können, als er besonders bei kleineren Dosen viel später (oft erst nach 7 Tagen) in Erscheinung trat, dafür aber außerordentlich lange (bis zu 3 Wochen) anhielt, wobei man aber nicht vergessen darf, daß es sich um Implantation handelte. Aceton-Äther- und Alkoholextrakte erwiesen sich als völlig wirkungslos, die Rückstände der mit Äther, Alkohol und Aceton extrahierten Drüsen zeigten fast unverminderte Wirksamkeit. Auch angesäuertes oder leicht alkalischer Alkohol vermochte nicht, die „oestrogene Substanz“ zu extrahieren. Ebenso wenig zeigten die mit Lipoidlösungsmitteln gewonnenen Auszüge einen hemmenden Einfluß auf die Follikelhormonwirkung. Saure wässrige Extrakte erwiesen sich gleichfalls als völlig unwirksam, während alkalische Auszüge eine geringe „oestrogene“ Wirkung zeigten. Schließlich stellten wir alkalische Extrakte aus mit Aceton getrockneten und pulverisierten Drüsen her und diese vermochten stets das Schollenstadium zu erzeugen.

Unsere Ergebnisse sind also denen BURGERS völlig entgegengesetzt, wobei wir aber betonen müssen, daß wir nie mit öligen Extrakten gearbeitet haben.

Die Kalbsepiphyse enthält etwas weniger schollenerzeugende Substanz als die Zirbel des ausgewachsenen Stieres.

In weiteren Untersuchungen konnten wir die schollenerzeugende Substanz auch in menschlichen Epiphysen nachweisen, wobei sich nach Alter und Geschlecht kein wesentlicher Unterschied feststellen ließ. Zu gleicher Zeit wurde die, die Vaginalveränderung erzeugende Substanz auch von SAPHIR gefunden, der menschliche Zirbeln kastrierten weiblichen Mäusen intramuskulär implantierte.

Die sog. „oestrogene Substanz“ ist jedenfalls vom Follikelhormon, welches zumindest beim Menschen und beim Rind nur in lipoidlöslicher Form vorhanden ist, chemisch wesentlich verschieden.

Auch biologisch zeigte sich insofern ein großer Unterschied, als wir an jungen Meerschweinchen durch Zirbelimplantation keinerlei Vergrößerung des Uterus erzielen konnten.

Da also die chemische und biologische Verschiedenheit vom Ovarialhormon feststand, dachten wir daran, daß es sich nur um eine pathologische Erscheinung, etwa in der Art der von HOHLWEG und DOHRN bei der A-Avitaminose und von CLAUBERG auch unter sonstigen ungünstigen Ernährungsbedingungen an Ratten gefundenen Kolpokeratose, handelt.

Wir injizierten daher kastrierten weiblichen Mäusen große Dosen von Rinderzirbelextrakt (entsprechend 0,03—0,3 g frischer Epiphyse) und untersuchten histologische Präparate der Vagina. Stets war die Vagina in allen Schichten gut aufgebaut und unterschied sich nur durch die stärkere Hornschicht von denjenigen mit hohen Follikelhormondosen behandelte Tiere.

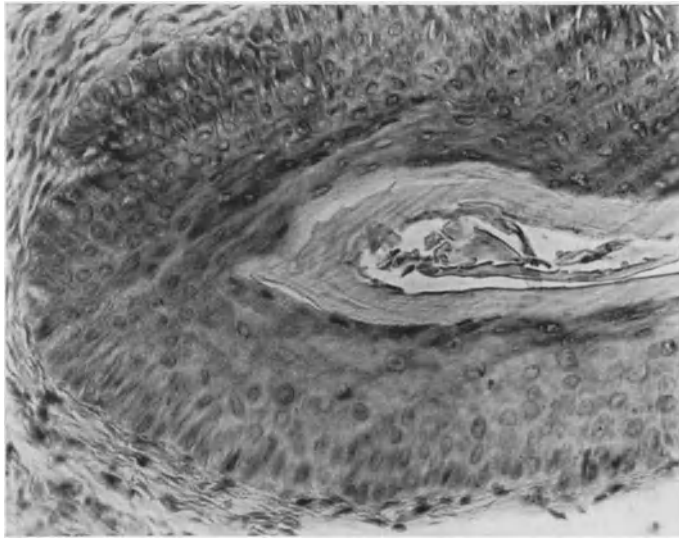


Abb. 3. Vagina einer mit 0,3 Epiphysan behandelten kastrierten Maus.

Abb. 3 gibt Schnitte von der Scheide einer mit 0,3 g Epiphyse behandelten Maus wieder, Abb. 4 zur Kontrolle die Scheide eines mit 50 M.E. Follikelhormon (Glandubolin-Richter) behandelten Tieres.

Die sog. oestrogene Substanz ruft also keinen wirklichen Sexualzyklus hervor (CLAUBERG konnte bei der Maus einen vom Ovarialzyklus unabhängigen Scheidenzyklus beobachten), wohl aber eine für denselben charakteristische Scheidenveränderung, welche vor allem durch ihre starke Verhornung gekennzeichnet ist. Auf diesen Punkt müssen wir bei Besprechung der Verhornungsvorgänge noch zurückkommen. Unserer Meinung nach kann das Ergebnis der bisherigen Untersuchungen nicht im Sinne einer Beeinflussung des Follikelhormons durch die Glandula pinealis gedeutet werden.

Auch an männlichen Tieren wurden Versuche über die Beeinflussung des Sexualhormons durchgeführt. Sie erscheinen insofern vielleicht noch wichtiger als diejenigen am weiblichen Tier, als ja bekanntlich die pinealogene Pubertas praecox in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle an männlichen Individuen zur Beobachtung kommt.

An einer Reihe von kastrierten männlichen Mäusen sowie Ratten wurde gleichzeitig männliches Hormon (Telipex) und alkalische Extrakte aus menschen-

lichen Epiphysen injiziert. Wir konnten bei der Mehrzahl der Tiere keine Beeinflussung der Maskulinwirkung durch den Epiphysenextrakt feststellen, bei einigen Tieren war allerdings das Samenblasenwachstum, gegenüber nur mit Telipex behandelten Versuchstieren, etwas gehemmt.

Eine in Gemeinschaft mit Dr. KERSCHBAUM in Wien ausgeführte Versuchsreihe am Hahnenkammtest ergab bei Injektion von 4mal $\frac{1}{2}$ Hahnenkamm-einheit Telipex und viermaliger Injektion des Extraktes aus einer menschlichen Epiphyse bei fünf Hähnen eine durchschnittliche Kammvergrößerung von 35,2%, während die durchschnittliche Größenzunahme des Kammes bei fünf nur mit Telipex behandelten Kontrollkapaunen 36,8% betrug — es zeigte sich also in diesen Versuchen keine Hemmungswirkung der Zirbeldrüse auf die Tätigkeit des männlichen Geschlechtshormons. Eine Beeinflussung von Samenblasen und Prostata kastrierter Mäuse und Ratten sowie des Hahnenkammes durch Epiphysenextrakte allein im Sinne der Wirkung des männlichen Keimdrüsenhormons konnte gleichfalls niemals festgestellt werden.

Wenn wir unsere völlig negativen Ergebnisse am Kamm des kastrierten Hahns mit dem ungeheuren Einfluß der Pinealektomie auf den Kamm des normalen männlichen Tieres in FOÅs Versuchen vergleichen, dann müssen wir wohl unbedingt annehmen, daß die Zirbeldrüse ihre Wirkung auf den Hahnenkamm auf dem Wege über den Hoden ausübt. Das heißt, daß *nicht die Tätigkeit, sondern vielmehr die Erzeugung des männlichen Sexualhormons beeinflusst* wird. In diesem Sinne sprechen ja auch die schon erwähnten Versuche YOKOHS, der selbstverständlich keine Förderung des Kammwachstums am pinealektomierten und kastrierten Hahn fand, wohl aber am nicht kastrierten Hahn, sowie die von FOÅ stets gleichzeitig mit der Zunahme des Kammes beobachtete Entwicklungsbeschleunigung des Hodens.



Abb. 4. Vagina einer mit 50 M.E. Follikelhormon behandelten kastrierten Maus.

D. Zirbeldrüse und gonadotropes Hormon.

Die Tatsache, daß wir in der Klinik eine Beeinflussung der Geschlechtsfunktionen nahezu nur an in oder vor der Entwicklung befindlichen Individuen

und fast niemals an erwachsenen Individuen sehen, sowie die experimentellen Ergebnisse, welche in vielen Fällen eine Beeinflussung der Sexualentwicklung, jedoch keine so bedeutende Wirkung auf die Sexualfunktion des erwachsenen Tieres gezeigt hatten, sowie schließlich die im wesentlichen negativen Ergebnisse der Forschungen nach einer Hemmung der Sexualhormonfunktion der Glandula pinealis legten die *Vermutung* nahe, daß die Wirkstoffe nicht die Erzeugnisse der Geschlechtsdrüsen, sondern das diesen übergeordnete Hormon des Hirnanhangs beeinflussen. Wir sehen nicht nur keine Beeinflussung der Geschlechtshormone, sondern auch, wie oben auseinandergesetzt wurde, keine direkte Beeinflussung der sekundären Geschlechtsmerkmale — sondern wir finden dieselbe immer nur in Verbindung mit Veränderungen an den Hoden oder Eierstöcken — oder zumindest doch nur bei nichtkastrierten Tieren. Dieses Gebundensein der Wirkung an das Vorhandensein der Keimdrüsen erinnert sehr an das gonadotrope Hypophysenvorderlappenhormon, dessen Wirkung ja auch an das Vorhandensein der Keimdrüsen gebunden ist. Als wesentliches Moment kam hierzu noch die Beeinflussung der Hypophyse durch die Zirbeldrüse, wobei allerdings zu bemerken ist, daß von den meisten Untersuchern Veränderungen an den eosinophilen Zellen festgestellt worden sind, welche vermutlich mit der Produktion des Wachstumshormons in Verbindung stehen, während das gonadotrope Hormon nach der Annahme von BERLINGER, CUSHING, EVANS und ZONDEK von den basophilen Zellen erzeugt wird.

Wir führten unsere Versuche durch gleichzeitige Injektion von gonadotropem Hormon (Präpitan, Glanduantin) aus Schwangerenharn und Zirbelextrakten durch, welche, in der gleichen Weise wie die von uns im Vaginaltest wirksam gefundenen, aus menschlichen Drüsen hergestellt worden waren.

Infantile Mäuse wurden innerhalb von 48 Stunden sechsmal mit den entsprechenden Prolan- bzw. Zirbelmengen gespritzt und die Eierstöcke nach 100 Stunden histologisch untersucht. Es zeigte sich, daß vor allem die Luteinisierung und die Blutungen in die Follikel vollkommen verhindert werden können. $\frac{1}{2}$ Zirbeldrüse hemmte meist auch die follikelreifende Wirkung von 20 Ratteneinheiten Präpitan. Nur mit 20 R.E. Präpitan behandelte Kontrolltiere zeigten stets Follikelreifung, Luteinisierung und Hämatome. Größere Mengen von Zirbelextrakt vermochten die gonadotrope Wirkung völlig aufzuheben.

In der gleichen Weise wie an drei Serien von je 10 Mäusen wirkte der Zirbeldrüsenextrakt auch an infantilen Ratten, wobei trotz der geringeren Neigung zur Bildung von Blutpunkten die Ratte schon wegen ihrer größeren Widerstandsfähigkeit sowie wegen der größeren Prolanempfindlichkeit (die zur Folge hat, daß man mit geringeren Mengen beider Substanzen sein Auslangen findet) das angenehmere Versuchstier darstellt.

FLEISCHMANN und GOLDHAMMER haben unabhängig von uns und fast gleichzeitig ähnliche Versuche angestellt, indem sie infantilen Nagern Rattenzirbeln implantierten und gleichzeitig Prolan injizierten. Soweit mir aus persönlicher Mitteilung von Herrn Dozenten FLEISCHMANN bekannt ist, wurden 2—4 Rattenepiphyphen implantiert, das sind höchstens 8 mg Zirbelsubstanz — während wir eine vollkommen sichere Hemmung erst bei $\frac{1}{2}$ Menschenzirbel, also ungefähr 75 mg, erhalten hatten. Des weiteren soll man mit ziemlich hohen Prolandosen arbeiten, um mit einer sicheren Luteinisierung rechnen zu können, da die Hemmung der Follikelreifung, wie wir noch sehen werden, viel weniger beständig ist.

Schon in den Versuchen mit Prof. SILBERSTEIN hatten wir zeigen können, daß intravenöse Injektion von einer Drüse entsprechenden Zirbelextraktmengen weder an ausgewachsenen noch an juvenilen (1200 g) Kaninchen eine gonadotrope Wirkung ausübt. Wenn diesen Tieren 8 Tage später 100 R.E. Prolan injiziert wurden, dann zeigten sie nach 48 Stunden große Hämatome an den Ovarien. Nach einer Woche war also auch keine antigonadotrope Wirkung mehr vorhanden.

Es wurden auch Versuche mit gleichzeitiger Injektion von gonadotropem Hormon und von Zirbelextrakten an Kaninchen durchgeführt, wobei wir uns der SCHNEIDERSCHEN Modifikation der FRIEDMAN-Reaktion bedienten, da wir es vorzogen, auch hier an infantilen Tieren zu arbeiten.

Kaninchen von 1000—1400 g Gewicht wurden mit je 100 R.E. Präpitan und gleichzeitig verschiedenen Dosen von Zirbelextrakt intravenös injiziert und 48 Stunden später wurden die Tiere laparotomiert. Der Extrakt aus drei menschlichen Zirbeldrüsen hob die Wirkung des gonadotropen Hormons vollkommen auf, ein mit einer zwei Epiphysen entsprechenden Extraktmenge behandeltes Tier zeigte bereits einen kleinen Blutpunkt, Geringere Dosen vermochten die gonadotrope Wirkung nicht wesentlich zu hemmen.

Eine weitere Reihe von jungen Kaninchen wurde mit je 50 R.E. Vorderlappenhormon und 2—5 Epiphysen behandelt. Keines der Tiere zeigte nach 48 Stunden Blutpunkte an den Ovarien. 8 Tage später wurde den Tieren nochmals 50 R.E. Präpitan allein injiziert — 48 Stunden nachher zeigten alle große Hämorrhagien an den Eierstöcken. Die gonadotrope Wirkung erschien also nach einer Woche (in Übereinstimmung mit den früheren Ergebnissen) nicht mehr gehemmt, der antigonadotrope Wirkstoff war also entweder zerstört oder ausgeschieden worden. Eine Summation des gonadotropen Hormons der beiden Injektionen kommt nicht in Frage, da nach BACHMAN, COLLIP und SELYE auch große Mengen gonadotropen Hormons 4 Tage nach der letzten Injektion aus dem Blute verschwunden sind.

Aus diesen Versuchsergebnissen geht wohl die *antigonadotrope Wirkung der Glandula pinealis* zweifellos hervor.

Bei der großen klinischen Bedeutung der pinealogenen Pubertas praecox gerade beim *männlichen* Geschlecht lag es nahe, die Versuche auch an männlichen Tieren zu wiederholen. Freilich sind hier die Schwierigkeiten größer. Die Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf das männliche Genitale wurde zuerst von SMITH, die von Extrakten zuerst von STEINACH und KUHN studiert. Diese Autoren fanden starke Beschleunigung der Hodenentwicklung ebenso wie der Nebenorgane, auch ARON stellte eine besondere Entwicklung der Zwischenzellen fest, BORST und GOSTIMIROVIC schlugen sogar die männliche Maus als ideales Testtier zum Prolannachweis vor, doch fanden andere Autoren (H. O. NEUMANN, E. J. KRAUS, FELS) vor allem nur eine Wirkung auf die Nebenorgane, so daß BOETERS sogar meint, die gonadotrope Wirkung sei auf das Ovar beschränkt und FELLNER sogar eher eine Degeneration als eine Reifung des Hodens beschrieben hat.

Jedenfalls steht nach unseren Erfahrungen eines fest: Um eine nennenswerte Wirkung auf das männliche Genitale zu erzielen, sind weit größere Dosen gonadotropen Hormons nötig als beim weiblichen Tier. Um diese aber zu hemmen, sind dann wieder sehr große Mengen von Epiphysenextrakt nötig, deren Injektion vom Versuchstier nicht immer vertragen wird.

Wir injizierten jungen Ratten 30—200 R.E. Präpitan und bis zu 10 Zirbeln (den Tieren mit 200 R.E. Präpitan) auf mehrere Portionen verteilt. Mit diesen Prolandosen konnten wir bei nur mit gonadotropem Hormon behandelten Kontrolltieren an den Hoden keine wesentlichen Veränderungen, wohl aber eine starke Vergrößerung der Samenblase und der Prostata, sowie auch histologisch ein Höherwerden des Samenblasenepithels und reichlichere Granula feststellen. Alle diese Erscheinungen wurden durch entsprechend große Zirbel-extraktmengen vollkommen aufgehoben. Das Resultat entspricht also durchaus dem am weiblichen Tier, wenn sich auch die Auswertung nicht in gleichschöner Weise durchführen läßt.

Wenn pinealektomierte und normale infantile männliche Ratten gleichzeitig durch 5 Wochen mit täglich 10 R.E. gonadotropen Hormons behandelt wurden, zeigte sich an den Genitalien kein Unterschied zwischen den pinealektomierten und den gesunden Tieren, alle wiesen die gleiche enorme Vergrößerung der Samenblasen, der Prostata und auch gesteigertes Hodenwachstum auf.

Ebenso war an ausgewachsenen Tieren nach langdauernder Behandlung mit großen Prolandosen kein Unterschied zwischen pinealektomiertem und normalem Männchen festzustellen, alle Tiere zeigten Hypertrophie der Prostata und der Vesiculärdrüsen. Es ist anzunehmen, daß die wenig wirksame Zirbeldrüse der Ratte einer Überschwemmung mit großen Dosen gonadotropen Hormons gegenüber keinen Einfluß auszuüben vermag.

Diese Versuche scheinen wohl imstande, einen großen Teil der Rätsel der Zirbelfunktion zu lösen, doch ist der Wirkungsmechanismus noch nicht völlig aufgeklärt. Wird durch die Zirbel die Keimdrüse direkt gehemmt und unfähig gemacht, auf den Hypophysenreiz zu reagieren (dies erscheint nach unseren Prolaninjektionsversuchen am pinealektomierten Tier nicht sehr wahrscheinlich) oder wird das gonadotrope Hormon inaktiviert? Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß die Hypophyse des Versuchstieres gehemmt wird, da ja nach den Untersuchungen von COLLIP, SELYE und THOMSON sowie von EVANS, SIMPSON und AUSTIN zur Wirkung des Harnprolans ein Ergänzungsstoff des Hirnanhangs notwendig ist. Am hypophysektomierten Tier ist das Hormon aus Schwangerenharn unwirksam. Wenn die Hemmung an der Hypophyse des Versuchstieres angreifen würde (was nach den histologischen Befunden an den Hypophysen pinealektomierter Tiere ja nicht ausgeschlossen erschiene), dürfte die Wirkung des der Hypophyse selbst entstammenden Hormons nicht gehemmt werden.

Nach Untersuchungen von EVANS und seinen Mitarbeitern, sowie von CHR. HAMBURGER, findet sich im Serum gravider Stuten zwischen dem 50. und 65. Schwangerschaftstage ein Wirkstoff, welcher in allen seinen Eigenschaften vollkommen dem in der Drüse selbst enthaltenen Hormon entsprechen soll. Mit diesem Hormon, welches uns von der Fabrik Sanabochinoin, sowie später in Form des hochwirksamen Präparats „Luteoantin“ von Richter, zur Verfügung gestellt worden war, wiederholten wir die Versuche an infantilen Ratten in mehreren großen Versuchsreihen, wobei sich immer vollkommen das gleiche Resultat, wie bei den Versuchen mit gonadotropem Hormon aus Schwangerenharn ergab. Die Wirkung des Hormons wurde durch von uns hergestellte Rohextrakte, ebenso wie durch Epiphysan aufgehoben.

Auch beim infantilen Kaninchen vermögen zwei Ampullen Epiphysan (entsprechend 1,0 g frischer Zirbeldrüse), wie gemeinsame Versuche mit W. BUÑO

ergeben haben, die Wirkung von 100 R.E. Luteoantin vollkommen aufzuheben; in den Ovarien war auch keine Spur von Follikelblutung festzustellen, während die Kontrolltiere mächtige Follikelblutungen zeigten. Aus dieser Beeinflussung des Drüsenhormons, das keines „Ergänzungstoffes“ bedarf, kann man den Schluß ziehen, daß es nicht die Hypophyse ist, welche durch Zirbelextrakt gehemmt wird, sondern entweder die Keimdrüse oder, was das Wahrscheinlichste ist, das gonadotrope Hormon selbst.

In jüngster Zeit hat VIÑALS zwei Arbeiten veröffentlicht, in denen er berichtet, daß er die Wirkung von Schwangerenharn am infantilen Kaninchen durch Zirbelextrakte nicht sicher beeinflussen konnte, was leicht zu erklären ist, da er zu kleine Zirbelmengen verwendet hat (95—120 mg). Mit 120 mg (dem Gewicht nach zwei menschlichen Epiphysen entsprechend, wobei aber zu bemerken ist, daß er die pro Gewichtseinheit minder wirksame Rinderzirbel verwendet hat) konnten auch wir noch keine Verhinderung der Follikelblutung erzielen. Des weiteren scheint es ein Fehler, die Versuche mit Schwangerenharn anzustellen, ohne denselben genau ausgewertet zu haben, da dadurch jede quantitative Bestimmung unmöglich wird.

Der gleiche Autor berichtet aber auch, daß er durch gleichzeitige Injektion von Schwangerenharn und Epiphysensubstanz an erwachsenen Kaninchen bedeutend größere Follikelblutungen erhalten habe, als durch alleinige Injektion der gleichen Menge von Gravidenurin.

Da wir bisher keine Untersuchungen an ausgewachsenen Tieren angestellt hatten und uns diese unseren Erfahrungen am infantilen Tier gerade entgegengesetzte Angabe sehr bedeutsam erschien, führten wir in Gemeinschaft mit BUÑO ähnliche Untersuchungen an monatelang isoliert gehaltenen weiblichen Kaninchen (von 2000—2500 g Gewicht) durch. Wir führten diese Untersuchungen aber, da uns eine genaue Dosierung wichtig schien und uns ferner der Antagonismus oder Synergismus, gegenüber der Hypophyse, von größtem Interesse schien, mit „Luteoantin“ (aus Pferdeserum) durch.

Während 50 R.E. Luteoantin allein bei intravenöser Injektion nach 48 Stunden am erwachsenen Kaninchen mächtige Hämorrhagien erzeugten, waren die Ovarien mit 50 R.E. Luteoantin und 1,0 g Epiphysan gespritzter Tiere nach der gleichen Zeit vollkommen unverändert.

Wurden 100 R.E. Luteoantin injiziert, dann zeigten die Ovarien schon 48 Stunden nach der intravenösen Applikation stets mehrere mächtige Corpora lutea, während die Ovarien mit der gleichen Dosis und 2,0 Epiphyse behandelte Tiere keine Spur von Hämorrhagien oder gar junge Corpora lutea zeigten. Wohl aber ließ auch das mit Epiphyse behandelte Tier eine diffuse Luteinisierung des Ovars erkennen.

Da wir unsere Versuche nicht mit Schwangerenharn durchgeführt haben und daher die Ergebnisse VIÑALS nicht bestreiten wollen, könnten wir es nur für möglich halten, daß der von VIÑALS verwendete Harn die Wirkung des Zirbelhormons zerstörte.

Es kann aber kein Zweifel darüber herrschen, daß die *Zirbeldrüse die Wirkung des gonadotropen Hormons auch am ausgewachsenen Tier hemmt*. Von einer „Verstärkung der Wirkung der gonadotropen Aktion“, wie sie VIÑALS behauptet, kann keinesfalls die Rede sein.

7. Zirbeldrüse und Schilddrüse, Nebenniere und Thymus.

Die schon erwähnten Ergebnisse einiger Untersucher an Froschlarven erinnern stark an Wirkungen der Schilddrüse, doch lassen sie keine klare Deutung zu.

TRAUTMANN fand nach Thyreoidektomie bei Ziegen jeden Alters eine Atrophie (Gewichtsabnahme und im mikroskopischen Bild Schwund des Parenchyms) der Zirbeldrüse.

DEMEL stellte an seinen pinealektomierten Widdern keine Veränderungen der Glandula thyroidea fest.

BERBLINGER beobachtete eine nahezu embryonal unterentwickelte Zirbeldrüse bei einem Kinde mit Aplasie der Schilddrüse.

Da uns in Analogie zu anderen Hypophysenvorderlappenwirkstoffen eine Wirkung der Zirbeldrüse auf das thyreotrope Hormon nicht ausgeschlossen erschien, stellten wir einige Versuche über diese Frage an. Wir dachten vor allem an eine antithyreotrope Wirkung im Sinne des antithyreotropen Hormons von COLLIP und ANDERSON. Meerschweinchen von 150 g Gewicht wurden mit thyreotropem Hormon (Schering-Kahlbaum, Prof. SCHOELLER) injiziert und ein Teil derselben erhielt gleichzeitig Epiphysaninjektionen. In einem Teil der Fälle wurde das Entstehen der Hyperthyreose gehemmt, bei einem Teil der Tiere wurde aber keine Hemmung erzielt, so daß diese Frage wohl noch offen steht.

Einen Einfluß der Exstirpation der Nebennieren auf die Zirbeldrüse konnte LEHMANN nicht feststellen, ebenso wenig fanden DEMEL, sowie ANDERSEN und WOLF, einen Einfluß der Pinealektomie auf die Glandula suprarenalis. BERBLINGER fand keine Veränderung der Nebenniere beim Morbus Addison. Zu diesen durchaus negativen Befunden steht ein Erfolg, den URECHIA bei einem Addisonfall mit Epiglandol mitgeteilt hat, in einem gewissen Gegensatz.

Nach Exstirpation der Thymus fand LINDENBERG eine merkliche Atrophie der Zirbel. Nach Pinealektomie beobachtete YOKOH eine auffallend lange Thymuspersistenz, während ANDERSEN und WOLF keine Beeinflussung des Thymus durch Zirbelexstirpation sahen. Wir konnten bei einigen pinealektomierten Tieren auffallend kleine Thymusdrüsen feststellen, ohne aber eine histologische Änderung an der Drüse zu finden.

Wir müssen also sagen, daß die *Beziehung der Zirbeldrüse zur Glandula thyroidea vorläufig nicht feststeht*. Thymus und Nebennieren scheinen wenig Relationen zur Epiphyse zu haben, trotzdem doch die Thymus wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Entwicklung spielt und die Bedeutung der Nebennieren für die Sexualfunktion eine sehr große ist, ja dieselbe nach den neuen Ergebnissen von WINTER, REISS und BALINT auch einen besonderen Einfluß auf die Luteinisierung auszuüben scheint.

8. Zirbeldrüse und Stoffwechsel.

Einflüsse der Zirbel auf Stoffwechsel und Grundumsatz im allgemeinen sind bisher nicht studiert worden.

Vom Mineralstoffwechsel hat sich DE CANDIA eingehend mit der Beeinflussung des Blutcalciums durch Zirbelextrakte befaßt. Während perorale Zufuhr oder subcutane Injektion bei Menschen unsichere Ergebnisse zeitigte, war bei Menschen nach intravenöser Injektion von 0,5 g Zirbeldrüse entsprechenden Extrakt-

mengen stets nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde ein beträchtlicher Anstieg des Blutkalkes zu beobachten.

Bei 24 Stunden hungernden Hunden erzielte DE CANDIA durch intravenöse Injektion von 0,20 g entsprechenden Extraktmengen ganz enorme Blutkalkvermehrung.

Wir können diese Ergebnisse CANDIAS bestätigen. Bei Kaninchen fanden wir nach Einspritzung recht großer Zirbeldosen (bis zu 0,6 g) entsprechende Extraktmengen) einen leichten Anstieg des Calciums im Blute, der die merkwürdige Eigenschaft hat, sehr lange anzuhalten (auch nach 24 Stunden noch etwas höhere Werte als vor der Injektion). Ob diese Wirkung eine direkte ist, oder auf dem Wege über die Beischilddrüse zustande kommt, kann nicht entschieden werden, da die Beziehungen zwischen Epiphyse und Epithelkörperchen bisher überhaupt nicht untersucht worden sind.

DRESEL fand keinen Einfluß der Zirbeldrüse auf den Blutzucker.

Von größerer Bedeutung könnte der Einfluß der Epiphyse auf den Fettstoffwechsel sein. Eine Reihe von Autoren haben bei Zirbeldrüsengeschwülsten zugleich Fettsucht gefunden. Aus der älteren Literatur führt BERBLINGER neun solcher Fälle an (KUY, KÖNIG, LUCE, LÖWENTHAL, LÖHLEIN, ROHRSCACH, APERT und PORAK), zu denen auch noch der dortselbst nicht erwähnte Fall einer Dystrophia adiposogenitalis, der von DERMAN und KOPELOWITSCH beobachtet worden ist, zu zählen wäre.

MARBURG suchte diese Adipositas als eine gesteigerte Tätigkeit der Zirbeldrüse zu deuten, während BERBLINGER auf die Möglichkeit einer Adipositas bei sonstigen Hirntumoren und bei intrakranieller Drucksteigerung, die möglicherweise mit den Zwischenhirnzentren in Zusammenhang steht, hinweist.

Eine Stütze erhält die Anschauung MARBURGS durch eine neue Arbeit FIANDACAS, der, in ähnlicher Weise wie wir, die antigonadotrope Wirkung die Wirkung der Zirbel auf den Fettstoffwechsel studiert hat, indem er gleichzeitig das ketonämisierende Hypophysenhormon von ANSELMINO und HOFFMANN und wässrige Extrakte aus dem Acetontrockenpulver aus Zirbeldrüsen injizierte. Bei den als Versuchstiere dienenden Kaninchen wurde auf diese Weise der Einfluß des ketogenen Vorderlappenwirkstoffes vollständig aufgehoben. Der Zirbelextrakt allein hatte keinen Einfluß auf den Ketonkörpergehalt des Blutes.

Wir sehen also hier — ähnlich wie in den Untersuchungen über das gonadotrope und das Wachstumshormon — die Zirbel ihre Funktion durch Beeinflussung der Hypophysenvorderlappenhormone ausüben.

9. Zirbeldrüse und Verhornung.

DEMEL bemerkt an seinen pinealektomierten Widdern eine eigentümliche Hemmung der Hornbildung. Die Hörner wuchsen sehr langsam und wurden von zwei Tieren sogar abgeworfen. Desgleichen stellte er an diesen Tieren besonders langes Wollhaar fest.

Wir fanden in ähnlicher Weise weiches und dichteres Fell bei pinealektomierten jungen Ratten und auffallende, bei Mäusen nahezu regelmäßig, bei Ratten etwas seltener auftretende Alopezien der Nackengegend, bei längere Zeit hindurch mit Zirbelauszügen behandelten Tieren.

Eine Beeinflussung des Nachwachsens ausgerissener Haare durch die Pinealektomie konnte FREUD dagegen nicht feststellen.

Nach der Beeinflussung des Haarwachstums und nach den Ergebnissen DEMELS, der als einziger Untersucher an horntragenden Tieren gearbeitet hat, scheint eine Beeinflussung der Verhornungsvorgänge durch die Zirbeldrüse sehr wahrscheinlich.

Wir vermuten, daß auch die sog. (trotzdem der Ausdruck von uns zuerst gebraucht wurde, fälschlicherweise sog.) „oestrogene“ Wirkung der Glandula pinealis als ein Verhornungsvorgang und nicht als eine Sexualhormonwirkung zu deuten ist. Der ALLEN-DOISY-Test beruht ja bekanntlich auf einer Verhornung der obersten Epithellagen der Nagerscheide. Gerade diese Verhornung ist an der Vagina der mit Epiphysan behandelten Maus sehr stark ausgeprägt. [Für die Annahme eines „unspezifischen“ positiven ALLEN-DOISY-Tests könnten auch die Ergebnisse von LUDWIG und von RIESS sprechen, welche durch Injektion von Aphrodisiaka (Yohimbin) Schollenstadium hervorrufen konnten.]

10. Einfluß der Zirbeldrüse auf die Melanophoren.

McCORD und ALLEN fanden, daß sich Kaulquappen, wenn man dem Wasser Epiphysenpulver zusetzt, entfärben, dieses Resultat wurde auch von SMITH bestätigt, ebenso konnte HUXLEY eine Kontraktion der Melanophoren bei Kaulquappen beobachten.

ATWELL fand dagegen keinen Einfluß der Abtragung der Epiphyse auf die Pigmentierung des erwachsenen Frosches (*Rana silvatica*). Auch die Melanophorenwirkung der Hypophyse wurde durch diese Operation in keiner Weise beeinflusst.

Auch wir fanden keinerlei Einfluß des Epiphysans auf das Pigment von Fröschen (*Leptodactylus ocellatus*)¹. Ebenso wenig konnte die Melanophorenwirkung von Extrakten aus Hypophysenhinterlappen von Rindern durch Injektion von Epiphysen (Dosen bis zu 0,9 g, also mehr als zwei Rinderzirbeln entsprechend) gehemmt werden. Auch die kleinsten noch wirksamen Mengen (in unseren Versuchen etwa $\frac{1}{500\,000}$ Rinderhypophyse entsprechend) wurden durch Epiphysan in keiner Weise beeinflusst. Weder vermochte eine Vorbehandlung mit Epiphysan die Hinterlappenwirkung zu verhüten, noch gleichzeitige Injektion sie zu hemmen, noch auch spätere Injektion sie zu früherem Abblassen zu bringen.

Es ist also die sonderbare Tatsache festzustellen, daß die Melanophoren der Kaulquappe nach dem übereinstimmenden Ergebnis aller Untersucher durch die Epiphyse zur Kontraktion veranlaßt werden, während die Melanophoren des vollentwickelten Frosches nicht beeinflusst werden. Ebenso wenig war eine antagonistische Wirkung gegenüber dem Melanophorenhormon des Hypophysenhinterlappens (oder Zwischenlappens) festzustellen.

11. Test zum Nachweis und zur Dosierung der antigonadotropen Substanz.

Um genauere Untersuchungen über das Vorkommen und auch über die chemischen Eigenschaften der antigonadotropen Substanz anstellen zu können, mußten wir einen auch quantitativen Test ausarbeiten. Dazu kommt noch, daß außer

¹ Diese südamerikanische Froschart wurde deswegen verwendet, weil *Rana silvatica* in Montevideo nicht aufzutreiben war. *Leptodactylus ocellatus* hat sich aber in vielen Experimenten als für Melanophorenversuche ebensogut verwendbar erwiesen wie der europäische Frosch.

der „oestrogenen“, ja für die Zirbel nicht spezifischen Wirkung, derzeit nur die antigonadotrope Eigenschaft die mögliche Grundlage für einen quantitativen Test der Zirbelsubstanz bilden kann. Außerdem wurden bisher fast alle klinisch-therapeutischen Versuche in diesem Sinne angestellt und es ist die sexualhemmende Fähigkeit, die den Fabrikspräparaten zugeschrieben wird.

Die zu untersuchende Substanzmenge wird infantilen Ratten oder auch Mäusen, im für den



Abb. 5. Ovar einer mit 10 R.E. Praepitan behandelten infantilen Ratte.

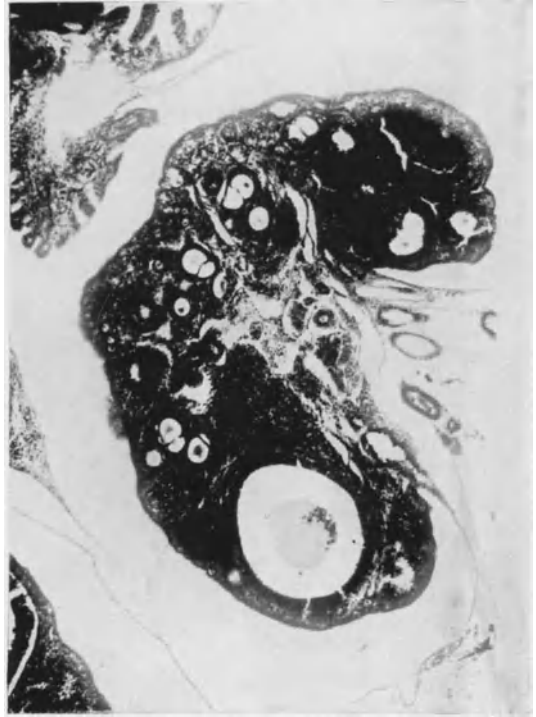


Abb. 6. Ovar einer mit 10 R.E. Praepitan und dem Extrakt aus $\frac{1}{8}$ Epiphyse behandelten Schwesterratte.

Prolannachweis geeigneten Alter, auf sechs Portionen verteilt, gleichzeitig mit einer bestimmten Menge eines sicher gleichmäßig wirksamen und gut ausgewerteten gonadotropen Fabrikspräparates im Laufe von 48 Stunden subcutan injiziert. Nach 100 Stunden werden die Tiere getötet und die Ovarien mikroskopisch untersucht. Die nur mit dem gonadotropen Hormon behandelten Kontrolltiere müssen Luteinisierung und Follikelreifung zeigen. Als sicher antigonadotropes Hormon enthaltend, ist die Substanz zu betrachten, wenn jede Reaktion der Eierstöcke ausbleibt. Doch ist sicheres Ausbleiben der Hämorrhagie und der Gelbkörperbildung bei bestehender Follikelreifung auch noch als positives Ergebnis zu werten. In einer früheren Arbeit haben wir das zwar abgelehnt, doch haben wir uns überzeugt, daß es mit bestimmten Präparaten (z. B. Ultrafiltraten) möglich ist, die Luteinisierung und Follikelblutung sicher zu verhindern, während die Follikelreifung nicht gehemmt wird.

Im allgemeinen kann man bei Injektion von 10 Ratteneinheiten eines guten Präparates (bei Ratten) mit sicherer Luteinisierung rechnen (es gibt auch

Präparate, die schon mit 1 Ratteneinheit Lutenisierung geben). Wir schlagen daher vor, immer jedem Tier bei jeder Auswertung 10 Ratteneinheiten zu injizieren und den zehnten Teil derjenigen Menge, welche die Wirkung völlig aufhebt, als eine Ratteneinheit antigonadotropen Hormons zu bezeichnen, evtl. diejenige Menge, welche die Prolan-B-Wirkung sicher aufhebt als eine antiluteinisierende Einheit.

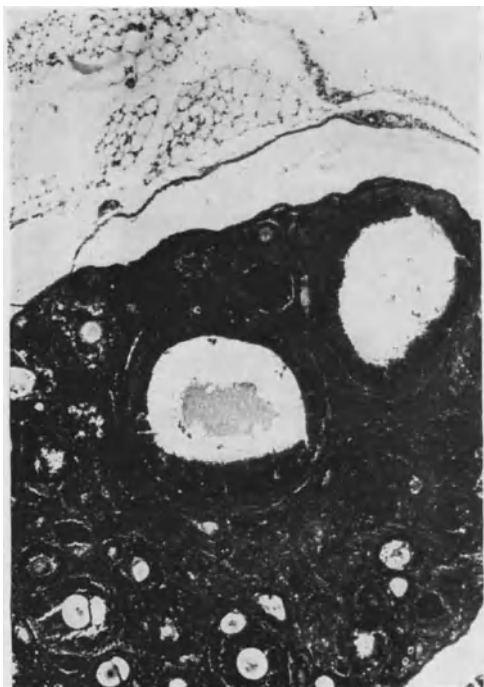


Abb. 7. Ovar einer mit 10 R.E. Praepitan und dem Extrakt aus $\frac{1}{4}$ Epiphyse behandelten Schwesterratte.



Abb. 8. Ovar einer mit 10 R.E. Praepitan und dem Extrakt aus $\frac{1}{2}$ Epiphyse behandelten Schwesterratte.

Im allgemeinen ist nur das Ergebnis am Eierstock entscheidend. Der Uterus der Versuchstiere entspricht, nach unseren Erfahrungen an recht großen Untersuchungsreihen (etwa 400 Tiere), meist dem Ergebnis am Ovar, d. h. er ist bei positivem Ausfall so klein wie beim unbehandelten Kontrolltier, im negativen vergrößert und stärker durchblutet, doch ist die Reaktion unverlässlich und daher nicht zu verwerten.

Absolut unverwertbar sind die Resultate am Vaginalabstrich, da oft Tiere mit positivem Ausfall (d. h. unverändertem Ovar) ausgesprochenes Schollenstadium oder doch reichlich Schollen zeigen, manchmal aber auch nur Leukocyten, während nur mit gonadotropem Hormon behandelte Kontrolltiere stets Schollenstadium zeigen. Wir vermuten, daß diese Unregelmäßigkeit auf die „oestrogene“ Substanz der Zirbel zurückzuführen ist, welche anscheinend beim infantilen Tier weniger gleichmäßig wirkt als beim ausgewachsenen Kastraten.

Wir geben in Abb. 5—9 die Bilder einer solchen Auswertung wieder. Das mit dem Extrakt aus Zirbel behandelte Tier zeigt starke Follikelreifung, aber keine Luteinisierung mehr, das mit $\frac{1}{4}$ Epiphyse behandelte Tier nur geringe Follikelreifung, das Ovar der mit einer halben Glandula pinealis behandelten Ratte unterscheiden sich in nichts vom Ovarium des unbehandelten Tieres.

Der Fehler des Tests liegt darin, daß das Untersuchungsergebnis von der Wirksamkeit des verwendeten gonadotropen Präparats abhängig ist; es ist daher notwendig, für eine Versuchsreihe immer das gleiche Präparat zu verwenden. Es bedeutet allerdings eine Komplikation, daß oft verschiedene Chargen desselben Fabrikpräparates von verschiedenen stark luteinisierender Wirkung sind.

Der Test hat sich aber in unseren Untersuchungen als gut verwertbar erwiesen und ist nicht schwer auszuführen.

Auswertung am Kaninchen würde allzu große Zirbelmengen erfordern und daher zu ungenau sein.

12. Chemische Eigenschaften der Wirkstoffe der Zirbeldrüse.

Die Art der Herstellung der Schollenstadium erzeugenden Extrakte wurde schon beschrieben.

Als die beste Darstellungsart des antigonadotropen Wirkstoffes, welche auch alle anderen Eigenschaften der Zirbeldrüse (wachstumshemmende und schollenerzeugende) besitzt, hat sich folgende erwiesen.

Die Zirbeln werden sofort nach der Obduktion in Aceton gelegt, das Aceton mehrfach gewechselt, die Zirbeldrüsen hierauf im Chlorcalciumexsiccator getrocknet und dann gemahlen. Das Trockenpulver wird mit einer 0,5%igen Na_2CO_3 -Lösung versetzt, eine Viertelstunde geschüttelt und dann (evtl. im Eiskasten) stehen gelassen. Nach weiteren 24 Stunden wird zentrifugiert. Eine menschliche Epiphyse hat im Allgemeinen, wie erwähnt, etwa 0,157 g, das Acetontrockenpulver etwa $\frac{1}{6}$ des Gewichtes der frischen Drüse. Es ist unbedingt empfehlenswert, sowohl aus menschlichen als auch aus tierischen Drüsen Mischextrakte aus einer möglichst großen Anzahl von Drüsen zu verwenden.

Gemeinsam mit W. KERSCHBAUM gelang es uns auch, die Extrakte zu enteiweißen. Die in der oben angegebenen Weise hergestellte Lösung wurde mit HCl bis auf p_H 7 neutralisiert und dann mit 20%iger Sulfosalicylsäure (in geringem Überschuß) versetzt, hierauf wurde zentrifugiert und die überschüssige Sulfosalicylsäure durch dreimaliges Ausschütteln mit dem gleichen Volumen Isobuthylalkohol zum größten Teile entfernt. Die wässrige Lösung wurde im Vakuum



Abb. 9. Ovar einer unbehandelten Schwesterratte.

vom Isobutylalkohol befreit und hierauf der noch in Lösung verbliebene, geringe Rest von Sulfosalicylsäure mit Natronlauge neutralisiert.

Die antigonadotrope Wirkung der enteiweißten Extrakte erwies sich als nahezu ebenso groß wie die des „Standardextraktes“. Es ist das erstens ein großer Vorteil für die Herstellung brauchbarer Zirbelextrakte, zweitens kann hieraus der Schluß gezogen werden, daß das antigonadotrope Hormon mit Sulfosalicylsäure nicht fällbar ist.

In weiteren Versuchen wurde die Ultrafiltrierbarkeit des antigonadotropen Stoffes geprüft. Der „Standard“-Extrakt, welcher vorher wieder auf p_H 7 neutralisiert worden war, wurde durch ein Ultrafilter aus 8% igem Eisessigkollodium filtriert, bis $\frac{2}{3}$ der verwendeten Lösung das Filter passiert hatten. Von dem Ultrafiltrat vermochte 1 ccm zwar stets die luteinisierende Wirkung des gonadotropen Hormons aufzuheben, doch war stets auch bei Verwendung von 5 ccm des Extraktes (1 ccm des „Standard“-Extraktes enthielt 10 Ratteneinheiten) Follikelreifung zu beobachten. (Es wurde entsprechend unserer früheren Forderung immer gegen 10 Ratteneinheiten gonadotropen Hormons ausgewertet.) Auf Grund dieser Ergebnisse wäre evtl. an das Vorhandensein zweier Wirkstoffe in der Epiphyse zu denken, von denen der eine, die Luteinisierung hemmende, das Ultrafilter passiert, der andere, die Follikelreifung hemmende, aber nicht.

Sauere Extrakte erwiesen sich nur in sehr geringem Grade wirksam.

Acetonextrakte aus Zirbeldrüsen vermochten nur in einzelnen Versuchen bei außerordentlich hoher Konzentration (mindestens eine Drüse gegen 10 Ratteneinheiten), die Blutung in den Follikel zu verhindern, doch zeigten alle diese Tiere auch Corpora lutea und Follikelreifung. Man kann also sagen, daß Acetonextrakte keine antigonadotrope Wirkung ausüben.

13. Der Hormongehalt verschiedener Zirbeldrüsen.

An Mischextrakten aus großen Mengen menschlicher Zirbeldrüsen (es waren im Laufe der Zeit mehr als 200 Drüsen verwendet worden) konnten wir den Durchschnittsgehalt der Drüse an antigonadotropen Hormon mit 20—40 Ratteneinheiten bewerten.

Wir untersuchten dann noch 25 einzelne Zirbeldrüsen von Menschen, deren Alter, Geschlecht und Todesursache bekannt war, um allfällige Unterschiede im Hormongehalt feststellen zu können.

In 2 von diesen 25 Fällen fanden sich Werte von über 60 Ratteneinheiten antigonadotroper Substanz: das eine Mal in der Zirbel eines 50jährigen an einem Ileus gestorbenen Mannes, das andere Mal in der, einer 52jährigen an einer Septicämie gestorbenen Frau.

Werte unter 20 Ratteneinheiten fanden wir nur in drei Fällen; wobei zu bemerken ist, daß auch in diesen Fällen eine halbe Drüse die Luteinisierung aufhob, nicht aber die Follikelreifung. Zweifellos enthielten aber auch diese Drüsen die antigonadotrope Substanz. Wir können also sagen, daß nach unseren bisherigen Erfahrungen der antigonadotrope Wirkstoff in jeder menschlichen Glandula pinealis enthalten ist, derselbe also wohl für diese Drüse charakteristisch ist.

Von den Drüsen, mit dem niedrigsten Hormongehalt entstammte eine einem Carcinom (Carcinoma laryngis, 58jähriger Mann), die zweite einem Leukämiefall (66jährige Frau).

Aus diesen Befunden darf kein Schluß auf einen Zusammenhang mit der Todesursache gezogen werden, da sowohl ein anderer Krebskranker, als auch ein anderer Leukämiefall den ziemlich hohen Wert von über 40 Ratteneinheiten aufwiesen.

Der dritte Fall (77jährige Frau, an einer Combustio gestorben) betraf die älteste der von uns untersuchten Drüsen. Wir möchten aber daraus keinen Schluß auf eine Altersatrophie der Epiphyse ziehen, da sich ja zum Beispiel auch die beiden höchsten Werte in den Zirbeln älterer Individuen fanden. Die jüngste untersuchte Glandula pinealis (7jähriger Knabe, an einer septischen Angina gestorben) enthielt nur 20 Ratteneinheiten des Hormons.

Die Werte schwankten in jedem Alter zwischen 20 und 40 Ratteneinheiten und wir konnten an diesem (allerdings kleinen) Material keinen Einfluß des Alters oder des Geschlechts feststellen. Ein Schluß auf die Funktion der Zirbel in verschiedenem Alter ist aus diesem Ergebnis nicht zu ziehen (auch nicht auf eine gleichbleibende Funktion), da es falsch wäre, aus dem Hormongehalt einer Drüse auf ihren Sekretionszustand zu schließen. Sie kann selbst einen konstanten Gehalt haben und zu gleicher Zeit größere oder geringere Mengen ihres Produktes an das Blut abgeben.

Wir haben auch die Zirbeldrüsen verschiedener Tierarten auf ihren Gehalt an antigonadotropem Hormon untersucht, wobei Mischextrakte aus mehreren Zirbeln ausgewertet wurden, es wurde stets gegen 10 Ratteneinheiten gonadotropen Hormons getestet, um ein gleichbleibendes Maß zu erhalten.

Die Kalbszirbeldrüse enthält 30—40 Ratteneinheiten. Dieser Wert ist im Vergleiche zur menschlichen Drüse nicht hoch, doch wäre es möglich, daß die Zirbel des ausgewachsenen Rindes größere Mengen enthält. Dafür spräche der Umstand, daß SILBERSTEIN und ENGEL die schollenerzeugende Substanz in der Zirbel des Stieres in größerer Menge fanden als in der des Kalbes, auch CALVET fand die hemmende Wirkung der Rinderepiphyse höher als die der Kalbsdrüse. Schließlich scheinen uns auch Erfahrungen mit dem aus Rinderzirbeldrüsen hergestellten Präparat „Epiphysan“ in diesem Sinne zu sprechen.

Die Zirbeldrüse des Schweins enthält 10—15 Ratteneinheiten, was verhältnismäßig wenig ist.

Die Glandula pinealis des Kaninchens weist einen durchschnittlichen Gehalt von 4—5 Ratteneinheiten auf.

In der Zirbeldrüse der Ratte ist es uns bisher nicht gelungen, antigonadotrope Substanz nachzuweisen, der Gehalt derselben ist jedenfalls äußerst gering (weniger als 1 Ratteneinheit).

Eine für die Größe des Tieres ganz beträchtliche Menge des Hormons, nämlich 5—7 Ratteneinheiten, enthält die Glandula pinealis des Huhns.

Die geringe Wirksamkeit, man kann sagen Unwirksamkeit, der Rattenzirbel erklärt vielleicht die vielen negativen Resultate der Pinealektomie an diesem Tier (wobei man natürlich nicht die geringe Größe der Tierart vergessen darf!), sicher aber die negativen Ergebnisse von FLEISCHMANN und GOLDHAMMER, welche Rattenzirbeln implantierten.

Die hohe Wirksamkeit der Hühnerzirbel kann sehr wohl der Grund für die günstigen Ergebnisse der Epiphysenexstirpation gerade bei diesem Tier sein.

14. Antigonotropes Hormon im Blut und in Organen.

Um womöglich den Weg des Zirbelinkrets zu erforschen und allfällige Unterschiede in der Produktion desselben festzustellen, untersuchten wir auch das Blut einer Reihe von Menschen.

Es war auch daran zu denken, daß ein sehr hoher Gehalt des Blutes an dieser Substanz möglicherweise für eine außerhalb der Drüse gelegene Quelle des Wirkstoffes sprechen könnte, wie es heute beim gonadotropen Hormon und beim Follikulin vielfach angenommen wird.

Unsere Methode der Untersuchung des Blutes auf antigonadotropes Hormon ist folgende: Der Cubitalvene der Versuchsperson werden 20 ccm Blut entnommen, das Blut mit Oxalat versetzt und dann mit dem dreifachen Volumen Aceton gefällt. Nach 24 Stunden wird filtriert, der Rückstand getrocknet, mit einer 0,5%igen Alkalilösung versetzt und weitere 24 Stunden stehen gelassen. Hierauf wird neuerdings filtriert und das Filtrat genau so ausgewertet, wie wir es früher angegeben haben.

Nach neueren Untersuchungen ist anzunehmen, daß das antigonadotrope Hormon (was ja schon wegen seiner Wasserlöslichkeit anzunehmen ist) im Serum und nicht in den Erythrocyten enthalten ist. Es ist daher besser, es anstatt aus Oxalatblut aus dem Serum zu extrahieren, doch haben wir unsere Untersuchungen noch nach der oben angegebenen Methode ausgeführt.

Unsere Untersuchungen konnten, da wir sahen, daß die im menschlichen Blut normalerweise enthaltenen Mengen der Substanz sehr gering sind, nur qualitativ und nicht quantitativ durchgeführt werden. Auch wurde aus dem gleichen Grunde nur gegen 5 Ratteneinheiten gonadotropen Hormons ausgewertet.

Der Nachweis des Hormons bedeutete auf diese Weise einen Gehalt von mehr als 100 Ratteneinheiten im Liter Blut.

Die Untersuchungen wurden an 75 Patienten der II. Chirurgischen Universitätsklinik in Wien durchgeführt; es waren darunter 64 Männer und 15 Frauen. Der jüngste Patient war 13, der älteste 77 Jahre alt.

Nur in 4 von den 75 Fällen wurde die gonadotrope Wirkung vollständig aufgehoben, in 5 weiteren Fällen war eine nicht vollkommene Hemmung (die Follikel waren größer als die unbehandelten Kontrollratten) zu finden.

Ein Zusammenhang mit dem Alter ist nicht feststellbar (das Alter der 9 Patienten schwankte zwischen 25 und 65 Jahren). Sämtliche positive Befunde wurden bei Männern erhoben, was bemerkenswert erscheint, trotzdem die Zahl der untersuchten Männer viermal so groß war wie die der Frauen.

Zwei der Fälle betrafen Patienten mit organischen Nervenkrankheiten: eine chronisch-proliferierende Meningitis und einen weit fortgeschrittenen Kleinhirntumor, doch ist zu bemerken, daß ein weiterer Hirntumor keine nachweisbaren Antihormonmengen im Blute aufzuweisen hatte.

In vier Fällen handelte es sich um bösartige Neubildungen (einer von denselben, ein 65jähriger Mann, litt an einem Rezidivcarcinom des Penis, was als Genitalcarcinom besonders bemerkenswert erscheint, da ja nach den vielfach bestätigten Befunden von ASCHHEIM und ZONDEK gerade bei Genitalcarcinomen der Prolanspiegel meist erhöht ist). Weitgehende Schlüsse dürfen aus diesen Befunden bei Krebskranken nicht gezogen werden, da sich in unserem ganzen

Material neun Fälle von malignen Neoplasmen (sieben Carcinome, zwei Sarkome) befanden.

Erwähnenswert scheint noch, daß wir in einem der vier Fälle mit dem höchsten Hormongehalt (bei dem Manne mit der Pachymeningitis) später Gelegenheit hatten, nach seinem Tode die Zirbeldrüse auszuwerten. Der Gehalt war gering: Er betrug bloß 20 Ratteneinheiten. Das würde, vorausgesetzt, daß die Zirbeldrüse die einzige Quelle des antigonadotropen Hormons darstellt, dafür sprechen, daß der Hormongehalt der Drüse nicht unbedingt für ihren Funktionszustand kennzeichnend sein muß.

Um zu ergründen, ob die Substanz wirklich in der Zirbeldrüse erzeugt wird, wurden noch andere menschliche Organe, nämlich Gehirn- Leber, Niere, Milz, Schilddrüse, Hoden und Eierstock auf ihren Gehalt an antigonadotroper Substanz untersucht. Es wurden aus diesen Organen möglichst konzentrierte wässrig-alkalische Extrakte aus dem Acetontrockenpulver hergestellt, also die gleiche Methode, wie bei der Zirbelauswertung angewendet. In den Organen von zwei Menschen ließ sich keine Spur der Substanz nachweisen, in Milz und Niere eines dritten Falles geringste Spuren (der Extrakt aus 30 g Organ vermochte die Wirkung von 5 Ratteneinheiten gonadotropen Hormons zu hemmen), doch handelte es sich um einen Menschen, in dessen Blut die Substanz gleichfalls nachweisbar gewesen war, so daß der Gehalt dieser Organe geringer war als der des Blutes, es ist wohl in Analogie zu Ergebnissen von SILBERSTEIN, ENGEL und MOLNAR, welche in Organen von Tieren, deren Blut hohe Dosen oestrogenen Substanz enthielt, nachweisen konnten, daß dieser Gehalt geringer war, als den in denselben enthaltenen Blutmengen entsprochen hatte, anzunehmen, daß sich das Hormon in dem in diesen Organen enthaltenen Blute befand, oder aus dem Blute in diesen Organen deponiert worden war. Betonen wir noch, daß in dem einzigen positiven Falle der Gehalt von Leber und Milz etwa 0,075 Ratteneinheiten pro Gramm betrug, im Blute die höchste sicher nachgewiesene Konzentration 0,1 Ratteneinheit im Gramm war, während die Zirbel im Durchschnitt in 150 mg 30 Ratteneinheiten, also 200 Ratteneinheiten pro Gramm enthält!

Das spricht wohl sehr stark für die Zirbeldrüse als Erzeugungstätte des antigonadotropen Wirkstoffes.

15. Gegenhormone und Zirbeldrüse.

Im Jahre 1934 und 1935 wurde von COLLIP und seinen Mitarbeitern über eine ganze Reihe von Substanzen („inhibitory hormones“) berichtet, welche sich im Serum längere Zeit hindurch mit einem Hormon behandelte Tiere finden und imstande sind, die Wirkung dieses Hormons aufzuheben. COLLIP zog daraus den Schluß, daß es für jedes Hormon ein Gegenhormon gebe. Nachgewiesen wurden von ihm allerdings nur Gegenhormone gegen die Hormone des Hypophysenvorderlappens. Für andere Hormone scheint uns diese Annahme wenig berechtigt, da wir wissen, daß sich der antithyreoidale Schutzstoff gerade im Blute normaler oder myxödematöser Individuen findet. COLLIP und seine Mitarbeiter konnten eine antithyreotrope, eine antigonadotrope, eine Anti-Wachstums- und eine antiketogene Substanz feststellen, bzw. durch Behandlung mit den entsprechenden Hormonen im Serum ihrer Versuchstiere erzeugen. Es ist eine ungemein interessante Tatsache, daß diese Substanzen sehr stark an die

Wirkungen der Zirbeldrüse erinnern, in welcher bisher von uns ein antigonadotroper und ein wachstumshormonhemmender und von FIANDACA ein antikogener Stoff festgestellt worden ist, während über die antithyreotrope Wirkung noch nichts Endgültiges ausgesagt werden kann.

H. EHRLICH, welcher fast gleichzeitig mit COLLIP ebenfalls ein antigonadotropes Serum erzeugen konnte, deutet dies im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion, da er mit den Seren der betreffenden Kaninchen auch Komplementablenkungen erhielt.

Auch COLLIP denkt an eine Immunitätsreaktion, entscheidet sich aber doch eher für eine innersekretorische Regulierung, wobei er meint, daß das Gegenhormon von der gleichen Drüse (also dem Hypophysenvorderlappen) erzeugt werden könne.

Nun sind außer dem noch rätselhaften antithyreoiden Stoff alle bekannten Regulationen im endokrinen System hormonaler Natur, wir möchten nur auf das kontrainsuläre Hypophysenhormon HOUSSAYS und LUCKES hinweisen, welchem nach Untersuchungen von MAINZER und JOEL über Insulingewöhnung eine ähnliche Rolle zuzukommen scheint wie den Gegenhormonen COLLIPS, sowie auf den altbekannten, besonders von STEINACH erforschten Antagonismus zwischen Hoden- und Follikelhormon. Dieser wurde neuerdings ganz besonders schön von MORATÓ und ALBRIEUX gezeigt, welche männliches Hormon und Follikelhormon im Hahnenkammtest ganz nach Art der Gegenhormone geradezu gegeneinander titrieren konnten¹. Alle diese Regulationen werden aber von anderen, als den das betreffende Hormon erzeugenden, Drüsen produziert.

So erscheint es sehr möglich, ja wahrscheinlich, daß die Gegenhormone gegen die Hormone des Hypophysenvorderlappens mit den Inkreten der Glandula pinealis identisch sind. Bisher haben wir nur über das antigonadotrope Hormon, welches ja am leichtesten nachzuweisen und auszuwerten und bisher am besten erforscht ist, eingehende Untersuchungen anstellen können.

SELYE, COLLIP und THOMSON hatten gefunden, daß lange Zeit hindurch mit gonadotropem Hormon aus Schwangerenharn behandelte Tiere, keine Luteinisierung, ja sogar eine Atrophie der Eierstöcke zeigen. Wurden diese Tiere aber mit gonadotropem Hormon aus der Hypophyse behandelt, dann vergrößerten sich die Ovarien und trat Gelbkörperbildung ein.

Ein ganz ähnliches Ergebnis erhielten dieselben Forscher, wenn sie ausgewachsene Mäuse lange Zeit hindurch nur mit Reifungshormon aus dem Hirnanhang behandelten: Auch hier trat keine Luteinisierung mehr ein, wohl aber konnte dieselbe durch Injektion von Hormon aus Gravidenurin erzielt werden.

Die antigonadotrope Substanz fanden SELYE, BACHMAN, THOMSON und COLLIP aber sowohl im Serum der mit dem einen, als auch im Blute der mit dem anderen Hormon behandelten Tier.

Wir behandelten, um diese Frage zu klären, je 4—8 männliche Kaninchen 4 Wochen hindurch mit täglicher Injektion von 100—200 Ratteneinheiten gonadotropen Hormons aus Schwangerenharn und vier weitere Tiere in der gleichen Weise mit gonadotropem Hormon aus dem Serum gravider Stuten (Luteoantin), welches, wie schon erwähnt, dem Drüsenhormon vollkommen entspricht.

¹ Nach einem in der Soc. de Biol. in Montevideo gehaltenen Vortrag sowie persönlichen Mitteilungen Dr. MORATÓs.

Die Sera dieser Tiere zeigten starke antigonadotrope Wirksamkeit, wobei aber besonders bemerkenswert ist, daß das mit dem Schwangerenharnextrakt erzeugte Serum, ebensowohl die Wirkung von Hormon aus Gravidenurin, als auch die Wirkung des gonadotropen Hormons aus Stutenserum aufzuheben vermag. Ebenso vermag das durch den Stutenserumextrakt erzeugte Serum beide Formen des gonadotropen Hormons zu hemmen.

In weiteren Versuchen gelang es uns auch im FRIEDMAN-Test, die Wirkung des Luteoantins (Hormon aus Stutenserum) durch das Serum eines mit Schwangerenharnextrakt behandelten Kaninchens vollkommen zu verhindern; 10 ccm des Serums hemmten 100 Ratteneinheiten Luteoantin.

Die Sera erwiesen sich also antigonadotrop.

In weiteren Kaninchenversuchen ist es uns gelungen, den antigonadotropen Wirkstoff aus dem Kaninchenblut in der gleichen Weise zu extrahieren, wie wir früher unsere Auszüge aus dem Blute nichtvorbehandelter Menschen, sowie auch aus der Zirbeldrüse hergestellt hatten. Wie fällten das Blut mit Aceton, trockneten es und extrahierten in alkalisch-wässriger Lösung. Diese Extrakte waren durchaus wirksam.

Es besteht also auch chemisch bisher kein Unterschied zwischen dem antigonadotropen Wirkstoff im Serum vorbehandelter Tiere und in der Zirbeldrüse.

Ein exakter Beweis war aber nur durch Pinealektomieversuche zu erbringen.

Nach BACHMAN, COLLIP und SELYE ist das antigonadotrope Hormon auch bei der Ratte leicht zu erzeugen. Wir behandelten daher mehrere Serien pinealektomierter männlicher Ratten (jede Serie bestand allerdings nur aus wenigen Tieren, da uns, wie schon erwähnt, der größte Teil der pinealektomierten Tiere einging) und stets gleichzeitig mehrere normale Kontrolltiere mit täglichen Injektionen von 20 Ratteneinheiten gonadotropen Hormons. Nach 5 Wochen wurden die Tiere 3 Tage ohne Injektion gelassen und hierauf entblutet. Die Sera wurden an infantilen Rattenweibchen gegen 6 Ratteneinheiten „Progon“, eines gonadotropen Präparates, von welchem wir uns vorher überzeugt hatten, daß bereits viel kleinere Mengen immer Gelbkörperbildung hervorrufen, ausgewertet.

In keinem einzigen der Eierstöcke der gleichzeitig mit dem Serum der vorbehandelten Kontrolltiere gespritzten Ratten konnte Luteinisierung oder Blutung in den Follikel festgestellt werden (die Follikel waren allerdings stets stark vergrößert).

Die Sera der pinealektomierten, vorbehandelten Ratten hemmten aber überhaupt nicht und die Ovarien der, mit dem Serum dieser Tiere injizierten, jungen Ratten unterschieden sich in nichts von denen, nur mit Progon allein behandelte Kontrolltiere. In sämtlichen Eierstöcken war mächtige Gelbkörperbildung nachzuweisen.

Während also in den Seren sämtlicher Kontrolltiere nach 5wöchentlicher Vorbehandlung mit gonadotropem Hormon eine antigonadotrope (oder zumindest antiluteinisierende) Substanz nachgewiesen werden konnte, fehlte dieselbe in den Seren der in gleicher Weise vorbehandelten zirbellosen Tiere vollkommen.

Da die Versuche COLLIPS und seiner Mitarbeiter, welche Veränderungen in den Gonaden und vielleicht eine Steigerung des Widerstandes derselben gegen die Wirkung des gonadotropen Hormons gezeigt hatten, und ferner die bekannte

hemmende Wirkung der Keimdrüsen auf die Hypophyse (ZONDEK, OESTERREICHER, HAMBURGER, SAETHRE u. a.) bekannt ist, erschien ein Zusammenhang zwischen Keimdrüsen und Gegenhormonerzeugung nicht ausgeschlossen. Auch ein Einfluß der Keimdrüsen auf die Epiphysenfunktion (ASCHNER, BLACH und HULLES, CALVET, DESOGUS) ist keineswegs unwahrscheinlich.

Wir haben daher diese Versuche auch an kastrierten männlichen Ratten wiederholt; sie verhielten sich genau so wie normale Kontrolltiere, in allen Fällen wurde das Hemmungshormon erzeugt, es fehlte dagegen, im Blute zu gleicher Zeit pinealektomierter und kastrierter Tiere.

Nach diesen Versuchsergebnissen scheint wohl die Identität des antigonadotropen Hormons im Serum von mit gonadotropem Hormon behandelten Tieren, mit dem in der Glandula pinealis vorhandenen Wirkstoff, sowie die Erzeugung des antigonadotropen Hormons in der Zirbeldrüse sehr wahrscheinlich. Immerhin bedürfen unsere Ergebnisse noch weiterer Nachprüfung und wir sind im Begriffe, die gleichen Untersuchungen an pinealektomierten Kaninchen in Angriff zu nehmen.

Es darf wohl angenommen werden, daß die anderen Gegenhormone gleichfalls Produkte von Drüsen mit innerer Sekretion, und zwar höchstwahrscheinlich nicht der gleichen Blutdrüsen, welche die „primären“ Hormone erzeugen, darstellen.

Ob dieselben, soweit es sich um gegen die Hormone des Vorderlappens gerichtete Wirkstoffe handelt, von der Zirbeldrüse erzeugt werden, muß noch Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Die Vermutung, daß es sich so verhalte, ist naheliegend, da in der Glandula pinealis Substanzen festgestellt wurden, deren Wirkungen der verschiedenen Antihypophysenhormone zu entsprechen scheinen.

16. Lokale Funktion der Zirbeldrüse.

Als Abschluß des physiologischen Teils wäre noch zu erwähnen, daß einige Forscher der Zirbeldrüse, auf Grund ihrer engen topographischen Beziehungen zur Tela chorioidea und zum Plexus (WALTER), sowie der von ihr zur Vena magna Galeni verlaufenden Nerven (KOLMER und LÖWY), eine den lokalen Blutkreislauf regulierende und die Liquorproduktion beeinflussende Wirkung zugeschrieben haben.

KOLMER und LÖWY haben diese Hypothese auf Grund ihrer eingehenden neurohistologischen Studien an der Ratte aufgestellt. Bei der engen Lagebeziehung der Zirbeldrüse zu den venösen Hirngefäßen und ihre sonstigen Lagebeziehungen (Aquaeductus Sylvii) hat diese Anschauung gewiß einige Wahrscheinlichkeit für sich, es soll aber nicht vergessen werden, daß bei Zirbeldrüsenumoren durch eben diese Lagebeziehungen auf rein mechanische Weise schwerste Störungen des Blutkreislaufes und des Liquorabflusses bewirkt werden können.

Nach unserem heutigen Wissen über die innere Sekretion muß es jedenfalls als ein Irrtum bezeichnet werden, der Epiphyse nur diese nervös-regulierende Funktion zuzuschreiben.

17. Pathologie der Zirbeldrüse.

Während die Funktion mancher Drüsen wie der Hypophyse und des Pankreas hauptsächlich durch das Tierexperiment aufgeklärt wurde, gingen bei der Erforschung der Glandula pinealis die Anregungen und Theorien hauptsächlich von den klinischen Fällen aus.

Es ist auch verhältnismäßig selten gelungen, durch experimentelle Ausschaltung der Epiphyse ein so eindrucksvolles Bild zu erhalten, wie es ein Zirbel-tumor mit einer Pubertas praecox bietet.

Aplasie der Zirbel ist in der älteren Literatur (zit. bei CALVET und bei BERBLINGER) einige Male beschrieben, es handelte sich meist um schwerste Entwicklungsstörungen des Gehirns, im neueren Schrifttum findet sich der Fall von völliger Epiphysenaplasie von ZANDRÉN bei einem 16jährigen Knaben mit schwerster Genitalaplasie, der auch an Größe und sonstiger körperlicher Entwicklung einem 12jährigen entsprach.

Hypoplasie der Zirbeldrüse wurden von ASKANAZY und BRACK bei einem Mikrocephalen gefunden, von MARBURG bei einem Schwachsinnigen, KRABBE und LAIGNET-LAVASTINE fanden bei Kindern mit Makrogenitosomie gleichfalls Hypoplasie der Epiphyse.

In neuerer Zeit hat DIETRICH einen Fall von schwerster Hypoplasie der Glandula pinealis (die Drüse war stecknadelkopfgroß) beschrieben, der mit Hirsutismus verbunden war, während das Genitale eine normale Entwicklung zeigte.

Die Bildung der *Kalkkonkremente* in der Zirbeldrüse ist gewiß nicht als pathologischer Vorgang zu bewerten.

Eine sehr häufige Erscheinung sind die *Cysten*. KRABBE und ASKANAZY führen ihre Entstehung auf eine Wucherung der Glia zurück, während SCHLESINGER und MARBURG meinen, daß dieselben durch Verflüssigung der Glia und Resorption des verflüssigten Teiles zustande kommen. BERBLINGER meint, daß die Cysten auf verschiedene Weise entstehen, wofür die verschiedene Beschaffenheit der Wand (Vorhandensein oder Fehlen des Ependymbelags), sowie die verschiedene Lokalisation (in der Glia oder im Parenchym) spricht.

Im allgemeinen verursachen die Zirbelcysten, welche sehr häufig vorkommen (ALGRANATI-MONDOLFO fand sie unter 150 Sektionen in 38% der Fälle) keine pathologischen Erscheinungen. Das Fehlen von Pinealissymptomen (Pubertas praecox) führt BERBLINGER darauf zurück, daß immer noch funktionierendes Parenchym erhalten bleibt. Unter 48 Cysten fand ALGRANATI-MONDOLFO einen einzigen Fall, welcher schwere klinische Erscheinungen hervorgerufen hatte (die Patientin war unter der klinischen Diagnose eines Tumors des Kleinhirnwurms operiert worden), doch führt die Autorin gerade diese Beschwerden auf einen vorhergegangenen entzündlichen Prozeß und die durch dessen Folgen bedingte Kompression des Aquaeductus Sylvii zurück. Immerhin haben andere Autoren (BALADO und CARILLO, KUP u. a.) pathologische Erscheinungen als Folge von Zirbelcysten beobachtet.

In der Wand der Cysten findet sich nach BERBLINGER des öfteren hämatogenes, eisenhaltiges Pigment.

Psamme oder sehr weitgehende Verkalkungen werden in der älteren französischen Literatur (CALVET erwähnt Fälle, die von BLANC, BLANQUINQUE, DREINCOURT, SCHNEF beobachtet worden sind) sowie von WALTER erwähnt, eine völlige Verkalkung als Alterserscheinung gibt es nach BERBLINGER nicht.

Blutungen werden in der Zirbeldrüse nicht selten beobachtet (SCHLESINGER fand sie 12mal unter 24 Fällen). Größere Hämorrhagien sind selten und nur in der älteren Literatur beschrieben (SIMON, ASKANAZY).

BERBLINGER beobachtete Blutungen in der Epiphyse eines an einer leukämischen Lymphadenose gestorbenen Knaben, sowie zweier an Typhus gestorbener Menschen.

Über die Folgen der Blutungen oder klinische Erscheinungen, welche auf dieselben zurückgeführt werden könnten, ist bisher nichts bekannt.

Akute Entzündungen, sowie Abscesse der Zirbel sind bisher nicht mit Sicherheit beobachtet worden, doch hat LAVASTINE bei fieberhaften Kinderkrankheiten eine Hyperaktivität der Kerne gefunden.

Chronisch-entzündliche Prozesse können die Zirbel betreffen, bzw. sie können von der Umgebung auf die Zirbeldrüse übergreifen. So fand BERBLINGER die Zirbel in zwei Fällen von tuberkulöser Meningitis mitbetroffen, JOSEPHY fand einen Miliartuberkel in der Drüse.

Auch tertiär-syphilitische Prozesse wurden in der Zirbel mehrfach beobachtet, BERBLINGER fand die Glandula pinealis auch in einem Falle von sekundärer Lues mitergriffen.

Auch bei progressiver Paralyse wird die Zirbeldrüse hie und da verändert gefunden (JOSEPHY, KRABBE, LAVASTINE). Schließlich fand LAVASTINE auch bei chronischen Alkoholikern eine Sklerose der Zirbeldrüse.

Die Frage der Hypertrophie und Hyperplasie der Zirbel ist noch nicht geklärt, in der größten Zahl der als solche beschriebenen Fälle, handelt es sich um Adenome oder Cysten. Auf Symptome von Hyperpinealismus wird noch zurückzukommen sein.

Das wichtigste Kapitel der Pathologie der Zirbeldrüse sind zweifellos die Tumoren, sowohl deswegen weil sie nächst den Cysten die häufigste pathologische Veränderung in dieser Drüse darstellen, als auch vor allem wegen ihrer großen klinischen Bedeutung. Sie sind die einzige Erkrankung der Zirbel, welche besondere klinische Erscheinungen macht und sie haben immer wieder zur Forschung über die Funktion der Epiphyse Anlaß gegeben und auch selbst zu unserer Erkenntnis von der Bedeutung der Drüse beigetragen.

Wir haben schon erwähnt, daß die von MARBURG zuerst in ihrem Zusammenhang mit den Tumoren der Glandula pinealis erkannte Pubertas praecox von BERBLINGER als Folge der Schädigung oder Vernichtung des funktionierenden Zirbelparenchyms gedeutet wird, während sie ASKANAZY auf die Funktion des Tumorgewebes zurückführt.

Auf die Symptome und Formen der Makrogenitosomie soll im klinischen Teil eingegangen werden, doch wollen wir gleich erwähnen, daß derselben pathologisch-anatomisch sehr verschiedene Krankheitsprozesse zu entsprechen scheinen, sie findet sich beim Teratom, aber z. B. auch bei malignen Prozessen und gerade in neuerer Zeit wurde von SCHMINKE bei einem Ganglioneurom (also einem Tumor, dem sicher keine endokrine Tätigkeit zugesprochen werden kann) sogar eine leichte Hodenhypertrophie bei einem 50jährigen Manne festgestellt. Das spricht wohl sehr für die von BERBLINGER verfochtene Anschauung, daß nur der Untergang des funktionierenden Gewebes für die vorzeitige Entwicklung verantwortlich zu machen sei.

Was die Häufigkeit der verschiedenen Tumorformen in der Zirbel anbelangt, so stellte GIEBEL im Jahre 1921 13 Sarkome, 10 Teratome, 7 Cysten, 7 „Hyperplasien“, 5 Gliome, 3 Psammome, 3 Carcinome und ein Angiom zusammen.

In einer neueren Literaturzusammenstellung von HALDEMANS aus dem Jahre 1926 finden wir unter 113 Fällen 24 Sarkome, 22 Teratome, 14 Cysten, 11 Gliome, 10 Pinealome, 4 Hyperplasien, 4 Carcinome, 4 Adenome, 2 Psammome und 18 unklassifizierte Fälle, davon war in 16 Fällen— sämtliche zwischen dem 3. und 16. Lebensjahr und sämtliche männlichen Geschlechts — sexuelle Frühreife angegeben.

Sehr wichtig ist das ungleich häufigere Vorkommen der Zirbeldrüsengeschwülste beim Manne als beim Weibe. Nach BERBLINGER entfallen 91,4% der Tumoren auf das männliche und nur 8,5% auf das weibliche Geschlecht.

Nach HALDEMANS ist von den von ihm zusammengestellten Fällen in 102 das Geschlecht angegeben, und zwar ist in 78 Fällen das männliche und in 24 das weibliche Geschlecht befallen.

Wir haben schon bei der normalen Anatomie erwähnt, daß die Glandula pinealis „frei beweglich“ ist, das trifft auch für kleinere Geschwülste zu, so daß diese zuerst keine lokalen Symptome durch Druck auf die Umgebung hervorrufen. Dies ändert sich aber, wenn die Geschwulst eine gewisse Größe (etwa Nußgröße) erreicht. Dann kann sie zu schweren Druckschädigungen des Kleinhirns und des Mittelhirns führen.

Das Corpus quadrigeminum wird abgeflacht, vor allem aber wird der Aqueductus Sylvii zusammengepreßt. Dann stellt sich der Hydrocephalus internus ein, der für die Symptomatologie und den Verlauf der Zirbeldrüsenerkrankungen von so großer Bedeutung ist.

Auch auf das Pulvinar der Sehhügel können sich die Tumoren ausdehnen, große Blastome reichen bis in den 3. Ventrikel hinein und können sich bis zwischen Großhirn und Kleinhirn drängen.

Sehr große Epiphysentumoren können den ganzen dritten Ventrikel ausfüllen und die Thalami optici auseinanderdrängen.

Die Substanz der Vierhügel, Brücke und Hirnschenkel können von bösartigen Geschwülsten durchsetzt werden.

Bei einem malignen Pinealom fand BERBLINGER eine Thrombose der Vena magna Galeni.

Wenn wir in Kürze auf den Bau der Zirbelgeschwülste eingehen, so wäre zu erwähnen, daß ausgereifte Binde-substanzgeschwülste kaum beobachtet worden sind.

Sarkome kommen in verschiedener Form vor, es wurden fibroplastische Sarkome (UEMURA, DANA, BERKLEY, GODDARD und CORNELL), ferner angioplastische Sarkome (HART, WILLIAMSON) beschrieben, ferner eine ganze Reihe von Sarkomen niedriger Gewebsreife.

Erwähnenswert erscheinen die Fälle von BRUSA, der bei einem 3jährigen Kind klinisch nur Schlafsucht und Hydrocephalus fand, sowie von MORQUIO; dieser Fall betraf einen 12jährigen Knaben, der das Bild einer tuberkulösen Meningitis bot und erst bei der Autopsie als Zirelsarkom erkannt werden konnte.

Ein primäres *Melanosarkom* wurde nur von OGLE in der Epiphyse gefunden, BERBLINGER beobachtete in der Zirbel eine Metastase eines malignen Melanoms.

Gliome sind in ziemlich großer Zahl beschrieben worden. Ohne auf die ältere Literatur eingehen zu können, möchten wir den Fall von RAYMOND und CLAUDE mit zumindest beschleunigter sexueller Entwicklung erwähnen, ferner den Fall

BERBLINGERS, der bei einem 35jährigen Manne eine ausgesprochene Hypertrophie der Hoden fand. Den Fall SCHMINKES, der bei einem älteren Manne ein ähnliches Symptom, wenn auch weniger deutlich ausgeprägt fand, haben wir schon erwähnt.

Unter den *Pinealomen* (wie wir mit BERBLINGER und CALVET die epithelialen Geschwülste, welche vom Zirbelparenchym ihren Ausgang nehmen, bezeichnen möchten) können wir ausgereifte Adenome, die recht selten sind, und maligne Adenome unterscheiden.

Sexuelle Frühreife findet sich nur im Falle HUEBSCHMANN'S.

Es wäre gerade von diesen, aus dem wirksamen Epiphysenparenchym hervorgegangenen Blastomen anzunehmen, daß sie eher eine gewisse Überfunktion als eine Unterfunktion der Zirbel verursachen. Es ist nun interessant, daß unter den Fällen von GLOBUS nur derjenige eine Pubertas praecox zeigte, bei welchem die Zirbel zum Teil durch Bindegewebe ersetzt war, der also offenbar nicht als Pinealom in unserem Sinne bezeichnet werden kann. Sehr wichtig ist aber ein Fall von HORRAX und BAILEY, in welchem bei einem Knaben im Laufe eines Jahres eine Gewichtszunahme von 18 kg beobachtet werden konnte. Ähnliche Fettsucht beobachtete LÖWENTHAL an einem 23jährigen Manne mit einem malignen Pinealom, während im Falle HEMPEL'S ein die Zirbel destruierendes Carcinom zu einem völligen Fettschwund führte. Diese Fälle sprechen sehr für die von MARBURG begründete Anschauung, daß eine Hyperfunktion der Zirbel vermehrten Fettansatz hervorruft, welche ja durch die Arbeit FIANDACAS auch eine theoretische Grundlage erhalten hat.

Sehr aufschlußreich erscheinen uns auch zwei Fälle aus dem neueren Schrifttum, nämlich der Fall von AREND und SCHUSTER, welche bei einem 10jährigen Knaben mit einem malignen Pinealom eine fast völlige Genitalaplasie fanden, und der noch viel bedeutsamere Befund von JOSEFSON, welcher bei einem 32jährigen Manne mit malignem Pinealom neben Hypertrichose und schwerster Magersucht (die aber vom Autor auf die in diesem Falle starke Mitbeteiligung der Zwischenhirnzentren zurückgeführt wird), Atrophie der Hoden und der Prostata beobachtete — also gewissermaßen das Gegenteil der, der Zirbelzerstörung entsprechenden Genitalhyperplasie.

Der einzige Fall eines metastasierenden Carcinoms der Glandula pinealis wurde von BERBLINGER beschrieben: Es war mit außerordentlicher Abmagerung und einer Degeneration des samenbildenden Epithels im Hoden verbunden (es handelte sich um einen 32jährigen Mann). Nach der Ansicht BERBLINGERS erfolgte die Metastasierung auf dem Liquorwege.

BERBLINGER betont, daß es sich um Pinealzellen handelte, und führt darauf auch die funktionellen Erscheinungen zurück (der Mann war bei Auftreten der Krankheitszeichen impotent geworden), doch betont er, daß die Hodenatrophie durch schwere Kachexie erklärt werden könne.

An die Pinealome anschließend möchten wir kurz die *zusammengesetzten Geschwülste* MARBURG'S erwähnen, welche aus drei Schichten zusammengesetzt sind, von denen die oberste aus Pinealzellen, die mittlere von mit Ependym und mit kubischem Epithel ausgekleideten drüsenartigen Hohlräumen und deren unterste Schicht von Gliazellen gebildet wird. Diese Geschwulstform ist nur in der Zirbel zu finden; wie sie sich in funktioneller Hinsicht verhält, ist noch nicht klargestellt.

Von ganz besonderer Bedeutung sind die Teratome der Glandula pinealis. BERBLINGER hat errechnet, daß nicht weniger als 39% aller Zirbeldrüsen-geschwülste dieser Gruppe zuzurechnen sind.

Die Teratome weisen einen mehr oder minder cystischen Bau auf, sind durch Platten- oder Zylinderepithel begrenzt und können Derivate aller drei Keimblätter enthalten: Muskulatur, Fettgewebe, Talg, Kalkkonkremente, Schleim, Drüsen, Haare und selbst Knorpel- und Nervengewebe, Knochenbälkchen, Markgewebe, Darm.

Auch Chorionepitheliome kommen vor und sind nach BERBLINGER den Teratomen zuzurechnen.

Da gerade Teratome häufig im jugendlichen Alter vorkommen, ist bei den Trägern dieser Geschwülste die Pubertas praecox relativ häufig beobachtet worden. Dies hat wohl den Anlaß zu der schon mehrfach erwähnten Theorie ASKANAZYs über die Entstehung dieser Erscheinung durch die Tumoren gegeben, jedoch wurden Fälle von Pubertas praecox, in denen es sich zwar um Zirkel-erkrankungen, aber sicher nicht um Teratome gehandelt hat, in einer Reihe von Fällen bekannt; wir verweisen nur auf die schon erwähnten malignen Neoplasmen, sowie auf zwei in jüngerer Zeit beschriebene Fälle von BORCHARDT.

Ein *Dermoid* der Zirbel, das keine innersekretorischen Erscheinungen gemacht hatte, da genügend funktionierendes Zirbelgewebe erhalten geblieben war, wurde neuerdings von ALTMANN bei einem 11jährigen Knaben beobachtet.

Metastatische Tumoren sind bisher in der Zirbeldrüse 11mal (davon 5mal von BERBLINGER) festgestellt worden. Es handelte sich um Sarkom-, Carcinom- und Melanoblastometastasen, die von verschiedenen Körperstellen (Ovarium, Sinus frontalis, Mamma, Planta pedis) ihren Ausgangspunkt genommen haben, so daß man bisher keine Regel für die Metastasierung in die Epiphyse aufstellen kann.

18. Klinik der Zirkelerkrankungen.

Der Symptomenkomplex der Erkrankungen der Zirbeldrüse kann in zwei Gruppen geteilt werden: Die eigentlichen Tumorsymptome, welche sich zum Teil mit den Symptomen anderer Hirntumorlokalisationen decken, zum Teil durch die besondere Lage dieser Geschwülste bedingt sind, und die innersekretorischen Symptome, wobei freilich manchmal die Grenzen zwischen den beiden Gruppen nicht gezogen werden können.

Wir wollen zuerst auf die neurologischen Symptome eingehen. Im späteren Stadium bietet sich das typische traurige Bild des Hirntumors mit intrakranieller Drucksteigerung.

Fast in allen Fällen sind heftige Kopfschmerzen, besonders im Hinterkopf vorhanden, eine typische engere Lokalisierung derselben gibt es nicht. Es wurden auch Fälle beobachtet, in denen der Kopfschmerz vollkommen fehlte (NOTHNAGEL, VERGER). Dazu kommt in manchen Fällen Druckschmerzhaftigkeit des Nackens, die sich bei Bewegung erhöht.

Erbrechen findet sich meist in der für Hirngeschwülste kennzeichnenden beschwerdefreien, gußweisen Form.

Somnolenz besteht meist in den späteren Stadien, im Falle von ASKANAZY und BRACK trat dieselbe schon in einem frühen Zeitpunkte auf.

Weniger konstant ist die Pulsverlangsamung zu finden.

In einigen Fällen (ASKANAZY und eine Reihe von alten Autoren) wurden epileptiforme und eklamptische (CAMAUER und MÓRTOLA) Krämpfe beobachtet, ebenso verschiedene, durch den Druck des Tumors erzeugte Lähmungen.

Die Reflexe sind meist gesteigert. Das BABINSKYSche Zeichen soll oft, besonders am rechten Fuß positiv sein.

Durch den Druck auf den Aquaeductus Sylvii kann es zur Entwicklung eines Hydrocephalus internus und einer intrakraniellen Drucksteigerung von ungewöhnlichem Ausmaße kommen. Man findet Stauungspapille, besonders des rechten Auges.

Zu den Drucksymptomen ist wohl auch der Exophthalmus zu rechnen.

Eine weitere Reihe von Augensymptomen ist aber schon eher für Zirbel-tumoren typisch und wohl auf die Schädigung der Vierhügelregion zurückzuführen. Man findet häufig Trägheit der Pupille, die bis zur völligen Reaktionslosigkeit gegen Licht und Akkommodation gesteigert sein kann.

Nystagmus kommt weniger häufig zur Beobachtung, war aber z. B. im Falle ADDIES besonders stark ausgeprägt. Charakteristisch ist die stärkere Beteiligung des rechten Auges. So im Falle ADDIES Nystagmus des rechten Auges beim Blick nach links.

Auch Schielen hat ADDIE beobachtet. Nach HALDEMANS sind auch Lähmung des Blicks nach oben, Abducenslähmung, Ptosis und Diplopie für die Zirbelgeschwülste kennzeichnend.

Schädigungen des Gehörs bis zur Taubheit, die gleichfalls auf die Läsion der Corpora quadrigemina zurückzuführen sind, sind in vielen Fällen festgestellt worden.

In manchen Fällen können die Patienten weder sitzen noch stehen und leiden unter schwersten Schwindelanfällen — Beschwerden, die wohl durch das Betroffensein des Kleinhirns bedingt sind. Nicht gar selten findet man alle Merkmale der cerebellaren Ataxie.

Im Endstadium vieler Fälle tritt (wie im Falle ADDIES) Incontinentia urinae et alvi ein.

Von selteneren neurologischen Symptomen wäre noch die Adiadochokinese zu erwähnen. Einen ganz besonderen Befund stellt die von BALADO und CARILLO beschriebene Enthirnungsstarre bei einer Cyste der Glandula pinealis dar.

CAMAUER und MÓRTOLA finden in ihrem Falle arterielle Hypertension.

Schließlich können Zirbelgeschwülste nicht nur jedes innersekretorischen Symptoms ermangeln, sondern auch neurologisch ein ganz typisches Krankheitsbild zeigen — wie der Fall von MORQUIO, in welchem sich bei der Autopsie ein Sarkom der Glandula pinealis zeigte und der unter dem klinischen Bilde einer Tuberkulose verlaufen war!

Polyurie und Polydipsie sowie auch Polyphagie wurden öfters beobachtet. BERBLINGER ist mit v. GIERKE geneigt, diese Diabetes insipidus-Symptome auf die Zirbelschädigung zurückzuführen, doch ist hier wohl noch mehr als bei den hypophysären Fällen die Wirksamkeit der Zwischenhirnzentren in Betracht zu ziehen.

Die Fettsucht, welche in manchen Fällen, insbesondere von Epiphysenadenomen beobachtet wird, tritt besonders bei erwachsenen Individuen auf (aus der älteren Literatur Fälle von MOLLER, COATS, DALY, FALCKSON, KÖNIG, NOTHNAGEL, KNY), wurde aber auch an Kindern (MARBURG, BAILEY und JELIFFE) beobachtet.

Es wurden aber auch Fälle von besonderer Magerkeit bei Zirbeltumoren beobachtet (so der schon erwähnte Fall von JOSEFSON).

MARBURG deutet die Fettsucht als ein Zeichen der Überfunktion der Zirbel und es wäre möglich, die Gewichtszunahme, welche McCORD und BERKELY an Kindern nach peroraler Epiphysenzufuhr gefunden haben, mit dieser Theorie in Einklang zu bringen.

Auch hier besteht, wie z. B. FALTA betont, die Möglichkeit einer Beeinflussung der Zwischenhirnzentren, während PENDE geneigt ist, der Zirbeldrüse einen Einfluß auf den Fettstoffwechsel zuzusprechen. Unserer Meinung nach wird diese Anschauung durch die Entdeckung des antiketogenen Hormons der Zirbel durch FIANDACA sehr gestützt.

Eine weitere Stütze dieser Anschauung bieten möglicherweise die Fälle von Dystrophie adiposogenitalis bei Zirbelaffektionen. So fand ROTHMANN in zwei Fällen von Dystrophia adiposogenitalis röntgenologisch einen vermehrten Zirbelschatten, was nach CIGNOLINI für den Hypogenitalismus charakteristisch sein soll. Ein gleichzeitiges Auftreten von Hypogenitalismus und Adipositas wäre also als Überfunktion der Glandula pinealis zu deuten — was doch dem bekannten Bild der FRÖHLICHschen Krankheit als Unterfunktion der Hypophyse genau entspräche. Das wäre ein klinisches Ergebnis, welches mit den experimentellen Resultaten sehr gut übereinstimmen würde, nur ist wohl der Röntgenbefund als Grundlage dieser Deutung nicht zureichend.

Gehört schon die Obesitas höchstwahrscheinlich zu den innersekretorischen Symptomen der Zirbeltumoren, so sind eine Reihe von anderen Krankheitszeichen zweifellos endokriner Natur: Die geschlechtliche Frühreife, das gesteigerte Wachstum, übermäßige Behaarung (die scheinbar nicht unbedingt mit sexueller Frühreife zusammen auftreten muß) und in selteneren Fällen auch vorzeitige Entwicklung der geistigen Fähigkeiten.

Wenden wir uns zunächst dem gesteigerten Wachstum zu:

In einigen Fällen von Zirbeltumoren wurde ein ungemein beschleunigtes Wachstum beobachtet (z. B. im Fall von BAAR), welches durch seine Gleichmäßigkeit und Proportioniertheit gegenüber hypophysärem Riesenwuchs ausgezeichnet sein soll. Auch führt dieses Wachstum nach einer von CALVET angeführten, höchst interessanten Beobachtung DESHAYES (dieser hatte Gelegenheit, einen Fall von genitaler Frühreife mit beschleunigtem Wachstum 10 Jahre hindurch zu beobachten) nicht zu Riesengröße, sondern bleibt bei Erreichung des der Rasse und Familie des Individuums entsprechenden Maßes stehen.

Immerhin wurden aber auch in einem Fall von Zirbelläsion mit Pubertas praecox und überstürztem Körperwachstum gewisse akromegale Symptome beobachtet, wie Vergrößerung der Zunge, Prognathie und besonders massive Gliederenden (OSIPOFF und JESIELEWITZ). DELAY hat einen Fall eines 13jährigen epiphysären Riesen beschrieben, der an merkwürdigen Schmerzen an verschiedensten Körperstellen litt, welche möglicherweise mit den eigenartigen Gelenkschmerzen der Akromegalen, die schon von P. MARIE beobachtet worden waren und von MUSSIO-FOURNIER als leichte Osteo-Arthropathia deformans gedeutet werden, in Zusammenhang stehen können.

Schließlich fand ZANDRÉN in seinem so merkwürdig dem Großteil der sonstigen Erfahrungen widersprechenden Fall von Zirbelaplasie eine besondere Hemmung des Wachstums.

Das auffallendste und interessanteste Symptom der Geschwülste der Zirbeldrüse stellt die vorzeitige sexuelle Entwicklung dar, doch ist dieselbe keineswegs in allen Fällen zu beobachten. Erstens findet sich dieselbe selbstverständlich nur bei Kindern, wenn auch gelegentlich eine ihr gewissermaßen entsprechende Überfunktion (gesteigerte Spermiogenese und Vergrößerung der Hoden im Fall BERBLINGERs und die leichte Hypertrophie bei dem 50jährigen Kranken SCHMINKEs) bei Erwachsenen vorkommt. Hier wäre besonders ein von KUP beschriebener Fall eines 25jährigen zu erwähnen, bei welchem (es handelte sich um eine haselnußgroße Cyste der Glandula pinealis) Penis und Testikel ungewöhnlich vergrößert waren. Außerdem ist dieser Fall durch eine Reihe von vorzeitigen Alterssymptomen interessant. Zweitens ist dieselbe in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle beim männlichen Geschlecht zu beobachten, ja nach BERBLINGER gibt es überhaupt keinen autoptisch sichergestellten weiblichen Fall von pinealogenen Pubertas praecox. Nach der von MARBURG, BERBLINGER und der Mehrzahl der Autoren und auch von uns vertretenen Ansicht über die Entstehung dieses Symptoms müßte man eher „apinealogene Pubertas praecox“ sagen.

Das Überwiegen des männlichen Geschlechtes hängt vor allem fraglos mit dem ungleich häufigeren Vorkommen der Zirbeltumoren bei männlichen Individuen zusammen.

Die klinischen Zeichen der sexuellen Frühreife sind folgende:

Eine vorzeitige und oft ganz ungewöhnliche Vergrößerung des Penis (von KRABBE schon bei einem Säugling beobachtet). Im Falle OESTERREICH und SLAWYK betrug die Länge des Gliedes eines $4\frac{1}{2}$ jährigen Knaben 7 cm, im Falle WIRTHs maß der Penis eines $6\frac{3}{4}$ jährigen Knaben 8 cm; ähnliche Angaben finden sich in zahlreichen anderen Arbeiten).

Erektionen wurden von vielen Autoren (LEREBOULLET, KLIPPEL, WEIL und MINVIELLE, WIRTH, DELAY u. a.) beobachtet, ebenso Masturbation und Pollutionen mit lebensfähigen Spermatoocyten (PELIZZI, LEREBOULLET, BERBLINGER u. a.).

Frühere Autoren behaupteten, daß der Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere keine beschleunigte Entwicklung der Hoden entspreche, doch wird das sowohl durch die Spermatozoenbefunde als auch durch mikroskopische Untersuchung der Hoden in den Fällen von RAYMOND und CLAUDE, GOLDZIEHER und HUEBSCHMANN widerlegt. Neuerdings hat ODERMATT einen Fall mit beträchtlicher Vergrößerung der Hoden mitgeteilt.

Neben dem bekannten Falle von ASKANAZY und BRACK, die bei einer Idiotin von 10 Jahren Hypertrichose und Entwicklung der Brüste fanden, wäre noch das von VOLHARDT erwähnte 8jährige Mädchen mit Menstruation als wahrscheinlicher Fall von weiblicher Pubertas praecox zu nennen. Der Fall von MORABITO ohne Menstruation ist wohl in jeder Hinsicht recht unsicher.

Vorzeitiges Auftreten der Bart- und Schamhaare wurde in ziemlich vielen Fällen beobachtet und entspricht der sonstigen Pubertas praecox, doch scheint es nicht ausgeschlossen, daß der Zirbeldrüse auch ein nicht auf dem Wege über das Genitale wirkender Einfluß auf die Behaarung zukommt. So fand JOSEFSON in einem Falle von Pinealom mit Atrophie der Hoden und der Prostata, was offenbar als Überfunktion der Zirbel zu deuten wäre, Hypertrichose. Ebenso sah BARBACCI in einem von ihm als Hyperpinealismus gedeuteten Fall bei einem

27jährigen Manne Eunuchoidismus in Verbindung mit Hypertrichose. Wir möchten doch immerhin an die DEMELschen Pinealektomieversuche und auch an die von uns festgestellte Beeinflussung des Haarwuchses durch die Zirbel erinnern, ohne allzu kühne Schlüsse ziehen zu wollen.

An beiden letzterwähnten Fällen ist außerdem die Hemmung der Sexualorgane von großer Bedeutung, ebenso haben AREND und SCHUSTER eine durch ein malignes Pinealom bedingte Genitalaplasie (bei einem 10jährigen Mädchen) beschrieben. Es scheint also tatsächlich eine Hemmung des Genitales durch Hyperpinealismus bedingt sein zu können. ROTHMANN fand sogar in zwei Fällen von Dystrophia adiposogenitalis, in zwei Fällen von Eunuchoidismus und in einem Addisonfall mit Hodenatrophie, auf eine Hyperfunktion hinweisende Veränderungen der Zirbel. So verlockend die Schlüsse daraus auch wären, müssen wir hier doch die Unsicherheit der verwendeten röntgenologischen Methode und das Fehlen autoptischer Befunde (beides trifft auch für BARBACCIS Fall zu) in Betracht ziehen.

Bei den von ROTHMANN beobachteten Verkalkungen wäre natürlich auch noch die Frage aufzuwerfen, ob diese Veränderung der Zirbel, vorausgesetzt daß sie wirklich mit den Genitaldystrophien in Zusammenhang steht, die Ursache oder eine Wirkung derselben darstellt!

Ein weiteres Symptom der Zirbelgeschwülste soll die geistige Frühreife darstellen, welche in einigen Fällen (FRANKL-HOCHWARTH, OESTERREICH und SLAWYK) beobachtet worden ist, doch wurden auch Fälle von Pubertas praecox bei Idioten (ASKANAZY und BRACK) gefunden, auch der zweijährige Patient von OSIPOFF und JESLIEWITZ war geistig zurückgeblieben, was freilich auf den Hydrocephalus zurückzuführen ist. Möglicherweise sind die geistigen Störungen bei einer Reihe von Zirbeltumoren durch den gleichen krankhaften Prozeß bewirkt.

Betreffs der Pathogenese der „endokrinen“ Zirbelsymptome herrscht wohl vielfach noch Unsicherheit. Die Beeinflussung der Sexualentwicklung kann heute wohl mit Sicherheit auf die Hemmung der Prolanwirkung zurückgeführt werden und sowohl nach den Ergebnissen der experimentellen Forschung, als auch nach den klinisch und pathologisch-anatomisch beobachteten Fällen, dürfte die geistvolle Hypothese ASKANAZYS über die Wirkung der Teratome abzulehnen und die Annahme MARBURGs und BERBLINGERS von der endokrinen Genese der Pubertas zu bestätigen sein.

Ebenso ist wohl das gesteigerte Wachstum bei Zirbeltumoren auf Zerstörung funktionierender Drüsengewebes und den Ausfall der Hemmung des Hypophysen-Wachstumshormons zurückzuführen.

Die Adipositas wäre wohl nach MARBURG als Hyperfunktion der Epiphyse zu betrachten. Ein Einfluß der Zwischenhirnzentren scheint zwar durchaus im Bereiche der Möglichkeit, dennoch sprechen klinisch-therapeutische und experimentelle Erfahrungen für MARBURGs Anschauung.

Die Hypertrichosis, welche wohl als endokrines Merkmal aufzufassen ist, ist in ihrer Entstehung nicht klar. Sie kann gewiß in Fällen mit Pubertas praecox durch die Überfunktion des Hypophysenvorderlappens und der Hoden bedingt sein, kann aber andererseits anscheinend auch in Fällen von Unterfunktion der Gonaden, als Überfunktion der Zirbeldrüse aufgefaßt werden.

Nicht geklärt ist die Beeinflussung der Brustdrüse durch die Zirbel; in den seltenen Fällen von weiblicher Pubertas praecox (ASKANAZY und BRACK) ist

die Hypertrophie der Mamma zwanglos zu erklären, schwerer ist das aber in den seltenen Fällen von männlicher Pubertas praecox, welche wie der Fall von OESTERREICH und SLAWYK mit einer Gynäkomastie verbunden waren. Man könnte an einen Zusammenhang mit der (wahrscheinlich unspezifischen) lactagogen Wirkung der Glandula pinealis denken; einen Zusammenhang mit der follikulinähnlichen Wirkung der Zirbelextrakte halten wir für höchst unwahrscheinlich. Die Meinung BAILEYS und CUSHINGS, daß der Zirbeldrüse keine funktionelle Bedeutung zukommt (wobei sie sich auf pathologisch-anatomische Befunde stützen), müssen wir unbedingt ablehnen.

Der Verlauf der Zirbeldrüsentumoren ist sehr verschieden: manche entwickeln sich mit großer Schnelligkeit, andere außerordentlich langsam — die Prognose ist stets absolut ungünstig, die echten Tumoren der Zirbeldrüse (zu welchen wir die „Psammome“, d. h. ausgedehnte Verkalkungen sowie die so häufigen Cysten nicht rechnen) führen stets nach kürzerer oder längerer Zeit zum Tode des befallenen Individuums.

Die neurologische Differentialdiagnose ist in Fällen, welche keine innersekretorischen Stigmata aufweisen, sehr schwierig. Vor allem kommen Hirntumoren anderer Lokalisation in Betracht, doch kann ein Epiphysenblastom, wie der erwähnte Fall MORQUIOS zeigt, sogar das Bild einer tuberkulösen Meningitis vortäuschen.

Am bezeichnendsten für die Erkrankung der Zirbeldrüse dürften die Augensymptome und die Schädigung des Gehörsinns sein, evtl. auch die rasche Entwicklung des Hydrocephalus.

Bei innersekretorischen Symptomen ist in den seltenen Fällen, in denen eine Überfunktion der Epiphyse besteht und die eine Dystrophia adiposogenitalis zeigen, an die primäre hypophysäre Dystrophie (Typus FRÖHLICH) zu denken — die Differentialdiagnose wird sehr schwierig, wohl am ehesten mit Hilfe des Röntgenverfahrens zu stellen sein.

Die pinealogene Pubertas praecox muß von der durch Erkrankungen der Nebenniere bewirkten Frühreife unterschieden werden. Hier ist vor allem das nahezu ausschließliche Vorkommen der pinealogenen Makrogenitosomie beim männlichen Geschlecht und das Überwiegen der weiblichen Fälle bei der suprarrenal Pubertas praecox in Betracht zu ziehen (J. H. LEINER u. a.).

In jüngster Zeit kommt auch dem Röntgenverfahren für die Erkennung der Zirbelerkrankungen steigende Bedeutung zu.

CIGNOLINI fand bei Makrogenitosomie nahezu niemals Konkremente in der Zirbel, während sich bei Unterfunktion des Genitales meist Verschattung der Zirbeldrüse zeigte. Auch in Fällen von Adipositas und Diabetes insipidus, schließlich auch in Fällen von Diabetes mellitus fand CIGNOLINI die Epiphyse besonders stark verschattet.

Wie schon erwähnt, kam ROTHMANN zu ganz ähnlichen Ergebnissen wie CIGNOLINI.

Die Glandula pinealis hat aber noch eine weitere Bedeutung für die Röntgenologie erlangt, da sie zur röntgenologischen Diagnose von Hirntumoren anderer Lokalisation verwendet werden kann. SCHÜLLER hat als erster auf diese Methode der Tumorlokalisierung durch die in 50% der Fälle verkalkte Zirbeldrüse hingewiesen.

NAFFZINGER, VESTINE und KINNEY, DYKE und besonders WÖRNER haben diese Methode weiter ausgebaut und LILJA hat ihren Wert in einer statistischen Arbeit am Hirntumormaterial OLIVENCRONAS bestätigt.

Nach WÖRNER, sowie auch DYES ist die verkalkte Glandula pinealis vom verkalkten Plexus chorioideus dadurch zu unterscheiden, daß erstere immer in der Einzahl, letzterer immer in der Zweizahl vorhanden ist. Bei Tumoren der Occipitalregion weicht die Zirbeldrüse nach vorne, bei Tumoren der vorderen oder mittleren Schädelgrube nach hinten und bei seitlich gelegenen Geschwülsten nach oben oder nach unten aus.

Die Therapie der Zirbelgeschwülste ist ein sehr trauriges Kapitel. Die Lage der Drüse macht einen radikalen operativen Eingriff so ziemlich unmöglich. Selbst CUSHING entscheidet sich für ein palliatives Operationsverfahren. Entlastende Operationen sind selbstverständlich in Fällen mit Hirndruck und Stauungspapille angezeigt.

Von einer Organotherapie ist natürlich nichts zu erhoffen, da ja nicht die innersekretorischen Erscheinungen sondern die Hirntumorfolgen das Schicksal der Kranken besieghn.

19. Einfluß der Zirbeldrüse auf pathologische Vorgänge.

Es erscheint von vorneherein nicht unwahrscheinlich, daß eine Drüse, welche Lebensprozesse so vielfach beeinflußt wie die Zirbeldrüse und deren Erkrankungen, so eigenartige Symptomenbilder hervorrufen können, auch andere pathologische Prozesse zu beeinflussen vermag.

Bei einer das Wachstum in so hohem Grade beeinflussenden Drüse lag es nahe, auch ihren Einfluß auf das Tumorwachstum zu untersuchen.

GEORGION sprach der Zirbeldrüse auf Grund von Exstirpationsversuchen eine tumorfördernde Wirkung zu, während wir in zahlreichen Experimenten einen hemmenden Einfluß von Epiphysenextrakten auf das Wachstum des EHRLICHschen Adenocarcinoms der weißen Maus feststellen konnten, während das EHRLICHsche Mäusesarkom durch den Zirbelextrakt nur in geringem Grade beeinflußt wurde. Die Hemmung des Carcinomwachstums war recht beträchtlich, ja in einigen Fällen ging der Tumor überhaupt nicht an, während er sonst stets in 100% der Fälle angeht. Die Extrakte waren aber für die Carcinomtiere toxischer als für normale Mäuse und keines der Tiere überlebte die unbehandelten Carcinomkontrollen.

Die hemmende Wirkung der Extrakte auf das Krebswachstum schien uns durch den Antagonismus derselben gegen das Hypophysen-Wachstumshormon erklärbar, da REISS, DRUCKREY und HOCHWALD der Nachweis gelungen war, daß einerseits das Wachstumshormon aus dem Hypophysenvorderlappen das Wachstum des Jensensarkoms der Ratte fördert, andererseits derselbe Tumor bei hypophysektomierten Tieren nicht angeht, woraus zweifellos hervorgeht, daß diese Drüse im Wachstumshormon ein krebsförderndes Agens enthält.

H. ZONDEK, B. ZONDEK und W. HARTOCH konnten in großen Versuchsreihen die Hemmung des EHRLICHschen Mäusecarcinoms durch Prolan zeigen, REISS und HOCHWALD fanden gleichfalls Hemmung des Jensensarkoms durch Prolan, vor allem aber auch eine bedeutsame Beeinflussung des Tumorstoffwechsels durch dieses Hormon. Es ist nun erstaunlich, daß die Zirbeldrüse, in allen sonstigen

Versuchen Antagonist des gonadotropen Hormons, auf bösartige Geschwülste im gleichen Sinne einwirkt wie dieses.

Wir behandelten dann einige Reihen von Carcinommäusen zu verschiedenen Zeitpunkten (Behandlungsbeginn vor Implantation des Tumors, gleichzeitig mit der Implantation oder einige Tage nach derselben) gleichzeitig mit gonadotropem Hormon und Epiphysenextrakten. In allen Fällen wurde das Wachstum der Geschwülste wesentlich gehemmt und bei einer Anzahl von Tieren auch das Angehen völlig verhindert, ohne daß die Tiere eine wesentliche Störung ihres Allgemeinbefindens zeigten. Die durchschnittliche Hemmung war bedeutend stärker als die durch Zirbelextrakt oder durch das gonadotrope Hormon allein bewirkte Wachstumshemmung. Es wäre möglich, daß der gute Allgemeinzustand der Tiere auf eine gewisse roborierende Wirkung des gonadotropen Hormons auf Tumortiere zurückzuführen ist, welche MAURIZIO und DEBIASI an Teerkrebstieren feststellen konnten. An infantilen Ratten wurde dagegen die Toxizität der Epiphysenextrakte durch gleichzeitige Injektion von gonadotropem Hormon in keiner Weise beeinflußt, ebenso wenig war eine Beeinflussung der Wachstumshemmung festzustellen.

Daß unsere Vermutung, daß die Wachstumshormonwirkung auf den Tumor durch die Zirbel gehemmt wird, richtig sei, konnten wir dadurch zeigen, daß wir bei Injektion von Wachstumshormon eine Förderung des Krebswachstums feststellen konnten, die aber niemals auftrat, wenn gleichzeitig Wachstumshormon und Epiphysenextrakte injiziert wurden.

Die Wirkung des Wachstumshormons wird zwar auch durch gleichzeitige Injektion von gonadotropem Hormon gehemmt, doch halten wir das für eine einfache Summation der Wirkungen und nicht für einen echten Antagonismus, da wir zeigen konnten, daß die Wirkung des Wachstumshormons am normalen Tier durch gonadotropes Hormon nicht gehemmt wird. Der von EVANS und seinen Mitarbeitern festgestellte Antagonismus zwischen den beiden Hypophysenhormonen dürfte sich auf ihre Erzeugung und nicht auf die Beeinflussung der Hormonwirkung selbst beziehen.

Nach unserer Meinung kommt die tumorwachstumshemmende Wirkung, d. h. die Ausschaltung des hypophysären Wachstumshormons nur durch den Zirbelextrakt zustande, während die krebshemmende Wirkung des Prolans auf der Beeinflussung des Stoffwechsels beruht, wie REISS und HOCHWALD gezeigt haben.

Erwähnen möchten wir noch, daß wir alle diese Ergebnisse am EHRLICHschen Mäusesarkom nur in sehr geringem Maße beobachten konnten, was damit in Übereinstimmung steht, daß diejenigen Untersucher, welche mit Mäusesarkom gearbeitet haben, die Ergebnisse von ZONDEK, ZONDEK und HARTOCH ablehnten (L. GROSS, KREBICHL, HAAGENSEN und PLANTENGA, an Rattensarkomen WIESNER und HADDOW). Diese Forscher haben aber mit ihrer Ablehnung nicht Recht, da eben offenbar bindegewebige Geschwülste durch hormonale Substanzen wesentlich schlechter beeinflussbar sind als Tumoren epithelialer Natur.

Bei einer Substanz, welche sowohl das Wachstum, als auch den Kalkstoffwechsel beeinflusst, wäre sehr wohl daran zu denken, daß sie einen Einfluß auf die Callusbildung ausüben könnte. Versuche in dieser Richtung (Injektion von Zirbelextrakten bei Ratten mit Rippenfrakturen) zeitigten aber völlig negative Ergebnisse.

Wir können also sagen, daß ein Einfluß der Zirbeldrüse nicht nur auf das physiologische, sondern auch auf das pathologische Wachstum vorhanden ist, wobei insbesondere das Wachstum epithelialer maligner Tumoren gehemmt wird, die tumorfördernde Wirkung des hypophysären Wachstumshormons wird durch Zirbelextrakte aufgehoben, die hemmende Wirkung des gonadotropen Hormons unterstützt.

20. Therapeutisch-klinische Versuche mit Zirbeldrüsenpräparaten.

Die bisher an Erfolgen nicht übermäßig reiche Organotherapie mit Extrakten aus der Zirbeldrüse oder mit Zirbelsubstanz unterscheidet sich dadurch von fast allen anderen derartigen Untersuchungen, daß sie niemals bei Erkrankungen der Zirbeldrüse selbst versucht worden ist. Die Gründe hierfür haben wir schon früher besprochen. Es handelt sich vielmehr stets um Versuche, anderweitige krankhafte Zustände durch diese Organextrakte zu beeinflussen, wobei die verschiedenen Forscher ihre Untersuchungen von recht verschiedenen Gesichtspunkten aus in Angriff nahmen.

Die Versuche von MCCORD, BERKELEY und ihren Mitarbeitern, das Wachstum schlecht wachsender Kinder durch Zirbelfütterung zu beeinflussen, haben wir schon geschildert. Es bleibt fraglich, ob die Erfolge auf einen wachstumsfördernden Stoff der Glandula pinealis oder auf die den Fettstoffwechsel fördernde Substanz der Drüse (im Sinne MARBURG's) zurückzuführen sind. Wir wollen hiebei gleich auch die Verwendung von Zirbelpräparaten zur Erzielung von Fettansatz (MARBURG) erwähnen. Eingebürgert hat sich keine der beiden Anzeigestellungen zur Epiphysentherapie.

Am naheliegendsten war es, die Zirbel zur Therapie hypergenitaler Zustandsbilder heranzuziehen.

HOFSTÄTTER konnte mit Epiglandol Beruhigung der Psyche bei gesteigerter Libido und Hemmung übermäßig starker Menstruation erzielen. Dieser Autor hat seine Untersuchungen später auch mit anderen Präparaten (Epiphysan) fortgesetzt und in neuester Zeit zusammenfassend berichtet, daß er unter 151 Fällen von sexueller Übererregbarkeit bei Frauen in 99 Fällen gute, in 22 Fällen zweifelhafte Erfolge und nur 31 Versager gesehen hat.

Ein ähnliches Ergebnis erzielte PILCZ in einem Falle von Dementia praecox. BECKER konnte dagegen von 3 behandelten Fällen von Dementia praecox nur in einem eine Verminderung der Neigung zur Masturbation erzielen.

Neuerdings bringt FAELLI auch die Sexualneurasthenie mit der Zirbeldrüse in Zusammenhang.

C. v. BAUER konnte bei Strafgefangenen Herabsetzung übermäßiger sexueller Betätigung (Onanie) erzielen. PRENGOWSKI und CURUPI konnten gleichfalls mit Epiphysan Hemmung übermäßiger Sexualität bewirken.

Von großer Bedeutung könnte die Zirbeldrüse möglicherweise bei der Behandlung der Epilepsie sein. MARBURG, der den epileptischen Anfall auf eine Hirnanschwellung zurückführt, teilte in neuester Zeit mit, daß man mit Epiphysan und Epiglandol eine Entwässerung erzielen kann.

Das führt schon zur Behandlung eigentlich körperlicher Krankheitszustände hin.

K. BURGER hat mit Zirbelextrakten in einigen Fällen von juveniler Blutung sehr aussichtsreiche Erfolge erzielt.

Die von URECHIA mitgeteilte günstige Beeinflussung eines Falles von ADDISONscher Krankheit mit Epiphysenextrakt muß wohl noch mit Vorsicht aufgenommen werden. SCHACHERL konnte bei Hyperthyreosen günstige Erfolge mit Zirbeldpräparaten erzielen, was wohl im Sinne einer Beeinflussung des thyreotropen Hormons zu deuten wäre.

Wir selbst haben, durch die Ergebnisse der Tierversuche hiezu veranlaßt, einige Carcinomfälle mit Epiphysan und gleichzeitig mit gonadotropem Hormon behandelt. Diese Versuche, welche noch nicht abgeschlossen sind, haben bisher zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt.

Wenn die Epiphysentherapie also auch bisher noch keine wirklich ganz überzeugenden Erfolge aufzuweisen hat, so erscheint dieselbe doch keineswegs aussichtslos, besonders wenn man bedenkt, daß es bisher kein objektives Kriterium zur Auswertung der Präparate gab und man daher immer mit völlig unbekanntem Größen arbeiten mußte.

21. Die Stellung der Zirbeldrüse im endokrinen System.

Wir haben nun den heutigen Stand des Wissens über die Zirbeldrüse, wie es sich aus klinischen und anatomischen Beobachtungen, aus tierexperimentellen Untersuchungen und aus der therapeutischen Anwendung ergibt, dargestellt.

Was ist also die Bedeutung dieser Drüse und welche Stellung nimmt sie im endokrinen System ein?

Einen Antagonismus gegenüber den Gonaden, den man auf den ersten Blick versucht wäre anzunehmen, kann man ihr gewiß nicht zusprechen. Eher schon könnten wir uns der geistreichen, vom Autor selbst aber nicht experimentell begründeten Hypothese PENDES von den zwei einander beeinflussenden und einander gegenüberstehenden Systemen: Keimdrüsen und Zirbeldrüse einerseits, Hirnanhang und Nebennieren andererseits anschließen, doch ist, wie schon erwähnt, bisher gar nichts über einen Zusammenhang der Zirbelfunktion mit der Nebenniere, sei es im synergistischen oder antagonistischen Sinne bekannt. Keine einzige unter den Drüsen mit innerer Sekretion ist in ihrer Funktion unabhängig und jede Störung einer Drüse ist eine Störung des ganzen endokrinen Systems.

Auch die Hypophyse selbst, die scheinbar die Funktion der anderen Drüsen beherrscht, wird ihrerseits vom Genitale beeinflusst — vor allem aber von der Zirbeldrüse. In diesem einzigen Sinne, einer gewissen Hemmung der Hypophysenfunktion, könnte man von einem Synergismus von Gonaden und Epiphyse sprechen. Doch ist der Angriffspunkt der Keimdrüsenhormone zweifellos die Hypophyse selbst — wie durch die Schwangerschaftshypophyse und die Kastratenhypophyse bewiesen wird. Dafür spricht ferner der Umstand, daß, wie wir zeigen konnten, die Wirkung des Wachstumshormons durch männliches Hormon und durch Follikelhormon nicht gehemmt wird, während doch die Wachstumshemmung durch die Keimdrüsenhormone außer Frage steht. Wir erinnern nur an das gesteigerte Wachstum der Röhrenknochen bei menschlichen und tierischen Kastraten. Es ist also anzunehmen, daß der Einfluß auf die Drüse selbst ausgeübt wird.

Hingegen wird zwar, wie aus einer Reihe von Arbeiten hervorgeht, die Hypophyse selbst durch die Epiphyse beeinflusst, der wesentliche Angriffspunkt dieser

hemmenden Wirkung liegt aber wahrscheinlich nicht in der Drüse, vielmehr wird die Wirksamkeit ihrer Produkte aufgehoben.

Diese regulierende Tätigkeit durch das antigonadotrope, das wachstumshemmende und das antiketogene und möglicherweise auch durch das antithyreotrope Hormon, ist gewiß als die Hauptfunktion der Glandula pinealis anzusehen.

Es ist zu vermuten, daß hier ein sehr empfindlicher Regulationsmechanismus besteht und die Zirbeldrüse auf vermehrte Erzeugung oder Zufuhr eines dieser Hormone mit der Erzeugung des Gegenhormons reagiert.

Bewiesen ist dieser Vorgang allerdings bisher nur für das antigonadotrope Hormon.

Die Beeinflussung der Verhornung, des Haarkleides, des Wasserhaushaltes und des Kalkstoffwechsels ist in ihrem Zusammenhang noch nicht völlig aufgeklärt und es ist nicht möglich zu sagen, ob wir es hier mit einer selbständigen Zirbelwirkung oder gleichfalls mit der Beeinflussung anderer Blutdrüsen (Nebenniere, Epithelkörperchen?) zu tun haben.

Auch die Hemmung des überstürzten pathologischen (Tumor-) Wachstums durch die Glandula pinealis spricht für die Regulationswirkung der Drüse.

In diesem Sinne sind auch nahezu alle klinischen endokrinen Symptome bei den Geschwülsten der Zirbeldrüse erklärbar und das Rätsel der Pubertas praecox und des gesteigerten Wachstums erscheint durch die ungehemmte Wirkung der Hypophysenhormone beantwortet.

Wenn also die innere Sekretion der Zirbeldrüse und vor allem ihre klinische Verwertbarkeit noch genug ungelöste Probleme bietet, so glauben wir doch heute sagen zu können, daß die Zirbeldrüse zweifellos eine Drüse mit innerer Sekretion ist und daß ihre Funktion im wesentlichen darin besteht, die Hypophysenwirkung zu regulieren.

IV. Der sehr häufige allgemeine Nervenrheumatismus und seine vielseitige Bedeutung.

Von

RICHARD MILNER-Leipzig.

Mit 1 Abbildung.

Literatur.

- ASCHOFF: Verh. dtsh. path. Ges. 1904.
— Rheuma-Probleme, Bd. 3: Über die Ursachenforschung der Myocarditis rheumatica, 1934.
— Die „rheumatischen“ Leiden im Lichte der deutschen Pathologie. Dtsch. med. Wschr. 1934 I.
— u. TAVARA: Die heutige Lehre von den pathologisch-anatomischen Grundlagen der Herzschwäche. Jena: Gustav Fischer 1906.
BALLONIUS: Opera omnia, Tome III—IV. Liber de Rhumatismo, Genève 1762.
BAUER, JULIUS: Der sogenannte Rheumatismus. Medizinische Praxis, Bd. 7. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1929.
— Über tuberkulösen Rheumatismus. Klin. Wschr. 1932 I, 1071.
BERGMANN, G. v.: Die Blutdruck-Krankheit. Neue Deutsche Klinik. Berlin-Wien 1928.
— Rheumatismus und Pseudo-Rheumatismus. Veröff. dtsh. Rheuma-Gesellschaft, H. 4.
BIELING: Herdinfekt und Immunität. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1930.
— Experimentell erzeugte chronische Infect. Arthrit. Rheuma-Probleme, II. Leipzig: Georg Thieme.
BOUILLAUD: Traité clinique du Rhumatisme articulaire. Paris 1840.
COBURN, ALVIN F.: Relationship of the rheumatic process to the development of alterations in tissues. I. Character of tissue changes associated with activity of the rheumatic process. Amer. J. Dis. Childr. 45, Nr 5 (1933, Mai).
CORNELIUS: Die Nervenpunkte. München: J. F. Lehmann 1933.
EISENMANN: Die Krankheitsfamilie Rheuma. Erlangen: Ferdinand Enke 1841.
FAHR: Beitrag zur Frage der rheumatischen Granulomatose. Klin. Wschr. 1929 II, 1995.
— u. KLEINSCHMIDT: Multiple chronische Gelenkerkrankung und rheumatische Infektion im Kindesalter. Klin. Wschr. 1932 I, 708.
FISCHER, A.: Rheumatismus und Grenzgebiete. Fachbücher für Ärzte, Bd. 15. Berlin: Julius Springer 1933.
FRANCK, RUD.: Moderne Ernährungstherapie. Berlin: F. C. W. Vogel 1933.
FRANKE, FELIX: Die chronische Influenza (Grippe). Sammlung diagnostisch-therapeutischer Abhandlungen für den praktischen Arzt, H. 28. München: Verlag der ärztlichen Rundschau von Otto Gmelin.
GEPEL: Untersuchungen über rheumatische Myocarditis. Dtsch. Arch. klin. Med. 85 (1906), — Myocarditis. Münch. med. Wschr. 1907 I, 1052.
GRAEFF, S.: Pathologische Anatomie und Histologie der rheumatischen Infektion, Rheumaprobleme I. u. II., Leipzig: Georg Thieme 1929 u. 1931.
GRUMBACH: Die Ätiologie des Rheumatismus. Schweiz. med. Wschr. 1933 II.
GUDZENT: Der Rheumatismus: Klinisch-experimentelle Untersuchungen zum Rheumatismusproblem. Z. klin. Med. 125, 672.
— Das Krankheitsbild von Rheumatismus und Gicht unter neuen Gesichtspunkten. Brambacher Fortbildungskurse, Bd. 1. Dresden: Theodor Steinkopff 1935.

- HARPUDE: Stoffwechselstörungen bei rheumatischen Erkrankungen. Rheuma-Jb. 1930/31. Berlin-Charlottenburg: Leo Alterthum.
- HÖHNE: Die Bauchwandneuralgie, ein häufiges Frauenleiden, ihre Erkennung an typischen Druckpunkten und ihre Behandlung. Zbl. Gynäk. 1927, Nr 31.
- HUECK: Über das Mesenchym. Beitr. path. Anat. 66, 330.
- KLINGE: „Der Rheumatismus“. Erg. Path. 27.
— Aortitis rheumat. und Arteriosklerose. Virchows Arch. 288, 717f.
- KLINGLER: Die Abdominal-Myalgie und ihre Beziehungen zu den inneren Organen. Münch. med. Wschr. 1935 II.
- KRUSE: Rheumatismus, Erkältungskrankheiten und Aphanozoen. Münch. med. Wschr. 1931 II, 1384.
- KÜLBS: Übersicht über die Fortschritte auf dem Gebiete des Rheumatismus. Rheumaprobleme, Bd. 3.
- LANDEKER: Rheumaprobleme in der Gynäkologie. Zbl. Gynäk. 1932, 14.
- MANTEUFEL: Der gegenwärtige Stand der ätiologischen Kenntnisse des speziellen Rheumatismus. Rheumaprobleme, Bd. 3.
- MEYER, O.: Zum Problem der Wachstumsschmerzen. Münch. med. Wschr. 1935 II.
— Das Krankheitsbild der latenten Phlebitis. Dtsch. med. Wschr. 1935 I.
- MILNER: Gegen den Begriff und den Mißbrauch des Wortes: „Periarthritis humero-scapularis“. Zbl. Chir. 1932, Nr 43.
— Der neue Rheumatismus und die Gynäkologie. Zbl. Gynäk. 1933, Nr 29.
— Der wichtige allgemeine Nervenrheumatismus, besonders häufig bei Frauen und Mädchen. Med. Klin. 1933 II.
- MÜLLER, F. v.: Über den Rheumatismus. Münch. med. Wschr. 1933 I.
- NEERGAARD, v.: Über die chronische Polyarth. rheumat. Schweiz. med. Wschr. 1933 II.
— Grundsätzliches zur Rheumafrage und Rheumasystematik. Helvet. med. Acta 1, H. 4 (1934).
- PAYR: Gedanken und Beobachtungen über die Thrombo-Emboliefrage. Zbl. Chir. 1930, Nr 16.
- RATSCHOW: Experimentelle Studien über periphere Durchblutungsstörungen und ihre Beziehungen zur peripheren Gangrän. Klin. Wschr. 1933 I, 860.
- REICHE: Neuralgien und Myalgien im Kleinkindesalter. Dtsch. med. Wschr. 1928 I, 653.
Rheumatismus: Sammelwerk der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumabekämpfung. Basel: Benno Schwabe 1934 (vergr.).
Rheuma-Jahrbuch: Berlin-Charlottenburg: Leo Alterthum 1930/31.
- RÖSSLE: Dtsch. path. Ges. 1914, 1924, 1931.
— Die geweblichen Äußerungen der Allergie. Wien. klin. Wschr. 1932 I.
— Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen unter besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündungen. Virchows Arch. 288, 780.
— Neuere Ergebnisse der Rheumatismus- und Gichtforschung. Brambacher internationale ärztliche Fortbildungskurse, Bd. 1. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff.
- RUBNER: Die moderne Frauenkleidung. Dtsch. med. Wschr. 1928 I.
- RUHMANN: Der Weichteilrheumatismus und seine klinischen Verlaufsformen. Zbl. inn. Med. 1931, Nr 45.
— Muskelrheuma und Tastmassage. Med. Klin. 1931 II.
- SCHOBER, PAUL: Klinik des chronischen Rheumatismus. Stuttgart: Ferdinand Enke 1933.
- SCHOEN: Herdinfektion, Sepsis und Rheumatismus. Med. Welt 1931, Nr. 39 u. 41.
- SCHOTTMÜLLER: Zur Klinik der rheumatischen Infektion. Rheumaprobleme, Bd. 3.
- SIEVRES: Die Arthrit. acromio-clavicul. nach Schulterverletzungen. Dtsch. Z. Chir. 129, 583.
- STICKER, GEORG: Erkältungskrankheiten und Kälteschäden. Berlin: Julius Springer 1916.
- TALALAJEW: Pathologische Anatomie und Pathologie des akuten Rheumatismus. Verh. Virchow Tagg 1921.
— Pathohistogenese der rheumatischen Prozesse und deren Qualifikation. Verh. allruss. Path.-Tagg Leningrad 1923.
— Der akute Rheumatismus. Klin. Wschr. 1929 I, 124.
- VEIL: Rheumatismus: Stuttgart: Ferdinand Enke 1934.
- Veröffentlichungen der deutschen Gesellschaft für Rheumabekämpfung. Berlin: Richard Schoetz.

WEINTRAUD: Über die Pathogenese des akuten Gelenkrheumatismus. Nach einem Vortrag vom 9. April 1913. Berl. klin. Wschr. 1913 II.

WILMS: Eine besondere Art von Schmerzen am Unterschenkel und Fuß. (Lymphangitis chron. rheumat.) Bruns' Beitr. 50, 514.

ZIMMER: Rheuma und Rheumabekämpfung. Arbeit u. Gesundheit, Schriftenreihe des Reichsarbeitsblattes 1927. Berlin: Reimar Hobbing.

*Motto: Einer neuen Wahrheit ist nichts schädlicher
als ein alter Irrtum. (Goethe.)*

Wenn ZIMMER 1928 schrieb, daß die rheumatischen Krankheiten „dem Staat heute mehr Schaden und Kosten verursachen als die Gesamtheit der tuberkulösen Erkrankungen“, so ist nach neueren Untersuchungen und Beobachtungen damit die verheerende Wirkung des Rheumatismus keineswegs erschöpft. Denn ZIMMER hat in seine Berechnungen noch nicht aufgenommen die große Zahl der *Fälle von akutem und chronischem Rheumatismus nur oder ganz überwiegend der inneren Organe*, besonders des Herzmuskels und der Blutgefäße, aber auch der Nerven, der Nieren, der Leber usw., weil die Allgemeinkrankheit Rheumatismus und ihr Zusammenhang mit Erkrankungen innerer Organe damals noch nicht so erkannt oder anerkannt war, wie es heute nach den Ergebnissen zahlreicher Forscher mehrerer Kulturländer, nicht zum wenigsten KLINGES, nötig erscheint.

Auch in dem Schema, das die Deutsche Gesellschaft für Rheumabekämpfung 1931 zur Ordnung unserer Kenntnisse des Rheumatismus veröffentlicht hat, fehlt dieser innere Rheumatismus, gänzlich sogar die rheumatische Neuritis! Darum fehlt hier auch der heute zumal beim weiblichen Geschlecht erschreckend weit verbreitete und bisher übersehene oder falsch gedeutete „*allgemeine Nervenrheumatismus*“, der lange versteckt bleibt, weil er meist keine Neuralgien und keine erheblichen, in der Regel auf Gelenk- oder Muskelrheumatismus zurückgeführten Schmerzen macht. Es lassen sich also in diesem Schema gerade die heute wohl häufigsten nachher genauer zu schildernden Fälle des „Rheumatismus“ nicht unterbringen.

Man kann sich darum nicht wundern, daß die praktischen Ärzte, Allgemein- und Fachärzte, in deren Hand nach BIER „das Schwergewicht der ganzen Rheumabekämpfung liegt“, die Allgemeinkrankheit Rheumatismus und den allgemeinen Nervenrheumatismus noch so wenig kennen. Und insbesondere wird das wichtigste Mittel der Rheumabekämpfung, *die Verhütung, allgemein vernachlässigt*. Der allgemeine Nervenrheumatismus aber zeigt uns durch sein sehr häufiges Auftreten ganz überwiegend beim weiblichen Geschlecht, außerdem aber auch bei Jugend, daß und wie wir *umzulernen* haben nach Beseitigung alter Irrtümer.

Seit etwa 10 Jahren ist allmählich anatomisch unzweifelhaft festgestellt worden, was vielleicht HIPPOKRATES schon lehrte, französische und deutsche Ärzte (EISENMANN) vor 100 Jahren behaupteten, BAILLOU (nach VEIL) sogar schon zur Zeit des PARACELSUS, daß die heute noch unausrottbar scheinende *Auffassung des Rheumatismus als eines schmerzhaften*, in der Regel auf einzelne Teile des Körpers beschränkten *Leidens hauptsächlich eines oder mehrerer oder vieler Gelenke falsch* ist. Deutsche und auswärtige Pathologen, zuletzt am ausführlichsten KLINGE und seine Schüler haben durch zahlreiche, sehr genau mikroskopisch untersuchte Fälle von Rheumatismus aller Art unzweifelhaft bewiesen, daß *die besonderen rheumatischen Gewebsveränderungen*, über deren

kennzeichnende Bedeutung unter den Pathologen im wesentlichen jetzt Übereinstimmung herrscht, nicht nur an den Gelenken, Sehnen, Muskeln und im Herzen sich finden, sondern daß sie in anatomisch schweren Fällen von Rheumatismus *über das ganze Binde- und Gefäßgewebe* nicht nur der Glieder, sondern *auch zahlreicher innerer Organe ausgesät sind*. Ja, *in vielen Fällen*, besonders bei Jugendlichen, *fehlt die Erkrankung des Bewegungssystems oder tritt ganz zurück hinter* der der inneren Organe, besonders des Blutgefäßapparates und des Herzens in allen seinen Teilen, der serösen Häute beider Rumpfhöhlen, des Gehirns (Chorea) und seiner Häute, der Nerven, der Schlundorgane, der Lunge, der Nieren und ihrer Fetthülle, der Leber, des Pankreas, des Eierstocks, des Hodens usw. Wir müssen also den *Rheumatismus* als ein „*Allgemeinleiden*“ ansehen, nicht in dem Sinn, daß in jedem Fall alle einzelnen Teile des Körpers erkranken, sondern in dem, daß der Rheumatismus, alle Fälle zusammengenommen, wohl kein wichtiges Organ, ausgenommen anscheinend die Knochen soweit sie nicht zu den Gelenken gehören, verschont und meist, besonders durch Befallen der Blutgefäße, sich im ganzen Körper verbreitet wie eine ungenügend behandelte Lues oder auch eine Vergiftung oder Sepsis, denen er ja durch seine Entstehungsweise ähnlich ist.

Daraus geht hervor, daß wir uns auch insofern bisher *im Irrtum* befunden haben, als wir für selbstverständlich hielten, *daß der Rheumatismus fast immer schmerzhaft sei*. Es hat sich auch anatomisch beweisen lassen, daß das *nicht einmal für den Gelenkrheumatismus richtig war*. Denn in Fällen, in denen bei Lebzeiten trotz monatelanger oder noch längerer Krankenhausbehandlung die Diagnose Gelenkrheumatismus nicht gestellt war, fand KLINGE, wie schon vorher z. B. TALALAJEW, in allen Teilen der Gelenke und ihrer Nachbarschaft die rheumatischen Veränderungen. Vorurteilslose Beobachtung erkennt die Schmerzlosigkeit nicht weniger Fälle von Gelenkrheumatismus ja auch am Lebenden. *Auch die Hartnäckigkeit* dieses äußeren und inneren allgemeinen Rheumatismus und seine Neigung zu Rückfällen gerade an den alten Krankheitsstellen hat sich immer wieder mikroskopisch nachweisen und meines Erachtens befriedigend erklären lassen.

Wenn man aber die großen, 1934 erschienenen deutschen Lehrbücher der Medizin durchsieht, finden sich zum Teil kaum Erwähnungen und keinerlei ausreichende Verwendung dieser Tatsachen für die praktische Medizin. 1929 urteilte der russische Pathologe TALALAJEW, dem ein wesentliches Verdienst an der Förderung der heutigen anatomischen Kenntnisse vom Rheumatismus zukommt, daß „der Umfang der pathologisch-anatomischen Kenntnisse vom akuten Rheumatismus den Umfang der klinischen Vorstellungen auf diesem Gebiet bedeutend übertrifft“. VON NEERGAARD hat meines Erachtens aber recht, wenn er noch 1934 schreibt, daß „aus den anatomischen und experimentellen Ergebnissen der neueren Rheumaforschung klinisch die Konsequenzen nicht gezogen sind,“ und „die klinische Auswertung nicht länger auf sich warten lassen sollte.“ Darum muß immer wieder betont werden, daß *die Ärzte aller Fächer die Abneigung gegen das uralte Wort Rheuma endlich überwinden und dem häufigsten aller Leiden sehr ernste Aufmerksamkeit schenken müssen*.

Welches sind die, teils verstandes-, teils gefühlsmäßigen Ursachen dieser Abneigung, infolge deren es nach v. NEERGAARD „fast ehrenrührig war, die Diagnose Rheumatismus zu stellen“.

Einmal die *Gefahr*, allerlei *Schmerzen*, die von inneren Leiden wie Lungentuberkulose, Nieren- oder Gallensteinen, bösartigen Geschwülsten, besonders der Knochen, von Blutgefäßkrämpfen, Aneurysmen, von Diabetes, Gehirn- und Rückenmarksleiden, Neurasthenie usw. herrühren, *irrtümlich für rheumatisch zu halten*. — Darf man darum geneigt sein, gegenüber einem so unbestreitbar ernstesten und häufigen Leiden, wie dem „Rheumatismus“, die Augen zuzumachen und es im einzelnen Fall von vornherein für unwahrscheinlich zu halten? Sind nicht, ganz abgesehen von zahlreichen heutigen anderen Hilfsmitteln der Unterscheidung, schon die Art der Schmerzen, ihre Vorgeschichte und ihr Verlauf, die Abhängigkeit von Erkältungen, von Ruhe und kurzer oder längerer Bewegung wertvolle, einfache Hinweise auf ihre Hauptursache? Und der „allgemeine Nervenrheumatismus“ ist ein zwar nicht unfehlbares, aber doch sehr wertvolles, ziemlich einfaches neues Hilfsmittel der Unterscheidung.

Zweitens: Die bisherige *Unklarheit über die Entstehung des Rheumatismus*. Die pathologischen Anatomen haben früher den Rheumatismus vernachlässigt und einfach als ein entzündliches Leiden aufgefaßt. Als dann 1904 ASCHOFF mit TAWARA und gleichzeitig GEIPEL *das rheumatische Herzknoten entdeckt* hatten, war das *für den Erregerglauben beim Rheumatismus* und die Suche nach dem Erreger *ein neuer Ansporn*. Der Vergleich mit dem Tuberkel lag doch zu nahe. Als aber nach wie vor die Erregersuche und die Übertragungsversuche immer wieder vergeblich waren, entwickelte sich eine begriffliche Unlust, sich mit einem Leiden zu befassen, mit dem man nicht die wissenschaftliche Bestimmtheit verbinden konnte, die auf vielen anderen Gebieten der Infektionskrankheiten errungen war. — Darf man aber etwa den Krebs vernachlässigen, weil man „seinen Erreger“ nicht kennt und in den meisten Fällen auch keine andere Ursache? — Außerdem ist auch *dieser unberechtigte Grund der Abneigung gegen das Wort Rheumatismus inzwischen meines Erachtens so gut wie beseitigt*.

Drittens führte *die Vielgestaltigkeit* der bald akuten bald chronisch rheumatischen Gelenk-, Muskel-, Haut- und Nervenleiden zu erheblichen Zweifeln über die Einheitlichkeit des Grundleidens. Seitdem aber die besonderen rheumatischen Gewebsveränderungen festgestellt und anerkannt sind, hat die pathologische Anatomie sie bei allen scheinbar so verschiedenen rheumatischen Krankheiten nachgewiesen, wenn auch mit einigem Formwechsel je nach ihrem Sitz, dem Alter der Befallenen usw. Darum und nach dem Gesamtverlauf braucht man meines Erachtens nicht daran zu zweifeln, daß die Hauptursache aller verschiedenen Rheumaformen dieselbe ist.

Daß wir besonders bei allen chronischen Rheumaformen bisher nicht befriedigend und dauernd helfen, *nicht wirklich heilen können*, dürfte ein vierter Grund sein für Vernachlässigung des Rheumatismus in der Praxis. Auch hier sind Fortschritte gemacht und weitere möglich. Und hätte die Unsicherheit hinsichtlich der Heilbarkeit nicht das Streben nach Verhütung längst mächtig anregen müssen?

VON NEERGAARD fügt diesen Gründen für eine gewisse Rückständigkeit der ärztlichen Beschäftigung mit dem Rheumatismus den Hinweis hinzu, daß die meisten an chronischem Rheumatismus Erkrankten, besonders die Überzahl der mehr funktionell als organisch schwer Leidenden, bei praktischen Ärzten bleiben und nicht genügend „Gegenstand klinischer Forschung gewesen sind“. „Die trostlose Lage der Medizin auf diesem Gebiet, das leider für ihr Ansehen

im Volk von so großer Bedeutung ist, ist also entwicklungsgeschichtlich durchaus verständlich.“

Die pathologische Anatomie hat zunächst den Entwicklungsgang der besonderen rheumatischen Gewebsveränderungen geklärt. Zunächst zeigt sich beim akuten Rheumatismus etwa 2—3 Wochen nach Einsetzen der Krankheitszeichen an kleineren oder größeren Stellen der verschiedensten Bindegewebe des ganzen Körpers eine *Quellung der Faserbündel*, später auch der Gewebsmaschen, die durch eine gleichmäßige Substanz entsteht, die KLINGE wegen ihrer besonderen Färbbarkeit als fibrinoid bezeichnet. Vielleicht handelt es sich dabei um eine physikalisch-chemische Änderung der Zwischensubstanz, also um den von SCHADE Gelose bezeichneten Vorgang. Da es aber eine rein rheumatische *fibrinöse* Perikarditis und Pleuritis gibt, wird man einen Teil dieses quellenden Stoffes vermutungsweise auch auf Austritt aus den Gefäßen zurückführen können. Wahrscheinlich ist der örtliche Allergen-Antigen-Kampf in einem verändert reagierenden, „hyperergischen“ Gewebe die Ursache des Vorgangs. Jedenfalls ist meines Erachtens die Verschiedenheit der geweblichen Grundvorgänge von den „entzündlichen“ *ein Hinweis darauf, daß der Rheumatismus nicht auf örtlichen Erreger-Ansiedelungen beruhen dürfte.* Auf die Frage nach der Herkunft der „fibrinoiden“ Substanz komme ich später kurz zurück.

Etwa von der 3.—4. Woche ab schließt sich an die Quellung, wenn keine rasche Heilung des Rheumatismus eintritt, eine *Umlagerung* und später, bis 3 oder mehr Monate dauernd, eine *Durchsetzung der gequollenen Gewebsstellen durch Zellen an*, die überwiegend von den Bindegewebs- und Adventitiazellen des Ortes abstammen, teilweise mehrkernig, ja Riesenzellen werden können. Diese Zellenanhäufung nimmt an manchen Stellen des Körpers die Form der Knötchen an, die nach ASCHOFF benannt sind. An anderen Stellen ist die Gewebsdurchsetzung mehr eine unscharf begrenzte. Ob das eine oder andere eintritt, hängt wohl, wie KLINGE meint, von der mechanischen Beanspruchung der betroffenen Organe ab, aber auch wohl von der Straffheit der Gewebe, z. B. in den verschiedenen Strecken der Sehnen, oder von der besonders starken Durchtränkung der Gewebe mit den ursächlichen, wie wir heute annehmen, Giftstoffen, z. B. in der Umgebung der Mandeln. Außerdem tritt *in den stürmischsten Fällen von Rheumatismus zu der großzelligen Gewebsdurchsetzung eine echt „entzündliche“*, ödematöse Aufquellung hinzu mit Lymphocyten und Leukocytenansammlung, so daß nicht selten das Bild einer echt infektiösen „septischen“ Entzündung entsteht. Das ist wohl mit der Grund, warum die besonderen Gewebsveränderungen des Rheumatismus den pathologischen Anatomen so lange entgangen sind.

Die weitere Entwicklung des Leidens hängt von der in den schwersten Fällen zu örtlichem Faser- und Gewebszerfall führenden Schwere der Erkrankung, wahrscheinlich auch von der Dauer der fortwährenden oder schubweise immer neuen Giftüberschwemmung des Körpers vom ursprünglichen Herd, dem sog. Fokus aus ab, noch häufiger vielleicht von mechanischen und Kälteschädigungen, die auf den Beruf oder die Kleidung und anderes zurückzuführen sind. Noch nach einem Jahr und viel länger finden sich manchmal die besonderen rheumatischen Gewebsveränderungen unverändert! In anderen Fällen aber schwindet zunächst die fibrinoide Aufquellung des Gewebes, dann auch die Zelldurchsetzung, so daß *schließlich eine rheumatische „Narbe“* mit Verdickung der Faserbündel übrig bleibt. Vereiterungen treten nur dann ein, wenn mit dem eigentlichen

rheumatischen Vorgang eine Bakterieneinschwemmung von Anfang an verbunden ist oder sich nachträglich verbindet. Das entspricht ja der uralten Erfahrung, daß auch die schwersten Fälle von reinem sog. akutem Gelenkrheumatismus ohne Eiterung verlaufen.

Wichtig für die Wesensauffassung dieser Gewebsvorgänge ist auch die von KLINGE immer wieder hervorgehobene Tatsache, daß bei Rückfällen eines scheinbar überstandenen Rheumatismus auch nach Jahren noch die ursprünglich verändert gewesenen und scheinbar „vernarbten“ Stellen den Hauptsitz der neuen Erkrankung bilden. Ein Hinweis darauf, daß das „vernarbte“ Gewebe doch verändert, überempfindlich, hyperergisch geblieben ist, hauptsächlich gegen Erkältungen und Verletzungen, manchmal geringfügiger Art, aber auch gegen neu aus einem Entzündungsherd eingeschwemmte Gifte.

Alle die eben beschriebenen Gewebsvorgänge finden sich, wie schon gesagt, ebenso bei dem akuten, wie bei dem ganz chronischen Rheumatismus nicht nur der schmerzhaften Bewegungsorgane, sondern auch der schmerzlosen inneren Organe. Alle diese Vorgänge sind also mit großer Wahrscheinlichkeit wesensgleich.

An den Gelenken hängen die Folgen für ihre Brauchbarkeit außer von der Schwere der Erkrankung auch von der Bewegung der Gelenke ab. Wenn die chronisch schwer erkrankten Gelenke, bei denen außer Bändern und Kapsel auch der Knorpel im Laufe längerer Dauer krank und zerstört wird, infolge verhältnismäßiger Schmerzlosigkeit viel bewegt werden, so kann das Bild der deformierenden Gelenkentzündung entstehen. Das hat KLINGE nicht nur aus seinen anatomischen Untersuchungen an menschlichen Gelenken geschlossen, sondern auch in seinen Tierexperimenten, auf die ich später noch kurz komme, festgestellt. Werden die Gelenke z. B. wegen Schmerzhaftigkeit oder dauernder Bettlägerigkeit nicht bewegt, so entstehen Ankylosen, je nach Umständen fibröser oder knöcherner Art. — KLINGE erkennt aber auch das Vorkommen einer nichtrheumatischen deformierenden Arthrose an.

In den Muskeln tritt zu den beschriebenen rheumatischen vernarbenden Veränderungen häufig auch ein scholliger Zerfall von Muskelfasern, nicht nur im Herzen, sondern auch im Zwerchfell und in den willkürlich beweglichen Muskeln. Es ist also unberechtigt, den Muskelrheumatismus ganz zu bestreiten und alle ziehenden oder reißen Muskelschmerzen mit dem unklaren Begriff „Myalgie“ abzutun oder auf Ausstrahlung von kranken Gelenken, besonders den Wirbelgelenken (VEIL, SCHÖBER) zurückzuführen. Diese letztere Auffassung dürfte zum Teil eine Folge von Überbewertung „positiver“ kleiner Röntgenbefunde sein, nämlich von spitzen Ecken und von Wülsten an den Gelenkrändern, die, wie man sich aus Gelenkaufnahmen von Älteren täglich überzeugen kann, meist so gut wie schmerzlos sind. Es ist jedenfalls nicht richtig, wenn sich auch in ganz neuen Lehrbüchern die Angabe findet, daß sich beim Muskelrheumatismus keine anatomischen Veränderungen zeigten. Dieser Irrtum beruht sicher mit auf der Verwechslung von Muskel- und Nervenrheumatismus, wahrscheinlich zum Teil aber auch darauf, daß die rheumatischen Veränderungen des ersten Stadiums restlos ausheilen können.

Durch Muskelfaserzerfall und Narbenschumpfung entstehen Schwielen im Herzen, die mit bloßem Auge oft erkennbar und ein fast untrüglicher Beweis des vorausgegangenen Rheumatismus sind. Die Häufigkeit dieser Art Muskel-

schwiel im Herzen scheint aber örtlich verschieden zu sein und (nach KLINGE) in Leipzig häufiger vorzukommen als anderswo, z. B. in *München*. Das hängt wohl mit davon ab, ob die oft zu leichte Modetracht allgemein angenommen ist oder die Bevölkerung zum großen Teil an älteren und wärmeren Trachten festhält.

Sehr wichtig für den Krankheitsverlauf ist die *rheumatische Gefäßerkrankung*, die alle Teile des Gefäßapparates, große und kleine und kleinste Arterien und Venen befallen kann. KLINGE sagt in seinem Buch, daß „eine umsichtige anatomische Gesamtbetrachtung der Krankheit“ zwingt, „*das Gefäßsystem beim Rheumatismus in den Mittelpunkt der Betrachtung zu stellen*“. Er hebt hervor, daß es oft schwer ist, die chronische Arteriitis infolge Lues zu unterscheiden von den Spätstadien der rheumatischen Arteriosklerose. Er steht mit der Annahme einer schweren rheumatischen Gefäßwandverdickung in Schlag- und Blutadern keineswegs allein. Vielmehr hat nach einer Aussprache auf dem Chirurgenkongreß 1932 über die Gangrän der Füße und Beine bei verhältnismäßig jugendlichen Menschen der Referent CEELLEN sich dahin ausgesprochen, daß die zugrunde liegende Gefäßveränderung, die Arteriitis und Phlebitis obliterans, „dem infektiösen Rheumatismus äußerst nahe stehe und wohl in ihn einzubeziehen“ sei.

Die *Gefäße* und ihre nächste Umgebung sind die Stellen, von denen aus der Rheumatismus *auch in die inneren Organe*, Lungen, Leber, Nieren usw. eindringt. Diese rheumatischen Gefäßveränderungen, besonders die in den Venen, als *eine der möglichen Ursachen für Thrombose und Embolie anzusehen*, worauf ich wiederholt hingewiesen habe, ist nicht nur eine Theorie, sondern durch zahlreiche anatomische Befunde längst erwiesen, auch von KLINGE ausdrücklich erwähnt (S. 236). Trotzdem ist in der reichlichen chirurgischen Literatur über die Ursachen von Embolie, soweit ich sie kenne, mit keinem Wort von Rheumatismus die Rede, auch nicht in der ausführlichen und ausgezeichneten Arbeit von PAYR.

In einer Arbeit von COBURN von 1923 wird angegeben, daß von 320 von ihm Behandelten mit Rheumatismus über 100 im akuten Anfall gestorben sind, 74 an chronischer Herzinsuffizienz, 38 infolge embolischer Gefäßverschlüsse, zum Teil mit plötzlichem Tod, 8 an Thrombosen im Herzen, 49 an septischer Endokarditis, die nach COBURNs Auffassung keine Beziehung zum vorausgegangenen Rheumatismus hatte, 40 an anderen nicht rheumatischen Krankheiten. Bei der daraus hervorgehenden Wichtigkeit des Rheumatismus des Herzens und des Gefäßsystems und bei der wohl keinem Arzt heute zweifelhaften Abhängigkeit des Rheumatismus von häufigen Erkältungen (s. die oben erwähnte Aussprache auf dem Chirurgenkongreß 1932) drängt sich *der schon wiederholt im Schrifttum ausgesprochene Wunsch auf, den Gefäßrheumatismus möglichst frühzeitig nachweisen oder wenigstens vermuten zu können*, besonders natürlich in den Fällen ohne Gelenkrheumatismus. Meines Erachtens wird es wegen der Häufigkeit der rheumatischen Muskelnarben im Herzen gut sein, in allen Fällen von chronischen Herzbeschwerden und Unregelmäßigkeiten des Pulses, die trotz Elektrokardiogramm nicht sicher genug anders, z. B. als nervös, zu erklären sind, an Rheumatismus des Herzmuskels zu denken und einen gleichzeitigen Gefäßrheumatismus darum zu vermuten. *Vielleicht am wichtigsten als früher Hinweis auf einen wahrscheinlich vorhandenen Rheumatismus des Blutgefäßsystems ist aber indirekt der in meiner chirurgisch-gynäkologischen Praxis*

bei Frauen und auch bei Kindern, viel weniger bei Männern, *sehr häufige* „*allgemeine Nervenrheumatismus*“, den ich in den letzten 5 Jahren in meist versteckter weil schmerzloser Form bei sicher über 1000 Fällen gefunden habe.

Der „*Allgemeine Nervenrheumatismus*“ ist mir zunächst seit etwa 10 Jahren häufig aufgefallen an den Beinen bei Kranken, die wegen angeblicher Senkfußschmerzen zu mir kamen und durch keinerlei Einlagen Besserung, sondern eher Verschlimmerung fanden. Dann fand ich den Nervenrheumatismus am oder im von mir der Kürze wegen „*Kleines Schultergelenk*“ genannten Schulterblatt-Schlüsselbein- (acromio-clavicular-) Gelenk als Ursache zahlreicher Schmerzausstrahlungen von dort nach allen Richtungen. Von diesen Gliederfällen ausgehend habe ich allmählich gefunden, daß in Leipzig heute vielleicht $\frac{1}{3}$, vielleicht auch mehr der erwachsenen Mädchen und Frauen an einer übermäßigen Druckempfindlichkeit zahlreicher Nerven leiden an allen Teilen des Körpers, auch am Rumpf, aber *mit regelmäßiger Bevorzugung und andererseits Verschonung bestimmter Nerven*. *Schmerzen haben die Befallenen immer nur an einem meist verhältnismäßig kleinen Teil der erkrankten Gebiete*, der aber oft sehr wechselt im Laufe des langen Leidens. Ich werde später ausführlicher begründen, *warum* ich dieses versteckte Leiden für *rheumatisch* halten muß.

Dieser allgemeine Nervenrheumatismus hat mich zuerst auf die meist sehr weite, um nicht zu sagen allgemeine Verbreitung des Rheumatismus im Körper aufmerksam gemacht und erst das dadurch angeregte Studium der Rheumatismuskritik hat mir die noch stärker gewordene Überzeugung gegeben, daß der *Rheumatismus meist ein Allgemeinleiden* ist, das nicht nur häufiger ist als irgendeine andere Erkrankung, sondern auch vom Standpunkt der ganzen Volksgesundheit gesehen heute wohl keiner anderen Krankheit an mahnender Wichtigkeit nachsteht.

Man vergleiche einmal Rheumatismus und Krebs hinsichtlich ihrer Wichtigkeit. Die Zahl der an Rheuma, innerem und äußerem zusammengenommen, ernstlich Leidenden ist nach unseren heutigen Kenntnissen ein Vielfaches der Krebskranken. Die Rheumakranken leiden durchschnittlich viel länger als die Krebskranken. Und ob die Zahl der an innerem Rheuma Sterbenden kleiner oder größer ist als die der Krebstodesfälle, läßt sich heute, wo noch zu wenig auf den inneren Rheumatismus des Herzens und der Gefäße geachtet wird, nicht annähernd sagen. Bestimmt aber sterben die dem Rheuma zum Opfer Fallenden unvergleichlich früher (oft ja schon in der Jugend), als die Krebskranken.

Die durch übermäßige Druckschmerzhaftigkeit objektiv-subjektiv als mehr oder weniger erkrankt nachweisbaren Nerven sind, von unten angefangen:

Am Bein der nervus plantaris, besonders etwas nach innen von der Mitte der Fußsohle und am Druckpunkt von DENECKE-PAYR, zwei bis drei Fingerbreiten unterhalb des inneren Knöchels. Seine Schmerzhaftigkeit führt zu zahllosen falschen Senkfußdiagnosen und zum irrtümlichen und schädlichen Verschreiben von Einlagen, durch die viel Geld und Zeit verschwendet und natürliche Kraft und Gesundheit zerstört wird;

der nerv. tib. hauptsächlich hinten oben vom inneren Knöchel und in der Kniekehle, bei schweren Fällen auch in der Mitte der Wade;

der nerv. cutaneus surae medialis hinten innen an einem kleinen Punkt dicht oberhalb des unteren Endes der Wade;

der saphenus vorn innen dicht hinter der Mitte der inneren Schienbeinkante und ein Ästchen von ihm hinten innen am obersten Teil der Wade. Auch ein Ästchen des cutaneus femoris anterior innen vorn am inneren Oberschenkelknorren ist oft übermäßig druckempfindlich.

Sehr wichtig, besonders für eine schnelle Feststellung, *sind Äste des cutaneus femoris anterior* innen vorn am Oberschenkel besonders etwas unterhalb der Mitte der meist leicht sichtbaren oder fühlbaren Grenze zwischen Extensoren und Adductoren, wo sie sich mit dem unteren und oberen Rande des meist fühlbaren Sartorius kreuzt. Diese feinen Nerven sind fast immer hochgradig druckschmerzhaft, selten aber Sitz von Schmerzen.

Der femoralis dicht oberhalb des Leistenbandes dicht nach außen vom Puls der art. femoralis. Hier ganz besonders muß ich erwähnen, daß entscheidend für die Annahme einer krankhaften Überempfindlichkeit nur ein verhältnismäßig heftiger Schmerz bei leichter Betastung ist. Bei starkem Druck scheint der Cruralis auch bei sonst Gesunden recht empfindlich zu sein.

Der ischiadicus besonders in Höhe des oberen Endes des Trochanter.

Viel seltener als die Genannten ist erkrankt der Peroneus am Fibulaköpfchen, noch seltener seine Ausläufer vorn außen am untersten Teil des Unterschenkels und am Fußrücken.

Auch der cutaneus fem. lateralis ist verhältnismäßig selten befallen. Nach meinen Beobachtungen, auch an mir selbst, scheint dieser Nerv in viel höherem Grade als andere rheumatische Nerven Hautempfindungen kribbelnder Art und Kältegefühl auszulösen an der ganzen Außenseite des Oberschenkels, die sog. Meralgia paraesthetica. — Manchmal aber kommt auch ein Frieren im Unterschenkel oder im ganzen Bein vor, das die Kranken zum Arzt führt und diesen zur Entdeckung des Nervenrheumatismus führen kann, wenn er darauf achtet.

Nicht überall kann man für diese Druckpunkte, z. B. die des cut. fem. ant. oder den des cut. surae med. am unteren Ende der Wade, einen in den anatomischen Atlanten regelmäßig angegebenen wichtigeren Nerven verantwortlich machen. Aber der plötzlich bei schonender Absuchung der angegebenen Lieblingsstellen aufzuckende und auf einen kleinen Fleck beschränkte Schmerz läßt nicht zweifeln, daß es sich oft nur um kleine Punkte handelt am Durchtritt eines feinen Nerven durch die Fascie. Worauf es beruht, daß einzelne Nerven, manchmal so feine, besonders empfänglich für Rheumatismus sind, läßt sich wohl beim Rheumatismus so wenig sagen wie bei Neuritiden infolge Vergiftung z. B. mit Blei.

Mit den *Nervenpunkten* von CORNELIUS haben die von mir gefundenen Punkte nichts zu tun, wenigstens grundsätzlich nicht. CORNELIUS nennt seine Punkte „Nervenpunkte“ ausdrücklich *nur* wegen ihrer großen Druckempfindlichkeit. Sie finden sich überall im Gewebe, nicht nur an Stellen, an denen größere oder feinere Nerven regelmäßig anzunehmen sind. Die Schmerzpunkte von CORNELIUS beruhen sicher zum großen Teil auf Nervosität oder Hysterie und werden zum Teil hervorgerufen dadurch, daß CORNELIUS bei den ersten Behandlungen seine Kranken darauf hinweist, daß die Massage eines schmerzhaften Punktes wahrscheinlich irgendwo anders im Körper, oft weit entfernt vom ersten Punkt, auch auf der anderen Körperseite, als „Reaktion“ neue

Schmerzpunkte hervorrufe. Der praktische Nutzen der Nervenpunktmassage von CORNELIUS, über die ich gar keine eigene Erfahrung habe, sondern nur eine Kenntnis aus dem ausführlichen Buch, das bei J. F. Lehmann erschienen ist, soll nicht angezweifelt werden.

Von dem häufigeren *Vorkommen dauerhafter Muskelhärten* habe ich mich bisher nicht überzeugen können, wohl aber von dem nicht seltenen Vorkommen umschriebener Muskelspannungen, die ich für „reflektorisch“ halte, weil sie sich meist unter dem vorsichtig streichenden Finger bald lösen. Es ist wohl kein Zufall, daß ich diese umschriebenen Muskelspannungen bei weitem am häufigsten gefunden habe in der Wade, die ja auch bei weitem der häufigste Sitz von schmerzhaften Muskelkrämpfen ist.

Am Rumpf sind die Gesäß- und die Lendennerven (besonders am äußeren Rand der straffen Lendenmuskeln oberhalb des Darmbeinkamms) sowie die Zwischenrippennerven mit Auswahl befallen, letztere am häufigsten zwischen den untersten Rippen und an der Spitze der 12. Eine besonders empfindliche und sehr häufig befallene Stelle ist die Gegend des nerv. thoracicus longus oben in der Achselhöhle.

Rheumatische Brustwand- und Lendennerven sind häufig *Sitze von Schmerzen, die nicht nur von den Kranken, sondern zu ihrem Schaden oft auch von Ärzten ins Innere des Körpers verlegt werden*: ins Herz, in die Brustdrüse, ins Rippenfell, in den Magen, die Gallenblase, den Wurmfortsatz, in „Verwachsungen“, in die Blase oder in die Unterleibsorgane. Kennzeichnend für diesen äußeren Bauchwandschmerz ist, wenn die ziemlich seltenen HEADschen Zonen ausgeschlossen werden können, eine *Zunahme des Druckschmerzes bei Anspannung der Bauchmuskeln* statt Abnahme. Aber der rheumatische Bauchwandschmerz ist so häufig bei Frauen und Mädchen, zumal an bestimmten Punkten am äußeren Rand des Rectus, daß man sich nicht verleiten lassen darf, durch Nachweis eines *Bauchwandschmerzes* ein gleichzeitiges inneres Leiden ausschließen zu wollen. Tatsächlich aber dürfte dieser Irrtum viel seltener sein als der umgekehrte. Viele Operationen an Gallenblase, Wurmfortsatz, Unterleibsorganen usw. sind gemacht worden und werden in Zukunft gemacht, weil die rheumatisch-neuritischen Bauchwandschmerzen viel zu wenig gekannt oder bedacht werden. Auch die von innen her zu tastenden Nerven im Becken, besonders die zu beiden Seiten des Mastdarms an der Vorderseite des Kreuzbeins und die an der Hinterseite des Schambeins zu beiden Seiten der Harnröhre sind nicht selten überempfindlich, manchmal auch Sitz von Schmerzen, z. B. beim Coitus und bei der Regel. Drückt man bei der gynäkologischen Untersuchung, wenn ein Schmerz angegeben wird, nur von unten oder nur von oben, so wird man meist zur richtigen Entscheidung kommen und so den Kranken oft eine zwecklose und lange Tampon-, oder eine sich oft an erstere anschließende unnötige operative Behandlung oder eine psycho-therapeutische wegen Vaginismus usw. ersparen können. — Eine junge Frau, die ich über ihren neuritischen Vaginismus zunächst beruhigen und mit kurzer Hitze- und Aciphenanwendung dann rasch heilen konnte, gehört gegenwärtig zu meinen dankbarsten Patienten. — Vereinigungen und gegenseitige Verschlimmerungen zweier Schmerzarten kommen aber, zumal nach Erkältung, nicht selten vor, auch psychische Überlagerungen. Zumal bei den Kreuzschmerzen der Frauen findet man solche Kombinationen nach allen Richtungen nicht selten.

Rasch überzeugend sind Fälle, wo Frauen über plötzlich eingetretenen häufigen Harndrang mit Schmerzen in der Blase beim Wasserlassen klagen, der Urin aber frei von jeder krankhaften Beimischung ist. Dann findet man bei der Betastung Druckempfindlichkeit in der Gegend des ileo-hypogastricus und ileo-inguinalis, oft einseitig, z. B. häufig um den vorderen oberen Darmbeinstachel herum. Hitzebehandlung heilt gewöhnlich in wenigen Tagen.

Eine meiner ersten Kranken mit irreführenden rheumatischen Bauchbeschwerden klagte über seit 8 Tagen plötzlich aufgetretene Magenschmerzen mit Erbrechen. Die Druckempfindlichkeit im Leib war viel ausgedehnter als die Magengröße und die Zwischenrippenräume links waren hochgradig druckempfindlich, rechts frei. Nach wenigen Tagen sprang die Neuritis auch auf die rechte Seite über. Auch hier zeigte die Behandlung und der weitere Verlauf, daß es sich um eine Art „umgekehrte HEADSche Zone“ handelte, d. h. um ein Überspringen von Reizen aus äußerem Nerven durch den Ramus communicans auf Organnerven. Manchmal schneidet in diesen Fällen die Druckempfindlichkeit scharf in der Mittellinie ab. 4 meiner Patientinnen, die durchaus keinen „hysterischen“ Eindruck machten, gaben bestimmt an, daß mäßiger schmerzhafter Druck auf die Zwischenrippen- und Lendenerven links (nichts rechts!) bei ihnen sofort ein Übelkeitsgefühl auslöse, oder Magenschmerzen oder eine aufsteigende Druckempfindung in der Speiseröhre. (Vergleiche KLINGLER.)

Am Arm spielen die Nerven am „kleinen Schultergelenk“ eine besondere und besonders häufige Rolle durch von ihnen ausgehende Ausstrahlungen nicht nur in den Arm. Die Druckpunkte und -stellen liegen am hinteren Rand des äußeren Endes vom Schlüsselbein, selten auch am äußeren Rand des Schlüsselbeinendes. Regelmäßig ist gleichzeitig der radialis und medianus am untersten Teil des Oberarms druckempfindlich. Daß aber die Schmerzen im Arm ganz überwiegend von den Nerven am meist vergessenen kleinen Schultergelenk herühren, kann man leicht beweisen durch Einspritzung von verdünnter Novocainlösung in die Kapsel des kleinen Gelenks. Auch sehr heftige Schmerzen verschwinden danach oder bessern sich erheblich, meist nicht nur vorübergehend. In meiner Praxis sind die vom kleinen Schultergelenk ausstrahlenden Schmerzen unvergleichlich häufiger als schmerzhaftes Erkrankungen des großen, auch nach direkten und indirekten Verletzungen der beiden Gelenke.

Daß die anderen Oberarmnerven für die Schmerzausstrahlung in den Unterarm und die Hand bis zu den Fingerspitzen keine nennenswerte Rolle spielen, zeigt sich, abgesehen von dem Erfolg der Novocaineinspritzung, auch darin, daß die Kranken manchmal bei Druck auf das kleine Gelenk ganz von selbst angeben, daß sie die bis in die Finger oder am Hals hinauf oder auf den Brustkorb oben vorn oder hinten ausgestrahlten Schmerzen dann verstärkt empfinden. Bei Betastung der anderen rheumatisch erkrankten Armnerven, also des radialis und medianus, habe ich das fast nie gehört. VEIL glaubt die Mißgefühle und „neuritischen“ Schmerzen im Arm, in Hand und Fingern auf Rheumatismus der Halswirbelgelenke zurückführen zu sollen. Ich nehme an, daß die Beachtung des „kleinen Schultergelenks“ ihn bald von dessen entscheidender Rolle überzeugen wird.

Sehr bemerkenswert ist, und kennzeichnend z. B. gegenüber der Annahme von simulierten oder nervösen oder hysterischen Schmerzen, daß bei *Nervenrheumatismus der nerv. ulnaris am Ellbogengelenk fast nie als druckschmerzhaft*

angegeben wird. Auch der plexus brachialis wird bei zarter Betastung meist als nicht schmerzhaft bezeichnet, trotz seiner knöchernen Unterlage.

Am Unterarm ist der musculus brachio-radialis bisweilen druckempfindlich; die Unterarmnerven nur bei sehr schweren Fällen.

Hals- und Nackenschmerzen ebenso wie Brust- und Rückenschmerzen im oberen Teil werden nicht oft geklagt; fast immer aber war dann das kleine Schultergelenk nachweislich der Ausgangspunkt. Einigemal habe ich am allgemeinen Nervenrheumatismus auch den Nerv. occipitalis und den Nerv. auricularis magnus beteiligt gefunden.

Die Frage, wie es kommen soll, daß eine angeblich so häufig schmerzhaft erkrankte Gelenkgegend bisher übersehen worden sein soll, muß ich dahin beantworten, daß die Hauptursache in dem schlechten Sprachgebrauch liegt, der immer nur von „dem“ Schultergelenk spricht. Darauf beruht die Vorstellung, die sich so leicht als falsch nachweisen läßt, daß alle Bewegungen des Armes in der Schulter in dem „ungemein beweglichen (großen) Schultergelenk“ ausgeführt würden. In Wahrheit ist die Erhebung des Armes im großen Schultergelenk höchstens etwas über die Horizontale möglich. Darum führen wir in Wirklichkeit nur wenige Erhebungen des Armes im großen Schultergelenk aus, ohne das kleine mitzubedenken. Und die Wichtigkeit der Beachtung des kleinen Schultergelenks beruht mit darauf. Denn bei allen Schmerzen im kleinen Schultergelenk werden auch die Bewegungen im großen reflektorisch und bewußt eingeschränkt und eine rasche Versteifung, zu der dieses Gelenk neigt, ist die Folge davon. Daß aber das kleine Schultergelenk selbst im schmerzhaft erkrankten Zustand bisher so gut wie ganz übersehen worden ist, ist um so merkwürdiger, als die Kranken sehr wohl die Empfindung haben, daß die Schmerzen von dort ausgehen und sie deuten auch bei der Beschreibung ihrer Schmerzen immer wieder auf dieses Gelenk hin. Das hat mich wohl zuerst auf seine sehr häufige, fast unbekannte und meines Wissens nirgends beschriebene rheumatische Erkrankung hingeführt.

Gesichtsschmerzen waren in meinen Fällen sehr selten. Ich erinnere mich nur an zwei Fälle, von denen einer Neuralgien in allen drei Ästen des Trigeminus hatte. Einmal trat auch eine leichte Facialisparesie auf. Ganz selten war der Auriculo-temporalis erkrankt.

In der Augenheilkunde sind die rheumatische Iritis und Skleritis seit vielen Jahrzehnten anerkannte häufige Leiden. Rheumatische Neuritiden des Opticus und der Nerven für die Bewegung des Auges sind aber noch nicht sichergestellt, wie ich höre.

Es fällt mir also vorläufig auf, daß alle die Nerven, die an frische Luft gewöhnt sind, sehr wenig rheumatisch erkranken. Ich muß aber sagen, daß ich die Nacken- und Gesichtsnerven bei allgemeinem Nervenrheumatismus auf reine Druckempfindlichkeit, also auf versteckte rheumatische Neuritis, nicht eingehend und regelmäßig durchforscht habe.

Regelmäßig ist mit diesem meist schmerzlosen allgemeinen Rheumatismus der Nerven verbunden eine Druckempfindlichkeit mancher Muskeln, besonders des cucullaris, vielleicht auch des supra-spinatus, des pectoralis, des triceps und der Lendenmuskeln (der letzteren zumal bei Druck von der Seite), weniger oft fand ich die langen Rückenmuskeln und die Gesäßmuskeln druckschmerzhaft. Daß

eine typisch-rheumatische Erkrankung der Muskeln anatomisch ziemlich häufig ist, habe ich oben schon gesagt. Das Zwerchfell ist ein Lieblingssitz.

Ebenso ist *die Knochenhaut*, die nach den anatomischen Untersuchungen von KLINGE häufig übersät ist mit rheumatischen Knoten, oft druckempfindlich. Fast immer der Rabenschnabelfortsatz, sehr oft auch der Oberarmknochen außen etwa in der Mitte. Das kommt den Kranken besonders dann zum Bewußtsein, wenn man zum Vergleich die Epicondylen drückt. Diese ertragen auch sehr starken Druck immer ohne Schmerzempfindung. Die Epicondylitiden des Humerus haben also mit der Neuritis rheumatica so gut wie nie ursächliche Gemeinschaft. Auch der Humeruskopf ist trotz der Nähe des kleinen Schultergelenks regelmäßig so gut wie frei von Druckempfindlichkeit. Häufig ist die Hinterkante des Schienbeins oberhalb des inneren Knöchels druckschmerzhaft und nicht selten der Trochanter, manchmal auch das Fersenbein, an den Seiten oder unten. Nicht ganz selten ist die Knochenhaut des Schienbeins in großer oder geringerer Ausdehnung entzündlich ödematös und sehr schmerzhaft.

Die Knochen selbst sind nach KLINGE stets frei von rheumatischen Veränderungen, abgesehen von den knöchernen Gelenkteilen. Ein auffallender Gegensatz zu der Neigung, besonders der wachsenden Knochen, an bakteriellen Metastasen zu erkranken.

Gelenkrheumatismus in kleineren Gelenken, also an Hand und Fuß bei den Kranken der Sprechstunde, aber auch chronischer Rheumatismus großer Gelenke ist häufig verbunden mit dem allgemeinen Nervenrheumatismus. Die Kniee bei älteren Frauen sind ein Hauptsitz dieser rheumatischen Gelenkschmerzen. Hier findet man häufig kissenförmige rheumatische Anschwellungen vorn innen am oberen Tibiaende. Wenn man das beachtet und sich nicht einfach mit der Annahme von eigentlichen Gelenkschmerzen rheumatischer oder arthrotischer Art den Blick trübt, kann man diesen Frauen durch eine Novocaininfiltration des hauptsächlich schmerzhaften Punktes an der Tibia einen großen Dienst sehr schnell erweisen. Vielleicht besonders dauerhaft, wenn man in das novocaindurchtränkte Gewebe noch wenige Tropfen konzentrierter Carbonsäure verteilt. — Außer den Knieen sind die Darmbein-Kreuzbein-Symphysen häufig rheumatisch erkrankt, dabei Ausgangspunkt sehr lästiger und hartnäckiger Kreuzschmerzen. Bei der Behandlung der chronisch-rheumatischen Schmerzen und Schwellungen in der Zeit der Wechseljahre bedient man sich zweckmäßig, weil oft erfolgreich, neben den sonstigen Rheumaheilmitteln eines auszuprobierenden Hormonmittels schon wegen seines guten Einflusses auf den allgemeinen Erregungszustand.

Der Gelenkrheumatismus des kleinen Schultergelenks selbst ist erheblich seltener als die schmerzlose oder schmerzhaftige Neuritis in der äußeren Gelenkkapsel. Wer sich aber daran gewöhnt, die Kranken mit scheinbar örtlichem Rheumatismus oder Rheumaverdacht zunächst auf das keineswegs ständige, aber sehr häufige Zugrundeliegen des typischen allgemeinen Nervenrheumatismus zu untersuchen und zunächst nach dem kleinen Schultergelenk zu fühlen, kann sich *nirgends so leicht wie hier oben von der allmählichen Entwicklung dieses „Nervenrheumatismus“ und damit des Rheumatismus überhaupt, überzeugen.* Der erste Zustand ist, obgleich wahrscheinlich schon auf anatomisch nachweisbaren Gewebsveränderungen beruhend (s. unten) in Ruhe schmerzlos, versteckt, nur durch Druckschmerzhaftigkeit nachweisbar. Beim zweiten Zustand werden die äußerlich liegenden Nerven auch in der Ruhe schmerzhaft bei oft täuschenden

Ausstrahlungen nach allen Richtungen hin. Erst im dritten gehen die Veränderungen am kleinen Schultergelenk tiefer und ergreifen auch das eigentliche Gelenk, so daß nicht nur oft eine leichte Anschwellung der Gelenkgegend, sondern auch bestimmte Bewegungstörungen sich einstellen: Schmerzen beim Erheben des Armes zur Senkrechten und beim Drehen des leicht erhobenen Armes zum Greifen nach hinten Mitte oder hinten oben, also den Bewegungen, die wir beim Ankleiden und die Frauen beim Haaraufstecken nötig haben. Aus dieser allmählichen Verschlimmerung geht hervor, wie wichtig es ist, die Krankheit schon im ersten noch schmerzlosen Zustand zu entdecken und zwar meist als Teil eines allgemeineren Nervenrheumatismus, um einer Verschlimmerung des örtlichen und des allgemeinen möglichst früh vorbeugen zu können.

Obschon ich also weiß, daß an der von mir beschriebenen Erkrankung regelmäßig Muskeln, Knochenhaut und Gelenke miterkrankt sind und obschon man nach den Befunden der Anatomen annehmen muß, daß auch die Gefäße, besonders der Glieder, und das Herz an der Krankheit oft beteiligt sind, habe ich *die regelmäßige Art der Erkrankung der Nerven in der Bezeichnung allein ausgedrückt*, nicht nur der Kürze wegen, sondern weil die Nervenerkrankung am wichtigsten ist für die Krankheitszeichen und die Feststellung der Krankheit am Lebenden. Außerdem weil es mir daran liegt, die bisher fast übersehene Beteiligung der Nerven am Rheumatismus (s. das Schema der Gesellschaft für Rheumabekämpfung) besonders hervorzuheben, um vor Fehlurteilen und -behandlungen zu bewahren. In Wahrheit handelt es sich höchstwahrscheinlich um das von den Pathologen seit über 6 Jahren nachgewiesene „Allgemeinleiden: Rheumatismus“, bei dem die Nerven für die ersten Krankheitsfolgen wichtiger sind, als auch nach den bisherigen Untersuchungen der Pathologen an Verstorbenen angenommen werden konnte. Vielleicht dienen meine Beobachtungen dazu, die Pathologen zu noch größerer Aufmerksamkeit auf die Nerven beim Rheumatismus zu veranlassen, als bisher.

Im Schrifttum hat meines Wissens nur FELIX FRANKE, Braunschweig, eine ähnlich ausgebreitete Neuritis beschrieben, die er, gewiß etwas einseitig, auf Grippe zurückführt; mit darum sind seine Beobachtungen nicht so beachtet worden, wie sie verdienten. Daß in der Einteilungsformel der Deutschen Gesellschaft für Rheumabekämpfung die Neuritis fehlt und nur die Neuralgie vorkommt, habe ich schon erwähnt. Einige vorurteilslose Kollegen, die meine Angaben nachgeprüft haben, haben sie bestätigt. Bei den meisten ist aber der wiederholte Hinweis auf die Wichtigkeit dieser in langen Jahren gewonnenen Beobachtungen eines Nur-Facharztes nicht genügend, die Abneigung gegen alles „Rheumatische“ zu überwinden. Einige *Gynäkologen* haben für ihr Teilgebiet wiederholt auf die Neuritis in der Bauchwand und in den Beckennerven hingewiesen. So schreibt Prof. CRAMER in Bonn 1933: „Seit Jahren ist es mir im steigenden Maße aufgefallen, daß in einer ungeahnt großen Zahl von Fällen bei Klagen über gynäkologische Schmerzen peripherneuritische Erkrankungen einzelner Nerven oder ganzer Nervengebiete die alleinigen Ursachen sind.“ „Jedenfalls ist die Beckenneuritis eine außerordentlich häufige Erkrankung, an der der Gynäkologe keinesfalls vorübergehen darf, wenn er sich nicht der Gefahr grober diagnostischer und therapeutischer Fehler aussetzen will.“ Er fügt hinzu, daß die seit langem bekannten „Neuritiden in dem letzten Jahrzehnt erheblich häufiger auftreten als früher“. Über eine Erklärung für letzteres äußert er sich leider nicht. Ich

komme auf diese wichtige, von einem reinen Gynäkologen nicht gut zu lösende Frage später ausführlich zurück. KRAMER erwähnt auch nicht die gleichzeitigen Neuritiden am übrigen Körper. In meiner chirurgisch-gynäkologischen Praxis sind aber Fälle mit beschränkter Neuritis viel seltener als die mit regelmäßigen allgemeinem Nervenrheumatismus, meist in ziemlich gleicher Stärke beiderseits, selten ganz einseitig.

Diese sehr häufige Druckempfindlichkeit einer großen Zahl von regelmäßig bevorzugten oder verschonten Nerven *auf Rheumatismus zurückzuführen*, ist angesichts des Fehlens einer anderen befriedigenden Erklärung für dieses regelmäßige Allgemeinleiden meines Erachtens berechtigt, weil es sich regelmäßig mit einer offenbar gleichartigen Erkrankung von Muskeln, Knochenhautstellen und mit Gelenkschwellungen verbindet, an deren rheumatischer Natur wohl nicht zu zweifeln ist. Auch das offenbar mit dem Wetter wechselnde Auftreten und der Charakter der Schmerzen in den Nerven, Muskeln und Gelenken ist „rheumatisch“: am stärksten nach längerer Ruhe, bald abnehmend während des Gebrauchs, ja tagsüber verschwindend und erst bei Ermüdung nach langem Gebrauch wieder auftretend und dann manchmal unerträglich werdend. Auch die Vorgeschichte weist häufig auf die rheumatische Natur des Leidens hin. Denn nicht wenige der Kranken geben an, in der Jugend oder später ein- oder mehrmals an fieberhaftem Gelenkrheumatismus mit Bettlägerigkeit gelitten zu haben. Manche führen den Beginn ihres seitdem nie ganz verschonenden Leidens auf diesen fieberhaften Gelenkrheumatismus zurück. Die Behandlung der Schmerzen mit den regelmäßigen Rheumamitteln, insbesondere Hitze und Wärme, führt in den allermeisten Fällen zu rascher Besserung oder Beseitigung, deren Dauerhaftigkeit sehr von der Mitarbeit der Kranken abhängt. — Einen weiteren sehr wichtigen Hinweis auf die rheumatische, von häufigen Erkältungen herrührende Natur des Leidens bringe ich später. Er ergibt sich aus dem ziemlich seltenen Auftreten des Nervenrheumatismus *bei Männern* einerseits, seiner *auffallenden Häufigkeit bei Frauen* andererseits. — Wenn man in jedem Fall von Gelenkrheumatismus auch auf Nervenrheumatismus untersucht, wird man ihn oft finden, besonders bei den lange bestehenden Fällen, nicht immer in voller Ausbildung. Die Dauer der schädlichen äußeren Mitursachen, die vielfach in der Kleidung liegen, und auch eine persönliche Anlage, die beim Rheumatismus eine gewisse Rolle spielt, mögen die Ursache sein, daß nicht jeder Rheumatismus ein Allgemeinrheumatismus ist. Es erkranken ja auch längst nicht alle Menschen, die mit immer wiederkehrenden Anginen geplagt sind, an fieberhaftem Gelenkrheumatismus.

OTTO MEYER in New-York hat in zahlreichen Aufsätzen drei angeblich auf „*latenter Phlebitis der tiefen Unterschenkelvenen*“ beruhende Druckpunkte am Unterschenkel beschrieben, die mit den Punkten 3, 4 und 4a meines Schemas offenbar übereinstimmen. MEYER hält diese allermeist metastatisch entstandene latente Phlebitis, wie er sie auffaßt, für eine der häufigsten Krankheiten schon bei Kindern mit Wachstumsbeschwerden. Da aber die beiden oberen Punkte der Vena tibial. postica nicht entsprechen können und aus zahlreichen anderen in einem anderen Aufsatz von mir aufgezählten Gründen glaube ich, daß MEYER und seine Anhänger den regelmäßigen Nervenrheumatismus am Unterschenkel vor sich gehabt haben. In dieser Annahme bestärkt mich die neuerliche Mitteilung von MEYER, daß er in fast jedem Fall von akutem Gelenkrheumatismus seine

Druckpunkte (nicht aber umgekehrt) finde. Die Erklärung dieses regelmäßigen Zusammentreffens durch MEYER, daß die fast stets *latente* Phlebitis die Ursache des *akuten* Gelenkrheumatismus sei, erscheint an sich *sehr unwahrscheinlich*. MEYER findet seine Druckpunkte auch in einer erstaunlich großen Zahl von Fällen mit Muskelrheumatismus und meist bei chronischem Gelenkrheumatismus.

Ich darf diese Beobachtungen von MEYER trotz meines Gegensatzes zu seiner Erklärung wohl mitverwerten als Anregung auch für nichtdeutsche Ärzte, MEYERs und meine weiter greifenden Untersuchungen nachzuprüfen. Ich darf auch in MEYERs Angaben immerhin eine gewisse Stütze meiner Überzeugung von der rheumatischen Natur meiner Polyneuritis und ihrer großen Häufigkeit sehen. Wie soll man diese nach allem, was ich oben angeführt habe, anders erklären, als mit häufiger Kältewirkung auf durch wiederholte infektiöse Gifte hyperergisch gewordene Gewebe? Etwa mit Gicht, die ganz im Gegensatz zum Rheumatismus erstaunlich selten geworden ist und mit Infektion nichts Entscheidendes zu tun hat? Oder gibt es eine Stoffwechsel- oder Hormon-Krankheit oder eine Vergiftung, die Arm und Reich in allen Altersklassen vom 10. Jahr ab in dieser Form und dieser Häufigkeit befallen kann? Eine so regelmäßig verteilte Überempfindlichkeit von Nervenpunkten mit einer durch den Rheumatismus allgemein gesteigerten Schmerzempfindlichkeit zu erklären, scheint mir nicht haltbar. Dagegen fand ich bei zwei Frauen mit Adipositas dolorosa auch Nervenüberempfindlichkeit, in der typischen Auswahl des allgemeinen Nervenrheumatismus verteilt. Bei der letzten dieser Kranken verschwanden die Nervenschmerzen und die übermäßige Druckschmerzhaftigkeit des Fettgewebes rasch unter Rheumabehandlung mit Hitze, Aciphen und Amidophenazon.

„Exakt“ bewiesen werden könnte vielleicht meine Auffassung von der rheumatischen Natur der von mir beobachteten Polyneuritis nur durch pathologisch-anatomische Einzeluntersuchungen, die über das von KLINGE bisher Mitgeteilte hinaus ins Einzelne gingen. Im Interesse der Kranken und vieler noch Gesunder möchte man aber wünschen, daß die praktische Medizin nicht bis zu deren Verwirklichung auf ihrem rein skeptischen Standpunkt meinen Beobachtungen und Deutungen gegenüber stehen bliebe. Das Wichtigste bleibt doch die Feststellung der Krankheitserscheinungen und ihrer Bedeutung für die Behandlung und Vorbeugung. Die Erklärung muß sich irgendwie finden lassen. Die Überschätzung „positiver anatomischer Befunde“ darf aber ebenso wie die ihres Fehlens nicht unwidersprochen bleiben. Das lehrt ja die leider ziemlich verbreitete Theorie, die aus den kleinen Veränderungen an kleinen Wirbelgelenken den Schluß ziehen will, daß es keinen Muskel- und Nervenrheumatismus gebe, obschon beide von der pathologischen Anatomie sicher nachgewiesen sind.

Wenn man diese Betrachtungen und Erfahrungen über die Rolle des *Nervenrheumatismus* bei der Entstehung von Schmerzen überblickt, wird man mir zugeben, daß er für sehr viele von uns Ärzten ein *warnender Hinweis* ist *auf Fehler oder Unterlassungen*, die wir bisher gewohnheitsgemäß begangen haben. Wer aber z. B. aus dem Buch von ORTNER über Körperschmerzen oder aus längerer Erfahrung eine Ahnung von der beängstigenden Vielseitigkeit von Schmerzursachen hat, braucht nicht daran erinnert zu werden, daß uns dieses ungeheuer häufige Leiden des Nervenrheumatismus im einzelnen Fall keineswegs die Überlegungen erspart, die auf der Selbstverständlichkeit beruhen, daß *neben dem sehr häufigen allgemeinen Nervenrheumatismus noch ein anderes*

schmerzhaftes Leiden vorliegen kann. Das soll und darf aber nicht von der Beschäftigung mit dem allgemeinen Nervenrheumatismus abhalten. Denn viele Fortschritte der Wissenschaft erleichtern nicht unser ärztliches Denken, sondern machen es noch verwickelter. Aber sie setzen uns in die Lage, mehr zu leisten als wir ohne die Kenntnis und Beachtung der Fortschritte der Wissenschaft leisten können.

Was bisher im allgemeinen als Bedingung für die Diagnose Neuritis angesehen wurde, nämlich ernste *Ausfalls-* oder *motorische Reizerscheinungen* neben dauernden Schmerzen, habe ich in schwerer Form *fast nie beobachtet*. Das liegt wohl mit daran, daß ich meine allermeisten Beobachtungen an den Kranken in meiner Sprechstunde gesammelt habe. Nur in einem Falle eines etwa 40jährigen Mannes mit langer Vorgeschichte, der in seinem Beruf häufigen Erkältungen ausgesetzt ist, bestanden neben den sonstigen gewöhnlichen Erscheinungen des allgemeinen Nervenrheumatismus deutliche Atrophien in manchen Muskeln der Arme und Hände und Schwäche in den Beinen. Es ist mir aber bekannt, daß besonders bei schwerer Ischias *erhebliche Abmagerung* des erkrankten Beines nicht ganz selten ist. Ich kenne von meinen Kranken und mir selbst das *Schwächegefühl* in den Beinen bei Lumbago und Ischias. Frauen mit vom kleinen Schultergelenk ausstrahlenden Nervenstörungen gaben manchmal als erstes Krankheitszeichen leichte Ermüdbarkeit der Hand beim Nähen, Schreiben oder Maschinenschreiben an ohne eigentliche Schmerzen. In solchen Fällen dürften die neuritischen Veränderungen die *motorischen* Fasern verhältnismäßig stark befallen. Ich möchte annehmen, daß das bei *schweren* Fällen von Nervenrheumatismus öfter und stärker vorkommt.

Ein sehr lehrreicher, aber gewiß seltener Fall ist folgender: 23 Jahre altes Mädchen, das schon ungefähr 2 Monate an hartnäckigen, besonders auch nächtlichen Schmerzen in der Umgebung des rechten Schlüsselbeins litt, geht zum Lungenarzt, weil ihr im Spiegel aufgefallen ist, daß sich oberhalb und besonders unterhalb des rechten Schlüsselbeins eine Vertiefung gebildet hatte, die links nicht bestand. Der Kollege findet bei genauer Untersuchung der Lunge dort nichts Krankhaftes. Verweisung an mich. *Befund*: Außer der Vertiefung ober- und unterhalb des Schlüsselbeins rechts geringe aber deutliche Abmagerung des rechten Cucullaris, der obersten Fasern des Pectoralis und der vordersten Fasern des Deltamuskels. Außerdem Druckschmerzhaftigkeit der genannten Muskeln und des rechten kleinen Schultergelenks. Links Druckempfindlichkeit viel geringer. Ganz von selbst berichtet das Mädchen mir, daß sie vor 2 Monaten, Anfang Februar, in einem Auto gefahren sei und heftigen Zug gegen die rechte Schulter- und Halsgegend bekommen habe. Schon kurze Zeit danach an demselben Tag Beginn der Schmerzen.

Hier hat der einmalige Kälteeinfluß außer zur schmerzhaften Verschlimmerung eines vorher versteckten Rheumatismus am rechten kleinen Schultergelenk und in den benachbarten Gefühlsnerven offenbar zu einer Schädigung der Bewegungsnerven in den besonders stark abgekühlten Muskelteilen des Deltamuskels und des Pectoralis geführt und eine Neuritis des Recurrens endwärts vom Sternocleido verursacht. Die hinteren und äußeren Fasern des Deltoides und der ganze übrige Pectoralis unversehrt.

Anatomische Untersuchungen über diesen allgemeinen Nervenrheumatismus gibt es meines Wissens noch nicht. KLINGE hat aber einzelne Nerven und Ganglien bei an Rheumatismus Verstorbenen untersucht und in ihnen die besonderen rheumatischen Veränderungen gefunden. Die rheumatische Neuritis ist also mikroskopisch bestätigt. Nicht alle von KLINGE rheumatisch verändert gefundenen sensiblen Nerven und Ganglien waren aber bei Lebzeiten Sitze von Schmerzen. *Damit ist also bewiesen, daß es einen schmerzlosen, versteckten Nervenrheumatismus gibt.* Ich kann darum von NEERGAARD nicht zustimmen, wenn

er (S. 414) meint, der echte Rheumatismus beginne mit großer Wahrscheinlichkeit nicht mit histologischen Veränderungen, sondern längst vorher mit Leistungsstörungen, so daß man in seinen Vorstellungen vom Rheumatismus über die Histologie hinausgehen müsse. Der versteckte Nervenrheumatismus ermöglicht es uns ja, die „Abortivformen und Frühstadien“ des Rheumatismus zu erkennen. Wir brauchen dazu nicht auf „Stigmata einer latenten Intoxikation oder Infektion“ zu warten mit schlechtem Aussehen und Störungen des Allgemeinbefindens, Temperaturschwankungen und schließlich Blutveränderungen, die der praktische Arzt in der Sprechstunde nicht nachweisen kann. Eine Prüfung auf die regelmäßige Druckschmerzhaftigkeit von Nerven, Muskeln, Knochenhaut und Gelenken kann er aber ohne alle Hilfsmittel vornehmen und die dazu nötige Zeit darf er sich nicht verdrießen lassen. — KLINGES anatomische Untersuchungen rheumatisch veränderter Nerven und Ganglien haben in Übereinstimmung mit den oben angeführten Ergebnissen einer häufigen Untersuchung der Kranken gezeigt, daß das Auftreten von Schmerzen mit vom *Grad* der anatomischen Veränderungen abhängt.

Die Kenntnis und Beachtung dieses allgemeinen Nervenrheumatismus halte ich für so vielseitig wichtig für uns Ärzte, daß ich die einzelnen Punkte, die meine Auffassung begründen, noch einmal aneinander reihen möchte.

Erstens ist sie, mit der immer gebotenen Vorsicht verwendet, in sehr vielen Einzelfällen der *Wegweiser für die richtige Erklärung und Bekämpfung von Schmerzen*.

Es gibt zahlreiche auf Neuritis im Plantarisbereich beruhende „*falsche Senkfüße*“, die sich oft dadurch als rheumatisch und nicht rein statischen Ursprungs verraten, daß sie auch in der Nacht und im Sitzen Schmerzen verursachen. Dieser Hinweis ist wichtig für die Behandlung, zumal es selbstverständlich ist, daß als Folge einer rheumatischen Nerven- und Muskelerkrankung am Unterschenkel zweitlenig eine Senkung viel benutzter Füße eintreten kann. Auch „*falsche Spreizfüße*“, d. h. Schmerzen in den Grundgelenken der mittleren Zehen ohne sichtbare Veränderung, kommen nicht selten vor infolge von Neuritiden im Fuß, die manchmal auf die Zehengrundgelenke und ihre Umgebung beschränkt sind. Diese Fälle kann man den Kranken überzeugend und sehr erleichternd als Neuritis entlarven durch die überraschend gute Wirkung von Durchtränkung des Gewebes in der schmerzhaften Gegend mit verdünnter Novocainlösung.

Auf die irreführenden neuritischen Schmerzen der Brust- und Bauchwand habe ich oben schon hingewiesen. Ich habe sie fast ausschließlich mit häuslich oder durch Apparate anzubringender Hitze, warmer Kleidung, Aciphen oder Pyramidon bald beseitigen können. In besonders hartnäckigen Fällen habe ich mich aber auch schon der auch von HÖHNE für neuritische Bauchwandschmerzen empfohlenen Novocaindurchtränkung mit sehr gutem Dauererfolg bedient.

So gut wie unbekannt und darum besonders immer wieder hervorzuheben ist der schon oben besprochene *Rheumatismus am oder im kleinen Schultergelenk* mit seinen weiten Ausstrahlungen. Wegen dieser manchmal sehr schmerzhaften Ausstrahlung hat man sich bei den Fällen des zweiten Grades, also mit Schmerzen aber ohne Beeinträchtigung des eigentlichen Gelenks, mit der Annahme eines Muskelrheumatismus oder dem unklaren Wort „Omalgie“ oder „Brachialgie“ beholfen. Ist das Gelenk beteiligt und in seiner Beweglichkeit gestört, so stellt

sich der irrthümliche Begriff „Periarthritis humero-scapularis“ ein, der mit Schuld ist am Übersehen des eigentlichen Sitzes des Leidens. Wer vorurteilslos diese Fälle ohne Erkrankung des großen Schultergelenks und ohne Schleimbeutel-schwellung um den Oberarmkopf herum und auch ohne Arthritis deformans des kleinen Gelenks untersucht, wird sich immer mehr überzeugen, daß es sich um einen Nervenrheumatismus am kleinen Schultergelenk, mit oder ohne Rheumatismus des kleinen Schultergelenks selbst handelt. Nicht selten stört diese Gelenkerkrankung erheblich die Nachtruhe. Gerade dann wird die Wirkung einer Novocaindurchtränkung der Kapsel oder Einspritzung in das Gelenk selbst sehr dankbar empfunden.

Wer bei Schmerzen im ganzen Arm oder im ganzen Oberarm nicht nur an „Muskelrheumatismus“ oder eines der obigen Worte ohne genügenden Inhalt denkt, sondern auf das kleine Schultergelenk faßt, kann mit einer Einspritzung in die Kapsel dieses kleinen Gelenkes und örtlicher Hitze wohl meist ebenso viel erreichen wie ein energischer Masseur mit Muskel-Härten-Zerquetschung nach FRITZ LANGE und wochenlanger Nachbehandlung, oder ein anderer mit schonenderer Massage und Bestrahlungen, die oft den Hauptpunkt der Schmerzen nicht treffen. Das gilt natürlich auch für manche Muskelrheumatismen an anderen Körperstellen. Ich halte es aber für recht wahrscheinlich, daß in schweren Fällen ein Muskelrheumatismus selbständig neben einem Nervenrheumatismus besteht und eine selbständige Behandlung verlangt.

RUHMANN erklärt die Muskelhärten als „Abwehrkontraktionen um einen Krankheitsherd“. Er behandelt sie mit schonender Massage, Hitze und Bestrahlungen. Ich möchte ihm vorschlagen zu versuchen, ob er nicht mit einer Gewebsdurchtränkung, sei es mit dünner Novocainlösung oder Zuckerlösung usw. rascher zum Ziel kommen kann.

Da bei Rheumatismus am oder im kleinen Schultergelenk fast ausnahmslos auch der medianus und radialis (fast nie der ulnaris) rheumatisch erkrankt sind, möchte ich mir die Rolle des kleinen Schultergelenks bei der Schmerzentstehung mit Wahrscheinlichkeit so erklären, daß die von hier ins Rückenmark gehenden und dort mit anderen Bahnen verbundenen und auf sie überspringenden Reize so überwiegend stark sind, daß nach ihrer Beseitigung die übrigen Schmerzreize aus dem Arm unerschwellig werden. Man muß aber heute bei der Erklärung vieler Schmerzen auch an die sympathischen Nerven denken, von denen wir heute wissen, daß sie an der Entstehung von allerlei Empfindungen und Schmerzen auch in den Gliedern beteiligt sind. Über das Maß gehen die Ansichten allerdings weit auseinander. v. BERGMANN hebt die Ähnlichkeit von Hochdruckschmerzen mit rheumatischen ausdrücklich hervor. — Wenn ein Arbeiter, der keine Spur von Nervosität zeigt, als wichtigstes Krankheitszeichen eines frischen und bald abheilenden Nervenrheumatismus neben mäßigen Schmerzen ein Kältegefühl in seinem ganzen Bein hervorhebt, so wird man dadurch an die Gefäßnerven erinnert. Einen Fall von sicherer Verbindung von Erkrankung der Gefäß- und der Gefühlsnerven werde ich nachher anführen. Wenn man als Chirurg wiederholt, ebenso wie Andere, erlebt hat, daß wütende Schmerzen im Ischiadicusgebiet, die von einem im Becken oder in der Wirbelsäule sitzenden Krebs ausgehen, nach einer Durchtränkung der Umgebung des Ischiadicus mit größeren Mengen von Kochsalzlösung vom Gesäß aus, also *endwärts* von Krebs, für Monate oder Wochen erheblich gebessert werden, so muß man sich heute fragen, ob

für diese überraschende Wirkung und die jeder Nervendurchtränkung entscheidend vielleicht eine Beeinflussung der sympathischen Nerven, nicht nur der animalen, ist. Jedenfalls möchte ich bei der Gelegenheit auf diese Einspritzungsbehandlung von rheumatischen Schmerzen empfehlend nochmals hinweisen, weil sie nach meiner Überzeugung viel zu wenig angewendet wird.

Den praktischen *Behandlungswert* der rechtzeitigen Deutung von Schmerzen als neuritisch hat man in der Praxis zu beobachten nicht selten Gelegenheit. Ich habe Fälle von verkannten Neuritiden gesehen und von Gelenkrheumatismus nach Verstauchung, die unter feuchten Umschlägen in monatelanger Vorbehandlung nicht gebessert, sondern eher verschlimmert worden waren. Bei trockener Hitze besserten sie sich rasch. Ich halte es darum für einen Fehler, rheumatisch-neuritische Schmerzen mit feuchten Umschlägen zu behandeln, die bei rein statischen Schmerzen oft beruhigend wirken mögen. Ich habe aber oben schon erwähnt, daß es beim Nervenrheumatismus nicht so selten zweitlich (sekundär) zu Senkungen der Gewölbe kommt. Man muß darum in jedem Fall von Schmerzen bei gesenkten Fußgewölben auf Neuritis ausdrücklich untersuchen und nicht, wie in der Praxis allgemein üblich ist, sich mit dem Verschreiben einer Einlage begnügen. Solange die Muskeln für die Fußgewölbe noch imstande sind, sich bei geeigneter Übungsbehandlung so zu kräftigen, daß sie die Gewölbe wieder zu tragen imstande sind, ist diese reine Einlagenbehandlung ohne Muskelübung ein grober Unfug, der leider weit verbreitet ist. Auch bei zweitlinigen rheumatischen Senkfüßen ist die richtige Behandlung: Hitze, Wärme und Übungen.

Zweitens lehrt uns der allgemeine Nervenrheumatismus, daß es *viel mehr rheumatische Neuritiden gibt, als wir bisher* bei Beschränkung des Begriffs auf die Fälle mit Reiz- und Ausfallerscheinungen *dachten*. Schonende Betastung aller wichtigen, von der rheumatischen Polyneuritis bevorzugten Nerven lehrt uns, daß es sehr zahlreiche Neuritiden gibt ohne jedes andere Krankheitszeichen als gesteigerte Druckempfindlichkeit der Nerven, und sehr viele andere, die sich außerdem nur durch Schmerzen verraten ohne jegliche Lähmungen. Darum müssen wir den oft gedankenlosen, zur schematischen Betäubungsbehandlung verleitenden *Gebrauch des Wortes Neuralgie* oder anderer „Algien“ sehr *einschränken*, jedenfalls die mit Druckempfindlichkeit der schmerzenden Nerven verbundenen Fälle ausschließen und als Neuritis auffassen. FELIX FRANKE hat schon 1928 unter Beziehung auf diese Fälle geschrieben: „Man spricht immer wieder von Neuralgien, es muß aber heißen Nervenentzündung, Neuritis“. BÜRGER-PRINZ hat auf dem Orthopädenkongreß 1933 darauf hingewiesen, daß die Diagnose Neuritis viel zu selten gestellt und eine reine „Neuralgie“ viel zu häufig angenommen wird, während sie in vielen Fällen eine Folge von Neuritis ist. Der allgemeine Nervenrheumatismus liefert sehr häufige Belege für diese Auffassung.

Drittens: Wenn man den allgemeinen Nervenrheumatismus kennt und an ihn denkt, hat man *ziemlich oft* Gelegenheit zu beobachten, besonders wieder am kleinen Schultergelenk, außerdem bei Coccygodynie, daß *ein versteckter*, also bisher schmerzloser *Nerven- oder auch Gelenkrheumatismus* durch eine oft an sich geringfügig scheinende *Verletzung* oder auch nur Anstrengung, ebenso wie durch eine Erkältung, so *verschlimmert* wird, daß *nun erst Schmerzen mit Gebrauchsbehinderung auftreten*. Das zu wissen ist wichtig, einmal für die richtige Unfallbegutachtung, aber auch für die richtige Unfallbehandlung, weil beim Rheumatismus nach Verletzung feuchte Umschläge schaden können. Ein

Hinweis auf die rheumatische Natur einer Gelenkschwellung, die sich im Anschluß an eine leichtere Verletzung eingestellt hat, liegt oft darin, daß nach der Verletzung bei fortgesetztem Gebrauch des Gelenks zunächst Besserung, dann erst allmählich wieder Verschlimmerung eingetreten ist.

Viertens enthält der Nachweis eines Nervenrheumatismus einen warnenden Hinweis auf das wahrscheinliche Vorhandensein auch eines Rheumatismus der Gefäße, vielleicht auch des Herzmuskels und anderer innerer Organe. Oben habe ich schon auf die Besprechung der Gangrän der Füße und Unterschenkel jüngerer Männer auf dem Chirurgenkongreß 1932 hingewiesen und seit 1932 wiederholt in anderen Aufsätzen auch auf die Bedeutung des Venenrheumatismus für Thrombose und Embolie.

Von den Referenten des Kongresses und in der Aussprache wurde die Möglichkeit erwähnt, daß immer wiederholte manchmal langdauernde Gefäßkrämpfe nicht nur an der Verschlimmerung, sondern sogar an der Entstehung der Enderteriitis und Phlebitis obliterans (VON WINIWARDER) wesentlich beteiligt sein können, indem sie zu schweren Ernährungsstörungen der Gefäßwände führen. So kann also auch eine durch Kälte entstandene rheumatische Neuritis der Gefäßnerven, besonders zusammen mit anderen Giften wie Nicotin, durch Auslösung reflektorischer Gefäßkrämpfe von Bedeutung für die Arteriitis und Phlebitis werden, bei der ja übereinstimmend der Kälte eine wesentliche Rolle zugeschrieben wird.

Zwei Männer mit den bekannten Zeichen schwerer Arteriitis obliterans aus meiner Praxis, einer unter 40, einer unter 50 Jahre alt, leiden beide an allgemeinem Nervenrheumatismus im ganzen Körper. Beide haben sich viel übermäßiger Abkühlung ausgesetzt, einer im Sport, einer im Beruf.

Die Gefahr der Thrombose bei allgemeinem Nervenrheumatismus zeigt folgender Fall: Ein sehr kräftiger junger Mann von 21 Jahren wurde von mir vor etwa 2 Jahren wegen Leistenbruchs operiert. Er hatte sich im Winter- und Segelsport und SA-Dienst viel der Kälte und Nässe ausgesetzt und zeigte deutlich den versteckten allgemeinen Nervenrheumatismus. Aus diesem Grunde wurde mit besonderer Sorgfalt nach der Operation auf die Lagerung der Beine unter Vermeidung der thrombosegefährlichen Knierolle geachtet und auf frühzeitige Bewegungen der Zehen- und Fußgelenke gehalten. Trotzdem und trotz ungestörter Heilung der Operationswunde bekam der junge Mensch kurz nach dem Aufstehen eine schwere Thrombose in den Beckenvenen der nicht operierten Seite. Noch heute leidet er darunter, daß das Bein nach längerem Stehen und Gehen anschwillt. —

Ein vierter Fall, der zur Zeit in meiner Behandlung steht, zeigt die Verbindung von Nerven- und Gefäß-Nervenrheumatismus sehr deutlich. Dieser Kranke hatte sich vor 2 Jahren durch langes Radfahren bei Schneewetter eine Erfrierung des einen Unterschenkels und Fußes zugezogen, die ihn zwang abzusteigen und das ganz kalte und weiße Glied eine halbe Stunde zu wärmen. Wohl infolge ungenügender Schonung hatte er dann dauernd wechselnde Gefäßstörungen mit raschem Farbenwechsel zwischen Blässe, Rötung und Bläue, also wohl Störungen von seiten der rheumatisch veränderten Nerven sowohl der Arterien als der Venen. Die Arterienpulse fehlten am Fußgelenk der kranken Seite meist. Er zeigte deutlich rheumatische Neuritis der Gefühlsnerven, aber am kranken Bein bis oben hin viel ausgeprägter als am viel weniger erkrankten, das viel weniger unter der Kälte gelitten hatte. Ausdauernd fortgesetzte Hitze- und Wärmebehandlung und Ca-Sandoz haben allmählich fortschreitende Besserung gebracht, so daß man jetzt von subjektiver Heilung sprechen kann. Auch ein Beweis für die Wichtigkeit der Kenntnis und Beachtung des Nervenrheumatismus.

Es ist sehr merkwürdig, wie wenig man bisher bei Schmerzen in den Beinen an eine Neuritis als Ursache gedacht hat. So hat WILMS eine Anzahl Fälle, von denen ich Grund habe anzunehmen, daß sie auf rheumatischer Neuritis beruhten, als rheumatische Lymphangitis der Unterschenkel beschrieben. Er hat die Möglichkeit einer Neuritis ablehnen zu sollen geglaubt, weil keine nervösen

Ausfallserscheinungen bestanden. Viel bekannter geworden sind die Arbeiten von OTTO MEYER und anderen über *angebliche tiefe Phlebitis* der Unterschenkelvenen. Ich habe in keiner seiner zahlreichen Arbeiten auch nur eine Erwähnung des Gedankens einer Neuritis als Ursache seiner Druckpunkte gefunden. Ich habe oben schon gesagt, daß bei den Fällen von O. MEYER meines Erachtens eine rheumatische Polyneuritis vorliegt. MEYER hat seine Beobachtungen ganz überwiegend in New York gesammelt.

Ob und wie oft der Nervenrheumatismus bei unklaren Fällen von innerem visceralem Rheumatismus zur Beurteilung des Leidens als rheumatisch herangezogen werden darf, weiß ich nicht. Bei den engen Beziehungen zwischen Gefäßrheumatismus und Nervenrheumatismus muß uns der letztere oft auch eine dringende Mahnung bedeuten, dem *Zustand des Herzens* besonders Aufmerksamkeit zu schenken, z. B. bei der Frage einer Operation und der Art der Betäubung.

Fünftens: Die Kenntnis des *allgemeinen Nervenrheumatismus* und seine weit regelmäßige Verbreitung im Körper *erinnert uns infolge seiner Häufigkeit täglich, daß, wie es die Pathologen schon seit über 6 Jahren lehren, der Rheumatismus häufig eine oft schmerzlose und um so ernstere Allgemeinkrankheit ist.* Das gilt nicht nur für Deutschland, sondern für alle Länder mit einem dem unserigen ähnlichen Klima. Ich weise auf meine obigen Bemerkungen über die in New York offenbar sehr häufigen Fälle OTTO MEYERS hin. Auch in meiner Sprechstunde habe ich wiederholt den allgemeinen Nervenrheumatismus auch an Ausländerinnen gefunden. Die Antwort auf die für die Volksgesundheit heute besonders wichtige Frage, *wie die bisher ungenügende Beachtung des Rheumatismus in der Praxis beseitigt* und durch Anerkennung seiner Wichtigkeit für den Einzelnen und die Volksgesundheit ersetzt werden könne, lautet darum: sehr wesentlich mit *durch Beachtung des allgemeinen Nervenrheumatismus, des erschreckend häufigen, meist schmerzlosen und darum bisher übersehenen Frühzustandes des allgemeinen Rheumatismus.*

Sechstens: Der allgemeine Nervenrheumatismus kann uns eine wichtige Antwort auf die Frage der Heilbarkeit des Rheumatismus geben.

Solange wir den Rheumatismus für ein meist örtliches schmerzhaftes Leiden hielten, haben wir den Wert unserer Behandlung gemessen nach ihrem Einfluß auf die örtlichen Schmerzen. Darum haben wir sie erheblich überschätzt. Die schon immer durch ihre Häufigkeit aufgefallenen Rückfälle hielten wir zum großen Teil, besonders wenn sie nach einer ganz schmerzlosen Zwischenzeit auftraten, für völlig neue Erkrankungen. KLINGE hat anatomisch gezeigt, daß das nicht zutrifft, daß vielmehr die Rückfälle sich mit Vorliebe in alten „rheumatischen Narben“ entwickeln, die ihre dem ganzen rheumatischen Gewebsvorgang eigentümliche Überempfindlichkeit gegen Allergene und Kälte auch in der Zeit der scheinbaren Heilung nicht verloren hatten. Bei der Untersuchung der Lebenden können wir das versteckte Vorstadium späterer schmerzhafter Verschlimmerung nachweisen in Form des versteckten allgemeinen Nervenrheumatismus. Und wenn wir regelmäßig danach suchen, werden wir ihn nicht nach jedem akuten Gelenkrheumatismus, aber sehr oft bei chronischem schmerzhaftem Rheumatismus der verschiedenen Teile des Bewegungsapparates auch in Ruhezeiten nachweisen können. Bei langer Verfolgung von Kranken mit Nervenrheumatismus, die wir von ihren Schmerzen befreit haben, werden wir, glaube ich nach meinen gelegentlichen Proben, im Stolz auf unsere Behandlungserfolge

sehr gedämpft: die allermeisten „Geheilten“ verlieren ihren versteckten Nervenrheumatismus nicht wieder. Schwankungen der Schmerzempfindlichkeit kommen vor. Sie beruhen auf Schwankungen des Wetters, Schwankungen des Allgemeinbefindens und der Empfindlichkeit des Nervensystems, auch auf Schwankungen der Aufmerksamkeit. Ich glaube, daß sich aus planmäßigen Nachuntersuchungen möglichst vieler Kranker eine neue dringende Aufforderung ergeben wird, Gesunde vor Rheumatismus möglichst zu bewahren, bei versteckt schon Erkrankten aber nicht abzuwarten bis der Rheumatismus schmerzhaft geworden ist, sondern ihn vorher zu beachten. Vielleicht werden dann, zumal bei Jugendlichen, auch unsere *Behandlungserfolge* gründlicher und dauerhafter.

In dieser Beziehung können wir auf einen vielleicht erheblichen Fortschritt hoffen, wenigstens für manche Fälle. Das ergibt sich aus der Beachtung der Behandlungsart und der Erfolge der wissenschaftlichen Naturheilkunde und Homöopathie einerseits, der neuen Kenntnis der Gewebsveränderungen des echten Rheumatismus und ihrer experimentellen Nachahmung anderseits. BRAUCHLE teilt in seinem Handbuch der Naturheilkunde eine Anzahl von Krankengeschichten mit, nach denen Kranke mit chronischem Gelenk- und Muskelrheumatismus, die ärztlich monate- oder sogar viele Jahre lang vergebens behandelt worden waren, sich nach Umstellung auf Obstsäfte, Roh- und schließlich vegetarische Kost, neben der üblichen Wärme- und Hitzebehandlung, in verhältnismäßig kurzer Zeit auffallend und dauernd besserten oder völlig geheilt wurden.

Man muß sich daraufhin die Frage vorlegen, ob die Eiweißarmut der Ernährung bei BRAUCHLE der entscheidende Grund der Besserung, Eiweißüberschuß der früheren Kost also ein wesentlicher Grund der rheumatischen Erkrankung gewesen sein könnte. Diese Frage ist von der Hochschulmedizin bisher entweder stillschweigend oder ausdrücklich (HARPUDER) verneint worden. Wenn man aber die Ergebnisse der Anatomie und der experimentellen Pathologie für den echten neuen Rheumatismus bedenkt (was in der Hochschulmedizin meines Erachtens viel zu wenig geschehen ist): daß die erste sichtbare Veränderung im Gewebe beim Rheumatismus (KLINGE, RÖSSLE) in Ausscheidung einer eiweißähnlichen Substanz besteht, und daß die künstliche Erzeugung von Gewebsveränderungen, die dem menschlichen Rheumatismus mindestens sehr ähnlich sind, durch wiederholte Einspritzungen artfremden Eiweißes oder Serums bei Tieren gelingt, muß man da nicht an eine sehr ernstliche Prüfung der Ernährungsfrage bei akutem und chronischem Rheumatismus herantreten?

CZERNY hat der Überfütterung mit Milch und Eiereiweiß eine direkte oder indirekte Rolle bei der Entstehung des kindlichen Rheumatismus zugeschrieben. Er hat aber nicht, wie BRAUCHLE, R. FRANCK u. a., das übermäßige Fleischiweiß für schädlich gehalten, sondern im Gegenteil, die für den Aufbau des kindlichen Körpers nötige Eiweißmenge in Form von Fleisch, Wurst und Fisch, neben Käse und vitaminreicher Kost empfohlen.

Vielleicht liegen die Dinge beim Rheumatismus ähnlich kompliziert wie bei der Gicht, die RÖSSLE neuerdings zurückführt auf eine Verbindung von Rheumatismus und harnsaurer Diathese. Jedenfalls muß die Hochschulmedizin sich sehr ernstlich m. E. mit dem Erfolg der Naturheilkunde in der Rheumatismusbehandlung beschäftigen und ihn nicht womöglich mit Suggestion erklären wollen.

Siebertens zeigt uns der allgemeine Nervenrheumatismus durch seine Häufigkeit und durch seine auffallend starke Bevorzugung des weiblichen Geschlechts und der Kinder heute die Gefahr der *Entstehung des Rheumatismus mit durch immer neue Kältewirkung infolge ungenügender Bekleidung*. Männer sind in noch nicht 10% der Kranken meiner Sprechstunde an Nervenrheumatismus erkrankt, Frauen, wie gesagt, in wahrscheinlich über 30%. Die Männer mit allgemeinem Nervenrheumatismus haben ausnahmslos, wenn sie sich das Leiden nicht im Felde oder durch den Sport zugezogen haben, einen Beruf, der sie häufigen Erkältungen, Durchnässungen und Zug aussetzt: Maurer, Zimmerleute, Eisenbau-Monteure, Transportarbeiter usw. Darum muß man meines Erachtens die mehrfach größere Häufigkeit des Leidens beim weiblichen Geschlecht mangels einer anderen Erklärung auf seine seit dem Kriege vielfach, besonders in den Übergangsjahreszeiten, ganz ungenügende internationale Modebekleidung zurückführen. Wie stark ist z. B. gegen früher das kleine Schultergelenk bei dieser Modekleidung der Kälte, dem Zug von vorninnen und unten und Nässe und Regen ausgesetzt, zumal seitdem die Frauen, die sich, wie fast alle in Leipzig, dieser Mode wie einer heiligen Sitte unterwerfen, kein vernünftiges Hemde mehr tragen, sondern ihre kurze Unterkleidung an schmalen Achselbändern aufhängen. Wenn man Frauen, die über ihre rheumatischen Schmerzen seufzen, auf das für sie Gesundheitswidrige ihrer Kleidung aufmerksam macht, erlebt man an ihren Antworten, wie eine beherrschende tyrannische Mode den Verstand lähmt. Auch im Beruf sind solche Frauen häufig starken und langen Kältewirkungen ausgesetzt, z. B. im Winter als Verkäuferinnen in kalten Läden. Selbst wenn sie der Rheumatismus zum Arzt geführt hat, ist es in Leipzig fast unmöglich, sie zu überzeugen, daß für sie das Tragen von dünnsten Strümpfen ohne Unterstrümpfe bei kaltem Wetter unsinnig und gefährlich ist. In manchen Gegenden Deutschlands scheint die Kleidung der Frau in vorgerückteren Jahren gesundheitsgemäßer zu sein. Ein Landarzt im bayerischen Allgäu hat mir aber gesagt, daß selbst dort junge Mädchen auch bei Kälte ihre Arbeit im Freien in Modestrümpfen und dünnen Schlüpfern ausführen und daß die Zahl der Cystitiden und Pyelitiden dort erheblich größer sei als in seiner früheren Stadtpraxis.

Wer überhaupt daran denkt, wird diesen Nervenrheumatismus *schon bei der Jugend* beiderlei Geschlechts etwa vom 9. Lebensjahr ab *nicht selten* finden. In die Sprechstunde werden die Kinder gebracht, weil sich an irgendeiner Stelle zu dem versteckten Nervenrheumatismus ein schmerzhafter in einem Nerven-gebiet oder einem Gelenk hinzugesellt hat. Es ist für den, der diese Dinge sieht, immerhin eine Beruhigung, daß offenbar die Übertreibung in der Darstellung der Abhärtung der Jugend stellenweise jetzt endlich energisch bekämpft wird. Auch die Sportler muß man warnen: in der Abhärtung können Einzelne sehr viel erreichen, nicht aber Alle. Seit langer Zeit kennt man den Zusammenhang des akuten und chronischen Gelenkrheumatismus mit Anginen und Erkältungen. Die Tierversuche KLINGES mit örtlicher Abkühlung bei Tieren, die durch allerlei Eiweißstoffe künstlich hyperergisch gemacht waren, haben uns diese alte Erfahrung noch besser zu verstehen gelehrt. Darum sind alle Kinder und Jugendlichen etwa vom 10. Jahr ab, die zu Erkältungskrankheiten neigen, in Gefahr an äußerem oder innerem, ihnen besonders gefährlichem Rheumatismus rasch oder allmählich zu erkranken. Bei ihnen und besonders bei denjenigen, die schon

offen oder versteckt rheumatisch krank sind, ist jeder direkte oder indirekte Abhärtungszwang zu verwerfen.

Achtens: Aus diesen Tatsachen und Erwägungen ergibt sich die Möglichkeit und Notwendigkeit, der *Vorbeugung des Rheumatismus im Großen* größtmögliche Aufmerksamkeit zu schenken, einer Aufgabe der Rheumabekämpfung, die bisher in der wissenschaftlichen Erörterung der Rheumafragen sehr gering geachtet und fast vergessen wurde. Bei Einzelnen, die nach Mandelentzündung rheumatische Beschwerden bekommen, dürfte die Entfernung der Mandeln ein nützliches aber nicht ungefährliches Vorbeugungsmittel gegen Rückfälle sein. Aber aus den Untersuchungen von KLINGE u. a. geht doch hervor, daß die Ursprungsstelle des Rheumatismus keineswegs immer die Mandeln sind, sondern oft der ganze Rachenring. In anderen Fällen werden eine Nasennebenhöhle oder das Mittelohr, die Prostata und die Samenblasen oder die weiblichen Geschlechtsorgane, von manchen auch der Darm oder das Harnsystem beschuldigt. Die Rolle der Zähne wird in Deutschland nicht hoch eingeschätzt. Jedenfalls sind wir von dem Ideal, durch Beseitigung der Ausgangsstellen dem Rheumatismus in möglichst vielen Fällen vorzubeugen, weit entfernt. Meist erst wenn der Gelenkrheumatismus schmerzhaft oder sonst auffallend ausgebrochen ist, wird die Frage des Fokus aufgeworfen. Er versteckt sich oft lange Zeit. Wird die Aufmerksamkeit schließlich auf eine bestimmte verdächtige Stelle gelenkt, so ist der Gelenkrheumatismus oft schon ein selbständiges Leiden geworden, das, wie aus der allgemeinen ärztlichen Erfahrung und aus den Narbenbefunden KLINGEs hervorgeht, bei jeder Erkältung, oft selbst leichter Art, oder auch Überanstrengung mit einem neuen Aufflammen antwortet.

Bei der Massenhaftigkeit der Erkrankungen besonders des weiblichen Geschlechts, weniger der Sportler und der Kinder, die ich hier gefunden habe, und beim weiblichen Geschlecht in den meisten Teilen Deutschlands, aber auch in anderen Kulturländern der gemäßigten Breiten in ähnlichem Umfang vermute, sollte meines Erachtens die Beachtung des noch schmerzlosen Nervenrheumatismus zu einer *Vorbeugung* im Großen veranlassen, auch mit dem Ziel, der *Verschlimmerung* möglichst früh *vorzubeugen*, ehe die schwereren Formen des äußeren oder inneren Rheumatismus sich an den Frühzustand angeschlossen haben.

Ich bin nicht der Erste, der vor den Folgen der übertriebenen Anwendung der licht- und luftdurchlässigen Frauenkleidung warnt. Kein geringerer als RUBNER hat 1929 sehr ernstlich und ausführlich, mit auf Grund von Nachrichten aus den nordischen Ländern, auf die Gefahren der „Entkleidung“ hingewiesen. Wenige andere sind ihm gefolgt.

Wie bei der Macht der Mode über die Vernunft unserer Frauen nicht anders zu erwarten, ist das Ergebnis der bisherigen Warnungen, daß die Frauenkleidung teilweise etwas zweckmäßiger gestaltet wird, *noch lange aber nicht*, besonders nicht hinsichtlich der Beinbekleidung, den Forderungen der gesundheitlichen Vernunft entspricht. Man lasse sich nur recht oft in der Sprechstunde bei erkälteten Frauen der verschiedenen Art die Strümpfe zeigen! Andererseits ist die Gefahr für die Volksgesundheit in Deutschland noch größer geworden dadurch, daß die jüngere Jugend offenbar der älteren in bedauerlich übertriebener Form zeigen will, wie sie in der Abhärtung den Rekord schlägt. Der Einzelne vermag nichts gegen diese Überschätzung der Abhärtungsmöglichkeit, als immer wieder auf ihre Folgen, auch die rheumatischen, hinzuweisen und um Nachuntersuchung

zu bitten. *Es ist die für die Volksgesundheit wichtigste Seite des Nervenrheumatismus, besonders natürlich des noch versteckten allgemeinen, früher und auf Grund unserer heutigen Rheumakennntnis eindringlicher als irgend eine andere Erkältungskrankheit zu warnen vor unterschiedsloser Massenabhärtung* ohne dauernde Aufsicht durch vorurteilslose und erfahrene Ärzte. Der gefährlichste, in der Jugend besonders häufige Rheumatismus der inneren Organe ist schmerzlos wie der Nervenrheumatismus im Anfang. Nur die staatliche Gesundheitsführung kann die Frauenwelt und die heutige Jugend rechtzeitig vor schweren Schäden bewahren.

Je größer ich die Wichtigkeit des allgemeinen Nervenrheumatismus sehe und schildere, um so mehr wird der kritische Leser mir die Frage vorhalten, wie man es erklären solle, daß ein so häufiges und wichtiges Leiden bisher übersehen worden sei. Einige Gründe dafür lassen sich meines Erachtens wohl anführen.

Zunächst ist der allgemeine Nervenrheumatismus, wie aus meinen obigen Ausführungen hervorgeht, in seiner heutigen Massenhaftigkeit ein ziemlich neues Leiden, hervorgerufen durch die mit gesundheitlichen Zielen begründete Einführung der neuen Frauen-Ober- und Untermode und die zu starken Abkühlungen der jüngeren Jugend. Die noch immer bestehende Abneigung der Ärzte gegen das „unklare“ Wort Rheuma ist ein zweiter wichtiger Grund.

Bei den schweren Fällen von Rheumatismus, die ins Krankenhaus mit innerem oder äußerem Rheumatismus kommen, hat man Wichtigeres zu tun als die Leidenden mit Nerven-Untersuchungen zu belästigen. Diese Aufgabe wäre in den Sprechstunden zu lösen. Aber nicht in denen der Allgemeinärzte, die sich meist, mangels genügender Erziehung zu *selbständigem* wissenschaftlichen Denken, aus zu großer Bescheidenheit und aus Zeitmangel nicht für Veröffentlichungen einer neuen Krankheitsform eignen, auch wenn der eine oder andere Teile von ihr gelegentlich entdeckt. Also bleiben nur die Sprechstunden der Fachärzte und der Polikliniken. Hier aber vereinigen sich mit der Aufteilung der Medizin in Facharztreviere alte Irrtümer, um die Auffindung der neuen Wahrheit zu verhindern.

Gehen die Kranken wegen Fußschmerzen zum Orthopäden, so folgt dieser meist dem Rat von SCHANZ und nimmt einen Senkfuß an im Vertrauen, damit „in 95%“ das Richtige zu treffen. Auch alle Bein- und Kreuzschmerzen deutet der Orthopäde mit großer Vorliebe als Folge einer „Insufficienz“ des Fußes, auch wieder SCHANZ folgend, wenn die Füße auch meist ganz regelrechte Form haben. An Rheumatismus glaubt der Orthopäde im allgemeinen nicht. Frauen mit Schmerzen im Kreuz und Rücken kommen, oft nach Umwegen, zum Frauenarzt und werden dann gynäkologisch behandelt oder dem Orthopäden überwiesen. Oberhalb des Nabels sitzende neuritische Rumpfschmerzen werden vom Internisten nach den erlernten Regeln seines Faches gedeutet und heilen nicht selten. Was unterhalb des Nabels sitzt, wird oft über kurz oder lang von ihm dem Frauenarzt überwiesen. Gliederschmerzen wird er einem Chirurgen oder Orthopäden zuführen. Ersterem besonders die Fälle mit schon etwas versteiftem Schultergelenk. Der Chirurg glaubt, im Gegensatz zu PAYR, an die Periarthritis humeroscapularis oder nimmt wegen negativer Röntgenbefunde schließlich eine Brachialgie an.

So werden, wie ich oft in meiner Sprechstunde zu erfahren Gelegenheit hatte, die Kranken und die ärztliche Wissenschaft Opfer fachärztlicher Einseitigkeit. Ich persönlich bin durch eine Mahnung VIRCHOWS in einer Rede über das Denken in der Medizin schon in meinem freiwilligen praktischen Jahr vor dem Examen und dann in meiner 11jährigen Assistentenzeit und meiner fast 29jährigen

Tätigkeit als Chirurg und Frauenarzt bewußt vor der Einseitigkeit bewahrt worden. Alle meine wissenschaftlichen Arbeiten oder kleinen Bücher hätte ich vom reinen Fachstandpunkt nicht schreiben können. Seit vielen Jahren wird von der deutschen Standesvertretung der Arzt des ganzen Menschen gefordert. Praktisch wird die Vielseitigkeit eingeengt oder verboten. Das schadet dem Ansehen des einzelnen Arztes in den Augen des natürlich denken Kranken und treibt ihn zum Apotheker oder Kurpfuscher, der alles behandelt und das Blut reinigt. Und es muß meines Erachtens das menschliche Empfinden des Arztes lähmen, wenn er Organe behandelt statt Menschen.

Darum bedauere ich die bequeme und selbstsüchtige Einseitigkeit der Fachärzte und darum weise ich auch hier darauf hin, daß ich den allgemeinen Nervenrheumatismus nicht hätte finden können ohne das gewohnte Bestreben, über die Grenzen meiner Sonderfächer hinaus den Schmerzen und den langen Leiden meiner Kranken auf den Grund zu gehen.

Unsere *Anschauungen über das Wesen des akuten und chronischen Rheumatismus*: ob er als spezifisch-infektiös und metastatisch entstanden oder als Antwort eines überempfindlich gewordenen Mesenchyms (Bindegewebssystems) auf weitere Gift-, Kälte- oder Verletzungsreize aufzufassen sei, haben für unser ärztliches Handeln heute noch keine praktische Wichtigkeit.

Darum möchte ich das Wesen des Rheumatismus nur kurz streifen. KLINGE, einer der erfahrensten Kenner der Anatomie des Rheumatismus, ist bei seinen *Untersuchungen* ausgegangen von Tierversuchen über *hyperergische Gewebsveränderungen*, besonders auch in den Gelenken. Durch wiederholte Serum- oder Eiweißeinspritzungen erzeugte er allgemeine Hyperergie der Bindegewebe. In diesem überreizbaren Bindegewebe entstanden auf neue allgemeine Giftschädigungen oder örtliche Reize überall im Körper, auch fern von den neuen Einspritzungen, alle die oben beschriebenen besonderen rheumatischen Veränderungen: Quellung, Knötchen, Nekrose usw. Erst danach hat KLINGE den Gelenkrheumatismus erforscht und bei ihm dieselben Veränderungen feststellen können wie in den Geweben der hyperergischen Versuchstiere. Wenn man weiter bedenkt, daß bei der Serumkrankheit nicht selten Gelenkentzündungen eintreten, die schon 1913 F. VON MÜLLER, WEINTRAUD u. a. zu der Annahme geführt haben, daß es sich auch beim fieberhaften Gelenkrheumatismus, dessen Erreger trotz aller Mühen nicht zu finden ist, um eine Reaktion der durch frühere Giftwirkung veränderten Gewebe auf eine neue ähnliche Schädigung handele, so wird man sagen, daß das Alles zusammen mit den mikroskopischen und Versuchsergebnissen der Pathologen kaum mehr daran zweifeln läßt, daß es sich auch beim Rheumatismus im wesentlichen um die Reaktion vorher veränderter Gewebe auf eine neue gleichartige oder ähnliche Giftwirkung handelt. *Also nicht eine äußere Ursache, ein besonderer Erreger, ist das Besondere, „Spezifische“ des Rheumatismus, sondern der Zustand der von einer Giftwirkung betroffenen Gewebe, also das Biologische.* Darum möchte man hoffen, daß die biologisch angeregte Medizin in Zukunft mehr Aufmerksamkeit Allem entgegenbringt, was mit dem Rheumatismus zusammenhängt, der noch zahlreiche wissenschaftliche und praktische Aufgaben enthält. Wie wichtig das für unsere Volksgesundheit zumal heute sein würde, geht aus Allem oben Angeführten wohl zur Genüge hervor.

Soll man zur Erleichterung dieses Fortschritts den alten unbeliebten Namen Rheumatismus durch einen anderen ersetzen, der das Wesen der Vorgänge im

Gewebe gut wiedergeben müßte? Mir scheint, daß das nicht möglich ist. Das Wort Rheuma enthält gut einen Hinweis auf die Entstehung des Leidens hauptsächlich durch im Körper kreisende Gifte. Damit verbindet sich auch fast von selbst die wichtige Vorstellung einer Allgemeinkrankheit, deren Vorhandensein oder Fehlen man meines Erachtens durch die Prüfung der Nervenüberempfindlichkeit mit genügender Zuverlässigkeit feststellen kann. Man wird aber vorläufig und vermutlich auch in Zukunft die seit der Zeit der Bakteriologie mit dem Wort Rheuma verbundene Annahme einer Art Sepsis oder Erregeraustreuung ersetzen durch die eines Kampfes in den Geweben zwischen Giften und Abwehrvorgängen, d. h. man wird und muß lernen, das sehr alte Wort mit neuem und richtigem Sinn zu erfüllen.

Wir müssen diesen neuen echten Rheumatismus, meist eine Allgemeinkrankheit, viel ernster nehmen als bisher, besonders seine Verhütung. Denn ob und wie oft eine einmal chronisch gewordene, d. h. in den zweiten oder dritten Zustand eingetretene rheumatische Gewebsveränderung überhaupt wieder „heilen“ kann ohne jederzeitige Gefahr eines Rückfalles, ist nach den von den Pathologen festgestellten Tatsachen recht zweifelhaft.

Darum zwingt uns zur möglichst eingehenden Beschäftigung mit der häufigsten heutigen Volkskrankheit nicht nur die Pflicht für unser heutiges Volk, sondern auch die Sorge um das heranwachsende zukünftige.

Zusammenfassung.

Der Rheumatismus ist heute die häufigste und wirtschaftlich am schwersten wiegende Volkskrankheit, zumal wenn man die selbst im Einteilungsschema der Deutschen Röntgengesellschaft vergessenen vielen Fälle von Rheumatismus der inneren Organe und die bisher ganz übersehenen noch häufigeren der rheumatischen meist versteckten Poly-Neuritis mit beachtet.

Die pathologische Anatomie hat in den letzten 12 Jahren festgestellt, daß der Rheumatismus, der akute wie der chronische, meist eine Allgemeinkrankheit ist mit eigenen besonderen Gewebsveränderungen, die zumal in den inneren Organen meist schmerzlos sind. Die praktische Medizin hat das aber aus alter, heute sicher unberechtigter Abneigung gegen den angeblich unklaren Begriff Rheumatismus längst noch nicht genügend beachtet.

Besonders wichtig ist, daß der Hauptsitz des Allgemeinleidens Rheumatismus das Gefäßsystem ist, durch dessen Vermittlung auch die inneren Organe rheumatisch erkranken. Zum Gefäßrheumatismus gehört die sehr häufige rheumatische Myokarditis, ein erheblicher Teil der Arteriosklerosen, die Arteriitis und Phlebitis obliterans und manche Fälle von Thrombose und Embolie.

Die geweblichen Veränderungen beim menschlichen Rheumatismus sind denen mindestens sehr ähnlich, die sich bei durch wiederholte Serum- oder Eiweißeinspritzungen hyperergisch gemachten Versuchstieren finden. Darum und wegen der nach Serumeinspritzungen am Menschen und nach Diphtheriebacilleneinspritzungen an Pferden auftretenden Gelenkschwellungen ist der Rheumatismus des Menschen, der akute und der chronische, wahrscheinlich als Reaktion auf wiederholte Vergiftungen mit bakteriellen Toxinen anzusehen. Die Rolle eiweißähnlicher Ausscheidungen ins Gewebe beim Rheumatismus, die Rolle des Eiweißes bei der Erzeugung hyperergischer Gewebsveränderungen

an Tieren und die Erfahrungen der wissenschaftlichen Naturheilkunde über die Heilerfolge mit eiweißarmer Ernährung fordern meines Erachtens auf, der Ernährung in Zukunft bei Behandlung des Rheumatismus und bei seiner Verhütung eine größere Beachtung zu schenken als bisher.

Ein Mittel, den versteckten Gefäßrheumatismus rechtzeitig vermuten zu können, ist der bisher unbekannt, weil meist schmerzlose allgemeine Nervenrheumatismus, der, wenn man ihn kennt, durch übermäßige Druckschmerzhaftigkeit zahlreicher Nervenpunkte, Muskeln und Perioststellen leicht nachweisbar ist. Bestimmte Nerven sind selten oder nie befallen. Es wird ein Schema dieser Verteilung mitgeteilt und erläutert. Das am häufigsten miterkrankte Gelenk ist das kleine Schultergelenk (acromio-clavicular-Gelenk); nächst ihm besonders bei älteren Frauen die Kniegelenke.

Dieses kurz „allgemeiner Nervenrheumatismus“ genannte Leiden auf Rheumatismus zurückzuführen ist berechtigt nicht nur mangels einer anderen annehmbaren Erklärung, sondern auch nach vielen Krankengeschichten mit akuter Polyarthrit in der Vorgeschichte, nach der Art der Beschwerden, den Schwellungen der miterkrankten Gelenke und dem regelmäßigen Erfolg der Heilbehandlung mit antirheumatischen Mitteln und Hitze und Wärme. Die von ihm befallenen Männer haben fast alle einen Beruf, der sie viel Erkältungen und Durchnässungen aussetzt; andere haben das Leiden im Krieg oder beim Sport sich zugezogen. Sein viel häufigeres Vorkommen beim weiblichen Geschlecht (in Leipzig nach meiner Schätzung bei über 30%) dürfte auf der nach dem Weltkrieg international eingeführten Frauenkleidung beruhen, die für unser Klima im Winter und den Übergangszeiten oft viel zu leicht ist. Auch diese Bevorzugung des weiblichen Geschlechts ist ein weiterer Hinweis auf die rheumatische Natur des Leidens und sein Zusammenhängen mit immer wiederholten Kältewirkungen. Deren Miteinfluß bei den hyperergischen Gewebsveränderungen hat KLINGE durch Versuche bewiesen. KLINGE hat auch das Vorkommen schmerzloser, also versteckter rheumatischer Veränderungen in Nerven und Ganglien mitgeteilt.

Die Kenntnis und Beachtung des allgemeinen Nervenrheumatismus ist wichtig

1. zur Vermeidung falscher Schmerzdeutung: falscher Senkfüße, Brachialgien, „Periarthritis humero-scapularis“, Herzneurosen, Mastitis, Magenleiden, Gallensteine, Wurmfortsatzentzündung, Verwachsungen, Unterleibsleiden usw.;

2. zur rechtzeitigen zweckmäßigen Behandlung von Gelenk-, Muskel- und Nervenrheumatismus, der nach Verletzungen aus dem versteckten in den schmerzhaften Zustand übergegangen ist;

3. zum Ersatz der unklaren Bezeichnungen Neuralgie oder -algie durch die richtige und zur richtigen Behandlung führende Benennung Neuritis;

4. zur rechtzeitigen Warnung vor Rheumatismus des Blutgefäßsystems und des Herzens;

5. zur richtigen Bewertung des scheinbar örtlichen und äußeren Rheumatismus als ernstem Allgemeinleidens;

6. zum richtigen Beantworten der Frage nach der dauernden wirklichen Heilbarkeit eines akuten oder chronischen Rheumatismus;

7. zur endlichen Beachtung der rechtzeitigen Verhütung des Rheumatismus oder seiner Verschlimmerung durch genügende Bekleidung, besonders beim weiblichen Geschlecht und bei Kindern, die heute schon häufig an rheumatischer Polyneuritis erkrankt sind.

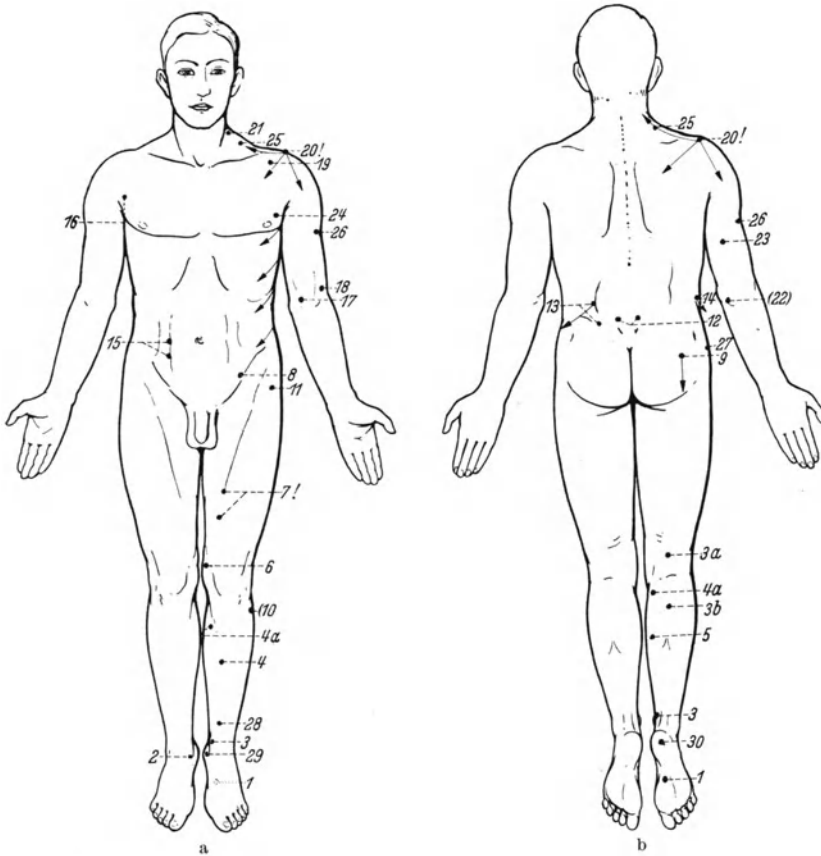


Abb. 1a und b. Die beim „regelmäßigen allgemeinen Nervenrheumatismus“ durch ihre Druckschmerzhaftigkeit (teilweise auch Schmerzen mit Ausstrahlungen) oder Nichtdruckschmerzhaftigkeit wichtigsten Stellen der Nerven, Muskeln und der Knochenhaut.

1 Nerv. plantaris medialis, oft befallen, dann nicht selten Senkfußschmerzen vortäuschend. 2 N. plantares, Stämme des N. plant. med und lat. (Punkt von DENECKE-PAYR) oft +. 3 N. tib. hinter dem inneren Knöchel, oft +. 3a N. tib. in der Kniekehle, sehr oft +. 3b N. tib. tief unter den Wadenmuskeln, nur in sehr schweren Fällen druckschmerzhaft. 4 N. saphenus dicht hinter der Mitte der hinteren Schienbeinkante, ziemlich oft +. 4a Kleinerer Ast des saph., oft +. 5 Kleiner Punkt des n. cut. surae med., oft +. Hier oft reflektorische kleine Muskelspannung. 6 Kleiner Ast des n. cut. ant. d. femoralis oder d. ram. cut. d. n. obturat. vor der Sehne des Sart. in Höhe des oberen Randes des condyl. med. fem. dicht vor der ven. saph.; ziemlich oft +. 7 Zwei fast immer sehr empfindliche Punkte des cut. fem. ant. am unteren und oberen Rand des Sartorius. Der cut. fem. ant. oft auch weiter unten und oben +, aber weniger stark. Auffallend selten Schmerzen verursachend. 8 N. femoralis oberhalb des Leistenbandes, allermeist +. 9 N. ischiadicus allermeist + in Höhe der Trochanterspitze. 10 N. peroneus unterhalb des Wadenbeinköpfchens, ziemlich selten +. 11 N. cut. fem. lateral., selten +. 12 Symph. sacro-iliaca, oft +. 13 Außenrand des Musc. quadrat. lumborum. Der Muskel selbst weniger oft befallen als die unter ihm liegenden Nerven an seinem Außenrand. Die Nerven oft schmerzhaft mit täuschenden Ausstrahlungen. 14 Nerv. intercostalis XII, sehr oft +. Zwischenrippennerven in verschiedener Auswahl +, vorn, seitlich und hinten, besonders oft die untersten seitlich, Schmerzen mit täuschender Ausstrahlung in Brust und Bauch sehr häufig. 15 Bauchwandnerven am Außenrand des Rectus, besonders bei angespannten Bauchmuskeln meist +. Täuschende Schmerzhaftigkeit häufig. 16 N. thoracicus longus, meist sehr empfindlich. 17 N. medianus fast immer +. 18 N. radialis fast immer +. 19 Processus coracoid., fast immer +, aber weniger heftig als das kleine Schultergelenk. 20 „Kleines Schulter-(acromio-clavic.-) Gelenk“ fast immer +. Besonders wichtig, weil von hier sehr oft schmerzhaft Ausstrahlungen weithin ausgehen nach allen Richtungen, z. B. bis in die Finger oder an die Halsseite nach oben bis zum Warzenfortsatz, ja zum Kopf. 21 Plexus brachialis, selten +. 22 N. ulnaris, fast nie +. 23 Musc. triceps, oft +. 24 Musc. pectoralis oft +. 25 Musc. cucullaris, meist +. 26 Knochenhaut des Oberarms hier meist +. 27 Trochanter, nicht selten +. 28 Knochenhaut an der hinteren Schienbeinkante unten, oft +. 29 Knochenhaut des Fersenbeins innen, manchmal +, 30 Knochenhaut des Fersenbeins unten (Sporngegend), manchmal +.

Es sind auch manchmal andere Punkte oder Muskeln druckschmerzhaft. Sie alle aufzuzählen, würde nur verwirren. Die obigen genügen und sind die wichtigsten zur Erkennung des sehr häufigen und wichtigen regelmäßigen rheumatischen Nerven-, Muskel- und Periosteal Leidens, das sich nicht selten mit Gelenkrheumatismus verbunden findet, am häufigsten dem des „Kleinen Schultergelenks“. Fast immer frei sind die Unterarme, außer dem bisweilen druckempfindlichen Musc. brachioradialis. Hals- und Kopfnerven spielen nur selten eine schmerzhaftige Rolle. Wahrscheinlich sind sie versteckt öfter erkrankt.

V. Die klinische Bedeutung der wichtigsten Nieren- und Harnleitermißbildungen¹.

Von

H. E. BÜTTNER-Gießen.

Mit 10 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	203
Einleitung	205
I. Cystennieren (Traubennieren)	206
1. Begriffsbestimmung	207
2. Ursachen der Entstehung	207
3. Erbgang	208
4. Traubennieren und Auftreten anderer Mißbildungen	209
5. Häufigkeit der Traubennieren.	211
6. Erkennung der Traubenniere	213
7. Komplikationen und Prognose	217
8. Heilbehandlung	217
9. Zusammenfassung	218
II. Nierencysten.	220
III. Nierenverlagerung (Dystopie)	221
1. Einteilung der Dystopien.	221
2. Häufigkeit	221
3. Pathologische Anatomie	222
4. Klinik und Nierendystopie	224
5. Heilbehandlung	228
6. Zusammenfassung	230
IV. Harnleitermißbildungen	231
1. Harnleiterverdoppelungen.	231
2. Der angeborene Riesenharnleiter	235
3. Zusammenfassung	239
V. Andere Mißbildungen der Niere und Harnleiter.	239
VI. Schlußbetrachtung	241

Literatur.

Übersichten².

ADRIAN u. LICHTENBERG: Klinische Bedeutung der Mißbildungen der Niere. Z. urol. Chir. 1, 139 (1913).

CASPAR: Lehrbuch der Urologie, 5. Aufl. Berlin-Wien 1932.

¹ Aus der Medizinischen und Nervenkl. der Universität Gießen (Direktor: Prof. Dr. REINWEIN).

² Das röntgenologische Schrifttum ist zusammengefaßt im Jahresbericht des Zentralblattes für Röntgenologie (herausgegeben von R. FRICK). Das einschlägige Schrifttum findet sich unter „Angeborene Mißbildungen und Varietäten, angeborene und erworbene Lageanomalien der Harnorgane“. Teilweise findet es sich unter „Cystennieren“.

- FRANGENHEIM: Klinik der Mißbildungen der Harn- und Geschlechtsorgane, Handbuch der Urologie, Bd. 3.
- GRUBER: Entwicklungsstörungen der Nieren und Harnleiter. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, 1.
- Die Mißbildungen der Harnorgane und die Morphologie der Mißbildungen. Jena 1927.
- Mißbildungen der Harnorgane und Erbgang. Med. Klin. **1935 I**.
- Entwicklungsstörungen der Nieren, Harnleiter und der Harnblase. Handbuch der Urologie, Bd. 3.
- SUTER: Die ein- und beidseitig auftretenden Nierenkrankheiten. Handbuch der inneren Medizin von MOHR-STAEHELIN, Bd. 62. 1931.
- WILDBOLZ: Lehrbuch der Urologie, 2. Aufl. Berlin 1934.

Cystennieren (Traubennieren) und Nierencysten.

- BAUER-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblichkeitslehre, Bd. 1, S. 306. 1927.
- BERNER: Die Cystenniere. Christiania 1913.
- BRASCH: Sect. on Urol. Mayo Clin. Rochester. Surg. etc. **57**, 467—475 (1933).
- BRIN: Des Csytes non hydatiques du rein. 15^e sess. de l'ass. franç. d'urol., 1912.
- BUSSE: Nierencysten. Virchows Arch. **175** (1904).
- DAMM: Solitarcysten der Niere. Z. urol. Chir. **35**, 111 (1932).
- DUNGER: Zur Lehre von der Cystenniere mit besonderer Berücksichtigung ihrer Heredität. Beitr. path. Anat. **35**, 445 (1904).
- DYKERHOFF: Über eigenartige Cystenbildungen in der Niere. Virchows Arch. **216**, 1014. (ASCHOFF II, S. 447.)
- FORSSMANN: Rekonstruktion von Cystennieren. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Entstehung von Cystennieren. Beitr. path. Anat. **56**, 1013.
- FUSS, ERNST: Familiäre Cystennierenerkrankung. Berl. urol. Ges., 19. Juli 1932. Z. Urol. **27**, 317—320 (1933).
- GRAUHAN: Cystennieren und Cysten in der Niere. Arch. klin. Chir. **173**, 188 (1932).
- GÜNTHER: Erg. inn. Med. **30**.
- HENNIG, O.: Über den Wert der röntgenologischen Darstellung von Cystennieren. Z. urol. Chir. **27**, 106, 118 (1929).
- KAMPMEIER: Weitere Studien über die Entwicklungsgeschichte der bleibenden Niere beim Menschen. Z. Anat. **73**, 459 (1924).
- KLEINSCHMIDT: Über Cystennieren und Nierencysten. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1518.
- KYLIN: Die Hypertoniekrankheiten. Berlin 1926.
- MECKEL, J. FR.: Dtsch. Arch. Physiol. **7**, 99 (1822).
- MIKANIEWSKI: Des interventions dans la maladie kystique des reins. J. d'Urol. **5**, 603 (1914).
- NAUWERCK-HUFSCHMIED: Über das multilokuläre Adenocystom der Niere. Beitr. path. Anat. **12**.
- PABST, E.: Nierencysten und Cystennieren. Inaug.-Diss. Göttingen 1935.
- PORTA, REMO: Beitrag zum radiologischen Studium der Cystenniere n. s. u. Riv. Radiol. e Fisica randed. **3**, 139—155 (1931).
- RITTER and BACH: J. of Urol. **100**, 1 (1929).
- ROSCHE: Acta chir. scand. (Stockh.) **70**, 493 (1933).
- SCHMIEDEN: Die Erfolge der Nierenchirurgie. Z. Chir. **42**, 205 (1901).
- SIEBER: Über Cystennieren bei Erwachsenen. Dtsch. Z. Chir. **79**, 406 (1905).
- SOKOLOFF: Vestn. Chir. (russ.) **1928**, Nr 40, 135.
- STAEMMLER: Ein Beitrag zur Lehre von der Cystenniere. Beitr. path. Anat. **68** (1921).
- TALMANN: Über Cystennieren. Z. urol. Chir. **28** (1929).
- TEUSCHER: Über die kongenitale Cystenleber usw. Beitr. path. Anat. **75**, 459 (1926).
- VELL: Die klinischen Erscheinungen der Cystenniere. Dtsch. Arch. klin. Med. **115**, 157 (1914).
- VOLHARD: Die Beziehung des blassen Hochdruckes zur Niere. Handbuch der inneren Medizin, Bd. 5, S. 434.
- WOLF: Berl. klin. Wschr. **1866 I**; **1867 II**.

Nierenverlagerung (Dystopie).

- GOTTLIEB: Zur Diagnostik und Therapie der Nierendystopie. Z. urol. Chir. **16**, 194 (1924).
- LOH, R.: Die kongenitale Nierendystopie. Diss. Gießen 1935.

- PAGEL: Die gekreuzte Nierendystopie. *Virchows Arch.* **240**, 508 (1923).
STRÄTER: Beiträge zur Pathologie und Therapie der kongenitalen Nierendystopie. *Dtsch. Z. Chir.* **83** (1906).
TURE STENHOLM: Zur Frage der Spontanheilung bei der Nierentuberkulose, der tuberkulösen Bacillurie und der Tuberkulösen Nephritis. *Zbl. Chir.* **1935**, 515.

Harnleiterverdoppelungen und Riesenharnleiter.

- BRASCH and SCHOLL: Path. complications with Dupl. of the renal pelvis and ureter. *Surg. etc.* **35**, Nr 4 (1922).
GOTTLIEB: Angeborene Nieren- und Harnleiteranomalien. *Z. urol. Chir.* **26**, 266.
HECKENBACH: Die chirurgische Therapie bei Erkrankungen der Doppelniere. *Z. urol. Chir.* **24**, 361 (1928).
HELLSTRÖM: Über Varianten der Nierengefäße. *Z. urol. Chir.* **24**, H. 3/4.
— Klinik des Doppelureters. *Z. urol. Chir.* **35** (1927).
KALO, ANDREAS: Angeborene einseitige Ureterdilatation. *Z. urol. Chir.* **28**, 429—431.
KERMAUNER: Fehlbildungen der weiblichen Geschlechtsorgane, des Harnapparates und der Kloake usw. HALBAN-SEITZ' Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 3. 1924.
KINDLING: Über die Frage der Erkrankungsdisposition der Doppelureter. Frankfurt 1923.
MERTZ, H. O. and LESTER A. SMITH: Spina bifida occulta. Its relation to dilatations of the upper urinary tract and urinary infections in childhood. *Radiology* **12**, 193—198.
MEYER, ROBERT: Zur Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Ureterenverdoppelung. *Virchows Arch.* **187**, 408 (1907).
SCHMUTTE, H.: Über Nieren- und Harnleiteranomalien. *Z. urol. Chir.* **27**, 47—78.
SCHÖNER, KARL: Das Krankheitsbild des Doppelureters. *Bruns' Beitr.* **155**, 403—418.
SEELIGER: Beitrag zur Klinik der Doppelureter. *Münc. med. Wschr.* **1926 I**, 23/26.
SMIRNOW: Über Doppelniere, ein Beitrag zur Diagnose der Hydronephrose einer Doppelniere. *Z. urol. Chir.* **18**, 61 (1925).
Urologenkongreß Berlin 1928. Referate von DOSZA, GOTTLIEB, GRUBER, GRAUHAN, SCHMUTTE, RAVASINI.
WEIGERT, KARL: Über einige Bildungsfehler der Ureteren. *Virchows Arch.* **70**, 490 (1877); **72**, 131 (1878).

Einleitung.

Wenn man das ärztliche Schrifttum über die Nierenmißbildungen über ein Jahrhundert verfolgt, dann kann man feststellen, daß sich die Bedeutung dieser Frage immer mehr verschoben hat. Ursprünglich wurden die Mißbildungen der Niere fast nur bei Obduktionen gefunden, und so blieb die Beschreibung derartiger Fälle im allgemeinen den Pathologischen Anatomen vorbehalten. Aus dem Gebiet der Nierenmißbildungen hob sich dann bald die Cystenniere dadurch heraus, daß man die Vererblichkeit des Leidens feststellte. Etwa von der Jahrhundertwende an, als die Harndiagnostik wesentlich vorangekommen war, trat die Cystenniere mehr in das Blickfeld des Klinikers. Mit der Entwicklung der Röntgenkunde vollzog sich dann wieder insofern eine gewisse Wandlung, als die Schilderung der Nierenmißbildungen jetzt durchweg urologischen Fachzeitschriften vorbehalten blieb. Mit der Entwicklung der Darstellungstechnik der Harnwege begannen aber auch die Chirurgen Interesse zu zeigen, weil diese oder jene Mißbildung operativ angreifbar war. Im Laufe der letzten Jahre ist eine große Anzahl von Einzelfällen aller möglichen Mißbildungen beschrieben worden, und seitdem für uns die Darstellung der Harnwege zu einer Methode des Alltags geworden ist, sahen auch wir viele Mißbildungen in allen möglichen Formen und sahen, daß Fehldiagnosen von Mißbildungen sehr häufig sind und sahen ferner, daß wegen der häufigen Fehldiagnosen die Heilbehandlung oft ganz unglaubliche Irrwege gegangen ist. Es

erschien uns deshalb reizvoll, das ganze Gebiet der Nierenmißbildungen vom Standpunkte des Internisten zu beleuchten. Eine Bearbeitung schien uns deshalb besonders wünschenswert zu sein, weil die verfeinerte Diagnostik der letzten Jahre uns neue Kenntnisse vermittelt hat, die auch für die Praxis Bedeutung haben, weil ferner die erbbiologische Betrachtungsweise die Frage der Nierenmißbildungen aus der Tiefe eines Raritätenkabinetts zu einer ärztlichen Frage von allgemeiner Bedeutung emporgehoben hat. Auf dem Gebiete der Erbforschung ist zwar noch vieles unklar, aber wir sehen doch immerhin, welche Wege zu gehen sind, und es ist ja eine ebenso wichtige Aufgabe in der Medizin nicht nur Vorhandenes zu sichten und zu ordnen, sondern auch neue Wege zu zeigen.

In einer kurzen Abhandlung kann man das große Gebiet natürlich nicht erschöpfend bearbeiten. Wir haben deshalb diejenigen Fragen möglichst wenig berührt, die nur für den pathologischen Anatomen aber nicht für den Kliniker von Bedeutung sind. Auch die Mißbildungsformen, die nach unserem bisherigen Wissen keine praktische Bedeutung haben, haben wir nur gestreift. Zuerst sei das wichtigste Krankheitsbild besprochen, die *Cystenniere*, eine Erkrankung, bei der zahlreiche Cysten in der Niere auftreten, die in schwerster Form lebensunfähig macht, bei späterem Auftreten aber unter dem Krankheitsbild der Urämie zum Tode führt.

Die *Solitärzysten* der Nieren sollen nur soweit besprochen werden, als die Unterscheidung von der Cystenniere in Frage kommt.

Die *Verlagerung der Nieren* (Dystopie), soweit sie angeboren ist, soll ausführlich besprochen werden. Auch die *Verdoppelung des Ureters* wird weitgehend berücksichtigt werden. Schließlich wird die *Hufeisenniere* erwähnt, soweit sie klinisch Bedeutung hat. Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Mißbildungsformen wird in den einzelnen Abschnitten besprochen werden. Für sämtliche Mißbildungen zusammen kann man etwa damit rechnen, daß nicht ganz jeder hundertste Mensch Träger einer Mißbildung ist. (NAUMANN 1%, GUIZETTI und PARISSET 0,5%. Einzelheiten bei ADRIAN und v. LICHTENBERG.) Diese Zahlen haben für den Kliniker insofern wenig Wert, weil sie klinisch bedeutsame und bedeutungslose Mißbildungen zusammenfaßt. Davon wird später noch die Rede sein.

Wertvoller ist es zu wissen, wieviel Mißbildungen von klinischer Bedeutung bei einer bestimmten Anzahl von cystoskopischen Untersuchungen zu erwarten sind. In unserer Klinik können wir nach den Beobachtungen der letzten Jahre auf 100 Cystoskopien etwa 2 krankmachende Mißbildungen rechnen. Auf die gesamte Zahl von Kranken umgerechnet sind die Verhältnisse so, daß wir auf 1000 Patienten etwa 3 krankmachende Mißbildungen zu sehen bekommen. Im Verhältnis zu einigen anderen Krankheiten ausgedrückt, sieht die Berechnung folgendermaßen aus: Auf 3400 Kranke kamen 0,3% krankmachende Nierenmißbildungen, 0,5% perniziöse Anämien, 3,0% Diabetes mellitus und 4,5% Lungentuberkulose. Daraus geht ohne weiteres hervor, daß auch in einer inneren Klinik die Nierenmißbildungen nicht so selten sind, wie man denkt.

Cystennieren.

Cysten in den Nieren kommen sehr häufig vor; sie sind dem pathologischen Anatomen etwas sehr Geläufiges. In seltenen Fällen kann eine Cyste so groß

werden, daß sie klinisch in Erscheinung tritt. Wir sprechen dann zweckmäßig von einer „Nierencyste“ oder einer „Solitär-cyste der Niere“. Sie sind nach ihrem Ursprung und in der Bedeutung so wesentlich verschieden von der Cystenniere, daß sie auch besonders zu besprechen sind. Cysten in den Nieren kommen auch als echte cystische Geschwülste vor. Sie gehören also streng genommen nicht zu unserer Aufgabe.

1. Begriffsbestimmung. Die eigentliche Cystenniere ist ein einheitliches, wohl umrissenes Bild. Gg. B. GRUBER gibt hierfür folgende Begriffsbestimmung: „Man versteht unter der Cystenniere ein renales Organ, dessen Gewebe durch unverhältnismäßig viel große bis kleinste epitheliale Blasen verbildet ist, so daß die Hohlräume über die festen Teile erheblich überwiegen.“

Äußerlich betrachtet stellt die Traubenniere ein Organ dar, welches meist wesentlich größer als eine normale Niere ist, aber auch ausgesprochen klein sein kann. Die Nierenform als solche bleibt aber erhalten. Durch eine mehr oder weniger große Anzahl Blasen in jeder Größenordnung kommt ein Bild zustande, welches an eine Traube erinnern kann. Die Schnittfläche ist erfüllt von Blasen, die eine seröse bis kolloidale, klare, oft leicht gelblich, oft durch altes Blut dunkel gefärbte Flüssigkeit enthalten. Manchmal ist sie breiartig. In ihr sind fast alle Harnbestandteile nachgewiesen worden. Durch den Blasendruck ist das eigentliche Nierengewebe oft bis auf geringste Reste verschwunden. Durchbrüche der Blasen in das Nierenbecken kommen vor. (Die Einzelheiten über den mikroskopischen und makroskopischen Befund findet man in Handbüchern der pathologischen Anatomie usw.)

2. Ursachen der Entstehung. Nach Virchows¹ Ansicht sollen die Cysten in einer gut angelegten Niere infolge entzündlicher Veränderung des Nierenbeckens mit Verschuß der Harnkanälchen und darauffolgender Harnstauung entstehen. (Diese Theorie hat nur noch historisches Interesse. Ich erwähne sie nur, weil sie auch heute noch als gleichwertig neben den anderen genannt wird. Eine Berechtigung hierzu liegt aber nicht vor.) WITTE hält die Cystenniere für eine echte Geschwulst (multilokuläres Adenocystom).

Demgegenüber stehen die Untersuchungen von BUSSE, BERNER, FORSSMANN, DUNGER, KÜSTER, RIBBERT u. a., die die Cystenniere als Mißbildung bzw. Hemmungsbildung auffassen. ASCHOFF und besonders Gg. B. GRUBER sind auf Grund der vorliegenden gewichtigen Beweise für diese Ansicht eingetreten, und man darf heute wohl alle anderen Ansichten für wenig gesichert halten. Wir müssen deshalb die VIRCHOWSche Bezeichnung „Polycystische Degenerationen der Nieren“ fallen lassen. Diese Bezeichnung findet sich leider noch in modernen Lehrbüchern der Urologie, z. B. bei CASPAR. Auch SUTER wendet den Ausdruck „polycystische Degeneration“ an, wenn auch nur als Untertitel.

Gg. B. GRUBER hat neuerdings wiederholt gegen diese Bezeichnung „polycystische Degeneration“ Stellung genommen. Er betont, daß es sich nicht um eine Degeneration gut gebildeten Organgewebes handelt, sondern um eine

¹ Ich weiß nicht, ob frühere Erörterungen über die Entstehung der Traubenniere allgemein bekannt sind. Jedenfalls hatte die VIRCHOWSche Theorie Vorläufer. So schildert Dr. LAURENTIUS HEISTERS „der Wundarzney und Arzeney öffentlicher und erster Lehrer auf der Universität Helmstedt“ (Med. Chir. und anat. Wahrnehmungen, Rostock 1753) die Niere eines Feten, die gänzlich in „Bläßgens“ verändert gewesen sei. Dies sei, so sagt er, durch verhinderten Urinabfluß gekommen.

polycystische, unter Umständen sogar proliferative Mißbildung, also um einen produktiven Fehler. Es ist zu wünschen, daß dies auch in dem klinischen Schrifttum beachtet würde.

Die von WILDBOLZ gebrauchte Bezeichnung „Polycystische Fehlbildung der Nieren“ entspricht der GRUBERSchen Auffassung. Sie ist sachlich richtig. Sie als allgemeine Bezeichnung zu gebrauchen, ist aber nicht nötig. Es scheint mir zweckmäßig zu sein, die alte Bezeichnung allgemein einzuführen und nur von Cystennieren zu sprechen. Die Bezeichnung „Cystenniere“ ist ja ganz eindeutig. Man kann sie natürlich ohne weiteres durch den deutschen Ausdruck Blasenniere oder noch bildhafter „Traubenniere“¹ ersetzen. Über die Entstehung dieser Mißbildung wissen wir, daß sie durch Fehler bei dem Zusammentreffen der beiden Anlagen entsteht, aus denen die Niere erwächst (KAMPMEIER). Dafür, daß eine *anlagebedingte* Mißbildung vorliegt, spricht außer dem Gesagten die Tatsache, daß wir Traubennieren häufig familiär auftreten sehen.

Die Beweise, daß die Traubenniere eine Mißbildung ist, sind so stichhaltig, daß man in einer klinischen Abhandlung eigentlich nicht mehr darüber sagen braucht. Es sei aber noch ein Wort gesagt über die sog. „Geschwulsttheorie“ der Traubennieren, die man öfter erwähnt liest als eine der Möglichkeiten der Entstehung der Traubenniere. In diesem Zusammenhang werden die Namen NAUWERCK und STAEMLER gewöhnlich genannt. Daran, daß die Traubenniere eine Mißbildung ist, ist wie gesagt, kaum ein Zweifel. Ebenso sicher sind aber die Beobachtungen oben Genannter, daß in Riesentraubennieren Erwachsener durch invertierende Warzen und Faltenbildung das Bild des cysto-papillären Adenoms dann und wann einmal entstehen kann. Diese Geschwulstbildung ist aber sekundär, gewissermaßen eine Fortsetzung des Anlagefehlers der Nieren, der in Form kleinster Blasen schon bei der Geburt ausgedrückt ist. Diese seltenen *sekundären* Veränderungen können uns natürlich nicht veranlassen, nun die Cystenniere als Geschwulst zu bezeichnen. Sie bleibt immer primär eine Mißbildung.

3. Erbgang. Die Traubenniere ist diejenige Mißbildung, von der am längsten bekannt ist, daß sie familiär vorkommt. Die erste Mitteilung dieser Art stammt von MECKEL aus dem Jahre 1822. Dann machte VIRCHOW ähnliche Angaben, doch wie aber noch vor kaum einem Jahrzehnt die Frage der Erblichkeit beurteilt wurde, ergibt sich aus BAUER-FISCHER-LENZ, Bd. 1, S. 306, 1927. Hier heißt es: „Von einer nicht ganz seltenen Mißbildung der Nieren, der Cystenniere, die in der Durchsetzung des Nierengewebes mit vielen Hohlräumen besteht, ist ebenfalls mehrfach familienweises Vorkommen berichtet worden. Da diese Mißbildung sich fast nur bei der Sektion feststellen läßt, so stößt die Erforschung des Erbganges natürlich auf große Schwierigkeiten.“ Nach und nach haben sich aber doch unsere Kenntnisse wesentlich vermehrt, und es sind eine Menge Stammbäume im Schrifttum bekannt geworden. Ein besonders eindrucksvoller stammt aus Skandinavien von ROSCHER (Abb. 1). Aus den Vereinigten Staaten berichtet BRASCH, daß er einmal bei 4, zweimal bei 3, und fünfmal bei 2 aufeinanderfolgenden Generationen Cystennieren gefunden hat. SINGER hat Cystennieren bei 5 Geschwistern, BULL bei 5 Mitgliedern einer Familie. CAIRUS von 42 Mitgliedern in 3 Generationen 10 Cystennieren beobachtet.

¹ Dieser Ausdruck wird in der ganzen Abhandlung an Stelle von „Cystenniere“ verwendet.

CRAWFORD fand in 4 Generationen bei 15 Mitgliedern diese Erkrankung, darunter einen Vater, von dessen 9 Kindern 7 an Cystennieren erkrankt sind. FUSS berichtet von 6 Cystennierenfällen in 2 Generationen. Außerdem seien die Mitteilungen von BORELIUS, DUNGER, LE LIEVRE, WALTHER, BRÜCKNER, SCHNEIDER, KAUFMANN, STEINER, HÖHNE, WOLF und CARBONELL erwähnt. Hierher gehört auch der Stammbaum von TEUSCHER, von dem noch die Rede sein wird. Nach dem oben Gesagten sind etwa 30 Stammbäume von Cystennieren bekannt, und man möchte daraus das Recht ableiten, die Cystenniere als Erbkrankheit zu bezeichnen. Nun darf man nicht vergessen, daß vielfach ein erbliches Vorkommen nicht ermittelt werden kann, und zwar in der Mehrzahl der Fälle: dies geht daraus hervor, daß wir über 1000 Fälle kennen; davon machen die oben erwähnten Fälle mit nachgewiesener Vererbung aber noch keine 10% aus. Dieses Mißverhältnis zwischen bekannter Vererblichkeit der Cystenniere und nicht nachgewiesener Erblichkeit bei Cystennieren veranlaßte GRAUHAN auf der

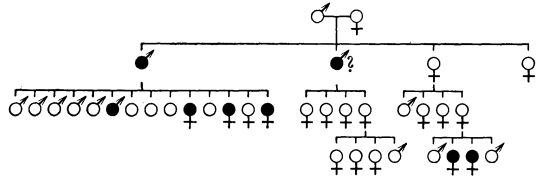


Abb. 1. ● Familiäres Vorkommen von Cystennieren. (Mitteilung von ROSCHER: Acta chir. scand. (Stockh.) 70, 493 (1933).

56. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie zu sagen: „Man kann bisher nur sagen, daß in einigen, wenn auch immer noch recht spärlichen Fällen ein familiäres Auftreten der Erkrankung sichergestellt ist. Nach meinen Erfahrungen verläuft aber zumeist selbst die eingehende Suche nach hereditären Befunden ergebnislos. Wir haben es aber sicher mit einer konstitutionellen Erkrankung zu tun, die einer besonderen Veranlagung des Trägers entstammt.“ (Auch in den wenigen Fällen, die wir gesehen haben, konnten wir andere Familienmitglieder oder Vorfahren mit Cystennieren nicht finden.)

Im Jahre 1917 stellte BRASCH in den Vereinigten Staaten bereits die Forderung auf, daß bei familiärem Auftreten eine Sterilisation angebracht sei. Solange nur in einem kleinen Teil der Fälle die Erblichkeit nachzuweisen ist, wird man von einer allgemeinen Anwendung des Erbgesundheitsgesetzes bei Traubennieren wohl noch abraten müssen. Jedenfalls aber erwächst uns aus der bisherigen Erkenntnis die Verpflichtung, in einem jeden Fall von Traubennieren eingehend nach deren Erbgang zu forschen. Diese Forschungsarbeit hat natürlich nur dann Wert, wenn jeder Fall in irgendeiner Form nutzbar gemacht wird. Durch die vielen Fachkundigen ist diese Forderung nicht mehr unausführbar. Eine ausgedehnte Erbforschung auf dem Gebiete ist schon deshalb nötig, weil wir noch nicht sagen können, wie in der Mehrzahl der Fälle der Erbgang ist. Aus den bisher bekannten Stammbäumen sehen wir, daß die Traubennieren manchmal dominant, manchmal recessiv im Erbgang zur Ausprägung kommen. Früher wurde behauptet, daß im Erbgang bei Traubennieren stets Geschlechtsgebundenheit aufträte (d. h., daß bei Eltern und Kind oder bei Geschwistern das gleiche Geschlecht befallen ist). Wir kennen jetzt eine Reihe von Stammbäumen, die diese Ansicht eindeutig widerlegen (s. G. B. GRUBER).

4. Traubennieren und Auftreten anderer Mißbildungen. Ein weiterer Beweis, daß die Traubennieren anlagebedingte Mißbildungen sind, ist darin zu sehen, daß sie sehr häufig mit anderen Mißbildungen vergesellschaftet auftritt. Darüber

ist bereits ein großes Schrifttum entstanden (Schrifttum bei DUNGER, ADRIAN und LICHTENBERG und Gg. B. GRUBER).

Die wichtigsten Mißbildungen, die gleichzeitig mit Traubennieren gefunden worden, sind folgende:

„Uterus bicornis, Fehlen einer Tube und eines Ovariums, Vagina duplex, Hydrocephalus, Hydrocephalocele, Meningocele, Anencephalie, Mangel der mittleren Commissur, Spina bifida, Gaumenspalte, Wolfsrachen, Atresia ani, angeborener Herzfehler (Klappenfehler, Durchgängigkeit des Ductus Botalli, Offenbleiben des Foramen ovale und der Herzscheidewand, Defekt im Septum, Fehlen einer Aortenklappe), mangelhafte Entwicklung oder völliges Fehlen der Gliedmaßen, Vielfingrigkeit, Klumpfuß, Hermaphroditismus, rudimentärer Penis, Hypospadie, Phimose, Verschuß der Harnröhre, Fehlen der Harnröhre, Fehlen der Harnblase, Verschuß des Harnleiters, überzähliger Harnleiter, Fehlen von Nierenbecken und Harnleiter, Hufeisenniere, Cystenleber, Cystenpankreas, Cystennebenniere, Urethrocele usw.“

Diese unendliche Vielheit wirkt verwirrend und man könnte wohl meinen, daß eine derartige Aufstellung in einer mehr klinisch ausgerichteten Arbeit fehlen könnte. Die Berechtigung zu diesem Standpunkte könnte man vor allen Dingen daraus ableiten, daß die meisten der genannten Mißbildungen lebensunfähig machen, also für den Internisten keine Anteilnahme beanspruchen können.

In Wirklichkeit ist diese Vielheit nicht groß und von diesen Mißbildungen aus finden wir Brücken zu leichteren Störungen der Entwicklung, wie wir sie im Alltag häufig sehen. So können wir eine Lehre entwickeln, wie man von der äußeren Erscheinung aus auf Nierenmißbildungen schließen kann. Wir gehen damit einen Weg, der leider noch nicht so oft gegangen wird, wie es sein sollte, nämlich den Weg von der Organbetrachtung zur Ganzheitsbetrachtung.

Gruppenmäßig geordnet finden wir unter den obengenannten Mißbildungen Fehlen in der syngenetischen Gehirn- und Schädelentwicklung vereint mit Fehlern in der Eingeweideentfaltung und mit Fehlern der Anlage und Ausbildung von Gliedmaßen. Als ein besonders eindrucksvolles Beispiel dieses Zusammenstreffens sei das familiäre Vorkommen von Meningocelen und Traubennieren genannt. TEUSCHER veröffentlichte einen Stammbaum, wo eine Schwester 6 Kinder gebar, von denen 4 eine Meningocele und 2 eine Traubenniere hatten. Die andere Schwester gebar 1 Kind mit Traubenniere.

Gg. B. GRUBER wies darauf hin, daß von der Gruppe der Fehlwebungen im Schädel *und* Eingeweidesystem Brücken zu anderen Gruppen führen, so z. B. zur Akrocephalosyndaktylie (GÜNTHER) und zum Status dysraphicus, jener Gruppe von Wachstumsungleichheiten, die als Folge einer Störung des Schließvorganges der Medullarrinne auftreten. Zum Status dysraphicus führen jene Fälle, wo neben Hirncysten und Cysteniere Syringomyelie und Rachischisis beobachtet wurde (HARBITZ, WOLLENBERG, GIORDANO).

Nun gehören zum Status dysraphicus ja nicht nur Träger schwerster Mißbildungen, sondern auch Menschen, die im allgemeinen wohlgeformt sind, nur einen ganz geringen Rückenmarksfehler haben, wie geringe ungleiche Körperentwicklung oder Spina bifida occ. (Letztere sind nach unseren Erfahrungen in Oberhessen und Kurhessen ungewöhnlich häufig.)

Damit aber haben wir eine Brücke von den oben beschriebenen schwersten Mißbildungen zum medizinischen Alltag. Mit anderen Worten gesagt, werden

wir in Zukunft auch die leichtesten Formen des Status dysraphicus daraufhin zu betrachten haben, ob Traubennieren vorhanden sind, oder bei der sicheren Diagnose Traubenniere müssen wir sorgfältig auch auf leichte Formen des Status dysraphicus achten. (Es bestehen auch Beziehungen zu anderen bisher als bedeutungslos betrachteten Nierenmißbildungen und dem Status dysraphicus. Davon wird bei den Harnleiterverdoppelungen die Rede sein.)

Auch beim Fehlen äußerer Anzeichen eines Status dysraphicus wird man nach kleinen Mißbildungen suchen müssen bzw. bei Vorliegen solcher an Traubennieren denken müssen. Daß solche kleine, vereinzelte Fehler vorkommen, zeigt PABST.

Von der Erforschung des Erbganges aus ist ferner die Frage zu untersuchen, ob die angeborene Traubenniere des auch sonst mißbildeten Kindes sich grundsätzlich von der Traubenniere des Erwachsenen unterscheidet.

GRAUHAN vertritt diesen Standpunkt und begründet ihn damit, daß man einerseits schwer mißbildete Kinder mit Traubennieren findet, die lebensunfähig sind, daß aber andererseits die Traubenniere des Erwachsenen erst im 4.—5. Lebensjahrzehnt zum Tode führt. Er meint, daß man in dem Alter zwischen diesen beiden Gruppen bei Obduktionen doch wenigstens dann und wann eine beginnende Traubenniere finden müsse. Er meint deshalb, daß die Traubenniere des Erwachsenen zwar anlagebedingt sei, daß aber die Blasenbildung erst im 4. Lebensjahrzehnt beginnen und dann sich schnell fortentwickele. Gegen diese Ansicht spricht eine Zusammenstellung von DUNGER, nachdem sich 25 Fälle von Traubenniere von der Geburt bis zum Tode auf 1 Tag bis 27 Jahre verteilen. Auch in der Zusammenstellung von SIEBER finden wir auf 107 Todesfälle zwischen 40 und 70 Jahren 48 Todesfälle im Alter von 20—40 Jahren. SIEBER gibt dann noch 32 Fälle an, die sich auf die ersten beiden Lebensjahrzehnte verteilen. Selbst wenn wir diese Zusammenstellungen nicht hätten, dann brauchten wir keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen „angeborenen Traubennieren“ und den „Traubennieren des Erwachsenen“ annehmen. Wir kennen genug Zustände, wo ungünstige Erbfaktoren sich manchmal verhältnismäßig spät auswirken, und zwar erst dann, wenn ein gewisser Verschleiß eingetreten ist. (Der immer wieder beobachtete steile Anstieg der Sterbeziffer zwischen 40 und 60 Jahren ist zu vergleichen mit der höchsten Sterbeziffer der genuinen, malignen Schrumpfniere. Auch hier finden wir in diesen Jahren die größte Zahl der Todesfälle.) Sind die ungünstigen Faktoren besonders wirksam, dann machen sie sich schon ohne Verschleiß bemerkbar (z. B. führen schwere Spaltbildungen des Rückenmarks von vornherein zu Lebensunfähigkeit. Die Syringomyelie, also auch eine anlagebedingte Spaltbildung, wird aber erst spät manifest. Ein anderes Beispiel: Schwere Fälle von Spina bifida sind von vornherein Bettnässer, leichte werden es oft später im Anschluß an eine für andere belanglose Schädigung, wie etwa einen Blasenkatarrh.

5. Häufigkeit der Traubennieren. Im Schrifttum sind weit über 1000 Fälle von Traubennieren geschildert, eine Zahl, die erheblich größer ist als im allgemeinen angenommen wird, die aber für den Kliniker nichts besagt. Einen besseren Anhaltspunkt geben schon die Angaben verschiedener pathologischer Institute über die Häufigkeit der Traubennieren. Ausführliche Zahlen bringen ADRIAN und LICHTENBERG. Demnach ist etwa damit zu rechnen, daß auf 727 gesunde Menschen ein Traubennierenträger kommt. Als höchste Zahl

findet sich 0,45% (!) aller Sektionen (PABST). Zu kleineren Zahlen kommt BRASCH (U.S.A.) im Jahre 1933, der mit einem Vorhandensein von etwa 1 auf Tausend rechnet. Auch diese Zahlen haben für den Kliniker nicht ohne weiteres Wert, doch kann man für klinische Zwecke daraus berechnen, wieviel Krankheitsfälle etwa vorkommen, denn Traubenniere bedeutet nicht immer Krankheit. Nach SIEBER bleiben etwa 15%, nach RITCHI 10% der Traubennierenträger gesund und sterben an anderen Erkrankungen. Man müßte ferner die Zahl der totgeborenen Kinder kennen, die ja für den Kliniker keine Bedeutung haben. Darüber gibt es wenig Zusammenstellungen. Aus jüngster Zeit liegt eine solche von PABST vor, nach der von 38 Cystennierenträgern 18 Neugeborene waren. Die Häufigkeit der Todesfälle nimmt dann ab, um vom 40. Jahre ab wieder anzusteigen. Die Zusammenstellung ist nur klein. Sie zeigt aber, daß der Kliniker mit wesentlich weniger Erkrankungsfällen zu rechnen hat, als nach den Obduktionsergebnissen zu erwarten ist. Die 10—15%, die mit ihrer Traubenniere in hohem Alter an anderen Ursachen sterben, fallen bei der zu erwartenden Krankheitszahl auch noch aus. Man wird vorsichtigerweise die niedrigsten Prozentzahlen zugrunde legen, die gefunden wurden. Die Zahl von BRASCH, der 1⁰/₁₀₀ in einer besonders großen Zusammenstellung fand, scheint deswegen besonders sicher, weil BRASCH eine sehr große Anzahl Traubennieren gesehen hat (198!). Die Fehler der kleinen Zahl sind dabei natürlich besonders niedrig. Nach dem oben Gesagten „erkranken“ aber wohl kaum mehr als die Hälfte, da der andere Teil Traubennierenträger tot zur Welt kommt, oder nie krankhafte Erscheinungen von seiten der Traubenniere bekommt. Man wird also etwa mit einer Cystennierenerkrankung auf 2000 andere Kranke rechnen können. BRASCH (1933) fand aber nur einen Traubennierenkranken auf 3500 Krankheitsfälle. Es besteht demnach die Wahrscheinlichkeit, daß nur etwa die Hälfte aller Traubennierenkranken zu Lebzeiten richtig erkannt werden. Es ist deshalb anzunehmen, daß unter dem an Schreupfniere Gestorbenen sich noch mancher Cystennierenträger befindet. Die Zahl der wahrscheinlichen Cystennierenkranken gegenüber den tatsächlich gefundenen überrascht zunächst. Wenn man aber bedenkt, daß SIEBER 1905 90%, BRIN 1912 86% unerkannte Cystennieren errechnet, dann ergibt sich aus dieser natürlich nur rohen Überschlagsrechnung, daß die Diagnose in letzter Zeit viel häufiger gestellt wird. Im Anschluß an die Besprechung der Häufigkeit der Traubenniere überhaupt bedarf die Frage der Erörterung, *wie oft die Traubenniere einseitig auftritt*, da die einseitige Traubenniere ja wesentlich geringere Bedeutung hat. Auch über diese Frage ist ein Schrifttum entstanden. (Als besonders wichtige Zusammenstellung aus neuerer Zeit seien diejenigen von TALMANN und BRASCH genannt.) Wir haben die größeren Zusammenstellungen, die sich mit der Doppelseitigkeit befassen, zusammengerechnet, und fanden auf 651 doppelseitige 33 einseitige Cystennieren, d. h. in 95% der Fälle ist die Traubenniere doppelseitig (BRASCH, U.S.A., kommt sogar auf 98,5%)¹.

Der im Schrifttum vorkommende Satz, daß die Traubenniere „sehr häufig“ einseitig sei, muß also dahin ergänzt werden, daß der Kliniker praktisch immer mit Doppelseitigkeit zu rechnen hat. (Daß ein auf dem Gebiet besonders erfahrener Arzt wie BRASCH die höchsten Zahlen für Doppelseitigkeit findet,

¹ Eine einzig dastehende Zahl einseitiger Cystennieren fand PABST, nämlich 8 einseitige auf 36 Doppelseitige.

läßt daran denken, daß in älteren Statistiken einseitige Nierencysten mit einseitigen Traubennieren verwechselt wurden.) Auch über die Verteilung auf die beiden Geschlechter sind Zählungen angestellt. Alles in allem genommen, dürften Männer und Frauen gleichmäßig befallen sein. Vielleicht haben aber die Frauen größere Krankheitsbereitschaft (SCHMIEDEN).

6. Erkennung der Traubenniere. Bei Schilderungen des Krankheitsbildes wird man oft lesen, daß die Traubennieren daran erkannt werden können, daß sich im Bauch zwei große Geschwülste mit höckriger Oberfläche tasten lassen. Dieser Satz ist bis zu einem gewissen Grade richtig, denn die Traubennieren sind oft sehr groß. Es sind Gewichte bis über 8 kg beobachtet worden. Auch die Grobhöckrigkeit kann in hohem Maße vorhanden sein. Andererseits gibt es aber genug Traubennieren, die nicht wesentlich größer sind als normale, ja auch ausgesprochen kleine sind oft genug beobachtet worden. (Bei dem Fall, der als Beispiel am Schluß des Abschnittes steht, konnte nur die rechte Niere getastet werden.) Man wird sich demnach auf den Tastbefund nicht immer verlassen können. Es wäre auch unärztlich, wenn wir nicht Wege suchten, um zur Klarheit zu kommen, ehe eine Geschwulst von ungeheurer Größe uns auf die richtige Spur bringt. Wir müssen deshalb noch andere Wege gehen. Zuerst muß man bei jeder urologischen Untersuchung daran denken, daß sich unter 100 Fällen vereinzelt Traubennierenträger finden. (An das Krankheitsbild überhaupt denken bedeutet wie immer in der Medizin schon beinahe die richtige Diagnose.) Auch die Möglichkeit familiären Vorkommens muß man natürlich vor Augen haben, und das Vorzugsalter (40—60 Jahre) kennen. Nach dem früher Gesagten muß man beim Vorhandensein auch kleinster Mißbildungen natürlich besonders wachsam sein. Manchmal führen merkwürdige, bräunliche Pigmentationen der Bauchhaut zur richtigen Diagnose (CLAIRMONT). Auch unser Beispiel zeigte diese Erscheinung. Sie wird aber wohl nicht häufig gesehen, weil im Schrifttum darüber fast nichts zu finden ist. Das pathologisch-anatomische Bild zeigt weitere Wege zum Erkennen. Zwei Gruppen von Krankheitserscheinungen lassen sich zwanglos aus dem pathologisch-anatomischen Bild ableiten. Je nach Menge der Blasen wird das arbeitende Nierengewebe mehr oder weniger durch Druck untergegangen sein. Wir werden deshalb alle Zeichen der Nierenstörung finden, wie bei anderen Nierenerkrankungen auch, und zwar von der leichtesten Konzentrationsbeschränkung bis zum Bilde der echten Urämie. Es wäre dies die Gruppe der Erscheinungen, die sich mit dem Krankheitsbild der Schrumpfniere weitgehend decken muß.

In der zweiten Gruppe kann man die gröberen Druckwirkungen zusammenfassen. Einmal kann die Traubenniere allein durch ihre Größe alle die Erscheinungen machen, die andere Bauchtumoren auch machen (Schmerzen, Venenstauungen mit all ihren Folgen, Druck auf den Magen mit seinen Folgen, Druck unters Zwerchfell und den allgemein bekannten Folgen usw.). Es können aber auch einzelne Blasen oder eine besonders große Blase die Nierenbecken teilweise oder ganz abdrücken, so daß das Krankheitsbild der Hydronephrose entstehen kann. (Das Beispiel am Schluß zeigt eine sekundäre Hydronephrose rechts.) Die Diagnose der Traubenniere wäre demnach eine Zusammenfassung der Diagnose der Schrumpfniere einerseits und der Hydronephrose andererseits, wobei bald das eine, bald das andere überwiegt. Damit ist eigentlich alles gesagt. Leider steckt darin auch die große Schwierigkeit. Es gibt danach kein scharf

umrissenes Krankheitsbild „Traubenniere“, und die meist gegebene Schilderung des Krankheitsbildes zeigt eigentlich nur das Endbild. Ist man sich des Fließenden des Krankheitsbildes bewußt, dann allerdings gibt es Wege zur Erkenntnis. Ein Traubennierenkranker kommt wegen Beschwerden zum Arzt. Also wird man ihn erst fragen. Auf die Bedeutung der Erbverhältnisse und des Alters wurde schon hingewiesen. Die Klagen ergeben sich aus dem oben Gesagten. Sie gruppieren sich um die Druckerscheinungen im Bauch, die Druckerscheinungen auf die abführenden Harnwege und die Beschwerden des Schrumpfnierenkranken, und zwar je nach Entwicklung natürlich in allen dem Kliniker bekannten Graden. Bei der Untersuchung wird man zuerst eine Betastung vornehmen. Große doppelseitige Nierentumoren sichern von vorherein die Diagnose, da andere doppelseitige Vergrößerungen kaum in Frage kommen. Einseitige Tastbarkeit der Niere schließt nicht aus (s. Beispiel). Fehlender Tastbefund schließt auch nicht aus.

Der Urinbefund ist allein natürlich nie eindeutig. In etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle (in manchen Zusammenstellungen noch häufiger) findet sich wenigstens zeitweise makroskopisch oder mikroskopisch Blut. (Die Entstehung der Blutung dürfte durch den Druck auf Venen usw. erklärt sein.) Größere Eiweißmengen kann man nicht erwarten. Da sekundäre Infektionen der oft teilweise gestauten Becken vorkommen, können Leukocyten vorhanden sein. Daß hier und da Zylinder gesehen werden, ist verständlich.

Die Nierenfunktionsprüfung ist ein wesentlicher Teil der Untersuchung. Beginnende Traubennieren zeigen normale Nierenarbeit. Die erste Störung, die auftritt, ist mangelndes Konzentrationsvermögen und seine Folgen (Harnflut, Nachtharnen). Dieses ist ein Zeichen, welches man in allen Krankengeschichten und Zusammenstellungen des Schrifttums erwähnt finden kann. Diese Einschränkung der Nierenarbeit schreitet in der bekannten Weise fort, so daß schließlich das entsteht, was man Isostenurie nennt. Allerdings kann lange Zeit als einziges Zeichen die mangelnde Konzentrationsfähigkeit stehen. Die nächste zwangsläufige Folge müßte eine Blutdruckerhöhung sein. Wie häufig diese auftreten, ist in verschiedenen Zusammenstellungen berechnet worden. So gibt BRASCH an, daß er bei 61% Blutdruckerhöhungen gefunden habe. Diese Zahl ist nicht sehr vielsagend, weil er alle Fälle zusammenfaßt, die er im Laufe der Jahre gesehen hat, also auch solche, in denen die Blutdruckerhöhung noch nicht vorhanden war, oder bereits wieder verschwunden war (etwa bei beginnender Urämie, wo der Blutdruck oft sinkt, oder durch Versagen des Kreislaufs). Auch andere Autoren halten die Blutdruckerhöhung für die Regel (GRAUHAN). Es gibt dann eine große Reihe von Arbeiten, in denen sich mit der Frage des Blutdrucks nicht befaßt wird, doch findet man immer wieder Angaben über Blutdruckerhöhungen. (Wir kennen auch keine Fälle ohne Blutdruckerhöhung.) Auf der anderen Seite stehen Forscher wie KYLIN und andere, die das Vorkommen von Blutdrucksteigerungen überhaupt bestreiten. Mit diesen setzt sich VOLHARD auseinander. Daß die Blutdruckerhöhung immer fehlen soll, ist nicht richtig. Ohne Mühe kann man aus dem Weltschrifttum hunderte von Fällen herausuchen, in denen eine erhebliche Blutdrucksteigerung bestand. Wenn man Arterienfüllungsbilder von Traubennierenkranken sieht (RITTER und BAEHR), so sieht man, daß die bei normalen Füllungsbildern vorhandenen dichten Randzonen von Arteriolen bei Trauben-

nierenkranken mehr oder weniger verschwunden sind. Es muß deshalb ein Bild einer „vasculären“ Schrumpfniere entstehen. In solchen Fällen kann deshalb die Blutdruckerhöhung nicht ausbleiben. Der Streit, ob Blutdruckerhöhung oder nicht, ist dadurch entstanden, daß man unvergleichbare Stadien der Traubennieren verglichen hat. Man wird diese Frage heute so beantworten dürfen, daß man sagt: Von einem gewissen Zeitpunkt der Nierengewebsveränderung an reicht das Gewebe zur Aufrechterhaltung der Funktion nicht mehr aus, und es kommt, ähnlich wie bei Schrumpfnieren, zur Blutdrucksteigerung. Es ist natürlich nicht gesagt, daß jemand überhaupt in dieses Stadium kommt, und so werden bei Sektionen oft genug zufällig Traubennieren gefunden, die nicht Todesursache waren. Natürlich ist es auch denkbar, daß Traubennierenträger an Urämie zugrunde gehen, ohne daß eine Hypertonie beobachtet wurde. Dieselbe Erscheinung kennt jeder ja von der Schrumpfniere her. Es erübrigt sich deshalb, auf die Einzelheiten einzugehen. (Trotzdem bei Schrumpfnieren die Blutdruckerhöhung auch einmal fehlen kann, wird aber niemand auf den Gedanken kommen, sie überhaupt zu bestreiten.) In einer kurzen Schilderung des Krankheitsbildes der Traubenniere darf man also sagen: „Wenn durch den Druck der Cysten ein gewisser Grad von Nierenveränderung erreicht ist, dann kommt es zur Konzentrationseinschränkung und Blutdruckerhöhung.“ Im Zusammenhang mit der Blutdruckerhöhung sind die *Veränderungen am Herzen selbst* zu beurteilen. Im Schrifttum findet man bald, daß eine Vergrößerung und Wandverstärkung der linken Herzkammer zu finden sei, bald wird sie vermißt. Darüber darf man sich nicht wundern, daß die Fälle sich nicht alle vergleichen lassen. Wer lange eine Blutdrucksteigerung hatte, bei dem bleiben die Herzveränderungen nicht aus. Wer in wenigen Tagen an Harnvergiftung starb, wird keine zeigen. Man wird sie auch oft bei denen vermissen, die nicht an ihrer Traubenniere, sondern an einer anderen Krankheit starben (SOKOLOFF fand immerhin bei 198 Sektionen zufällig gefundener Traubennieren 18mal eine Herzhypertrophie). Angaben über *Augenhintergrundveränderungen* finden sich selten. Nur BRASCH erwähnt in seiner einzigartigen Zusammenstellung, daß er in 57% der Fälle Augenhintergrundveränderungen, und zwar Veränderungen im Sinne der Retinitis engiospastica und Blutungen fand. Auch daran sieht man die äußerst nahe Verwandtschaft zu Urämien anderer Entstehungsart. Die *Blutuntersuchung* darf natürlich nicht fehlen. Sie zeigt wie bei der Schrumpfniere an, ob die Niere noch genügend arbeitet oder nicht. In späteren Stadien findet man Harnstoff und überhaupt Reststickstoff erhöhungen. Manchmal liest man, daß dies die einzigsten Blutveränderungen seien. Man findet aber wie bei der echten Urämie auch Erhöhung des Xanthoproteins und des Indicans (s. auch unser Beispiel). Die AMBARDSche Konstante kann auch entsprechend verändert sein. Entsprechend kann die Blutkörperchengeschwindigkeit beschleunigt sein. Ob, wie bei der malignen Sklerose, auch die Blutzellen und Farbstoffwerte abzusinken pflegen, kann man noch nicht endgültig entscheiden, da genügende Angaben im Schrifttum fehlen. Nach unserer Erfahrung unterscheidet sich auch darin die Traubennierenurämie nicht von anderen Harnvergiftungen.

Im Schrifttum ist ein Streit entstanden, ob die Störung der Nierenfunktion bei Traubennieren denen bei der Schrumpfniere genau gleichen. GRAUHAN, VOLHARD, ZONDEK u. a. sind der Ansicht, TALMANN, VEIL u. a. sind dagegen.

Dieser Streit ist deswegen unfruchtbar, weil die verschiedenen Forscher von ganz verschieden weit entwickelten Krankheitsbildern ausgegangen sind. Eines ist jedenfalls sicher; stirbt ein Traubennierenkranker an Urämie, dann unterscheidet sich diese klinisch in nichts von der Urämie bei maligner Sklerose.

Es ist verständlich, daß in den letzten Jahren mit fortschreitender urologischer Technik und Verbesserungen der Röntgeneinrichtungen das Schrifttum über die Kontrastdarstellung der Traubennieren erheblich angewachsen ist. Auch hier kann man wieder beobachten, daß ein Streit entbrannt ist, ob es ein für Cystenniere typisches Röntgenbild gibt oder nicht. So führt TALMANN eine Reihe von Forschern auf, die angeben, die Traubenniere gäbe ein bezeichnendes Röntgenbild. Auch HENNING (bei HENNING besonders eindruckvolle Bilder) und GRAUHAN, PORTA, KLEINSCHMIDT u. a. glauben, daß es ein für Traubenniere typisches Pyelogramm gäbe. BRASCH hält die Pyelographie für unentbehrlich, aber vieldeutig. Die Fragestellung an sich ist falsch, weil die Voraussetzung nicht stimmt. Es wird nämlich (oft unausgesprochen) die Voraussetzung gemacht, daß die Traubenniere ein scharf umrissenes Krankheitsbild sei. Da dies nicht der Fall ist, muß das Röntgenbild vielseitig sein. Wie kann man verlangen, daß eine noch nicht deutlich vergrößerte, eben in Entwicklung begriffene Traubenniere mit kleinen Blasen dasselbe Bild gibt, wie eine 8 kg schwere Niere mit ungeheuren Blasen, wobei womöglich eine einen Harnleiter abdrückt, so daß nichts als eine Sacknieren zu sehen ist. Wenn man sich aber vor Augen hält, wie eine Traubenniere sich entwickelt, und die Schilderungen der Röntgenbilder damit vergleicht, dann kommt man doch zu dem Schluß, daß aus der Form des Nierenbeckens sehr viel, ja oft alles zu schließen ist. Die wichtigste Feststellung ist die, daß jede doppelseitige Veränderung des Nierenbeckens auf Traubenniere verdächtig ist, da die Traubenniere fast nur zweiseitig, differentialdiagnostisch in Frage kommende Veränderungen wie etwa Geschwülste fast nur einseitig sind. Die Nierenschatten selbst sind meistens (doch s. oben) vergrößert, die Oberfläche sehr oft höckrig. Bei der Nierenbeckendarstellung wird man ferner, mehr oder weniger der Größe des Nierenschattens entsprechend, eine Verlängerung des Beckens finden. Infolge Cystenverlagerung ist das Nierenbecken mehr oder weniger stark verschmälert. Die Grenzlinien verlaufen oft wellenförmig durch hineinragende Cysten. Auch die Kelche pflegen lang und schmal ausgezogen zu sein (s. z. B. Abb. 2 links). Sie können wie Spinnenbeine aussehen (HENNING). Das wäre etwa das allen Zufälligkeiten entkleidete „Normogramm“ der Traubenniere. Es ist verständlich, daß durch verschiedene Größe der Cysten alle möglichen Spielarten auftreten können. Am häufigsten sieht man stellenweise fast vollständige Absperrungen des Nierenbeckens mit Erweiterung des rückwärtigen Abschnittes (s. Abb. 2 oberster Teil des Nierenbeckens links. Dies Beispiel wurde deshalb gewählt, weil an diesem einen Fall alle Spielarten des Pyelogramms zu sehen sind). Drückt eine Blase auf den Harnleiter selbst, so kann das Bild eines Sacknierenbeckens entstehen (s. Abb. 2 rechte Seite). Manchmal kommt es vor, daß eine oder mehrere kleinere oder größere Blasen mit dem Nierenbecken in Verbindung stehen. Dann sieht man am Nierenbecken große plumpe Schatten anhängen (ein schönes Beispiel hierfür bei HENNING).

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Röntgenuntersuchung zwar je nach Entwicklung des Falles sehr verschiedene, in ihren Grundzügen sich aber doch gleichende Bilder gibt. Wir haben versucht, durch intravenöse Einspritzung

von Kontrastmitteln gute Bilder zu bekommen. Ist die Konzentrationsfähigkeit noch leidlich gut, dann ist das Verfahren brauchbar. Der Nierenschatten ist dann sogar besonders gut zu sehen und man hat auch größere Aussichten, Cysten sich füllen zu sehen. In fortgeschrittenen Fällen wird die Konzentration des Kontrastmittels nicht hoch genug für eine gute Darstellung sein. Die Füllung von unten her bleibt deshalb doch die wichtigere. Ohne Pyelographie kommen wir nicht aus. Deshalb muß die Frage kurz erörtert werden, ob man gleichzeitig doppelseitig füllen soll oder nicht. Es sind Stimmen für und wider laut geworden. GRAUHAN, HENNING u. a. halten die gleichzeitige doppelseitige Füllung für unbedenklich. Wir haben auch in hunderten von Fällen doppelseitig gefüllt und nie bedenkliche Überraschungen gesehen. Da andererseits eine zweimalige Cystoskopie auch nicht ohne Bedenken ist, halten wir die einzeitige Doppelfüllung für die Methode der Wahl. (Wir saugen allerdings immer das Kontrastmittel wieder heraus.)

7. Komplikationen und Prognose. Man muß sich immer vor Augen halten, daß jemand der die Anlage zur Traubenniere hat, *noch nicht im eigentlichen Sinne krank ist*, oder anders ausgedrückt: „*Erblast ist noch nicht Erbkrankheit*“ (Gg. B. GRUBER). Die „Krankheit“ beginnt erst mit dem Augenblick, wo die Blasen anfangen zu wachsen. Daß auch diese Entwicklung für den Träger nicht unbedingt bedeutet, daß er sich krank fühlt, beweisen die zahlreichen Zufallsbefunde bei Obduktionen. Wir können deshalb eigentlich nur bestimmen, wie lange es durchschnittlich vom ersten Auftreten krankhafter Erscheinungen bis zum Tode dauert. Darüber findet man im Schrifttum zahlreiche äußerst ungleichartige Angaben. Es sind Fälle bekannt, wo aus scheinbarer Gesundheit heraus es in wenigen Tagen zur tödlichen Urämie kam (TALMANN). Andererseits kannte man Fälle, wo die Beschwerden Jahrzehnte bestanden. Immerhin sind dies Ausnahmen. Aus dem Schrifttum geht hervor, daß etwa die Hälfte aller Fälle innerhalb der ersten vier Jahre nach Auftreten der ersten Erscheinungen zugrunde geht. Im allgemeinen ist ja die Todesursache eine Urämie. Komplikationen können aber das Ende beschleunigen. Die wichtigste ist die Blutungsneigung. Wenn auch in den meisten Fällen diese keine große Rolle spielt, so gibt es doch immer wieder Fälle, wo gehäufte, oft ganz erhebliche Blutungen auftraten. Auch Infektionen (Erysipel) können verderblich sein und in kürzester Zeit einen scheinbar „Gesunden“ zur Urämie bringen. Daß sekundäre Infektionen von den Harnleitern her bedenklich sind, ist verständlich. Dann und wann ist Steinbildung als Komplikation beschrieben worden. Auch echte Nephritiden wurden gesehen. Vereinzelt sind in Cystennieren bösartige Tumoren aufgetreten und brachten ein schnelles Ende.

Die Schwangerschaft scheint nicht so beschleunigend zu wirken, wie man wohl annehmen möchte. Im Schrifttum findet sich jedenfalls wenig darüber. Dagegen findet sich eine Reihe Angaben, nach denen mehrere (bis zu 10!) Schwangerschaften überstanden wurden, zum Teil sogar mit Eklampsien (TALMANN, SALVESEN).

8. Heilbehandlung. Aus der Art der Krankheit ergibt sich ohne weiteres, daß es eine ursächliche Heilbehandlung nicht gibt. Im Schrifttum spielt die Chirurgie der Traubenniere eine große Rolle. Sie kommt natürlich als Heilbehandlung in letzter Linie. Die Heilbehandlung muß bei den Fällen mit schwerer Störung der Nierentätigkeit der der Schrumpfniere entsprechen. Man kann das

Leben nicht auf Dauer erhalten, aber mehr verlängern, als im allgemeinen angenommen wird, wenn man nicht gerade den Kranken in tiefer Bewußtlosigkeit zu sehen bekommt. Je früher man die Krankheit erkennt, um so eher darf man hoffen, das Leben zu verlängern. Wege zur frühen Diagnose wurden ja oben gezeigt. Der Grundpfeiler jeder Behandlung ist Schonung der Niere. Hunger- und Dursttage können selbst erhebliche Schlackenansammlung im Blut zum Verschwinden bringen. Von Rohkostkuren kann man Erfolge erwarten, und zwar nicht nur in bezug auf die Schlackenzurückhaltung, sondern auch in bezug auf eine etwa vorhandene Blutdruckerhöhung. Die Durchführung langer Rohkostkuren ist nicht leicht. Man wird deshalb oft nur zu einer Beschränkung der Flüssigkeit, des Kochsalzes und des tierischen Eiweißes schreiten können. Auf Einzelheiten einzugehen, erübrigt sich, weil jedem die Behandlung der ungenügenden Nierenarbeit geläufig ist.

Wir wiesen schon daraufhin, daß bei der Traubenniere aus mechanischen Ursachen oder durch aufsteigende Entzündungen Komplikationen auftreten können. In solchen Fällen kann ein chirurgisches Eingreifen nötig sein. Bei der fast immer vorhandenen Doppelseitigkeit ist jede Operation natürlich ein Verzweiflungsschritt. Die häufigste Operation, die bisher ausgeführt wurde, ist die Entleerung besonders großer, durch Sitz- und Druckwirkung gefährlicher Cysten. Darüber berichten TALMANN, BRASCH, HENNIG u. a. Die bisherigen Veröffentlichungen können nicht restlos überzeugen, daß die Eröffnung selbst zahlreicher Blasen eine wesentliche Lebensverlängerung zur Folge hat. (FEDOROFF eröffnete z. B. bei einer Traubenniere zahlreiche Blasen. Die Nieren wurden um $\frac{1}{3}$ kleiner. Nach 11 Tagen hatten sie bereits die alte Größe wieder erreicht.) Liegt allerdings ein vollständiger Verschuß eines Harnleiters vor, dann kann ein Eingriff doch wohl einmal von Nutzen sein, wenn es gelingt, die abdrückende Blase zu eröffnen.

Auch einseitige Nierenentfernungen hat man gemacht. Meistens war man durch gefährliche Blutungen oder durch Vereiterungen einer Niere oder eine bedrohlich große sackförmige Vergrößerung des Nierenbeckens dazu gezwungen (VÖLKER, FEDOROFF, MIKANIEWSKI u. a.). Man hat auch durch ihre Beweglichkeit störende Traubennieren angenäht. Einzelheiten würden den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Nur ein Beispiel möge dem Internisten die wahre Lage beleuchten. MIKANIEWSKI führte bei 27 Traubennierenkranken eine Eröffnung des Nierenbeckens durch. Zwölf Kranke überstanden die Operation nicht. Von den Überlebenden bekamen 12 hinterher eine Urämie und starben.

Zuletzt sei der Schwangerschaftsunterbrechung bei Traubennierenträgern ein Wort gewidmet. Von einer vorsorglichen Schwangerschaftsunterbrechung ist mir nichts bekannt, dagegen findet man im Schrifttum (s. oben) Angaben über zum Teil sehr zahlreich durchgemachte Schwangerschaften. Die wenigen Beobachtungen verbieten es natürlich, bindende Leitsätze aufzustellen. Es scheint mir aber, als wenn man mit der Schwangerschaftsunterbrechung zurückhaltend sein darf. (Auch unser Beispiel am Schluß hat Schwangerschaften überstanden.)

9. Zusammenfassung. Fassen wir unsere heutigen Kenntnisse von der Traubenniere zusammen, dann könnte man der Schilderung des Krankheitsbildes etwa folgende Form geben:

Die Traubenniere ist eine Mißbildung, die in mindestens 95% der Fälle doppelseitig ist, in etwa $\frac{1}{10}$ der Fälle ist eine Vererbung nachzuweisen. Der Erbgang ist nicht geschlechtsgebunden. Es ist bisher nicht sicher, ob der Erbgang dominant oder recessiv ist. Wahrscheinlich kommen beide Möglichkeiten vor. Die Traubenniere ist oft nur Teilausdruck einer allgemeinen Störung der Gewebsentwicklung und Zusammenwebung. Es ist noch nicht genügend bekannt, ob überhaupt eine Traubenniere als einzige Mißbildung vorkommt. Die sichere Kenntnis fehlt deswegen, weil wir auf kleine Fehler der Formgebung des Körpers nicht genügend geachtet haben. (Angedeuteter Status dysraphicus, verborgene Spina bifida usw., die ja auch als Mißbildung anzusehen sind.) Bei Vorhandensein anderer *schwerer* Mißbildungen sind die Lebensaussichten so schlecht, daß die Geburt nicht lange überlebt wird. Die Cystenbildung kann sich manchmal erst nach vielen Jahren bemerkbar machen. Trotzdem ist sie aber *unmerklich* als fetale Mißbildung immer vorhanden. Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der Traubenniere des Erwachsenen und des Neugeborenen besteht demnach nicht. Die Traubenniere des Erwachsenen von der „angeborenen“ zu trennen, wie es im Schrifttum heute noch manchmal geschieht, ist also nicht berechtigt. Sind keine schwereren Mißbildungen vorhanden, dann ist die Lebensaussicht nicht schlecht. Daß die Traubenniere zur „Krankheit“ führen kann, liegt einmal daran, daß allein durch ihre Größe Störungen hervorgerufen werden können. Wesentlicher ist aber, daß durch den Druck der wachsenden Blasen das arbeitende Nierengewebe verodet. Ein kleiner Teil der Träger stirbt innerhalb der ersten drei Jahrzehnte. Eine Häufung der Todesfälle tritt zwischen 40 und 60 Jahren ein. Etwa $\frac{1}{10}$ der Fälle bleibt bis ins hohe Alter verborgen und wird nur zufällig bei der Leichenöffnung gefunden. Der Tod erfolgt wie bei einer Schrumpfniere an Harnvergiftung, selten am Schlaganfall, noch seltener an Blutungen oder Platzen von Blasen durch einen Unfall oder durch Vereiterung der Traubenniere. Man hat Fälle gesehen, wo aus voller „Gesundheit“ heraus die Träger in wenigen Tagen an Harnvergiftung zugrunde gingen. Meistens dauert die Krankheit vom Auftreten der ersten Arbeitsausfälle der Niere bis zum Tode 3—4 Jahre. Da die cystischen Nieren oft gewaltige Größen erreichen, kann die Krankheit durch Betastung festgestellt werden. Es gibt aber auch ausgesprochen kleine Traubennieren. Der sicherste Weg zur Erkennung bleibt deshalb die Füllung der Harnwege von unten (oder durch die Blutbahn). Ein wichtiges Kennzeichen ist ein stark verlängertes Nierenbecken. Oft wird es durch hineinragende Blasen wie bei einer Geschwulst verschmälert, manchmal teilweise oder ganz verschlossen, so daß vollständige und unvollständige Sackbecken entstehen können. Die einzelnen Blasen stehen mit der Niere selbst oder dem Becken nur selten in Verbindung. Ist dies der Fall, dann können sie natürlich als solche dargestellt sein. Das erste Zeichen einer Störung ist der Verlust der Eindickungsfähigkeit des Harns. Dann folgt eine Blutdrucksteigerung und schließlich die Harnvergiftung. Bei der Leichenschau fällt oft ein Mißverhältnis zwischen erreichtem Alter und arbeitsfähigem Nierengewebe auf. Das Gewebe kann bis auf winzige Reste verschwunden sein. Es liegt im Wesen der Krankheit, daß die immer wieder versuchten operativen Eingriffe nur im Notfall angewendet werden dürfen. (Wenn etwa schwere Verdrängungs- und Druckerscheinungen durch besonders große Blasen auftreten. Man kann dann allerdings nicht mehr tun, als die Blasen entleeren.) Einen Verzweiflungsschritt bedeutet es, wenn

man durch schwere Blutungen oder Vereiterungen gezwungen ist, eine Niere zu entfernen, da ja das Leiden fast immer doppelseitig ist. Die Heilbehandlung wird der Schrumpfniere entsprechen müssen. Bei rechtzeitiger Erkennung kann Schonbehandlung das Leben verlängern. Vom Standpunkt der vorbeugenden Medizin aus betrachtet wird man in Zukunft dem Erbgang noch mehr Aufmerksamkeit widmen müssen, damit man vielleicht zur Einschränkung des Auftretens kommt. Der von amerikanischer Seite gemachte Vorschlag der Unfruchtbarmachung von Traubennierenträgern bedarf bei der noch nicht genügenden Erbkenntnis des Leidens der Nachprüfung.



Abb. 2. Doppelseitige Cystenniere. Präurämie.

(2) 1935. *Eigene Beobachtung.*

Frau F., 61 Jahre alt, erblich nichts in Erfahrung zu bringen. Mehrere Schwangerschaften durchgemacht. Bis zum 51. Jahr gesund, von da ab häufig Völle- und Druckgefühl. Seit März 1935 in klinischer Beobachtung. Blutdruck 210/110 mm Rest-N 59 mg-%, Indican im Blut positiv, Xanthoprotein 39, spezifisches Gewicht zwischen 1006 bis 1012. Rechts Niere eben tastbar, großer Hydrops der Gallenblase. Fleckige braune Pigmentation der Bauchhaut. Nierenbecken: rechts plump, erweitert und verlängert. Niere deutlich vergrößert. Links: Nierenbecken hochgradig verlängert, Nierenschatten nicht wesentlich vergrößert.

II. Nierencysten.

Dieser Abschnitt kann im Rahmen dieser Arbeit sehr kurz behandelt werden, weil die Nierencysten, soweit sie einzeln oder nur in geringer Zahl auftreten, den Internisten eigentlich nur vom diagnostischen Standpunkt aus interessieren. Zu Eingriffen wird man meistens nur gezwungen, wenn irgendwelche Druckerscheinungen auftreten. Die Blasen können nämlich sehr groß werden (bis zu 6000 ccm) (KLEINSCHMIDT). In solchen Fällen ist aber immer der Chirurg der Handelnde. Daß Cysten so groß werden, daß sie erkannt werden, ist auch nicht häufig. Bis heute sind kaum über 200 Fälle bekannt. Wegen der Abgrenzung gegen die Traubenniere seien ein paar Worte über die Unterschiedsdiagnose gestattet. Die Entstehungsmöglichkeiten der Nierencysten sind äußerst vielseitig. So ist es z. B. denkbar, daß es sich der Anlage nach um eine Traubenniere handelt, daß es aber nur zur Bildung einzelner Blasen gekommen ist. GRAUHAN z. B. hielt solches für möglich. Verhältnismäßig einfach zu verstehen sind einzelne Cysten, die durch einen Echinococcus hervorgerufen sind. Es gibt auch Cysten, die echte Tumoren sind. So beschreibt DYKERHOFF cystische Lymphangiome. BUSSE (zit. nach GRAUHAN) beschreibt auch Fälle von echten cystischen Tumoren und ebenso DAMM. Auch Cysten aus dem WOLFSchen Gang, Dermoidcysten, pyelogene Cysten, Atheromcysten und andere finden sich im Schrifttum erwähnt. Schwieriger sind schon die Fälle zu verstehen, bei denen mehrere Cysten gefunden

werden. Bald werden sie für Mißbildungen gehalten, bald für Retentionscysten. (Für diese Ansicht wird angeführt, daß bei chronisch-entzündlichen Nierenveränderungen sehr häufig Cysten gefunden werden.) Im Schrifttum der pathologischen Anatomie findet man darüber viel (z. B. GG. B. GRUBER, PABST). Wegen der geringen klinischen Bedeutung können wir darüber hinweggehen. Für uns ist es nur von Wichtigkeit, daß der zahlreichen Ätiologie der „Solitär-cysten“ und einzelner Cysten in der Niere die Traubenniere als besonderes Krankheitsbild gegenübersteht. Man wird deshalb Traubenniere und Cysten (oder Cyste) in der Niere sorgfältig auseinanderhalten müssen.

III. Nierenverlagerung (Dystopie).

Trotzdem die Nierenverlagerung nicht sehr häufig ist, ist das Schrifttum recht erheblich. Insbesondere haben ADRIAN und LICHTENBERG sich um die Systematik verdient gemacht. Neues Schrifttum findet sich bei LOH. Die pathologische Anatomie hat GRUBER ausführlich geschildert. Ausführliche klinische Schilderungen finden sich bei FRANGENHEIM und SUTER. Wir können uns deshalb auf eine kurze Darstellung beschränken, die unsere jetzigen Kenntnisse zusammenfaßt.

Mit *Nierendystopie* wird im allgemeinen eine angeborene Verlagerung der Niere mit festem Sitz bezeichnet. Sie wird als einfache Tiefverlagerung (Beckenniere) oder auch als Verlagerung auf die andere Seite gesehen. Differentialdiagnostisch kommt im wesentlichen nur die *Wanderniere* in Frage, ein Zustand, der im allgemeinen als erworben bezeichnet wird. Ebenso wie bei der Cystenniere befaßt sich das Schrifttum hauptsächlich mit der Nierendystopie als anatomische Besonderheit.

1. Einteilung der Dystopien. Mit der Einteilung der Dystopien hat man sich viel beschäftigt (Schrifttum bei GG. B. GRUBER, SUTER, LOH, ADRIAN und LICHTENBERG u. a.). Sie ergibt sich eigentlich von selbst, da Verschiebungen auf der einen Seite nach unten, aber auch Kreuzungen vorkommen können. Zweckmäßig ist folgende Einteilung:

1. *Verlagerungen nach unten auf einer Seite:* Dystopia lumbalis, Dystopia sacralis (Beckenniere).

2. *Verlagerung einer Niere auf die andere Seite:* Rechts gekreuzte Dystopie, links gekreuzte Dystopie (gekreuzte Niere meist unterhalb, selten oberhalb der richtig gelagerten Niere). (Mit und ohne Verwachsung mit der anderen Niere.)

3. (*Doppelt gekreuzte Dystopie*¹.)

4. (*Doppelt einseitige Dystopie*¹.)

5. (Verlagerung in den Brustraum. Sie kommen nur bei Zwerchfellmißbildungen vor¹.)

2. Häufigkeit. Berücksichtigt man diejenigen Zusammenstellungen aus pathologisch-anatomischen Instituten, in denen mehr als 3000 Sektionen ausgezählt wurden, dann kann man errechnen, daß bei 43 080 Obduktionen 58 Dystopien gezählt wurden, d. h. die Häufigkeit beträgt 1,34 auf Tausend (GUIZZETTI und PARISET, NAUMANN, MOTZFELD, GRUBER, BUGBEE). Diese Zahl besagt dem Kliniker natürlich noch nicht viel. Ihn interessiert, wie oft die Dystopie als Krankheit erscheint. Zur Beantwortung dieser Frage stehen uns Operationszusammenstellungen zur Verfügung. Wir können also berechnen, wie oft eine

¹ Von den Gruppen 3, 4 und 5 finden sich im Schrifttum noch keine 20 Fälle. Eine eingehende Besprechung erübrigt sich deswegen.

dystope Niere ein chirurgisches Eingreifen erforderte. Berücksichtigt man diejenigen Zusammenstellungen, die mehr als 500 urologische Operationen umfassen, so findet man, daß bei 2171 Operationen 16mal eine Dystopie die Ursache des Eingreifens war. (Die Zahlen stammen von FEDOROFF, ISRAEL, GOTTLIEB und WEINER.) D. h. also, daß in 0,74% der operierten Fälle wegen einer Dystopie operiert wurde. Da nun nicht jede dystope Niere operiert zu werden braucht, aber Beschwerden machen kann, darf man etwa damit rechnen, daß unter 100 Kranken, die zur urologischen Untersuchung kommen, etwa einer mit einer dystopen Niere ist. (Ich selbst sah bei 185 Cystoskopien des letzten Halbjahres 2 Kranke mit Dystopien, also 1,1%. Die Zahl ist natürlich zu klein zur Auswertung. Sie paßte aber in der Größenordnung gut zu den oben errechneten Zahlen.)

Einen gewissen Anhalt, wie oft Nierenverlagerung Krankheit bedeutet, hat man aus dem Vergleich der klinischen Beobachtungen und der Sektionsbeobachtungen. Recht große Zahlen bringt GIRARD (1911, zit. nach GOTTLIEB). Er zählt 360 Fälle von Dystopie auf, davon 111 klinische Beobachtungen, d. h., da bei den klinisch beobachteten wahrscheinlich Beschwerden da waren, daß $\frac{1}{3}$ aller Nierenverlagerungsfälle „krank“ wird. Zu ganz ähnlichen Zahlen kommt man, wenn man die Zahlen STRÄTERS und ADRIANS und v. LICHTENBERGS betrachtet. Auch diese Forscher kommen auf ganz anderem Wege zu dem Ergebnis, daß in etwa 30% aller Fälle von Nierenverlagerung die verlagerte Niere krank sei. Davon wird später noch die Rede sein. Leider kann man nicht genau angeben, wie oft vor der Operation die richtige Diagnose gestellt wurde. Jedenfalls geht aber aus dem Schrifttum hervor, daß die Nierenverlagerung früher fast nie, in letzter Zeit aber häufiger durch Pyelographie erkannt wurde.

Auch die Frage wie oft unter den Nierenmißbildungen eine Dystopie zu finden ist, ist untersucht worden (GUZZETTI und PARIZET, NAUMANN, MOTZFELD, SCHMINCKE u. a.). Demnach kann man errechnen, daß die Dystopien etwa $\frac{1}{4}$ aller Nierenmißbildungen ausmachen.

Über die Verteilung der Geschlechter bei den Dystopien ist nichts Sicheres bekannt. STRÄTER und STEPHAN sahen mehr Frauen, THOMAS und TAKAHASHI mehr Männer befallen. ORTH hält die Erkrankungsbereitschaft der Frauen für größer. Dem entspricht insofern das Schrifttum, als die dystope Niere mehrfach als Geburtshindernis beschrieben wird (VEIT, KEHRER, MÜLLERHEIM). Einzelheiten darüber gehören nicht in diese Arbeit.

Die gekreuzte Dystopie ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil die Harnleiter und Gefäße die Wirbelsäule kreuzen müssen, also besonders gefährdet sind. Die Häufigkeit der gekreuzten Dystopie ist nicht genau festzustellen. Man findet bis heute etwa 70 Fälle beschrieben (PAGEL 55, LOH 10, dazu unser Beispiel Nr. 3). Im ganzen finden sich aber über 400 Fälle von Dystopien überhaupt. (Große Zusammenstellung bei GOTTLIEB.) Man darf also annehmen, daß etwa ein Fünftel aller Dystopien gekreuzt auftritt. Die linke Niere ist viel häufiger verlagert als die rechte. Eine Auszählung von 250 Fällen im Schrifttum ergab 67% Linksverlagerung, 27% Rechtsverlagerung und in 6% der Fälle doppelseitige Verlagerung. Auffälligerweise ist ein Überwiegen der linken Seite bei der gekreuzten Dystopie bisher nicht gefunden worden.

3. Pathologische Anatomie. Eines geht aus dem Schrifttum ganz eindeutig hervor, nämlich daß die verlagerte Niere niemals normal geformt ist. Sie ist

durchweg kleiner, mißgestaltet, zeigt fetale Lappung, und immer eine ungewöhnliche Gefäßversorgung, und sehr häufig Mißbildungen der Nierenbecken, aber selten der Ureteren. Die gesamten zu- und abführenden Wege sind im allgemeinen so kurz, daß eine Verlagerung an eine normale Stelle bei einer Operation nicht möglich ist. Sie ist mit der Umgebung immer mehr oder weniger stark durch Bindegewebe verwachsen, eine Tatsache, die man vor jeder Operation bedenken sollte. Auch sind die Kapseln meist sehr straff und fettarm. Die Nierenbecken liegen meist auf der Vorderseite. Ein sehr wichtiges Kennzeichen ist auch, daß die Nebenniere, die ja einem ganz anderen Gewebe entstammt, sich an *normaler* Stelle befindet. Die bisherigen Kennzeichen sind also allen Dystopien eigen. Dann gibt es aber noch eine Reihe von Veränderungen, die man nicht immer findet. Besonders häufig ist eine Verwachsung der verlagerten Niere mit der nichtverlagerten. Man darf annehmen, daß bei enger Nachbarschaft der beiden Nierenbecken immer eine Verwachsung vorhanden ist, sei es rein bindegewebig, sei es in Form einer Zusammenwachsung der beiden Nieren. (Von den Franzosen *symphyse rénale unilatérale* genannt.) In unserem Beispiel 4 ist nach dem Röntgenbild eine Verwachsung beider Nieren mit ziemlicher Sicherheit anzunehmen. Beim Beispiel Nr. 3 ist dies nicht der Fall. Es gibt außer den erwähnten noch eine Reihe sekundärer pathologisch-anatomischer Veränderungen. Davon wird später noch die Rede sein.

Der ungewöhnlichen Gefäßversorgung ist ein umfangreiches Schrifttum gewidmet worden. (Näheres bei Gg. B. GRUBER.) Man wird dies verstehen, wenn man bedenkt, daß die Versorgung nicht nur aus der Aorta, sondern auch der Aortengabelung, aus hypogastrischen und iliacalen Gefäßen, ja selbst aus der Art. cruralis erfolgen kann. Dabei ist die Zahl der Gefäße fast immer vermehrt. Einmal findet sich die Angabe, daß zwei Arterien an normaler Stelle, vier aber aus der iliaca entsprangen (PENADE). (Auch in unserem Beispiel 3 war die Gefäßversorgung so ungewöhnlich, daß die Operation sehr schwierig war.)

Da auch die Entwicklung der Niere selbst und der abführenden Harnwege eigenartig ist, wird man sich nicht wundern, daß sich über die Entstehung der Dystopien viel Gedanken gemacht hat. (Gg. B. GRUBER geht hierauf ausführlich ein.) Hier sei nur gesagt, daß sich im ganzen zwei Gruppen gegenüberstehen. Ein Teil der Forscher hält die eigentümliche Gefäßversorgung für das erste, die Mehrzahl hält aber ein mangelhaftes Hinaufsteigen der Niere in der Fetalzeit für das Primäre. Gg. B. GRUBER meint, daß eine sichere Entscheidung nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse nicht möglich sei. Er selber faßt die Ursachen über die Entstehung der Nierendystopie und Verschmelzung etwa in folgender Form zusammen: „Infolge eines meist verzögerten (selten beschleunigten) oft in der Wachstumsrichtung gestörten Vordringens der Uretersprosse erfolgt an einem ungewöhnlichen Ort die Ausbildung des Nachnierenkeimgewebes zur Niere um die Ausstülpungen des Nierenbeckens herum. Schon sehr frühzeitig (aber immerhin später, als es zur ungewöhnlichen Wachstumsrichtung kommt) können die Wirkungsfelder beider Harnleitersprossen so nahe beieinander liegen, daß das zur Nierenbildung angrenzende Keimgewebe sich gar nicht in zwei Nieren aufteilt. Es ist aber wohl möglich, daß zwei getrennte Nierenanlagen erst später miteinander verschmelzen. Im allgemeinen darf man wohl annehmen, daß die Verschmelzung um so eher eintritt, je breiter die Verbindungsbrücke ist. Die Entstehung einerseits reicht bis in die ersten Wochen der

Entwicklung nach der Befruchtung, andererseits bis in das zweite Lebensjahr nach der Geburt, da die Niere ja erst im zweiten Lebensjahr ihren endgültigen Platz einnimmt.“

Diese Deutung befriedigt den Kliniker in jeder Beziehung. Die ungewöhnliche Gefäßversorgung als das Primäre anzusehen, wie andere es tun, ist deswegen nicht recht einleuchtend, weil bei normal gelagerten Nieren Abarten der Gefäßversorgung auch sehr häufig sind. Sie sind sogar so häufig, daß der Chirurg ja bei *jeder* Operation mit einer ungewöhnlichen Gefäßversorgung rechnet.

In der Entwicklungsgeschichte der Nierendystopie herrschen noch Unklarheiten, in der Frage der *Vererbung* aber noch vollständiges Unwissen. Das Schrifttum enthält keine Angaben darüber. Damit ist nicht gesagt, daß man die Frage damit als erledigt betrachten kann. Die bisher bekannten Fälle sind nämlich auf ihren Erbgang nicht untersucht. Es fehlt auch die Schilderung der ganzen Persönlichkeit in den bisherigen Fällen, so daß wir nicht wissen, ob gewisse Gesetzmäßigkeiten in der Konstitution die Träger dystoper Nieren zu finden sind. Es gibt auch nur wenig Angaben darüber, ob andere Mißbildungen, wenn auch leichtester Art, gesehen wurden. Wir kennen bisher nur einzelne Fälle, die PAGEL zusammengestellt hat. Es handelt sich um 12 Fälle, bei denen neben der Nierenverlagerung eine meist auf der Seite der Verlagerung gefundene Störung der Entwicklung der Geschlechtsorgane gefunden wurde. Danach müßte man annehmen, daß nur in einigen Prozenten der Fälle neben der Verlagerung noch andere Mißbildungen auftreten können. Mir scheint aber eine gewisse Vorsicht am Platze, weil wie gesagt die meisten bisherigen Fälle aus einem zu engen Gesichtswinkel gesehen wurden, also leichtere Entwicklungsstörungen sicher dabei leicht übersehen worden sind.

4. Klinik und Nierendystopie. Für die Schilderung der Klinik der Nierenverlagerung stehen uns keine 200 Fälle zur Verfügung. Etwa $\frac{3}{4}$ dieser Fälle stammen aus einer Zeit, als man die Pyelographie nicht kannte. Die Schilderungen von früher laufen durchweg darauf hinaus, daß irgendeine Diagnose gestellt wurde, daß aber eine Operation überraschenderweise eine Nierenverlagerung ergeben habe. Als Fehldiagnosen stehen im Schrifttum immer wieder: Wurmfortsatzentzündung bzw. Absceß, Eierstockgeschwulst, Lymphdrüsentuberkulose, Gallenblasenerkrankungen und Wandernieren. (Auch heute im Zeitalter der Pyelographie kommen diese Fehldiagnosen verständlicherweise noch vor.) Überblicken wir nur unsere Fälle von Nierendystopie in den letzten Monaten, dann waren wir einmal nahe daran, den Wurmfortsatz herausnehmen zu lassen (Beispiel 3), ein anderes Mal dachten wir an eine Cholelithiasis (Beispiel 4). Für ein den heutigen Ansprüchen genügende klinische Schilderung stehen also nicht mehr als 50 Fälle zur Verfügung. Die Zahl der veröffentlichten Pyelogramme ist noch kleiner, und die Zahl der technisch einwandfreien Pyelogramme ist verschwindend gering. (Wir geben deshalb auch zwei Beispiele.)

Auf Grund eines so geringen Materials kann man Abschließendes noch nicht sagen, man kann aber doch heute schon gewisse Hinweise geben, wie das Bild der Nierendystopie sich dem Internisten darstellt. Daß Nierendystopien überhaupt Beschwerden machen, hat einmal mechanische Ursachen. Sehr oft kommt es zu vorübergehenden, aber auch dauernden *Harnstauungen*. Bei der einfachen Dystopie fehlen sie fast niemals. Es kommt dabei auch vor, daß der

Harnleiter der gesunden Niere gequetscht wird (s. Beispiel 3 und 4). Zum Teil kann die Stauung auch durch die fast immer verbildeten Nierenbecken, zum Teil aber auch durch Druck von anderen Organen besonders beim Kreuzen der Wirbelsäule in Frage. Als verständliche Folge werden Hydronephrosen bzw. Pyonephrosen bei dystopen Nieren sehr oft beobachtet. Es kann aber auch die verlagerte Niere unangenehme Wirkungen auf die Nachbarorgane haben, so daß die betroffenen Organe krank zu sein scheinen. So macht *Druck auf den Mastdarm* häufiger Beschwerden. Ich sah auch Reizwirkungen auf die Blase durch Verwachsungen der tiefliegenden Niere mit der Blase. Gelegentlich ist auch beobachtet worden, daß eine auf dem Kreuzbein gelegene verlagerte Niere eine schwangere Gebärmutter bedrängte und umgekehrt, daß eine Gebärmutter eine Harnstauung bei einer verlagerten Niere hervorrief.

Außer den mechanischen Ursachen führt die *erhöhte Krankheitsbereitschaft* der verlagerten Niere für Entzündungen usw. den Träger oft zum Arzt. Diese Neigung zu Infektionen mag zum größten Teil Folge der Abflußbehinderung sein. Die Pyonephrosen wurden bereits erwähnt. Es wurden auch Tuberkulosen beobachtet, und zwar in einem höheren Prozentsatz als bei normalen Nieren. Mit der Diagnose Nierentuberkulose muß man aber vorsichtig sein. Es ist nicht der Ort, die Frage zu behandeln, ob eine Ausscheidung von Tuberkelbacillen ohne Nierentuberkulose möglich ist oder nicht. Darüber möge man das neueste Schrifttum bei TURE STENHOLM nachlesen. Heutzutage wird etwa der Standpunkt vertreten, daß eine spärliche Tuberkelbacillenausscheidung ohne Nierentuberkulose möglich sei, wenn irgendwo im Körper sich ein tuberkulöser Prozeß abspielt. Damit ist die Frage aber noch nicht gelöst. Man kann dann und wann aus mißbildeten Nieren Harn durch Ureterkatheter mit viel säurefesten Stäbchen gewinnen, die den Tuberkelbacillen ähneln. Da sie direkt aus dem Nierenbecken gewonnen werden, können es keine Smegmabacillen sein. Wir sahen sie auch bei einem Fall von gekreuzter Dystopie (Beispiel 3). Die histologische Untersuchung der Niere zeigte nichts von Tuberkulose. Auch sonst fanden wir bei dem Patienten keinen Anhaltspunkt für das Bestehen irgendeiner Organtuberkulose. Eine Artbestimmung dieser säurefesten Bacillen gelang bisher nicht. Bakteriologen und Kliniker werden sich mit dieser Frage noch beschäftigen müssen. Aus Stauung und Infektion heraus erklärt sich die mehrfach beobachtete Steinbildung in verlagerten Nieren. Ein schönes Beispiel hierfür zeigt Abb. 5. (Hier ist die Verlagerung allerdings erst später entstanden.)

Untersucht man das Alter, in dem die Kranken den Arzt aufsuchen, dann kann man feststellen, daß das erste Lebensjahrzehnt im allgemeinen verschont ist. Von da ab findet man keine besondere Bevorzugung irgendeiner Altersklasse. Der älteste Mann war meines Wissens 75 Jahre alt. Die Zeit vom ersten Auftreten der Beschwerden bis zum Aufsuchen des Arztes (oder besser bis zur Klärung der Diagnose) schwankt auch stark. Man findet Kranke, die wegen einer plötzlichen Harnstauung den Arzt aufsuchen. Man findet andererseits solche, die über ein Jahrzehnt Schmerzen hatten. Eine unserer Kranken (s. Krankengeschichte unter Abb. 4) hatte 14 Jahre lang galliges Erbrechen und Schmerzen. Wieder andere suchten eine Klinik auf, weil sie eine Geschwulst im Bauche fühlten. Man findet im Schrifttum wie gesagt manchmal die Angabe, daß eine verlagerte Niere ein Geburtshindernis darstellen könne. Andererseits kann man aber aus mitgeteilten Vorgeschichten entnehmen, daß mehrere Schwangerschaften ohne

Beschwerden überstanden wurden. Die höchste Geburtenzahl finde ich mit 5 angegeben (TAKAHASHI).

Die *Klagen* des Kranken können natürlich sehr unterschiedlich sein. Trotzdem kreisen alle um denselben Punkt. Wenn nämlich ein Kranker mit Nierenverlagerung Beschwerden hat, dann klagt er über Schmerzen und zwar seltener über dauernde als anfallsweise Schmerzen. Diese Angaben sind uns verständlich, da zeitweilige Harnstauungen bei Nierenverlagerungen häufig sind. Die Angaben über den Ursprungsort der Schmerzen schwanken. Sie werden natürlich im allgemeinen von der Art der Verlagerung abhängig sein, doch gibt es auch hier Täuschungen. So sahen wir eine Frau (Beispiel 4), die jahrelang Schmerzen rechts hatte; die verlagerte Niere aber lag links. (Der Ort, wo die Schmerzen angegeben werden, ist für die Fehldiagnosen von Bedeutung. Daß Schmerzen rechts unten den Verdacht auf Wurmfortsatzentzündung erregen, ist verständlich.)

Manchmal geben die Kranken außer den Schmerzen an einer bestimmten Stelle des Bauches auch Beschwerden in der Blase an. Damit hat man natürlich einen Fingerzeig. Leider ist er selten. In der Mehrzahl der Fälle wird die Erhebung der Vorgeschichte nicht zum Ziele führen; sie wird sogar oft in die Irre führen. Dagegen gibt es nur ein Mittel, nämlich daran denken, daß jede Bauchaffektion, die nicht ganz klar ist, auch von einer Nierenverlagerung herkommen kann. Leider bringt der *Tastbefund* selten Klarheit, da die verlagerte Niere fast immer sehr klein ist. Es kann sogar zu Täuschungen Anlaß geben. So kann eine plötzlich eintretende Harnsperrre eine Bauchdeckenspannung hervorrufen. Befindet sich diese rechts unten, dann ist die Diagnose „Appendicitis“ fast regelmäßig die Folge.

Die *Harnuntersuchung*, die ja bei jedem Fall vom Internisten vorgenommen wird, ist nicht sehr bezeichnend. In seltenen Fällen hat man eine Hämaturie gesehen, manchmal findet man Spuren von Eiweiß, manchmal wenig Leukocyten, manchmal plötzlich auftretende große Mengen von Leukocyten. Letzteres liegt daran, daß immer wieder die Harnstauungen bei den Nierenverlagerungen im Vordergrund stehen. So ist es auch kein Zufall, daß STRÄTER unter 58 Fällen von Dystopien 12 Hydronephrosen und 6 Pyonephrosen erwähnt. Man darf also nach dem bisher Gesagten das Krankheitsbild der verlagerten Niere dahin kennzeichnen, daß man sagt: Wenn die verlagerte Niere Krankheitserscheinungen macht, dann geben diese meist das Bild einer Hydronephrose oder Pyonephrose mit ungewöhnlicher Ortsbezeichnung der empfundenen Schmerzen.

Bei der außerordentlichen Veränderlichkeit der Krankheitszeichen wird man es verstehen, daß — selbst wenn man an eine Nierenverlagerung denkt — diese Diagnose ohne *Pyelographie* nur eine Vermutungsdiagnose sein kann. So ist denn auch das Röntgenbild für die sichere Diagnose entscheidend. Die Wichtigkeit des Röntgenbildes geht ganz eindeutig aus dem Schrifttum der letzten Jahre hervor. Vom Beginn der Röntgendarstellung bis 1911 wurden nur 12%, von 1924—1927 aber 48% aller beschriebenen Nierenverlagerungen durch die Pyelographie sicher festgestellt (TAKAHASHI). Auch wir haben unsere Diagnosen *nur* durch das Röntgenverfahren mit Kontrastfüllung gesichert. Dazu gehört allerdings, daß man sich des Verfahrens auch bedient. Leider sind die Stellen, an denen sachgemäße urologische Untersuchungen vorgenommen werden, nicht

allzu zahlreich. Fehldiagnosen werden sich deshalb auch in Zukunft nicht vermeiden lassen.

Selbstverständlich wird man in jedem Fall eine vollständige Cystoskopie und Nierenfunktionsprüfung vornehmen. In der Blase wird man nach Entzündungserscheinungen oder Tuberkulose suchen. *Die Ureteren wird man immer an normaler Stelle finden.* Das beiderseitige Absaugen von Urin ist nötig, um Entzündungen nicht nur des verlagerten Nierenbeckens festzustellen. Bei der Farbausscheidungsprüfung kann man feststellen, wie die verlagerte Niere arbeitet. Aus dem Schrifttum kann man entnehmen, daß die verlagerte Niere trotz ihrer Kleinheit normal ausscheidet und eindickt, wenn nicht durch eine Hydronephrose die Niere verödet ist.

Hat man mit Hilfe eines Pyelogrammes festgestellt, daß eine Nierenverlagerung vorliegt, dann kommt als einzige *Differentialdiagnose* nur die Wanderniere in Frage. Diese Unterscheidung ist deswegen wichtig, weil bei einer Wanderniere ganz andere Operationsbedingungen vorliegen als bei der angeborenen verlagerten Niere. Handelt es sich um eine gekreuzte Verlagerung, dann ist die Diagnose sehr einfach. Eine Wanderniere wandert nicht auf die andere Seite. Die gekreuzte Verlagerung ist also immer angeboren.

Es ist hier nicht der Ort, auf die Entstehung der Wanderniere einzugehen. Sie ist im Handbuch der inneren Medizin von SUTER vor wenigen Jahren ausführlich beschrieben. Wenn man der angeborenen Nierenverlagerung die „erworbene“ Wanderniere gegenüberstellt, dann ist das Wort „erworben“ insofern natürlich täuschend, als auch für die Wanderniere die Bedingungen zur Entstehung angeboren sind. Der Begriff der Wanderniere wäre folgendermaßen zu fassen: *„Die Wanderniere ist ein Organ, welches in der vorgeburtlichen Entwicklung einen normalen Aufstieg hatte, also sein Bett an normaler Stelle fand. Aus irgendwelchen Gründen ist die Festheftung im Nierenbett nicht so vollkommen wie sonst. Daher ist die Niere beweglich.“*

Demgegenüber müßte man die angeborene Nierenverlagerung folgendermaßen bezeichnen:

„Die Nierenverlagerung (Dystopie) ist durch einen gehemnten (sehr selten übermäßigen), dazu oft noch fehlgerichteten Aufstieg während der Nierenentwicklung entstanden. Die dystope Niere hat also das normale Bett nie erreicht (bzw. ist in seltensten Fällen darüber hinausgekommen).“

Die klinische Differentialdiagnose kann man infolgen der Tabelle zusammenfassen.

Unterschiede zwischen Nierendystopie und Wanderniere.

	Wanderniere	Nierenverlagerung
I. Bei klinischer Untersuchung		
Bei Betastung	beweglich	unbeweglich
Größe	normal	klein (wenn nicht Verwachsung mit der anderen Niere eine Vergrößerung <i>einer</i> Niere vortäuscht)
II. Im Pyelogramm		
Nierenschatten	normal	klein oder mit der anderen Niere verschmolzen
Harnleiter	gebogen und geschlängelt	kurz, unmittelbar zur Niere führend

Unterschiede zwischen Nierendystopie und Wanderniere (Fortsetzung).

	Wanderniere	Nierenverlagerung
Nierenbecken.	meistens normal (Da bei beiden Formen Hydronephrosen auftreten können, kann hier die Unterscheidung schwer, ja unmöglich sein.)	immer in Form und Lage verändert
III. Bei der Operation		
Kapsel	normal oder weit	straff, fettarm
Nebenniere.	an der Niere	nicht an der Niere
Gefäße	meistens normal	immer ungewöhnlich nach Zahl und Verlauf

(Die Unterschiede im Harnleiterverlauf sieht man in Abb. 3 und 4 einerseits und Abb. 5 andererseits. Die ungewöhnliche Nierenbeckenform bei Nierendystopie zeigen die Abb. 3 und 4. Das Nierenbecken in Abb. 5 (Wanderniere) ist als Vergleich nicht heranzuziehen, weil hier ja sekundäre Steinbildung und Pyonephrose aufgetreten ist.)

Wir gaben in der Tabelle an, daß der Harnleiter bei der Wanderniere lang, bei der Nierenverlagerung aber kurz sei. Gg. B. GRUBER schreibt, daß bei verlagerten Nieren sehr selten einmal geschlängelte Harnleiter vorkämen. (Fälle von ISRAEL und SCHWALBE.) Diese „Überschußbildung“ ist als eine zweite Mißbildung neben der Dystopie aufzufassen und so selten, daß sie für die Praxis vernachlässigt werden kann.

5. Heilbehandlung. In einem großen Teil der Fälle bleibt die verlagerte Niere symptomlos. Die übrigen erkranken erst nach vielen Jahren oder Jahrzehnten. Von der Art der Erkrankung hängt die Heilbehandlung ab. Bei der akuten Harnstauung könnte man versuchen, konservativ vorzugehen. Aus dem Schrifttum geht aber hervor, daß man eines Tages doch operativ vorgehen muß. Tritt die Harnsperrung bei einer gekreuzten Verlagerung durch Druck auf den Harnleiter der gesunden Niere auf, dann muß man operieren. Ist die verlagerte Niere stärker infiziert, dann bleibt nur die Entfernung übrig. Selbstverständlich ist sie für die Fälle nachgewiesener Tuberkulose. Steine hat man nur durch Harnleiterschnitt zu entfernen gesucht. Bei der großen Neigung zur Steinbildung scheint der Wert des Harnleiterschnittes zweifelhaft. Konservierende Operationen, etwa in dem Sinne, daß man versuchen sollte, die Niere in das normale Bett zu bringen, sind nach dem oben Gesagten unmöglich. Sind die einzigen Krankheitszeichen Schmerzen, dann ist die Operation nicht eilig. Jedenfalls ist in einem solchen Fall der Wille des Kranken entscheidend. Die Operation ist ja fast immer schwer, weil ungewöhnliche Gefäßversorgung, straffe Kapsel, Verwachsung mit der anderen Niere oder mit dem Harnleiter usw. sie technisch sehr schwierig machen kann. Daß die Operation erst nach genauer Funktionsprüfung der Nieren und nach doppelseitiger Peylographie vorzunehmen ist, ist für uns heutzutage eine Selbstverständlichkeit.

(3) 1935. *Eigene Beobachtung.* Georg B., 22 Jahre alt. Erbgang: gesunde Familie. 8. 4. 35 Schmerzen in der Blinddarmgegend, Brechreiz. Einlieferung als Blinddarmentzündung. Befund: Druckschmerz im rechten Unterbauch. Normale Leukocytenzahl, Temperatur 37,9. Urin o. B. Beschwerden gehen rasch zurück, so daß von Operation abgesehen wurde, entlassen. Am 25. 4. wieder Aufnahme, Beschwerden beim Wasserlassen. Der Urin enthielt mehrfach sonderbar geformte säurefeste Stäbchen. Cystoskopie: Einstülpung der Blase von rechts. Rechtes Nierenbecken zweiteilig, linkes liegt rechts unten und umgreift das rechte Nierenbecken. Es ist plump und erweitert, aus der rechten nicht verlagerten Niere läuft kein Urin. Der Urin aus dem rechten Harnleiter enthielt wieder atypische säurefeste Stäb-

chen. Nach der Cystoskopie Temperatur bis 39°, 22000 Leukocyten. Bauchdeckenspannung rechts unten. Operation unter Diagnose: Nierendystopie mit Abklemmung des Harnleiters der nicht verlagerten Niere. Bei Operation stellte sich heraus, daß das Becken der verlagerten Niere mit dem rechten Harnleiter verwachsen war. Die Niere selbst war klein, abnorm gelappt, zeigt 3 Nierenbecken und Gefäßvermehrung. Ein Gefäß schnürte den unteren Nierenpol ab. Seit Entfernung der Nieren keine Beschwerden mehr.

(4) 1935. *Eigene Beobachtung.* Frau H., 63 Jahre alt, im Erbgang nichts Besonderes. Seit 14 Jahren ab und zu galliges Erbrechen und Schmerzen in der rechten Nierengegend. 1934 plötzlich starke Schmerzen in der linken Nierengegend. Daraufhin Krankenhausbehandlung wegen Blasen- und Nierenbeckenkatarrhs. August 1935 Klinikaufnahme wegen erheblicher Beschwerden, ziehende Schmerzen von rechts hinten nach vorne. Links hinten in der Nierengegend wurde eine schmerzhaft Muskelspannung festgestellt. Urin: Spur Eiweiß, ganz vereinzelt Leukocyten und Epithelien. Blutdruck bei der Aufnahme 190—195, bei der Entlassung 150—185. Blutsenkung: 17 mm/Std. Rest-N 21 mg-%. Cystoskopie: Schleimhaut leicht entzündlich verändert,



Abb. 3. Gekreuzte Dystopie.

Harnleiteröffnung beiderseits normal. Urin tropft beiderseits gleichmäßig ab, ist auf beiden Seiten steril und enthält einzelne Deckzellen und weiße Blutkörperchen. Auf der Aufnahme nach Füllung der Harnwege von unten her sieht man, daß beide Nieren auf der linken Seite gelegen sind. Der rechte Ureter verläuft quer über das Kreuzbein zur linken Seite herüber. Beide Nierenbecken liegen dicht übereinander, sie sind etwas erweitert, aber sonst normal geformt. Die Nierenschatten lassen sich nicht überall abgrenzen. Die verlagerte Niere ist sicher normal groß, die andere wahrscheinlich auch.

(5) 1932. *Eigene Beobachtung.* Frau A., 50 Jahre alt, im Erbgang nichts Besonderes. Vor etwa 20 Jahren hob sie einen schweren Eimer, sofort stellte sich ein starker Schmerz in der rechten Unterbauchseite ein. Der herbeigerufene Arzt konnte nichts feststellen. Seit dieser Zeit hatte sie immer einen eigenartigen Schmerz in der Unterbauchseite. Seit 1929 merkte sie häufiger Brennen beim Wasserlassen. Der Urin hat oft einen weißen Bodensatz gehabt. Befund: Blutdruck 140—170, Blutsenkung 45 mm/Std. Rest-N 25 mg-%.



Abb. 4. Gekreuzte Dystopie.

Im rechten Unterbauch fühlt man eine deutlich abgrenzbare Geschwulst von etwa Gänseeigröße. Die Geschwulst ist unverschieblich. Nierenleerphoto: unmittelbar über dem Beckenkamm rechts ein kalkdichter Schatten nach oben bis zum unteren Rand des 4. Lendenwirbels, nach unten bis weit in das Becken hinein. Nach Füllung mit Umbrenal sieht man das linke Nierenbecken mäßig erweitert. Der rechte Harnleiter ist stark geschlängelt und die

Niere zeigt zahlreiche mit dem Nierenbecken in Verbindung stehende Hohlräume. Innerhalb des Umbrenalschattens ist der auf dem Leerphoto (s. Abb. 5a) vorhandene Nierenstein deutlich abzugrenzen. Cystoskopie: Blasenkapazität 200—250 ccm. Die Blase zeigt nur geringe Entzündungserscheinungen; an vereinzelt Stellen ganz kleine Blutpunkte. Quer durch die ganze Blase zieht ein stark geschlängeltes, erheblich gestautes Gefäß (bläulich schimmernde Vene), in dessen Nähe noch mehrere gestaute kleine Venen liegen. Das linke Ostium ist schlitzförmig an normaler Stelle zu sehen; es liegt auf einen kleineren Vorsprung der hinteren Seite. Das rechte Ostium ist durch einen kleinen, entzündlichen Strich angedeutet. Beim Heranbringen des Cystoskops in seine Nähe entleeren sich auf einmal zwei wurstförmige, helle Eiterpfropfe. Nachdem sie mit dem Ureterenkatheter weggeschoben worden sind, gelingt es, in das rechte Ostium einzudringen, allerdings nicht sehr tief. Man stößt nach etwa 10 cm auf einen unüberwindbaren Widerstand. Nach Aussagen kommt von der rechten Seite dünner Eiter, von der linken Seite rhythmisch heller, klarer Urin. Bei der weiteren Inspektion der rechten Ureterengegend ergibt, daß am liegenden Ureterenkatheter vorbei sich feine Eiterflöckchen entleeren. Blau-

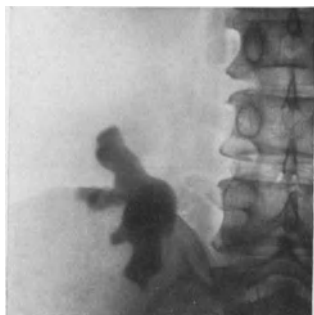


Abb. 5a. Steinschatten aus nebenstehender Wanderniere.

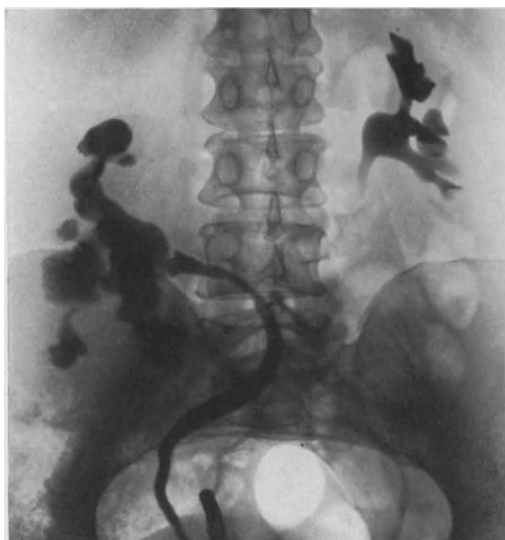


Abb. 5b. Wanderniere, sekundär fixiert. Steinbildung, Hydro- und Pyonephrose.

ausscheidung: links nach 5 Minuten, rechts fehlend. Ureterenharn: rechts Eiweiß deutliche Trübung, Sediment massenhaft Leukocyten, links Eiweiß geringe Trübung, Sediment, hier und da ein Leukocyte.

6. Zusammenfassung. Die angeborene Nierenverlagerung (Dystopie) kommt in einer Häufigkeit von etwa 1,3 auf Tausend vor. Sie tritt meistens als gleichseitige Dystopie (Beckenniere), seltener als gekreuzte auf. Die gekreuzte verlagerte Niere liegt meistens unter der richtig gelagerten und ist oft mit ihr verwachsen. Etwa ein Drittel der Träger wird im Lauf seines Lebens an seiner Nierenverlagerung krank. Die Hauptkrankheit ist Hydro- bzw. Pyonephrose. Auch Tuberkulosen, Steinbildungen usw. kommen häufiger als bei normalen Nieren vor. Die Diagnose wird erschwert durch die Ungleichheit der Klagen. Vom einfachen, dauernden Druckgefühl bis zur plötzlichen Bauchfellreizung mit bedrohlichen Zeichen gibt es alle Übergänge. Eine der häufigsten Fehldiagnosen ist akute oder chronische Wurmfortsatzentzündung. Ohne Pyelographie ist eine sichere Diagnose fast unmöglich. Zeigt das Röntgenschatenbild eine Nierenverlagerung, dann kommt differentialdiagnostisch eine Wanderniere in Frage. Die unterscheidet sich dadurch, daß die Wanderniere meistens beweglich die angeborene Verlagerung unbeweglich ist. Die Wanderniere hat immer

einen langen, oft geschlängelten Harnleiter, die angeboren verlagerte Niere fast niemals. Die angeboren verlagerte Niere ist fast durchweg klein, während die Wanderniere meistens normal groß ist. Bei den Operationen unterscheiden sie sich durch die Kapsel. Die der angeboren verlagerten Niere ist straff und fest, die der Wanderniere normal. Die angeboren verlagerte Niere hat keine Nebenniere. Die Wanderniere nimmt die Nebenniere mit. Die angeboren verlagerte Niere hat fast immer ungewöhnliche, auch vermehrte Gefäßversorgung, die Wanderniere seltener (wie die normale Niere). Die angeboren verlagerte Niere zeigt fast immer ungewöhnliche Nierenbeckenform und fetale Lappung. Das Nierenbecken liegt meistens vorne oder gar oben.

Solange es geht, wird man auch bei Beschwerden nicht operativ vorgehen. In der Mehrzahl der Fälle schafft aber erst die Entfernung der verlagerten Niere Ruhe.

IV. Harnleitermißbildungen.

1. Harnleiterverdoppelungen. Die Harnleiterverdoppelungen sind sehr häufig. Aus den größeren Zusammenstellungen ergibt sich, daß bei etwa 2% der Sektionen Harnleiterverdoppelungen gefunden werden (s. ADRIAN und v. LICHTENBERG und Gg. B. GRUBER). Diese Zahl bedeutet für den inneren Kliniker nicht viel, weil sich hierunter auch Formen finden, die nicht in das Gebiet der inneren Medizin fallen. Das gesamte Gebiet kann man einteilen in Harnleiterverdoppelungen mit Einmündung in die Blase und Harnleiterverdoppelungen mit Einmündung außerhalb der Blase. Letztere sind außerdem auch selten und gehören ins Fachgebiet der Urologen bzw. des Frauenarztes. (Zu letzterem, weil dann und wann Einmündung eines überzähligen Harnleiters in die Scheide beobachtet wird.) Hier sollen nur die Verdoppelungen besprochen werden, bei denen die Harnleiter in die Blase (an normaler und ungewöhnlicher Stelle) einmünden. Diese Verdoppelungen können einseitig und doppelseitig auftreten. Letzteres ist natürlich viel seltener. Der Harnleiterverdoppelung entsprechen fast immer auch getrennte Nierenbecken¹.

Bei den Verdoppelungen sieht man einerseits vollständige Verdoppelungen mit zwei Harnleiteröffnungen in der Blase. Nur diese Form kann den Namen *Doppelureter* (Ureter duplex) beanspruchen. Entwicklungsgeschichtlich ist es wohl so, daß zum mindesten in einem Teil der Fälle die Ursache eine getrennte, doppelte Aussprossung aus dem Urnierengang ist (Gg. B. GRUBER). Etwas Derartiges kann bei der anderen Form der Harnleiterverdoppelung, dem *Gabelureter* (Ureter fissus) nicht vorliegen. Man wird diese beiden Formen deshalb auseinanderhalten müssen und Ausdrücke wie vollständige und unvollständige Verdoppelung besser vermeiden. Die Gabelung kann unmittelbar über der Blase anfangen, sie kann aber auch höher sitzen. Die Kontrastfüllung gibt insofern nicht immer ein richtiges Bild, weil die Gabeläste oft eine ganze Strecke in einer gemeinsamen Muskel- und Bindegewebshülle verlaufen. Jedenfalls scheint es nach dem Schrifttum (und auch nach meinen Erfahrungen) so zu sein, daß die Gabelung in der Mehrzahl der Fälle unmittelbar über dem

¹ Weil die Niere bei zwei Becken oft besonders groß ist, spricht man auch von Langnieren und Doppelnieren. Das primäre ist aber die Harnleiteranomalie. Um das Nierenbecken herum entwickelt sich das Nachnierenkeimgewebe zu einer großen oder zwei durch mehr oder weniger breite Brücken verbundenen Nieren.

Austritt aus der Blase sitzt. Der Abgangswinkel kann spitz sein, er kann aber auch fast 180° betragen. In diesem Fall kommt es nach wenigen Zentimetern Verlauf zu einer Biegung nach oben, so daß dann die beiden Äste annähernd gleich verlaufen. Die in der Nähe der Niere gelegene Gabelung, d. h. das zweigeteilte Nierenbecken, sehen wir ja häufig und fassen diese Form als noch im Gebiet des Gesunden liegende Abart auf.

Die Frage, ob der Doppelureter oder der Gabelureter der häufigere ist, ist nicht leicht zu entscheiden, weil beide Formen nicht in allen Zusammenstellungen auseinandergehalten wurden. BOSTROEM und GRIFFON halten den Gabelureter für häufiger. MOTZFELD dagegen hält den Gabelureter für seltener. SCHMUTTE findet in seinen klinischen Fällen 14 Gabelureter und 17 Doppelureter. Ich selbst sah auch kein eindeutiges Überwiegen der einen oder der anderen Form. BRASCH und SCHOLL sahen an klinischem Material allerdings auf 36 Fälle von Doppelureter 99 Fälle von Gabelureter.

Zur Anatomie des Doppelureters ist folgendes zu sagen: Die beiden Harnleiter sind nicht immer gleich weit. Sehr oft überwiegt einer. Es ist auch beobachtet worden, daß ein Harnleiter Riesengröße hat, es wurde aber auch gesehen, daß beide Harnleiter erheblich erweitert sind (s. den Abschnitt über Riesenharnleiter). Von Bedeutung ist auch, daß fast immer der Harnleiter des oberen Nierenbeckens in der Blase unten (und meistens mehr medial) mündet, der des unteren Nierenbeckens aber mehr oben. Auf die Weise kommt es immer zu einer Kreuzung beider Harnleiter. Auf dies Verhalten haben WEIGERT und ROBERT MEYER aufmerksam gemacht. (Sehr deutlich in Abb. 6 zu sehen.) Daß diese Kreuzung klinisch von Bedeutung werden kann, ist verständlich. Entwicklungsgeschichte und Einzelheiten der Anatomie finden sich ausführlich bei GG. B. GRUBER.

Klinik des Doppelureters und des Gabelureters. Mit der Klinik der Harnleiterverdoppelungen haben sich GOTTLEB, HELLSTRÖM, SCHMUTTE, SCHÖNER u. a. beschäftigt. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich bei FRANGENHEIM. Man kann aus diesen Arbeiten entnehmen, daß die Erkrankungsmöglichkeiten der Doppel- und Gabelureteren sehr zahlreich sind. Andererseits findet man oft genug Angaben, daß Harnleiterverdoppelungen als „Nebenbefund“ abgetan werden. Daraus ist zu entnehmen, daß Harnleiterverdoppelung noch nicht Krankheit bedeutet. Um das festzustellen, muß man das klinische Material durchzählen. Einen gewissen Anhaltspunkt geben die Zusammenstellungen über Cystoskopien, da man bei Cystoskopierte annehmen darf, daß sie Beschwerden von seiten der Harnorgane haben. So fand GEISINGER (zit. nach GRUBER) unter 580 Cystoskopierte 7mal Träger von Harnleiterverdoppelungen. Ich selbst rechne schon seit Jahren derart, daß sich unter 100 Cystoskopierte 1—2 Träger von Harnleiterverdoppelungen finden. DOBROTROWSKI (zit. nach SMIRNOW) fand bei 560 Operationen 4 Langnieren mit doppeltem Nierenbecken und Ureterabgängen und FEDOROFF (zit. nach SMIRNOW) fand bei 3% seiner operierten Nierenkranken Harnleiterverdoppelungen. Alle diese Angaben besagen zwar, daß unter den Nierenuntersuchten einige Prozent Fälle mit Harnleiterverdoppelung sind. Es ist aber nicht ohne weiteres ersichtlich, wie oft die Harnleiterverdoppelungen Ursache des Eingriffs waren. Eindeutige Zahlen gibt SCHMUTTE. Er hat unter 2000 Kranken der urologischen Abteilung des Hedwigskrankenhauses Berlin 128 Mißbildungen gefunden (5,14%). Unter

diesen 128 Fällen war die Harnleiterverdoppelung 31mal vertreten, d. h. 1,55% der Gesamtfälle oder 24,3% der Mißbildungsfälle hatten Harnleiterverdoppelungen. (Als Vergleich: Die Dystopien waren mit 19,5%, die Cystennieren mit 3,0% vertreten.) Diese Zahlen kommen aus einer Spezialabteilung und sind nicht auf eine innere Klinik zu übertragen. Ich fand in unserer Klinik im Jahre 1935 unter 3500 Kranken 2mal einen Doppelureter. In früheren Jahren schwankten die Zahlen zwischen 0,5—1⁰/₁₀₀. SCHMUTTE und HECKENBACH geben an, daß unter den 31 Fällen von Harnleiterverdoppelung 20mal operativ eingegriffen werden mußte, d. h. in ²/₃ seiner Fälle bedeutete Harnleiterverdoppelung ernste Krankheit. Aber auch die konservativ Behandelten hatten Beschwerden. Ich selber habe in den letzten Jahren keinen Fall von Harnleiterverdoppelung gesehen, bei dem die Verdoppelung nicht klinische Bedeutung hatte. Darauf wird noch einzugehen sein. Jedenfalls geht aus diesen Zahlen hervor, daß die Harnleiterverdoppelung nicht ohne weiteres als „Nebenfund“ abgetan werden darf. Genauere Zahlen, wie groß die Krankheitsbereitschaft bei Harnleiterverdoppelungen ist, sind nicht zu geben. Die Angaben im Schrifttum schwanken zwischen 30 und 80% (SCHÖNER).

Die klinische Bedeutung der Harnleiterverdoppelungen ist eine dreifache.

1. Verdoppelungen können die Ursache sekundärer Erkrankungen sein (Stauungen, Infektionen).

2. Verdoppelungen als solche können Beschwerden machen.

3. Verdoppelungen sind häufig mit anderen Mißbildungen vergesellschaftet; bei Verdoppelungen muß man deshalb nach anderen Mißbildungen suchen.

Zu 1. Durch Verengerungen an der Gabelstelle oder an der Einmündungsstelle oder durch Druck oder durch Verwachsung an der Kreuzungsstelle und folgende Stauung des einen oder beider Harnleiter kann es zu Erweiterungen des Harnleiters, Sacknierenbecken, sekundären Entzündungen usw. kommen. Manchmal ist auch von vornherein der Tonus des einen oder beider Harnleiter geringer, so daß daher die Stauungen kommen. Auch Steinbildung in einem der Harnleiter wird nicht selten gesehen. Es kann bei einem oder beiden Ästen ein Riesenharnleiter mit seinen Folgen vorliegen (s. Abb. 9). Jedenfalls ist das Krankheitsbild der sekundären Erscheinungen der Harnleiterverdoppelungen sehr vielseitig. Näheres darüber findet sich im erwähnten Schrifttum. Der Internist muß die möglichen Folgen der Harnleiterverdoppelung deswegen kennen, weil die Träger auch unter seinen Kranken erscheinen. Die Träger haben oft unbestimmte Bauchbeschwerden, die immer wieder falsch gedeutet werden. Deswegen hören wir, wie auch bei anderen Nierenmißbildungen, oft genug, daß bei den Betreffenden der Blinddarm ohne Erfolg entfernt wurde. (SCHÖNER gibt eine Zusammenstellung von 12 Fällen von Harnleiterverdoppelung. Darunter finden sich 2 Fälle, bei denen der Blinddarm früher bereits entfernt wurde. Beim dritten Fall wurde der Wurmfortsatz entfernt, aber in Ordnung gefunden. Beim vierten Fall war bereits der Vorschlag zur Blinddarmoperation gemacht. SCHÖNER erörtert die Blinddarmoperationen aber nicht weiter, hat also augenscheinlich nicht daran gedacht, daß Zusammenhänge bestehen könnten.)

Zu 2. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß bei Trägern von doppelten Harnleitern Beschwerden auftreten können, die meistens kolikartigen Charakter haben. Die Schmerzen lassen sich in der Vorgeschichte oft lange zurückverfolgen, sie werden meistens in der Lendengegend oder in der Gegend des ISRAELschen

Punktes lokalisiert und strahlen manchmal nach unten aus. Nicht selten werden während der Koliken Spuren Eiweiß und rote Blutkörperchen im Urin gefunden. Die Blauausscheidung kann in einem der Ureter verlangsamt sein und auf diese Weise den insuffizienten anzeigen. Krankengeschichten bei GOTTLIEB, SCHÖNER, SEELIGER. Selbstverständlich darf man bei Fehlen von Entzündungserscheinungen nur dann die Harnleiterverdoppelung als Ursache der Krämpfe ansehen, wenn jede andere Möglichkeit ausgeschlossen ist.

(Das hat z. B. SCHÖNER in fast zu gründlicher Weise getan. So gibt er einen Fall an, bei dem links ein Doppelureter gefunden wurde. Die Frau hatte plötzlich Schmerzen im Leib, Schüttelfrost und Fieber. Es wurde der Blinddarm entfernt, aber durchaus gesund befunden. Er zweifelt bei dieser Sachlage, ob man den Doppelureter nicht doch nur als Nebenbefund auffassen solle. Noch weiter geht KINDLING, der die Harmlosigkeit des Doppelureters an 25 Fällen beweisen möchte. 24 (!) Fälle zeigten aber Krankheitserscheinungen auf der Seite der Doppelungen.)

Daß eine erhöhte Krampfbereitschaft von Doppelureteren vorliegen kann, möchte ich nach den Angaben des Schrifttums als ziemlich sicher annehmen. Sicher können bei gewissen Fällen die ersten Anfänge der Krankheit umgekehrt durch Atonien hervorgerufen werden. Ich denke dabei besonders an den echten Riesenharnleiter, der ja auch als Doppelureter auftreten kann (s. nächstes Kapitel). Mit Recht erörtert SCHÖNER die Frage, ob die gestörte Dynamik verdoppelter Harnleiter nicht überhaupt das Primäre ist. Für diejenigen Fälle, wo nicht gerade ausgesprochene anatomische Veränderungen die Ursache von Komplikationen sind (Stenosen) dürfte das wohl zutreffen. Jedenfalls darf man die Gruppen 1 und 3 nicht allzu scharf trennen.

Zu 3. Daß oft verschiedene Nierenmißbildungen zusammentreffen, ist schon erwähnt. (Schrifttum bei GG. B. GRUBER.) Daß auch bei Harnleiterverdoppelungen oft andere Nierenmißbildungen gefunden werden, zeigt das Schrifttum. SCHMUTTE findet bei 31 Fällen von Doppelureter 7mal eine andere Mißbildung dabei. Aus GOTTLIEBS Material entnehme ich, daß 2 Uretercysten und 14 Fälle von Harnleiterverdoppelung waren. Auch bei KINDLING finden sich Divertikel an Blase und Ureter. (Auch meine Abb. 6, 7, 8 und 9 sprechen eine beredte Sprache. Es findet sich nicht ein Fall ohne andere Mißbildungen, zweimal fand ich einen Status dysraphicus dabei, auf dessen Bedeutung oben hingewiesen wurde.)

Ich habe diese Fälle als Beispiele gebracht. Statistische Schlüsse darf man aus meinem Material deswegen nicht ziehen, weil naturgemäß in einer inneren Klinik sich alle die Fälle sammeln, die schon vielfach vorbehandelt oder operiert, aber ungeheilt noch Heilung suchen. Damit, daß ich in den letzten vier Jahren nicht einmal eine Harnleiterverdoppelung ohne schwere Komplikationen sah, will ich nicht behaupten, daß Komplikationen die Regel sind. Ich will damit nur zeigen, daß in inneren Kliniken die urologische Diagnostik nicht vernachlässigt werden darf, weil gerade dort die Fälle mit jahrelang ungeklärten Beschwerden sich häufen.

Es ergibt sich jedenfalls aus dem Gesagten, daß man beim Vorliegen einer Harnleiterverdoppelung sehr genau nach anderen Mißbildungen fahnden muß, um keine Irrwege in der Heilbehandlung zu gehen.

Die *Diagnose* des Doppelureters ist leicht, wenn man überhaupt cystoskopiert, und wenn die Mündungen in der Blase liegen. Sie wird natürlich sehr schwierig, wenn ein Harnleiter irgendwo anders mündet. Diese Fälle gehören ja aber nicht in das Gebiet der inneren Medizin. Die *Diagnose* des Gabelureters ist schwieriger,

weil er bei Kontrastfüllung von unten her meistens nicht gefunden wird. Der Grund ist der, daß der Harnleiterkatheter in *einen* Harnleiter hineinführt. Bei der meist vorhandenen Unabhängigkeit der Harnleiter und Becken voneinander wird der zweite Ast dann nicht gefüllt. Ein besserer Weg ist die Pyeloskopie. Füllt man (natürlich bei tadelloser Dunkelanpassung der Augen) erst das Nierenbecken und geht dann langsam unter weiterem Spritzendruck zurück, dann entgehen einem Harnleiteranomalien viel seltener, weil bei dieser Darstellungsweise auch ein zweiter Ast sich bemerkbar macht. Bei sehr blasennaher Gabelung und Verengung der Einmündung des zweiten Astes läßt natürlich auch diese Darstellungsweise im Stich. Deshalb ist gerade bei der Diagnose des Doppelureters die Darstellung der abführenden Harnwege von der Blutbahn aus der sichere Weg. (Ich habe deshalb bei allen klinischen Zusammenstellungen mit Überwiegen des Doppelureters den Verdacht, daß Gabelureter übersehen wurden.) Man müßte demnach, da die Cystoskopie auch nicht zu entbehren ist, beides machen. Das ist teuer und lästig. Man kann sich nur so helfen, daß man bei Klagen von seiten der Harnorgane oder überhaupt irgendwelchen Verdacht in dem Fall außer der Füllung von unten noch eine Darstellung von der Blutbahn aus macht, wenn die Füllung von unten keine Aufklärung gebracht hat. Wann man den Verdacht auf Harnleiterverdoppelung haben soll, wurde schon gesagt. Zusammengefaßt könnte man sagen: „Verdacht auf Harnleiterverdoppelung liegt vor bei nachgewiesener anderer Mißbildung von seiten der Harnorgane, bei unerklärlichen Koliken und Schmerzen in der Lendengegend und in der Gegend des ISRAELSchen Punktes und ferner dann, wenn trotz bereits vorgenommener Bauchoperationen (Wurmfortsatz!) immer noch Beschwerden vorhanden sind.“ Dieser Satz gilt natürlich nicht für den sattsam bekannten operationsfreudigen Hysteriker. Ich habe aber auch Fälle erlebt, wo nach vielfachen Operationen die Diagnose Hysterie gestellt wurde. Die krankmachende Mißbildung an den Harnorganen wurde aber übersehen (s. Abb. 8).

Die Heilbehandlung der Harnleiterverdoppelungen kann man kurz fassen. Bei abwegiger Mündung und Stenosen mit all ihren Folgen bleibt nur die Operation. Der Chirurg hat die Entscheidung, ob er konservativ operieren will oder nicht. Bei erweiterter Sackniere wird er die kranke Niere entfernen, oft wird er aber mit einer konservativen Operation auskommen. Welchen Weg er zu gehen hat, ist vor der Operation wohl oft nicht zu sagen, da man trotz bester Untersuchung die anatomischen Verhältnisse nicht übersehen kann.

Ob operiert werden soll oder nicht, bedarf natürlich sorgfältigster Überlegung. Da so häufig andere Mißbildungen auch vorhanden sind, muß zum mindesten die Diagnose wirklich klar sein. Die Beispiele am Schluß des Abschnittes zeigen ja, daß Operationen ohne strenge Indikationsstellung bei Harnleiterverdoppelung nicht zum Ziele führen.

2. Der angeborene Riesenharnleiter. Der angeborene Riesenharnleiter ist sicher nicht häufig, aber er ist für den Internisten nicht nur klinisch und entwicklungsgeschichtlich von Interesse, sondern auch deshalb, weil sich von dieser Mißbildung augenscheinliche Beziehungen zu außerhalb der Harnwege gelegenen ergeben. Es soll hier nicht die Rede sein von jenen seltenen Befunden, daß bei Neugeborenen gewaltige Blasen und Harnleiter gefunden wurden (darüber s. Gg. B. GRUBER), weil wir ja mehr oder weniger ausgewachsene Menschen zu sehen bekommen.

Harnleitererweiterungen sind sehr häufig. Sie entstehen meistens infolge eines Abflußhindernisses, also aus rein mechanischer Ursache. Vielfach ist das Hindernis leicht zu finden (Stein, narbige Struktur). Dann gibt es auch Verengerungen, die angeboren sind. In den meisten Fällen liegt die Verengerung am unteren Ende des Harnleiters. (Eine größere Zusammenstellung findet sich in den Handbüchern und bei SCHMUTTE.) Auch nicht zurückentwickelte (embryonale) Harnleiterklappen sind als Ursache einer mechanischen Erweiterung beschrieben (Schrifttum bei GOTTLIEB). Zweifellos können auch ungewöhnliche Gefäßüberkreuzungen der Harnleiter zu Erweiterungen führen. (Schrifttum bei HELLSTRÖM.)

Diesen mechanischen Erweiterungen stehen die angeborenen Riesenharnleiter gegenüber. Ehe man eine solche annimmt, muß man sich natürlich vergewissern, ob nicht eine Stenose vorliegt. Manchmal ist es nicht leicht. Wir kennen aber genug Fälle, wo die Stenose sicher ausgeschlossen ist. Als eindeutig möchte ich vor allem die Fälle bezeichnen, wo der Harnleiter weit, das Nierenbecken aber nicht besonders erweitert ist. Hier kann also Stauung nicht die Ursache sein. Auch jene Fälle gehören dazu, bei denen der Harnleiter nicht nur erheblich weit, sondern auch ungewöhnlich stark geschlängelt ist.

Klinisch ist das Bild etwa folgendermaßen. Die Kranken kommen mit allen möglichen Beschwerden, Schmerzen, auch Hämaturien. Bei der Pyelographie ist der Harnleiter ungeheuer weit, oft stark geschlängelt. Ich sah kürzlich zwei Riesenharnleiter, die beide die Dicke einer Bockwurst hatten, auf einer Seite als Doppelureter (s. Abb. 9). SCHMUTTE sah sogar auf jeder Seite zwei derartige Riesenureteren. Pyelogramme finden sich (außer meinem Beispiel) bei SCHMUTTE und KALO. Bilder von Präparaten bei Gg. B. GRUBER. Über die Entstehung hat man sich viele Gedanken gemacht. Mir scheint die Auffassung KERMAUNERs besonders glücklich, der von „Exzeßwachstum“ spricht. Er sieht sie als Folgen mesenchymaler Wachstumsregelmäßigkeiten an. Das von mir gebrachte Beispiel paßt insofern ausgezeichnet dazu, weil die Körperseite, auf der die Riesenharnleiter gefunden wurden, überhaupt wesentlich größer war, als die andere Seite (Status dysraphicus). Wir hätten damit speziell für die Mißbildung Riesenharnleiter eine Beziehung zu allgemeiner Wachstumsungleichheit, auf die Gg. GRUBER hingewiesen hat (s. auch Abschnitt über Cystenniere). Ob diese Beobachtung häufiger gemacht werden kann, weiß ich nicht. Leider sind die Fälle im Schrifttum nicht in Beziehung auf die Gesamtpersönlichkeit ausgedeutet. Immerhin finde ich bei dem Fall von SCHMUTTE mit doppelseitigem Megaloureter eine Spina bifida occulta erwähnt, eine auch ins Gebiet der Myelodysplasie fallende Entwicklungshemmung. Auch MERTZ und SMITH machen auf die Beziehungen zwischen Spina bifida occulta und Erweiterungen der oberen Harnwege aufmerksam. Meine Beobachtung steht also nicht einzeln da.

Diese Beziehungen zum ganzen Körper machen den Riesenharnleiter dem Internisten besonders interessant. Ich will natürlich nichts Abschließendes sagen. Dies Kapitel ist aber jedenfalls eine Mahnung, bei Nierenmißbildungen das Ganze zu betrachten entsprechend der Forderung, die Gg. B. GRUBER kürzlich aussprach. (Mißbildungen der Harnorgane und Erbgang.)

(6) 1935. *Eigene Beobachtung.* Karl Sch., 44 Jahre alt, im Erbgang nichts Besonderes. Im Kriege erkrankte er an Blasenkatarrh. 1927 Entfernung einer Uretercyste rechts, $\frac{3}{4}$ Jahr später Schmerzen beim Wasserlassen und Eiter im Urin. Damaliger cystoskopischer Befund:

an Stelle der rechten Uretermündung ein pfenniggroßes Loch mit unregelmäßigem Rand. Kleiner fast kreisrunder Nierenschatten. Pyelographie: Hydronephrosensack mit weitem Ureter bis zur Blase reichend. Links sehr großes langausgezogenes Nierenbecken mit zwei feingliedrigen Kelchen. Die rechte Niere wurde entfernt.

Im Juni 1935 kam Sch. wegen Brenns beim Wasserlassen in unsere Behandlung. Ein Facharzt hat ihm gesagt, daß in der Blase Resturin zurückbliebe. Es fand sich eine Prostatahypertrophie mit Balkenblase und Cystitis. Es zeigte sich jetzt, daß sich links zwei Harnleiteröffnungen befanden. Nach Füllung mit Kontrastmittel, fand sich obiges Bild. Die Niere ist außerordentlich groß (Nierenschatten 18 cm lang und enthält vollständig ausgebildete Becken. Ein Einschnitt im Nierenschatten ist nicht zu erkennen, so daß es sich um ein großes Organ handeln dürfte. Aus beiden Nierenbecken entleerte sich klarer Urin, der kaum vermehrt Leuko enthielt. In beiden Urinen Bakterium Coli. Blutsenkung normal, Rest-N 26, Xanthoprotein 27, Verdünnung bis 1001 Konzentration bei 1026. Keine Wasserzurückhaltung. Blutdruck bis zu 165. Kein Restharn.

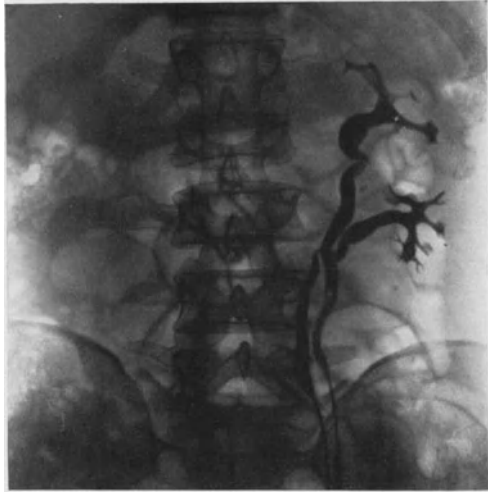


Abb. 6. Zustand nach Uretercysten und Nierenentfernung rechts, große Niere mit zwei Nierenbecken links (Doppelureter). Blasenkatarrh und Nierenbeckenkatarrh, geringfügige Vorsteherdrüsenvergrößerung.

(7) 1932. *Eigene Beobachtung.* Eugen H., 45 Jahre alt. H. hat sich seit 1914 wegen einer Schizophrenie in einer Irrenanstalt befunden. Sein Vater ist in einer Heil- und Pflegeanstalt gestorben. Ein Vetter war bei einem Psychiater in Behandlung. Außer einer erheblichen Wirbelsäulekrümmung und einem angeborenen Augenzittern und einem nicht Parallelgehen der Augen- und Mundachse hatte er keine besonderen körperlichen Merkmale.

Schon 1906 hatte er die ersten Beschwerden in der Blasengegend und Brennen beim Wasserlassen. Diese Schmerzen sollen nie verschwunden sein. 1932 wurde zum erstenmal Blut im Harn bemerkt. Befund: Leichte Vorsteherdrüsenvergrößerung, kein Restharn. Blutsenkung 3 mm. Rest-N 17 mg-%. Verdünnung und Eindickung des Harns normal. Massenhaft Eiweiß und rote Blutkörperchen. Cystoskopie. Fassungsvermögen 400 ccm. Deutliche Entzündungserscheinung rechts. Die rechte Harnleiteröffnung ist vorgetrieben der Ureterschlitze verlängert. Einführung des Katheters aber möglich. Harn enthält rote und weiße Blutkörperchen. Links zwei Harnleiteröffnungen mit normalem Urin. Bei der Füllung (s. Abbildung) sieht man rechts eine Sackniere, links eine große Niere mit zwei selbständigen Becken und Harnleitern. H. starb ein Jahr nach der Behandlung in einer Irrenanstalt an dauernden Harnblutungen.

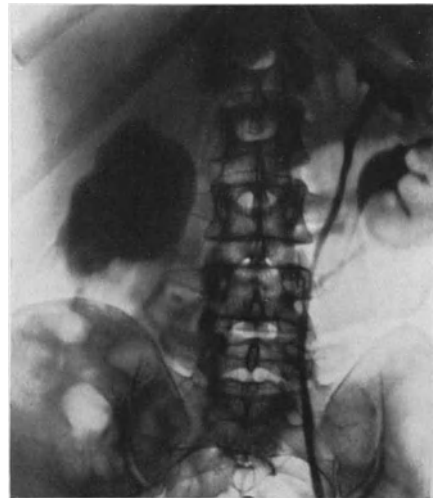


Abb. 7. Uretercyste. Aufsteigende Harninfektion und Sackniere rechts. Doppelter Harnleiter links. Ungleiche Entwicklung der Körperhälften. Schizophrenie.

(8) 1933. *Eigene Beobachtung.* Käthe D., 44 Jahre alt. Eine Schwester häufig an Nierenbeckenentzündung erkrankt. 1905 Anheftung der rechten Niere. 1909 die gleiche Operation.

1910 Excision einer Urinfistel. 1911 Nierentfernung rechts. 1912 wurde in einer Chirurgischen Klinik die Diagnose „Hysterie“ gestellt, im selben Jahr Eröffnung einer Infiltration in einer Narbe, und Blinddarmoperation. Seit 1930 angeblich Gallenkoliken. 1933 Aufnahme in die Medizinische Klinik, dabei wurde die linke Niere in Unterbauch deutlich getastet. Wegen der zahlreichen Voroperationen wurde eine intravenöse Pyelographie gemacht. Es wurde die linke Niere sehr groß gefunden, mit zwei selbständigen Nierenbecken. Die Harnleiter liefen noch oberhalb des Beckenkamms zusammen. Oberhalb des Nabels war eine verschiebbliche Geschwulst zu fühlen. Magenuntersuchung ergab Senkung bis ins kleine Becken. Verlegung in die Chirurgische Klinik Gießen, dort ergab die Operation, daß die im Oberbauch fühlbare Geschwulst einer sehr beweglichen und leicht verdickten Bauchspeicheldrüse entsprach. In der Gallenblasengegend fanden sich erhebliche Verwachsungen. Deswegen wurde die Gallenblase entfernt.



Abb 8. Allgemeiner Eingeweidetiefstand. Zustand nach Nierentfernung rechts. Beweglich große Niere links mit doppeltem Nierenbecken und doppeltem Harnleiter (Gabelureter).

(9) 1935. *Eigene Beobachtung.* Emilie P. 22 Jahre alt, im Erbgang nichts Besondere. Vor einigen Jahren *Blinddarmoperation*, wegen Schmerzen im Unterbauch. 1933 9 Monate lang Nierenbeckenentzündung. Ab März 1935 erhebliche Schmerzen in der Nierengegend. Daraufhin 5wöchentliche Krankenhausbehandlung, im Juli Einweisung in die Medizinische Klinik Gießen, mit der Diagnose: Chronische Nierenentzündung. Befund: Sehr kräftiger Knochenbau mit durchaus männlichem

Typ, männliche Körperbehaarung. Status dysraphicus, d. h. starkes Überwiegen der linken Kopfhälfte, die Augenachse verläuft nach links ansteigend. Gynäkologisch: Klagen über langdauernde heftige Blutungen, kein krankhafter Befund. Cystoskopie: Blasenkapazität 500 ccm. Blase reizlos. Links hinten wölbt sich in die Blase ein etwa walnußgroßer Tumor vor, auf dessen Kuppe das linke Ureteroorificium sichtbar wird. Daneben findet sich eine zweite Öffnung, die auch wie eine Harnleiteröffnung aussieht. Rechtes Orificium o. B. Kathetereinführung gelingt beiderseits glatt. Links Blauausscheidung, aber keine Konzentration. Rechts normale Konzentration. Pyelographie (siehe Bild). Das linke Nierenbecken stark erweitert und sehr plump. Harnleiter ungewöhnlich breit und plump, Niere sehr klein. Der Urin aus dem linken Ureter enthält massenhaft Eiter. 14. 8. Operation in der Chirurgischen Klinik Gießen. Niere sehr klein mit höckeriger Oberfläche. Stark erweitert. Nierenbecken mit zwei Harnleitern. Auch die Harnleiter sind stark erweitert.



Abb. 9. Infizierte Hydronephrose bei angeborener Kleinheit der Niere mit Riesenharnleiterverdopplung und Erweiterung. Status dysraphicus.

Das Präparat zeigt zwei Nierenbecken, von denen das obere stark erweitert ist. Der untere Harnleiter wird vom oberen gekreuzt und durch diesen vollständig abgeschnürt. Beide Harnleiteröffnungen in die Blase sind aber nicht nur durchgängig, sondern weit, so daß Stauung durch Stenose nicht die

Ursache der Mißbildung sein kann. Der obere Harnleiter hat von oben bis unten die Weite eines Männerdaumens.

3. Zusammenfassung. Der Doppelharnleiter (Ureter duplex) und Gabelharnleiter (Ureter fissus) ist eine der häufigsten Mißbildungen im Bereich der Harnorgane (25% aller Nieren- und Harnleitermißbildungen). Etwa 2% aller Menschen haben eine Harnleiterverdoppelung. Er ist nicht nur als Nebebefund zu werten, da er oft krankmachend wirkt, einmal durch gestörte Dynamik (Krämpfe), dann durch sekundäre Erscheinungen (Stenosen, Hydronephrosen, Infektionen, Steinbildung usw.). Doppelureter und Gabelureter sind oft mit anderen Mißbildungen vergesellschaftet.

V. Andere Mißbildungen der Niere und Harnleiter.

Außer den erwähnten Mißbildungen gibt es noch eine Unzahl von Formen, die wir übergehen. Für die meisten ist der Grund, daß sie so selten sind, daß sie keine praktische Bedeutung haben. Wenn man sich durch die verwirrende Fülle durchgearbeitet hat, wie etwa G. B. GRUBER sie in seinen verschiedenen Sammelwerken über Nierenmißbildungen gegeben hat, dann fühlt man sich zuerst versucht, eine klinische Schilderung von vornherein für aussichtslos zu halten. Sondert man aber alles das ab, was man an erheblichen Mißbildungen an toten Neugeborenen sah, und ferner diejenigen Fälle, die nur vereinzelt gesehen wurden, dann schrumpft das Gebiet schon erheblich ein. Wenn man dann noch nur das berücksichtigt, was klinische Bedeutung hat, d. h. die Mißbildungen nur von dem Standpunkt aus betrachtet, ob sie „Krankheit“ bedeuten, dann wird das Gebiet für den Internisten sehr wohl übersehbar. Die geschilderten Mißbildungen sind diejenigen, die nach meiner Erfahrung die größte praktische Bedeutung haben. Rein zahlenmäßig betrachtet, hätte auch die Hufeisenniere hierher gehört. Sie ist ja die häufigste Mißbildung der Niere überhaupt. (Nach ADRIAN und v. LICHTENBERG in einer Häufigkeit 1 : 598.) Sie erkrankt auch sicher etwas häufiger als andere Nieren. WILDBOLZ gibt an, daß man 320 Hufeisennieren bei denen genauere Angaben vorliegen, 16,25% erkrankt gewesen seien. Demnach ist die klinische Bedeutung immerhin kleiner, als bei den oben geschilderten Mißbildungen. Die geringere klinische Bedeutung geht auch daraus hervor, daß sie viel seltener Anlaß zur Operation gibt, als etwa die Dystopie. SUTER fand z. B. bei 500 Operationen aus urologischer Indikation nur zwei Hufeisennieren. Der Hauptgrund, weswegen ich die Hufeisenniere nicht ausführlich bespreche ist der, daß sie bisher höchst selten vor der Operation erkannt wurde, infolgedessen gibt es auch verhältnismäßig wenig Pyelogramme, so daß Abschließendes hierüber noch nicht zu sagen ist. Ein Beispiel eines Pyelogramms zeigt Abb. 10. Man sieht hier beide Nierenbecken eigentümlich verdreht. Die Ursache ist die, daß bei der Hufeisenniere die Nierenbecken durchweg nach vorne gelegen sind. Dadurch kommen die eigenartigen Bilder zustande. Diese eigentümliche Kantung beider Nierenbecken scheint mir nach dem bisherigen Schrifttum das wesentliche Zeichen zu sein, denn auch bei anderen Pyelogrammen z. B. bei CASPER sieht man Ähnliches. Bei dem von mir erwähnten Fall von Hufeisenniere haben wir die Diagnose nur deshalb stellen können, weil die Patientin 6 Lendenwirbel hatte und unbestimmte Beschwerden im Bauch. Entwicklungsstörungen an irgendwelchen Körperteilen und unbestimmte Schmerzen im Bauch sind für uns aber immer Veranlassung, an eine Nierenmißbildung zu denken.

Gerade bei der Hufeisenniere ist das gleichzeitige Vorkommen anderer Mißbildungen nicht so häufig beschrieben. Ich glaube aber, daß auch für die Hufeisenniere dasselbe gilt, was für die anderen Nierenmißbildungen, daß nämlich eine Nierenmißbildung selten alleine auftritt (so sahen wir in diesem Jahr noch einen zweiten Fall von Hufeisenniere. Die Patientin war blöd, hatte nur ein Gehirngewicht von 960g, doppelseitige Ovarialcysten und eine totale Pankreasatrophie. Also auch hier war die Hufeisenniere nicht die einzige Mißbildung).

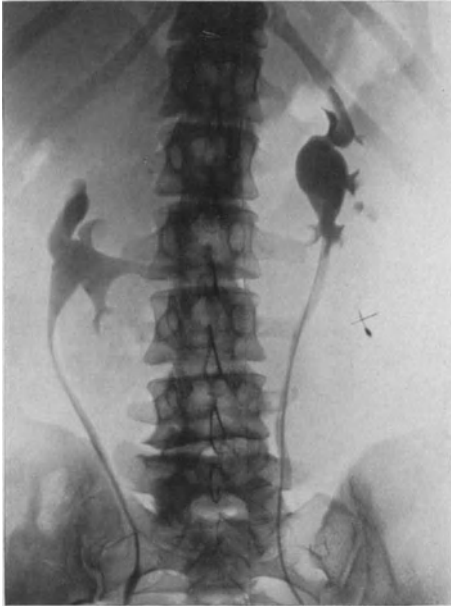


Abb. 10. Hufeisenniere.

(10) 1936. *Eigene Beobachtung.* K., Johanna, 32 Jahre alt, im Erbgang nichts Besonderes. Klagt seit November 1934 über Schmerzen im ganzen Leib besonders unterhalb des Rippenbogens. Sie zogen zeitweise in den Rücken und in die Lendengegend. Daß eine Erkrankung des Magen- und Darmkanals oder der Gallenwege vorlag, fand sich kein Anhaltspunkt. Da die Patientin 6 Lendenwirbel hatte und wir bei jedem Entwicklungsfehler und der Herkunft nach unbekanntem Beschwerden im Bauchraum stets an Nierenmißbildung denken, wurde eine Cystoskopie, Pyelographie und I. V. Pyelographie vorgenommen. Es zeigte sich folgendes Bild: das linke Nierenbecken ist nach vorne gekantet, auch das rechte Nierenbecken ist nach vorne gelegen. Im Pyelogramm entsteht rechts so der Eindruck, als wenn der Harnleiter nicht wie üblich von innen sondern von außen her an die Niere heranführt. Bei der I. V.-Füllung konnte man die rechte Niere nach oben gut begrenzt sehen, nach unten verschwand sie im Wirbelschatten. Die linke war wegen Luft im Darm nur im unteren Teil abgrenzbar. Man sah auch

hier den Nierenschatten in dem Wirbelsäulenschatten verschwinden. Palpatorisch konnte die Hufeisenniere nicht festgestellt werden. Es fand sich auch keine palpatorische Eiweißausscheidung.

Aus dem bisherigen Schrifttum ist zu entnehmen, daß die Hufeisenniere klinisch durch ihre Tastbarkeit und durch die sog. palpatorische Albuminurie erkannt werden kann. Alle Forscher sind sich aber darüber einig, daß eine *sichere* Diagnose nur durch das Pyelogramm zu stellen sei. Pyelogramme werden aber selten gemacht, also wird die Hufeisenniere auch in Zukunft übersehen werden, wenn wir unsere gewohnte Betrachtungsweise nicht ändern. Durch die eigentümliche Lagerung des Nierenbeckens besteht bei der Hufeisenniere sehr wohl die Möglichkeit vorübergehender Harnstauung, also wird man Beschwerden erwarten können ähnlich wie bei der Dystopie (s. Abb. 10). Die erwähnte höhere Krankheitsbereitschaft der Hufeisenniere an Steinerkrankung usw. ist ebenfalls wie bei der Dystopie zwanglos aus der Möglichkeit von Harnstauungen zu erklären. Wenn ein Patient an unbestimmten Bauchbeschwerden erkrankt und Gallenblase, Blinddarm, Genitale usw. frei sind, dann muß man auch an die Hufeisenniere denken. Wenn dann noch irgendeine, wenn auch geringfügige Mißbildung eines anderen Organes vorliegt, dann

muß die Hufeisenniere (ebenso wie die anderen erwähnten Nierennibildungen) unter allen Umständen mit in Erwhung gezogen werden.

Eine weitere Nibildung sei hier noch kurz gestreift. Es ist die cystenartige Erweiterung des unteren Ureterendes. Man findet sie in jedem Lehrbuch der Urologie besprochen. Die Häufigkeit des Vorkommens bespricht ADRIAN und v. LICHTENBERG, die Entwicklungsgeschichte GG. B. GRUBER. Sie kann das Interesse des Internisten einmal deswegen beanspruchen, weil sie nicht selten ist, dann aber auch, weil sie nach meiner Erfahrung vielleicht am meisten zu Irrwegen der Behandlung Anlaß gibt. Ich sah manchen „Blasenkatarrh“ der jahrelang vergeblich behandelt wurde. Eine cystische Erweiterung des unteren Ureterendes war der Anlaß zu dauernden Neuinfektionen auf dem oberen Harnwege. Wichtiger scheint mir aber zu sein, daß diese cystische Erweiterung ebenfalls häufig nicht als einzige Nibildung auftritt. So habe ich es oft genug erlebt, daß man eine derartige Cyste operierte, eine andere Nibildung übersah. (Die Häufigkeit der Uretercyste geht aus unseren Beispielen hervor. Von 4 Fällen mit Harnleiterverdoppelung hatten 2 außerdem Uretercysten.)

Ich glaube aus meinen Beobachtungen den Schluß ziehen zu dürfen, daß die Uretercyste nicht nur im urologischen Lehr- und Handbuch zu erwhen ist, sondern daß auch der Internist sie erkennen muß, einmal als Ursache hartnäckiger Harnstauungen mit allen ihren Folgen, dann aber auch gewissermaßen als Indikator für andere Nibildungen.

VI. Schlußbetrachtung.

Die vorliegende Arbeit soll keine Monographie sein. Es ist ein Versuch, die Nierennibildungen so zu beschreiben, wie sie sich dem Internisten darbieten. Das Schrifttum über das Gebiet ist fast unübersehbar. Es besteht zum Teil aus Zusammenstellungen aus pathologisch-anatomischen Instituten, zum Teil aus kasuistischen Beiträgen, zum Teil aus Operationsberichten und Zusammenstellungen aus chirurgischen bzw. urologischen Abteilungen. Die Beobachtungen bei Sektionen haben für den Internisten nur bedingte Wichtigkeit. Für ihn kommt es darauf an, wann und unter welchen Umständen Nierennibildung Krankheit bedeutet. Ihn interessiert ferner die *praktische* Bedeutung der Nibildung, d. h. wie oft er erwarten kann, diese oder jene Nibildung anzutreffen. Auch die mehr oder weniger glänzenden Leistungen der Chirurgie interessieren ihn nur insoweit, als er die Indikationen zum chirurgischen Eingreifen kennen muß. Er muß aber auch wissen, wann man nicht eingreifen darf. Gerade auf dem Gebiet der Nierennibildungen ist die Gefahr besonders groß, durch falsche Diagnose zu einer nicht berechtigten Operation zu kommen. Die Diagnose der Nierennibildungen durfte natürlich nur soweit besprochen werden, als sie mit den Mitteln gestellt wird, die dem Internisten zur Verfügung steht. Gerade dies Kapitel ist aber erst in den letzten Jahren durch die Röntgenologie dem Internisten zugänglich geworden.

Die Organbetrachtung ist in der Urologie heute noch vorherrschend. Daß sie uns nicht allein mehr weiter führen kann, zeigen die Nierennibildungen ganz besonders. Hier und da hat man zwar den Erbgang beforscht (s. Kapitel Traubenniere). Noch fehlen aber die Brücken zwischen Nierennibildungen und Konstitution. Daß diese Brücken da sind, wissen wir. Noch ist unser Blick aber nicht geschrft genug, gerade im Übergangsbereich zwischen gesund und krank zu

sehen. Die Beziehungen zwischen Status dysraphicus und Nierenmißbildung ist der erste Anfang einer Betrachtung der Nierenmißbildung im Rahmen des gesamten Menschen.

Es liegt in dem augenblicklichen Stand unseres Wissens begründet, daß ich nicht viel Abschließendes sagen konnte. Manchesmal mußte ich mich mit Andeutungen begnügen und konnte statt Rückschau nur Ausblicke geben. Trotzdem glaube ich aber, daß wir nach unseren bisherigen Erfahrungen bestimmte Leitsätze aufstellen können, die Rückschau und Ausblick zugleich sind.

Es ergeben sich etwa folgende Leitsätze:

1. Man muß zwischen *Traubenniere* als Mißbildung und Traubenniere als Krankheit unterscheiden. Sie ist eine erbliche Mißbildung. Erblast bedeutet aber noch nicht Erbkrankheit.

Zwischen der Traubenniere des Neugeborenen und des Erwachsenen besteht kein grundsätzlicher Unterschied. Das Krankheitsbild ist so scharf umrissen, daß es mit anderen cystischen Erkrankungen der Niere nicht verwechselt oder unter dem gleichen Titel genannt werden darf.

2. Die Nierenverlagerung (*Dystopie*) ist eine angeborene Mißbildung, die scharf von der Wanderniere zu trennen ist. Auch hier bedeutet Mißbildung durchaus nicht Krankheit. Durch Verkennung der Dystopie werden leicht unnötige Operationen ausgeführt (Wurmfortsatzentfernung).

3. Die Verdoppelung des Harnleiters bedeutet recht häufig Krankheit.

4. Die Uretrocele ist eine nicht seltene Mißbildung, die die Ursache langwieriger Katarrhe sein kann. Sie ist immer verdächtig auf Vorhandensein anderer Nieren- und Harnleitermißbildungen.

5. Nieren- und Harnleitermißbildungen treten beim Einzelnen häufig mehrfach auf.

6. Es bestehen Beziehungen zwischen Nierenmißbildungen und Gesamtkörperbau. Der Status dysraphicus spielt anscheinend eine besondere Rolle.

7. Die einzige Möglichkeit, die Fehldiagnosen auf dem Gebiet der Nieren- und Harnleitermißbildungen zu verringern, ist die häufige Anwendung der Cystoskopie und Pyelographie bei unklaren Beschwerden im Bauchraum. Die Zahl der vor der Operation festgestellten Nierenmißbildungen steigt mit dem Ansteigen cystoskopischer Untersuchungen im Verhältnis zur Gesamtkrankenzahl. (Wir sehen in unserer Klinik mehr Mißbildungen, als sie anderswo gesehen werden. Die Verhältniszahl Cystoskopien zu Gesamtkrankenzahl beträgt aber auch 1 : 7.)

VI. Die Ätiologie des Scharlachs.

Von

F. v. BORMANN-Heidelberg¹.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.		Seite
Literatur		241
Einleitung		264
I. Streptokokkenätiologie des Scharlachs		264
1. Streptokokken beim Scharlachkranken und in seiner Umgebung		264
Befund der Streptokokken beim Scharlachkranken an der Eintrittspforte.		264
Befund von Streptokokken im Blute, inneren Organen und Ausscheidungen von Scharlachkranken		270
Streptokokken in der Umgebung der Scharlachkranken		271
2. Streptokokken als Überträger der Scharlachinfektion		272
Milchepidemien von Scharlach, Heimkehrfälle, Laboratoriumsinfektionen .		272
Experimenteller Scharlach bei Tieren außer Primaten		273
Experimenteller Scharlach bei Primaten		274
3. Pathogenese des Scharlachs vom Standpunkt der Streptokokkenätiologie aus		278
Versuche, den Scharlach als eine septische Erkrankung zu erklären. Virus- hypothese		278
Der Nachweis des Scharlachtoxins		279
Die Natur des Dick'schen Giftes		281
Scharlachpathogenese		284
Einwände gegen die primäre Natur des Dick-Giftes. Anaphylaxiehypothese des Scharlachs		288
4. Die Differenzierbarkeit der Scharlachstreptokokken		293
Versuche den Scharlachstreptococcus zu spezifizieren. Ektotoxinbildung als ein Unterscheidungsmerkmal des Scharlachstreptococcus		293
Ist die Fähigkeit das Scharlachtoxin in hohen Mengen zu produzieren ein beständiges Merkmal?		296
Übersicht des Kapitels über die Streptokokkenätiologie des Scharlachs. .		298
II. Scharlachätiologiehypothesen, die das Primat der Streptokokken ablehnen . . .		300
1. Auffassungen, die die ätiologische Bedeutung von Streptokokken beim Scharlach ganz ablehnen		300
Protozoenähnliche Gebilde als Scharlacherreger.		300
Kleinste Mikroorganismen als Scharlacherreger		302
2. Auffassungen, nach denen der Scharlachstreptococcus erst durch eine Symbiose mit einem Begleitvirus zum Scharlacherreger wird		304
Virus von ZLATOGOROFF		304
Syzygiokokken von HERZBERG		305

¹ Aus dem Hygienischen Institut der Universität Heidelberg, Direktor Prof. Dr. RODEN-
WALDT und der Kinderklinik der Universität Würzburg, Direktor Prof. Dr. RIETSCHEL.

Literatur.

- AHMED, J.: Zur diagnostischen Bedeutung der Leukocyten einschüsse bei Scharlach. Berl. klin. Wschr. **1912**, 1232.
- ALBESCO, V.: Sur la valeur immunisante comparée de la toxine et de l'anatoxine de streptocoque hémolytique isolé de la gorge des scarlatineux. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 1326 (1934).
- ALDERSHOFF, H.: Serumbehandlung en actieve onvatbaarmaking bij roodvonk. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **71**, 137 (1927).
- AMATO, A.: Untersuchungen über Scharlach. Zbl. Bakter. Orig. **90**, 229 (1923).
- ANDERSEN, M. S.: Recherches sérologiques sur les streptocoques, en particulier sur ceux de la fièvre scarlatine. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1690 (1925).
- ANDO, K.: The Dick test and allergic skin reactions to streptococcus nucleoproteins. J. of Immun. **17**, 361 (1929).
- Studies on the „toxins“, of hemolytic streptococci. VII: Observations on the titration of scarlet fever toxin. J. of Immun. **20**, 1 (1931).
- and K. KURAUCHI: Studies on the „toxins“ of hemolytic streptococci II. Neutralization tests with antitoxin sera. J. of Immun. **15**, 217 (1928).
- — The titration of scarlatinal antitoxin in white pigs. J. of Immun. **18**, 341 (1930).
- — Studies on the „toxins“ of streptococcus hemolyticus. VI. Heat-stabile scarlatinal toxin. J. of Immun. **19**, 99 (1930).
- — and H. NISHIMURA: Studies on the „toxins“ of hemolytic streptococci. III. On the dual nature of the DICK toxin. J. of Immun. **18**, 223 (1930).
- — and K. OZAKI: Studies on the „Toxins“ of hemolytic streptococci. I. Relationship of the toxins of different hemolytic streptococci, as brought out by tests on the human subjects. J. of Immun. **15**, 191 (1928).
- and K. OZAKI: Studies on the „toxins“ of hemolytic streptococci. V. The DICK test and allergic skin reactions to streptococcus nucleoproteins. J. of Immun. **18**, 267 (1930).
- — Studies on the „toxins“ of hemolytic streptococci. VIII. On the scarlatinal anatoxin and its immunizing value. J. of Immun. **19**, 535 (1930).
- ARONSON, H.: Untersuchungen über Streptokokken und Antistreptokokkenserum. Berl. klin. Wschr. **1902 II**, 979, 1006.
- BABES, V.: Bakteriologische Untersuchungen über septische Prozesse des Kindesalters. Leipzig: Veit 1889.
- BAGINSKY, A.: Zur Ätiologie der Diphtherie. Berl. klin. Wschr. **1892 I**, 183.
- Die Anwendung des Antistreptokokkenserums MARMOREKS gegen Scharlach. Berl. klin. Wschr. **1896 I**, 340.
- Über Antistreptokokkenserum bei Scharlach. Berl. klin. Wschr. **1902 II**, 1113.
- u. P. SOMMERFELD: Über einen konstanten Bakterienbefund bei Scharlach. Berl. klin. Wschr. **1900 I**, 588, 618.
- — Bakteriologische Untersuchungen bei Scarlatina. Ein konstanter Bakterienbefund bei Scharlach. Arch. Kinderheilk. **33**, 1 (1902).
- BANKS, H. S.: Further experiences with intravenous antitoxin treatment of scarlet fever. J. of Hyg. **33**, 282 (1933).
- BATES, M.: Vote sur la valeur de la reaction de DICK, au cours d'une menace d'épidémie de scarlatine à la colonie de Stoke Park. Paris méd. **1934 I**, 227.
- BECKER: Experimentelle Studien über das puerperale Streptokokkentoxin und sein Antitoxin. Zbl. Bakter. **102**, 348 (1927).
- BELONOVSKY, G. D. u. E. F. ROSENFELD: Die Scharlachätiologie im Lichte der Gewebzüchtungsmethode in vitro. Scharlach-Kongr. Königsberg i. Pr. 1928, S. 127.
- BEN SCHABETAI, S.: Scharlachheilsrum bei Erysipel. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1015.
- BENSON, W. T. and D. V. MACIVER: The treatment of scarlet fever with specific antitoxic serum. Edinbourgh med. J. **33**, 701 (1926).
- BERGÉ, A.: Sur la pathogénie de la scarlatine. C. r. Soc. Biol. Paris **45**, 1012 (1893).
- BERNECKER, L.: Über die Bedeutung der Entfieberung zwischen dem 5. und 8. Tage nach Beginn der Scharlacherkrankung für die späteren Komplikationen. Inaug.-Diss. Köln a. Rh. 1933.
- BERNHARDT: Experimentelle Untersuchungen über die Scharlachätiologie. Dtsch. med. Wschr. **1911 II**, 791, 1062.

- BERNHARDT: Zur Scharlachätiologie. Zbl. Bakter. Ref. **50**, Beih., 27 (1911).
- BERNHARDT, G.: Die Ätiologie des Scharlachs. Hypothesen, die nicht Bakterien, sondern Protozoen zum Gegenstand haben. Erg. inn. Med. **10**, 358 (1913).
- BERTRAND, J. et R. LECOQ: Evolution, prophylaxie et traitement des infections. II. Doit-on considérer la scarlatine comme une maladie autonome? Rev. Path. comp. et Hyg. gén. **1934**, No 456.
- — La scarlatine, est-elle une maladie autonome? Bull. Soc. théor., 13. Juni **1934**.
- BEZANÇON: Précis de microbiol. clin. Paris: Masson & Co. 1920.
- BIE, V., A. LARSEN, M. S. ANDERSEN: Sérothérapie de la scarlatine. Acta med. scand. (Stockh.) **66**, 238 (1927).
- BIELING, R.: Bemerkungen über DICK-Toxin und Scharlachstreptokokken. Münch. med. Wschr. **1926 II**, 1479.
- Untersuchungen über die Entstehung der Diphtherieinfektion. Z. Hyg. **117**, 792 (1936).
- BIRKHAUG, K. E.: Studies on the biology of the Streptococcus erysipelatis. II. Demonstration of antigenic relationship among strains of Streptococcus erysipelatis by intradermal protection tests. Bull. Hopkins Hosp. **37**, 85 (1925).
- Studies on the biology of the Streptococcus erysipelatis. III. Experimental Production of erysipelas in rabbits and demonstration of protective power of immune erysipelas sera. Bull. Hopkins Hosp. **37**, 307 (1925).
- Studies on the biology of the streptococcus erysipelatis. IV. Toxin production of the streptococcus erysipelatis. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 201 (1925).
- Toxin production of the streptococcus erysipelatis. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 291 (1925).
- Erysipelas. V. Observations on the etiology and treatment with erysipelas antistreptococci serum. J. amer. med. Assoc. **86**, 1411 (1926).
- Rheumatic fever. Bacteriologie studie of a non-methemoglobin-forming streptococcus with special reference to its soluble toxin production. J. inf. Dis. **40**, 549 (1927).
- Allergic reactions with a toxinproducing strain of the non methemoglobinforming streptococcus isolated from rheumatic fever. J. inf. Dis. **43**, 280 (1928).
- Erysipelas. VII. Standardization of the erysipelas streptococcus antitoxin on man. J. inf. Dis. **42**, 35 (1928).
- BLAKE, F. G.: Observations on the treatment of scarlet fever with scarlatinal antistreptococci serum. Trans. Ass., amer. Physicians **39**, 141 (1924).
- The treatment of scarlet fever with DOCHEZ's anti-scarlatinal serum. Boston med. J. **191**, 43 (1924).
- and J. D. TRASK: Further observations on the treatment of scarlet fever with scarlatinal antitoxin. Trans Assoc. amer. Physicians **40**, 7 (1925).
- — Observations on therapeutic value of scarlatinal antitoxin. N. Y. State J. Med., 15. Dez. **1925**.
- — Studies in scarlet fever. II. The relation of the specific toxemia of scarlet fever to the course of the disease. J. clin. Invest. **3**, 397 (1926).
- — and J. F. LYNCH: Observations on the treatment of the scarlet fever with scarlatinal antistreptococci serum. J. amer. med. Assoc. **82**, 712 (1924).
- BLAXALL, F. R.: A bacteriological investigation of the suppurative ear discharge occurring as a complication in scarlet fever. Brut. med. J. **1894 II**, 116.
- BLISS, W. P.: A biological study of hemolytic streptococci from throats of patients suffering from scarlet fever. Bull. Hopkins Hosp. **31**, 173 (1920).
- Studies on the biology of streptococcus. II. Antigenic relationships between strains of streptococcus hemolyticus isolated from scarlet fever. J. of exper. Med. **36**, 575 (1922).
- BÖHM, J.: Beitrag zur Frage nach der Beziehung des Streptococcus pyogenes zur Ätiologie des Scharlach. Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **1**, 393 (1891/92).
- BOENTE, S.: Wechselseitige Verwendung von Scharlachheilserum bei Streptokokkenkrankheiten und von Streptokokkenserum verschiedener Herkunft bei Scharlach und anderen Streptokokkenkrankungen. Z. Kinderheilk. **45**, 135 (1928).
- BÖTTNER, A.: Über die bisherigen klinischen und therapeutischen Ergebnisse der jetzigen Scharlachepidemie in Königsberg. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 173.
- BOGARTZ, H.: Sind die Einschlüsse der polynukleären Leukocyten bei Scharlach als pathognomisch zu bezeichnen? Berl. klin. Wschr. **1912 II**, 2124.

- BÓKAY, J. v.: Meine neueren Erfahrungen über das MOSERSche polyvalente Scharlachserum. *Jb. Kinderheilk.* **62**, 428 (1905).
- BONCIU, O.: Sur la fréquence et les caractères de spécificité des streptocoques hémolytiques isolés chez les scarlatineux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 722 (1925).
- BORMANN, F. v.: Die Körpertemperatur beim männlichen, weiblichen, beim kastrierten und feminierten Meerschweinchen. *Z. exper. Med.* **51**, 38 (1926).
- Diskussion zur Scharlachätiologie. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 158.
- Aktive Immunisierung mit dem Scharlachtoxin des Dorpater Serumlaboratoriums. *Eesti Arst* **1928**.
- Scharlach- und Diphtheriemischinfektionen in Tallinn-Reval (Estland) 1926—1927. *Z. Kinderheilk.* **46**, 233 (1928).
- Über den Anteil toxischer und septischer Vorgänge beim Scharlach als Grundlage einer Beurteilung der therapeutischen Wirkungsmöglichkeiten eines antitoxischen Serums. *Z. Kinderheilk.* **48**, 313 (1929).
- Über die Wirkung des Scharlachserums auf die toxischen Erscheinungen des Scharlachs und auf die Komplikationen. *Jb. Kinderheilk.* **126**, 1 (1929).
- Eine Laboratoriumsinfektion (?) mit Scharlach. *Zbl. f. Bakter. Orig.* **117**, 460 (1930).
- u. G. HERHOLZ: Über die Natur des DICKgiftes. I. Über eine in Scharlachstreptokokkenkulturfiltraten enthaltene hautrötende Substanz, welche durch spezifisches Serum nicht neutralisiert wird. *Z. exper. Med.* **81**, 758 (1932).
- — Die komplexe Natur der Hautrötung, welche nach intracutaner Injektion von Scharlach-Streptokokken-Bouillonkulturfiltrat auftritt. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 1108.
- — u. STANKJEVITZ, R.: Über die von MANDELBAUM beschriebenen „Scharlacherreger“. *Zbl. Bakter. Orig.* **122**, 450 (1931).
- u. A. WOLFF-EISNER: Über das Auslöschphänomen beim Scharlach. *Arch. f. Dermat.* **164**, 761 (1932).
- — Das Auslöschphänomen beim Scharlach als Immunitätsphänomen (Studie über den Mechanismus des Zustandekommens des Auslöschphänomens). *Z. Kinderheilk.* **52**, 165 (1932).
- BOURCART, A.: A propos de l'immunisation antiscarlatineuse. Une hypothèse de travail. *Presse méd.* **1925**, 1477.
- BRANCH, C. F. and EDWARDS F. G.: The relation of the DICK test to scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 1260 (1924).
- BREINL, F.: Über Scharlach. *Med. Klin.* **1926 II**, 1631.
- O'BRIEN, R. A.: Immunization in the prevention of specific fever. *Brit. med. J.* **1934**, 712.
- and C. OKELL: Some problems connected with the DICK test. *Lancet* **1925 II**, 1327.
- BRISTOL, L. D.: Scarlet fever as a reaction of hypersensitiveness to streptococcus proteus. *Amer. med. Sci.* **166**, 853 (1923).
- BROCKMANN, H.: De la pathogénèse de la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 1481 (1927).
- B. FEJGIN, H. HIRSZFELD, M. MAYZNER et F. PRZESMYCKI: Contribution à l'étude de étiologie de la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 944 (1925).
- H. HIRSZFELD, M. MAYZNER et F. PRZESMYCKI: Recherches sur la pathogénèse de la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 946 (1925).
- et M. MAYZNER: Sur l'immunité antiscarlatineuse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 1480 (1927).
- BROWN, W. A.: Scarlet fever: with special reference to susceptibility as determined by the DICK intracutaneous test. *Brit. J. Childr. Dis.* **22**, 171 (1925).
- BRUNNER, C.: Über Wundscarlach. *Berl. klin. Wschr.* **1895 I**, 469, 502, 548, 570, 636, 656.
- BÜRGEN, TH. J.: Zur Ätiologie des Scharlachs. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 I**, 388.
- Die Ätiologie des Scharlachs. Scharlach-Kongr. Königsberg i. Pr. 1928, S. 162.
- Das Vorkommen von hämolytischen Streptokokken in der Rachenhöhle gesunder und Kranker und ihre Bedeutung für die Epidemiologie und Ätiologie von Erkrankungen besonders des Scharlachs. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 293.
- Ätiologie und Prophylaxe der Masern. *Münc. med. Wschr.* **1928 I**, 481.
- Zur DICK-Reaktion, Klinik und Prophylaxe des Scharlachs. Königsb. Scharlach-Kongr. 1928, S. 365.
- Zum Scharlachproblem. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 388, 516.
- Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung. *Erg. Hyg.* **17**, 231 (1935).
- u. BACHMANN: Zur Ätiologie des Scharlachs. *Arch. f. Hyg.* **94**, 153 (1924).
- u. WOHLFEIL: Die Bedeutung der hämolytischen Streptokokken für die Ätiologie des Scharlachs. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 389.

- BURNET, E.: La toxine streptococcique chez la chèvre. Intradermoréaction immédiate chez la chèvre immunisée a la toxine. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 513 (1927).
- BUSCHMANN: Scharlachstudien. Arch. Kinderheilk. **80**, 88 (1927).
 — Scharlachstudien. II. Mitt. Arch. Kinderheilk. **80**, 280 (1927).
 — Scharlachstudien. III. Mitt. Arch. Kinderheilk. **83**, 33 (1928).
- CAHN, R.: Erfahrungen mit Scharlachheilserum. Klin. Wschr. **1928 I**, 248.
- CANON: Zur Ätiologie der Sepsispyämie und Osteomyelitis auf Grund bakteriologischer Untersuchungen des Blutes. Dtsch. Z. Chir. **37**, 571 (1893).
- CANTACUZÈNE, J.: Inoculation de la scarlatine aux singes inférieurs. C. r. Soc. Biol. Paris **70**, 403 (1911).
 — Observation de quatre singes atteints de scarlatine expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **70**, 405 (1911).
 — Sur certains corpuscules observés dans les organes scarlatineux. C. r. Soc. Biol. Paris **71**, 196 (1911).
 — Sur un syndrome scarlatineforme consécutif à l'injection de produits scarlatineux aux lapins. C. r. Soc. Biol. Paris **71**, 198 (1911).
 — Des ganglions trachéo-bronchiques dans la scarlatine. C. r. Soc. Biol. Paris **71**, 281 (1911).
 — Sur certaines inclusions cellulaires observées dans la scarlatine. C. r. Soc. Biol. Paris **71**, 283 (1911).
 — et O. BONCIU: Pouvoir agglutinant du sérum des lapins inoculés avec des produits scarlatineux. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 725 (1925).
 — — Modifications subies par les bactéries autres que les streptocoques au contact de produits scarlatineux filtrés. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1443 (1927).
 — — Agglutination spécifique des Streptocoques scarlatineux et fixation du complément. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 395 (1927).
- CARONIA, G.: Kurze Aufklärungen zur letzten Mitteilung des Professors A. AMATO über die Ätiologie der exanthematischen Krankheiten (italienisch). Riv. Clin. pediatr. **21**, 705 (1923).
 — Ätiologie und Prophylaxe der Masern. Erg. inn. Med. **32**, 119 (1927).
 — et M. B. SINDONI: Ricerche sull'etiologia della scarlattina. Pediatria **31**, 745 (1923).
- CARTIA, G. u. S. RAPISARDI: Ricerche sulla inclusioni leucocitarie nella scarlattina ed in altre malattie infettive. Pediatria **32**, 725 (1924).
- CATTERUCCIA, C.: Sulla presenza dell'agente specifico della scarlattina nel liquido cefalorachidiano. Pediatria **32**, 31 (1924).
- CELAREK, J. et W. POREBSKI: Sur la sensibilité des cheveux aux toxines streptococciques. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1019 (1928).
- CHALIAPINA, K. u. T. ASSRIEFF: Über die Flockungsfähigkeit des Scharlachstreptokokkenfiltrates im Gemisch mit dem spezifischen Serum. Z. Immun.forsch. **59**, 438 (1928).
 — u. C. ELISSUJSKI: Scharlachstreptokokkenantitoxin und seine vaccinierenden Eigenschaften. Z. Immun.forsch. **61**, 121 (1929).
- CHARLTON, G. A.: Preliminary note upon employment of an antistreptococcus serum in severe cases of scarlet fever. Montreal med. J. **31**, 751 (1902).
- CHEN: Ref. J. amer. med. Assoc. **85**, 1432 (1925).
- CIUCA, M., J. BALTEANU et J. CONSTANDACHE: Sur la rôle pathogène du Streptocoque hémolytique dans la scarlatine. Pouvoir agglutinant du sérum des scarlatineux. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1430 (1927).
 — — et A. TOMA: Relations entre la réaction de DICK et les autres méthodes biologiques dans le diagnostic de la scarlatine. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 397 (1928).
 — et J. GHEORGHIU: Recherches sur la scarlatine expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1427 (1927).
 — et E. MANOLIU: La valeur diagnostic des Streptocoques hémolytiques isolés dans les cas de scarlatine. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1618 (1925).
- COLBY, W.: The control of scarlet fever in institutions by active immunization with toxin detoxified with sodium ricinoleate. J. amer. med. Assoc. **87**, 919 (1926).
- COOKE, J.: Relation of skin reactions to scarlatinal streptococcus filtrate in children to antitoxin in blood. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 314 (1926/27).
 — Skin reactions to scarlatinal streptococcus filtrate in newborn infants and their mothers. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 315 (1926/27).

- COOKE, J.: Scarlet fever. I. The relation between antitoxin in the blood and skin sensitivity to toxin in new-born infants and in their mothers. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 969 (1927).
- Scarlet fever. II. The development of toxin sensitivity of the skin in infants and its relation to the presence of antitoxin in the blood. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 762 (1928).
- Scarlet fever. III. Modification of skin sensitivity to toxin as a result of nonscarlatinal infections. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 772 (1928).
- Scarlet fever. IV. Toxin production by hemolytic streptococci from nonscarlatinal infections in infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 781 (1928).
- Scarlet fever. V. The changes in skin sensitivity to scarlatinal streptococcus filtrate in children following the introduction of homologous serums. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 784 (1928).
- Scarlet fever. VI. The relation between the loss of skin sensitivity to toxin and the development of antitoxin immunity during artificial immunization. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 974 (1928).
- Scarlet fever. VII. The course of the development of immunity in scarlet fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 983 (1928).
- Scarlet fever. VIII. The anaphylactic factor in scarlet fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 991 (1928).
- The relation of bacterial allergy to scarlet fever. *J. Allergy* **1**, 22 (1929).
- COSTE, F., M. LEBLOND et P. E. VANNIER: Sur l'utilité de la recherche du Streptocoque hémolytic dans la gorge des scarlatineux. *Presse méd.* **1929**, 1405.
- CRAJKOWSKI, J.: Über die Mikroorganismen im Blute von Scarlatinakranken. Ein Beitrag zur Kenntnis der Ätiologie der Scarlatina. *Zbl. Bakter. Orig.* **18**, 116 (1895).
- CRISTINA, G. DI: Ricerche sulla etio patogenesi della scarlattina. *Pediatrics* **29**, 1105 (1921).
- CUSHING, H. B.: Results of the use of scarlet fever antitoxin. *Canad. med. Assoc. J.* **16**, 936 (1926).
- DABNEY, V.: Is scarlet fever merely a streptococcic anaphylaxis? *J. amer. med. Assoc.* **82**, 956 (1924).
- DANILEWITSCH, M. G., P. J. GOROCHOWNIOKA, V. A. NIKITINA u. E. E. PESSIS: Serothérapie bei Scharlach. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 233.
- DAVIES, J. A. V.: Studies in scarlet fever. IV. Post-scarlatinal immunity in patients treated with antitoxin. *J. clin. Invest.* **3**, 423 (1926).
- DAVIS, D. J.: The fate of streptococcus hemolyticus in the gastro-intestinal canal. *J. inf. Dis.* **26**, 170 (1920).
- DEBIERRE: Conjunctivite maligne à streptocoques dans le cours d'une scarlatine. *Annales d'Ocul.* **111**, 290 (1894).
- DEBRÉ, R. et M. LAMY: Variations dans le pourcentage des sujets présentant une réaction de DICK positive. Influence de l'âge et du milieu. Immunization spontanée occulte contre la scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 246 (1927).
- — L'épreuve de DICK au cours de la scarlatine. Virage de la réaction. Établissement de l'immunité. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 764 (1927).
- — et H. BONNET: Disparition temporaire de la réaction de DICK sous l'influence de diverses éruptions cutanées. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 104 (1927).
- — — Réaction de DICK et dosage de l'antitoxine contenue dans le sérum. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 214 (1927).
- et G. RAMON: Essais d'immunisation de l'homme au moyen d'une anatoxine du streptocoque scarlatinae. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 1035 (1929).
- DEICHER, H.: Ätiologische Studien über den Scharlach. *Jb. Kinderheilk.* **112**, 74 (1926).
- Ätiologie und Klinik des Scharlachs. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 2361.
- Zur Serumtherapie des Scharlach. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 205.
- Weitere experimentelle und klinische Untersuchungen über den Scharlach. IV. Streptokokkenbefunde in Scharlachschuppen, bei Scharlachrekonvaleszenten und in der Umgebung der Kranken. *Z. Hyg.* **108**, 166 (1928).
- DICK, G. F. and G. H. DICK: Experimental inoculations in scarlet fever. *J. H. M. H.* **77**, 782 (1921).
- — Experimental Scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **81**, 1166 (1923).
- — Scarlet fever. *Trans. Assoc. amer. Physicians* **39**, 155 (1924).
- — A skin test for susceptibility to scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 265 (1924).
- — The etiology of scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 301 (1924).

- DICK, G. F. and G. H. DICK: Scarlet fever toxin in preventive immunization. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 544 (1924).
- — A scarlet fever antitoxin. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 1246 (1924).
- — The prevention of scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **83**, 84 (1924).
- — Experimental sore throat. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 802 (1925).
- — Therapeutic results with concentrated scarlet fever antitoxin. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 803 (1925).
- — Results with the skin test for susceptibility to scarlet fever. Preventive immunization with scarlet fever toxin. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 1477 (1925).
- — Therapeutic results with concentrated scarlet fever antitoxin. *J. amer. med. Assoc.* **85**, 1693 (1925).
- — A method of recognizing scarlet fever streptococci. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 1135 (1927).
- — Specificity of soluble toxins produced by hemolytic streptococci. *J. amer. med. Assoc.* **93**, 1784 (1929).
- — Is there a scarlet fever toxoid? *J. amer. med. Assoc.* **103**, 1362 (1934).
- DICK, G. H.: Résumé of the literature on scarlet fever. The hemolytic streptococcus as the cause of scarlet fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **28**, 484 (1924).
- DOCHEZ, A. R.: Etiologie of scarlet fever. *Medicine* **4**, 251 (1925).
- Scarlet fever. *Am. intern. Med.* **2**, 673 (1929).
- O. T. AVERY and R. C. LANCEFIELD: Studies on the biology of *Streptococcus*. I. Antigenic relationship between strains of *streptococcus haemolyticus*. *J. of exper. Med.* **30**, 179 (1919).
- and W. P. BLISS: Biologic study of hemolytic streptococci from throats of patients suffering from scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **74**, 1600 (1920).
- and L. SHERMAN: Studies concerning the significance of *streptococcus hemolyticus* in scarlet fever. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 184 (1924).
- — The significance of *streptococcus hemolyticus* in scarlet fever and the preparation of a spezific antiscarlatinal serum by immunization of the horse to *streptococcus hemolyticus scarlatinae*. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 542 (1924).
- — Studies in scarlet fever. *Trans. Assoc. amer. Physicians* **39**, 136 (1924).
- — Some reactions in sensitized guinea pigs to the filtrate of scarlatinal streptococcus. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 282 (1925).
- and F. A. STEVENS: Studies on the biology of *Streptococcus*. VII. Allergic reactions with strains from erysipelas. *J. of exper. Med.* **46**, 487 (1927).
- — Die allergische Theorie der akuten Scharlachfiebersymptome. *Königsberg. Scharlach-Kongr.* 1928, S. 75.
- DÖHLE: Leukocyten einschüsse bei Scharlach. *Zbl. Bakter. Orig.* **61**, 63 (1911).
- Weiteres über Leukocyten einschüsse bei Scharlach. *Zbl. Bakter. Orig.* **65**, 57 (1912).
- DOLD, H.: Neues über Streptokokken und Streptokokkengifte. *Königsberg. Scharlach-Kongr.* 1928, S. 133.
- u. H. R. MÜLLER: Über die Notwendigkeit einer einheitlichen Methode zum Nachweis hämolytischer Streptokokken (Scharlachstreptokokken). *Zbl. Bakter. Orig.* **109**, 392 (1929).
- DOPTER, M. CH.: Sur l'agglutination des streptocoques recueillis chez les scarlatineux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **56**, 787 (1904).
- DOWSON: De la porte d'entrée du virus scarlatineux dans l'organisme. *Semaine méd.* **1893**, 543.
- DUVAL, CH. W.: Die Protozoen des Scharlachfiebers. *Virchows Arch.* **179**, 485 (1905).
- and R. J. HIBBARD: The nature of the toxic principle of the scarlet fever streptococcus for rabbits. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 850 (1925).
- — Experimental glomerulonephritis induced in rabbits with the endotoxic principle of *streptococcus scarlatinae*. *J. of exper. Med.* **44**, 567 (1926).
- — Experimental production of acute glomerulonephritis. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 898 (1926).
- — Scarlatinal nephritis experimentally induced in the dog. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 876 (1926/27).
- — Nature of the toxic morety of *streptococcus scarlatinae*. *J. of exper. Med.* **46**, 379 (1927).

- DYER, R. E.: Application of the Ramon flocculation principle to the titration of scarlet fever streptococcus toxin and antitoxin. *Publ. Health Rep.* **40**, 865 (1925).
- W. P. CATON and B. T. SOCKRIDER: Results of DICK tests made in different groups. *Publ. Health Rep.* **41**, 1159 (1926).
- and B. T. SOCKRIDER: Results obtained with the DICK test before and after immunization with the toxin of the haemolytic streptococcus of scarlet fever. *Publ. Health Rep.* **40**, 593 (1925).
- EAGLES, G. H.: Further studies on streptococci from scarlatina, erysipelas and puerperal fever. *Brit. J. exper. Path.* **7**, 286 (1926).
- The application of the Ramon flocculation test to the toxin and antitoxin of streptococcus scarlatinae. *Brit. J. exper. Path.* **8**, 403 (1927).
- EDINGTON, A.: A further description of the bacillus scarlatinae. *Brit. med. J.* **1887 II**, 304.
- ELKELES, A.: Aussprache. *Zbl. Bakter. Ref.* **90**, 575 (1928).
- ELKELES, G.: Auslegung und Anwendung der staatlichen Richtlinien zur Bekämpfung des Scharlachs. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**.
- u. K. MARCUSE: Scharlachstreptokokken und Scharlachbekämpfung. *Königsberg. Scharlach-Kongr.* 1928, S. 135.
- — Zur neuen Bekämpfungslehre des Scharlachs. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, 1849.
- ENGELMANN, R.: Scarlatina and the streptococcus infection. *J. amer. med. Assoc.* **24**, 353 (1895).
- ESCHERICH u. B. SCHICK: Scharlach. Wien 1912.
- D'ESPINE, A.: Sur les streptocoque scarlatinaux. *C. r. acad. Sci. Paris* **120**, 1007 (1895).
- et DE MALIGNAC: Note sur une espèce particulière de streptocoque retiré du sang d'un homme atteint de scarlatine. *Arch. Méd. expér.* **4**, 458 (1892).
- FALKENHEIM, C.: Klinisches zur jetzigen Königsberger Scharlachepidemie. *Königsberg. Scharlach-Kongr.* 1928, S. 177.
- Klinisches zur Königsberger Scharlachepidemie. *Fortschr. Med.* **1928**, 1161.
- FANCONI, G.: Die Reaktionsunfähigkeit der Scharlachhaut auf abgetötete Streptokokken. *Jb. Kinderheilk.* **105**, 77 (1924).
- Klinische und serologische Beiträge zum Scharlachproblem. *Jb. Kinderheilk.* **1926**, Beih., Nr 13.
- FIELD, C. W.: On the presence of certain bodies in the skin and blister fluid from scarlet fever and measles. *J. of exper. Med.* **7**, 343 (1905).
- FIESSINGER: Les érythèmes scarlatinoides. *Semaine méd.* **1893**, 332.
- FINKLER, D.: Über das Fieber. *Pflügers Arch.* **29**, 89 (1882).
- FISCHER, H.: Der Halsbubo, besonders im Verlaufe des Scharlachs. *Arch. klin. Chir.* **58**, 367 (1899).
- FRAENKEL, A.: Überseptische Infektion im Gefolge von Erkrankung der Rachenorgane. *Z. klin. Med.* **13**, 14 (1888).
- u. A. FREUDENBERG: Über Sekundärinfektion bei Scharlach. *Zbl. klin. Med.* **6**, 753 (1885).
- FRANK, H.: Zum Scharlachproblem. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1837.
- FRENKEL, H. u. A. MARGOLIS: Untersuchungen über die DICKSche Hautreaktion bei Kindern. *Z. Kinderheilk.* **41**, 302 (1926).
- FRIEDBERGER, E.: Aussprache. *Zbl. Bakter. Ref.* **90**, 575 (1928).
- u. FR. HEIM: Zur Deutung der negativen SCHICKSchen Reaktion, insbesondere bei Säuglingen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, 132.
- FRIEDEMANN, N.: Das Scharlachproblem. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2277, 2324.
- Über die Differenzierung der Scharlachstreptokokken. *Königsberg. Scharlach-Kongr.* 1928, S. 120.
- Diskussionsbemerkungen zur Anaphylaxiethorie. *Königsberg. Scharlach-Kongr.* 1928, S. 156.
- Die Pathogenese der Scharlachnephritis. *Königsberg. Scharlach-Kongr.* 1928, S. 256.
- Schlußwort. *Königsberg. Scharlach-Kongr.* 1928, S. 367.
- Das Scharlachproblem. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 777.
- u. H. DEICHER: Über die Ätiologie und spezifische Therapie des Scharlachs. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 II**, 1893, 1938.
- — Die Übertragung des Scharlachs. *Dtsch. med. Wschr.* **1926 II**, 2147.

- FRIEDEMANN, N. u. H. DEICHER: Weitere experimentelle und klinische Untersuchungen über den Scharlach. VI. Über Veränderungen der Tierpathogenität und des Toxinbildungsvermögens der Scharlachstreptokokken durch Mäusepassage. *Z. Hyg.* **108**, 192 (1927).
- — Weitere klinische und experimentelle Mitteilungen über den Scharlach. VIII. Ist eine bakteriologische Diagnose des Scharlachs möglich und für die Praxis zu fordern? *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 1163.
- — Weitere experimentelle und klinische Untersuchungen über den Scharlach. VII. Gibt es eine filtrierbare Form des Scharlachvirus? *Z. Hyg.* **108**, 354 (1928).
- — u. L. ABRAHAM: Weitere experimentelle und klinische Untersuchungen über den Scharlach. V. Über die Veränderlichkeit der Scharlachstreptokokken. *Z. Hyg.* **108**, 180 (1927).
- — u. S. TANNHAUSER: Kritisches zur Spezifität der Scharlachstreptokokken. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 1023.
- FROBISHER, M. and J. H. BROWN: Transmissible Toxicogenicity of streptococci. *Bull. Hopkins Hosp.* **41**, 167 (1927).
- FUTAGI, Y.: Improvement of the prophylactic immunization against scarlet fever by means of anatoxin after RAMON's method. *J. of Immun.* **19**, 451 (1930).
- GABRITSCHESKY, G.: Über Streptokokkenvaccine und deren Verwendung bei der Drüse der Pferde und dem Scharlach des Menschen. *Z. Bakter.* **41**, 719, 844 (1906).
- Über Streptokokkenerytheme und ihre Beziehungen zum Scharlach. *Berl. klin. Wschr.* **1907 I**, 556.
- GAMALEIA, N. TH.: Über den Scharlacherreger. Monografie Odessa, 1908. Ref. *Wien. klin. Wschr.* **1909 I**, 247.
- GATEWOOD, W. E.: The DICK test. Some suggestions for its practical application. *J. amer. med. Assoc.* **83**, 494 (1924).
- GENTZEN: Scharlach und Schularzt auf Grund Königsberger Erfahrungen. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 341.
- GLANZMANN, E.: Beiträge zur Kenntnis der Purpura im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **83**, 271, 379 (1916).
- GLOMSET, D. J.: Intraleucocytic bodies in scarlet fever. *J. inf. Dis.* **11**, 468 (1912).
- GORDON: A serological study of haemolytic streptococci: differentiation of streptococcus pyogenes from streptococcus scarlatinae. *Brit. med. J.* **1921 I**, 632.
- Treatment of scarlet fever with streptococcus antitoxin. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 382 (1927).
- B. B. BERNBAUM and L. C. CHEFFIELD: Convalescent and antitoxic serums in scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **90**, 1604 (1928).
- GORTER, E., M. DE KORTE et J. MUNK: Recherches sur la scarlatine. *Acta paediatr. (Stockh.)* **6**, 383 (1927).
- GRAHAM, R. H.: Dochez scarlet fever antitoxin in thirty-one cases. *J. amer. med. Assoc.* **85**, 95 (1925).
- GRIFFITH, F.: Types of haemolytic streptococci in relation to scarlet fever. *J. of Hyg.* **25**, 385 (1926).
- Types of haemolytic streptococci in relation to scarlet fever (second report). *J. of Hyg.* **26**, 363 (1927).
- GRÖER, FR. v.: Patho- und Hygionese der Scharlacherkrankung im Lichte der Lehre von den Streptokokkengiften und Gegengiften. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 80.
- Schlußwort zum Thema Scharlachätiologie. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 159.
- Zur primärtoxischen Wirkung des DICK-Toxins. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 897.
- Das Scharlachproblem. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 774.
- u. K. KASSOWITZ: Studien über die normale Diphtherieimmunität des Menschen. II. Über das Verhalten des normalen Diphtherieantitoxins bei Mutter und Neugeborenem. *Z. Immun.forsch.* **23**, 108 (1915).
- — Studien über die normale Diphtherieimmunität des Menschen. IV. Die normale Diphtherieimmunität im Kindesalter. *Z. Immun.forsch.* **28**, 327 (1919).
- u. FR. REDLICH: Experimentelle Untersuchungen zur Dickschen Scharlachtheorie. I. Über den Mechanismus der DICK-Giftwirkung. *Z. exper. Med.* **62**, 391 (1928).
- — Experimentelle Untersuchungen zur Dickschen Scharlachtheorie. II. Über das angebliche Dicksche Scharlachantitoxin. *Z. exper. Med.* **62**, 414 (1928).

- GROENEWALD, H.: Experimentelle Studien über die Änderung des Hämolysevermögens von Scharlach- und Erysipelstreptokokken. *Z. Kinderheilk.* **45**, 110 (1927).
- GRÜNBAUM, A. S.: Some experiments in enterica, scarlet fever and measles in the chimpanzee. *Brit. med. J.* **1904 I**, 817.
- GRUNKE, W.: Über die allergische Natur des DICK-Toxins. *Med. Klin.* **1929 II**, 1279.
- HALLER, P.: Rose und Scharlach, gleichzeitig bei derselben Person. *Dtsch. med. Wschr.* **1902 I**, 613.
- HAFPE, H.: Untersuchungen zur Epidemiologie des Scharlachs. *Zbl. Bakter. Orig.* **105**, 32 (1927/28).
- u. H. THIELE: Bakteriologisch-epidemiologische Scharlach-Untersuchungen. *Arch. Kinderheilk.* **88**, 175 (1929).
- HARRIES, E. H. R., D. HERVEY and V. FELLOWES: The prophylactic value of scarlet fever antitoxin. *Brit. med. J.* **1926 I**, 864.
- HARTLEY: Experiments of the purification and concentration of scarlet fever toxin. *Brit. J. exper. Path.* **9**, 259 (1928).
- HASENKNOPF u. SALGE: Über Agglutination bei Scharlach. *Jb. Kinderheilk.* **58**, 218 (1903).
- HAUB, P. F.: Scharlachepidemie in einem Kinderheime. Inaug.-Diss. Würzburg 1935.
- HAUDUROY, P. et P. LESBRE: Les formes filtrantes des Streptocoques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 1394 (1927).
- HAUF, M.: Beitrag zur Frage der Serumwirkung auf die Erscheinungen des zweiten Krankseins bei Scharlach. *Arch. Kinderheilk.* **98**, 241 (1933).
- HECTOEN, L.: Bacteriologic examination of the blood during life in scarlet fever with special reference to streptococemia. *J. amer. med. Assoc.* **40**, 685 (1903).
- The history of experimental scarlet fever in man. *J. amer. med. Assoc.* **80**, 84 (1923).
- HENOCH, E.: Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Berlin: August Hirschwald 1903.
- HERROLD, R. D. and R. TUNNICLIFF: Specific streptococcus agglutinins in concentrated scarlatinal serum. *J. inf. Dis.* **34**, 209 (1924).
- HERZBERG, H.: Über Streptokokkenbefunde im Rachen von Kindern. *Mschr. Kinderheilk.* **43**, 328 (1929).
- HERZBERG, K.: Neue bakteriologische Befunde beim Scharlach. I. Über sauerstoffscheue gramnegative Mikrokokken des Rachens. *Z. Bakter. Orig.* **111**, 373 (1929).
- Neue bakteriologische Befunde beim Scharlach. II. Antikörper gegen Syzygiokokken im Blut Scharlachkranker. *Z. Bakter. Orig.* **111**, 374 (1929).
- Neue bakteriologische Befunde beim Scharlach. III. Intracutanreaktion mit Syzygiokokkenfiltrat und Phasenverlauf des Scharlachs. *Z. Bakter. Orig.* **114**, 291 (1929).
- Die Bedeutung des Syzygiokokken für die Diagnose und Pathogenese des Scharlachs. *Extrait 1. Congr. internat. Microbiol. Paris 1930*.
- u. H. ZANTOP: Über den Prozentsatz von hämolysierenden Streptokokken im Rachen und Nase frischer Scharlachfälle. *Zbl. Bakter. Orig.* **116**, 44 (1930).
- HEUBNER u. BAHRT: Zur Kenntnis der Gelenkeiterungen bei Scharlach. *Berl. klin. Wschr.* **1884 I**, 697.
- HILPERT: Über das konstante Vorkommen langer Streptokokken auf gesunden Tonsillen. *Z. Hyg.* **31**, 380 (1899).
- HIRSCH: *Arch. Ohr- usw. Heilk.* **122**, 133 (1929).
- HIRSZFELD, H., M. MAYZNER u. F. PRZESMYCKI: Untersuchungen über Streptokokkengifte. *Z. Immun.forsch.* **57**, 414 (1928).
- HLAVA: Leukonostoe hominis und seine Rolle bei den akuten exanthematischen Krankheiten Scharlach, Masern, Flecktyphus. *Zbl. Bakter. Orig.* **32**, 263 (1902).
- HOEFER: Über intracelluläre Einschlußkörper bei Scarlatina. *Dtsch. med. Wschr.* **1911 II**, 1063.
- HÖPPLI, R.: Untersuchungen über Scharlach. Experimentelle Erzeugung von Leukocyten-einschlüssen. *Zbl. Bakter. Orig.* **87**, 228 (1922).
- HOKE, E. u. KUTTNER: Erfahrungen über das Höchstsche Scharlachstreptokokkenserum. *Med. Klin.* **1926 I**, 912.
- HOOKER, B., E. M. FOLLENSBY: Studies of scarlet fever. II. Different toxins produced by haemolytic streptococci of scarlatinal origin. *J. of Immun.* **27**, 177 (1934).
- HOWELL, K. M. and M. WERNER: The opsonification test for the rapid identification of the streptococcus of scarlet fever. *J. inf. Dis.* **43**, 525 (1928).
- HUEBSCHMANN: Scharlach und Nephritis. *Verh. Scharlach-Kongr. Königsberg 1928*, 251.

- HUSLER, S.: Erfahrungen über das neue Scharlachserum beim Kinde. Münch. med. Wschr. **1927 I**, 707.
- HUSS, R.: Studien über die SCHULTZ-CHARLTONSche Auslöschreaktion bei Scharlach. Acta paediatr. (Stockh.) **14**, Suppl. 3 (1933).
- HUSSLER: Erfahrungen mit Dochezserum bei scharlachkranken Kindern. Klin. Wschr. **1927 I**, 877.
- IMAMURA, A., H. ONO, T. ENDO and J. KAWAMURA: Studies on the aetiology of scarlet fever. Jap. J. of exper. Med. **12**, 601 (1934); **13**, 341 (1935).
- IMRIE, A. H.: Antitoxin in the treatment of scarlatina, with special reference to the prevention of complications. Glasgow med. J. **119**, 36 (1933).
- ISABOLISKY, M. u. S. TSCHERNISCHOFF: Zur Frage der Serumtherapie des Scharlachs. Zbl. Bakter. Orig. **100**, 21 (1926).
- ITO, N.: Contribution to the biological study on the hemolytic Streptococci. VI. Hemolytic streptococci in the normal throats. Kitasato Arch. of exper. Med. **6**, 39 (1923).
- JACOBSON, G.: Vergleichende Studien über Intracutanproben mit Filtraten von Scharlachstreptokokken- und anderen Streptokokkenkulturen. Acta paediatr. (Stockh.) **6**, 67 (1926/27).
- JAMES, G. R.: The relationship of streptococci to scarlet fever. J. of Hyg. **25**, 415 (1926).
- JAMIESON, W. A. and A. EDINGTON: Observations on a method of prophylaxis and an investigation into the nature of the contagium of scarlet fever. Brit. med. J. **1887 I**, 1342.
- JETTMAR, H. M. v.: Studium über die Vitalität der Scharlachstreptokokken. Z. Hyg. **107**, 265 (1927).
- JOCHMANN, G.: Bakteriologische und anatomische Studien bei Scharlach mit besonderer Berücksichtigung der Blutuntersuchung. Dtsch. Arch. klin. Med. **78**, 209 (1903).
— Die Bakterienbefunde bei Scharlach und ihre Bedeutung für den Krankheitsprozeß. Z. klin. Med. **56**, 316 (1905).
- JOEPCHEN, E. E.: Zur intravenösen Serumtherapie des Scharlachs. Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1785.
- JOHAN, B.: Erfahrungen mit der DICKSchen Scharlachhautprobe und der prophylaktischen Immunisierung. Dtsch. med. Wschr. **1926 II**, 1296.
— What conclusions can be drawn from the different degrees of the DICK skin test reaction? J. of Immun. **13**, 31 (1927).
- JOHANNESSEN: Beobachtungen einer gut abgegrenzten Scharlachfieberepidemie 1883—1884. Arch. Kinderheilk. **6**, 81 (1885).
- JUDALEWITSCH, G., B. LESCHKOW, O. BAUER: Scharlachübertragung und Lüftungsstationen. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 292.
- JUNDEL, J.: Beiträge zur Scarlatinafrage. I. Mitt. Acta paediatr. (Stockh.) **5**, 166 (1926).
— u. N. LÖNBERG: Erfahrungen mit antitoxischem Scharlachserum. Acta paediatr. (Stockh.) **6**, 463 (1927).
- JUNGBLUT, CL. W.: Scharlach. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS und UHLENHUTH, Bd. 4, II, S. 853. 1928.
- KAISER, A. D.: Skin reactions in rheumatic fever (BERKHAUG test). J. inf. Dis. **42**, 25 (1928).
- KANTOROWITSCH, A.: DICK-Antischarlachserum während einer Epidemie. Ther. Gegenw. **68**, 478 (1927).
- KILLIAN, H.: Das Streptokokkenproblem. Beitrag zur Wirkung von Scharlachserum auf andere Streptokokkenkrankungen. Dtsch. Z. Chir. **203—204**, 602 (1927).
- KINLOCH, J. P., J. SMITH and J. S. TAYLOR: The newer knowledge of diphtheria and scarlet fever and its application in hospital practice and in community immunization. J. of Hyg. **26**, 327 (1927).
- KINSELLA, R. A., O. GARCIA and J. WADE: Filtrates from scarlet fever and surgical hemolytic streptococcus infections. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 889 (1926/27).
- KIREEW, M.: Die Serum- und Vaccinebehandlung des Scharlachs. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 223.
- KIRKBRIDE, M. B. and M. W. WHEELER: Comparison of reactions in individuals to toxins prepared from three strains of scarlet fever streptococci. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 85 (1925).
— — Reactions induced by intracutaneous injections of toxins of streptococci from scarlet fever. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 86 (1925).

- KIRKBRIDE, M. B. and M. W. WHEELER: Studies of the toxin of the hemolytic streptococci associated with scarlet fever. *J. of Immun.* **11**, 477 (1926).
- — Further observations on the toxins of hemolytic streptococci. *J. of Immun.* **13**, 19 (1927).
- — Hemolytic streptococcus carriers, their relation to the spread of scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 1394 (1927).
- KLEIN, E.: The etiology of scarlet fever. *Proc. roy. Soc.* **42**, 158 (1887).
- KLEINSCHMIDT, H.: Über die Dicksche Reaktion. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 49.
- Die Dicksche Reaktion. *Königsberg. Scharlach-Kongr.* 1928, S. 167.
- Beobachtungen bei einer Scharlachepidemie. *Med. Klin.* **1931 II**.
- KLIGLER, J.: A study of the correlation of the agglutination and the fermentation reactions among the streptococci. *J. inf. Dis.* **16**, 327 (1915).
- KLIMA, H.: Unsere Erfahrungen mit dem Scharlachheilserum der Marburger Behringwerke. *Münch. med. Wschr.* **1927 I**, 55.
- KLIMENKO, W. M.: Zur Frage über den experimentellen Scharlach. *Jb. Kinderheilk.* **77**, 679 (1913).
- KODAMA, T.: Studies concerning scarlet fever toxin, 9th meeting of the united microbiological Society in Japan, April 1935.
- Report II. On the classification of the so-called scarlet fever hemolytic Streptococci. 9th meeting of the united microbiological Society in Japan, April 1935.
- KOENIGSBERGER, E. u. Sr. MUSSLINER: Die Beeinflussung der örtlich entzündlichen Veränderungen beim Scharlach durch Scharlachsera, insbesondere durch das kombinierte Scharlachserum Höchst (Scarla-Streptoserin). *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**.
- KOLMER, J. A.: A note on the bacteriological examination of lymphatic glands in the scarlet fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **2**, 329 (1911).
- Complement deviation in scarlet fever with comparative studies of the WASSERMANN and NOGUCHI systems. *J. of exper. Med.* **14**, 235 (1911).
- The practical value of biological therapy in the prophylaxis and treatment of scarlet fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **32**, 556 (1926).
- KORSCHUN, S. W., W. A. KRESTOWNIKOWA u. A. M. TSCHERNY: Zur Frage nach der Auswertung der antitoxischen Streptokokkenserä. *Königsberg. Scharlach-Kongr.* 1928, S. 219.
- u. A. SPIRINA: Über Schmutzimpfung gegen Scharlach. *Seuchenbekämpf.* **4**, 40 (1927).
- — Versuch einer aktiven Scharlachimmunisierung der Kinder in Moskau. *Königsberg. Scharlach-Kongr.* 1928, S. 283.
- — Weitere Versuche über aktive Immunisierung von Kindern gegen Scharlach. *Z. Immun.forsch.* **56**, 289 (1928).
- KOTOW, N. u. B. KOTLJARENKO: Zur Frage der Pathogenese und Behandlung von Scharlach im Zusammenhang mit Versuchen einer subduralen Einführung von antitoxischem Serum. *Königsberg. Scharlach-Kongr.* 1928, S. 193.
- KRAMÁR, E. u. FRANZISZCZI: Über die neue Auffassung des Scharlachs. Dick-Reaktion. Toxische Streptokokken bei Nichtscharlachkranken. Intracutane Immunisierungsversuche. *M Schr. Kinderheilk.* **33**, 421 (1926).
- KRAUS, R.: Über die antitoxische Wirksamkeit des konzentrierten Scharlachserums nach MOSER. *Wien. klin. Wschr.* **1926 II**, 1479.
- G. MORAWETZ, J. ZIKOWSKY u. J. TEICHMANN: Scharlachätiologie, antitoxische Serumtherapie und Schutzimpfung. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- KRAUSE, A. W.: Ein mit Serum der Marburger Behringwerke behandelter Scharlachfall. *Münch. med. Wschr.* **1927 I**, 27.
- KRAUSE, PAUL: Über den klinischen Wert der bakteriologischen Harnuntersuchung. *Habil.schr.* Breslau 1902.
- KRETSCHMER, M.: Die diagnostische Bewertung von Leukocyteinschlüssen bei Scharlach. *Berl. klin. Wschr.* **1912 I**, 499.
- Über die Ätiologie des Scharlachs. *M Schr. Kinderheilk.* **12**, 11 (1914).
- KRSTULOVIC, E.: Vergleichende Untersuchungen über das DICK-Test. *M Schr. Kinderheilk.* **33**, 120 (1926).
- KRUMWIEDE, CH., M. NICOLL u. J. S. PRATT: Attempts to produce scarlatina in monkeys. *Arch. int. Med.* **13**, 909 (1914).
- KUCZYNSKI, M. H.: Beobachtungen und Versuche über die Pathogenese der Scarlatina. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 1303.

- KUNDRATITZ, K.: Über den Wert der Dickschen Intracutanprobe beim Scharlach. *Z. Kinderheilk.* **40**, 573 (1925).
- Zur Ätiologie des Scharlachs. *Med. Klin.* **1926 II**, 1105.
- KUNZ, H. u. E. NOBEL: Die Dicksche Hautreaktion als Prüfung der Scharlachimmunität. IV. Mitt. Untersuchungen an Schwangeren und Wöchnerinnen. *Z. Kinderheilk.* **42**, 372 (1926).
- KURTH, H.: Über die Unterscheidung der Streptokokken und über das Vorkommen derselben, insbesondere des Streptococcus conglomeratus bei Scharlach. *Arch. ksl. Gesundheitsamt* **7**, 389 (1891).
- KUTTNER, H. u. B. RATNER: The importance of colostrum to the new-born infant. *Amer. J. Dis. Childr.* **25**, 413 (1923).
- LANDSTEINER, K., G. LEVADITI et DANULESCO: Contribution à l'étude de la scarlatine expérimentale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **72**, 358 (1912).
- — et PRAZEK: E.: Essais de transmission de la scarlatine aux singes. *Ann. Inst. Pasteur.* **25**, 754 (1911). — *C. r. Acad. Sci. Paris* **152**, 1190 (1911).
- — — Tentative de transmission de la scarlatine aus chimpanzé. *C. r. Soc. Biol. Paris* **70**, 641 (1911).
- LANGOWOY, N.: Beobachtungen über die Wirkung der Scharlachstreptokokkenvaccine. *Zbl. Bakter. Orig.* **42**, 362, 463 (1906).
- LARSON, W. P. and W. COLBY: Immunization against scarlet fever using sodium ricinoleate as a detoxifying agent. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 549 (1925).
- HUENEKENS, E. J. and W. COLBY: Immunization against scarlet fever with toxin detoxified with sodium ricinoleate. *J. amer. med. Assoc.* **86**, 1000 (1926).
- LASH, A. F. and B. KAPLAN: Puerperal Fever streptococcus hemolyticus toxin. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 1991 (1925).
- LAVERGE, V. DE, P. FLORENTIN et L. FERNIER: Étude bactériologique d'un cas de scarlatine puerpérale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 412 (1928).
- LEES, H. D.: The DICK test, with active and passive immunization for scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 1133 (1927).
- LEHMANN, W.: Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken. *Erg. Hyg.* **12**, 640 (1931).
- LEMOINE, G. H.: Rôle du Streptocoque dans la scarlatine et ses complications. *Arch. Méd. mil.* **34**, 249 (1899).
- LENTHE, H.: Erfahrungen mit der Scharlachserumbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 I**, 313.
- LESCHKE, E.: Die ätiologische Überschätzung der Streptokokken. *Münch. med. Wschr.* **1930 I**, 617.
- LEWIS, C. L.: The bacteriological examination of the renal secretion in certain of the zymotic diseases, with subsidiary differential experiments. *Edinburgh med. J.* **52**, 516 (1901).
- LICHTENSTEIN, A.: A contribution to the question of the etiology of scarlatina. *Acta paediatr. (Stockh.)* **7** (Suppl. **2**), 106 (1928).
- Studies in Scarlet fever. IV. Immunity of the newborn to scarlet fever. *Acta paediatr. (Stockh.)* **7** (Suppl. **2**), 121 (1928).
- LIÉGEAIS et FRICKER: Prophylaxie de la scarlatine par le controle bactériologique des convalescents. *Presse méd.* **1929**, 1200.
- LINDEN, H.: Epidemiologische und experimentelle Untersuchungen zur Streptokokken-ätiologie des Scharlachs. *Zbl. Bakter. Orig.* **116**, 113 (1930).
- LINDSAY, J. W., E. C. RICE and M. A. SELINGER: Scarlet fever; an analysis. *J. amer. med. Assoc.* **86**, 1191 (1926).
- LIVIERATO, S.: Über die Ätiologie des Scharlachs. Biologische Untersuchungen zur Kenntnis desselben. *Zbl. Bakter. Orig.* **50**, 422 (1909).
- LOEFFLER: Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie bei Menschen, bei der Taube und beim Kalbe. *Mitt. ksl. Gesh. amt* **2**, 421 (1884).
- LOPATITZKI, R.: Zur Kenntnis des Dickschen Scharlachtoxins. *Jb. Kinderheilk.* **126**, 241 (1930).
- LORENZ, E.: u. E. NOBEL: Die Dicksche Hautreaktion als Prüfung der Scharlachimmunität. VI. Mitt. Vergleichende Untersuchungen mit Toxinen verschiedener Provenienz. *Z. Kinderheilk.* **44**, 108 (1927).

- LOUROS, N. u. H. E. SCHEYER: Experimentelle Untersuchungen mit einem aus puerperalen Streptokokken gewonnenen Toxin und seinem homologen Antitoxin. *Zbl. Bakter. Orig.* **102**, 385 (1927).
- LUCCHESI and BOWMANN: Antitoxin versus no antitoxin in scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **103**, 1049 (1934).
- LUNIN, N.: Erfahrungen mit dem antitoxischen Scharlachserum. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 I**, 451.
- MACEWEN: An investigation concerning DÖHLES leucocytic inclusion bodies in scarlet fever and other diseases. *J. of Path.* **18**, 456 (1914).
- MACKIE, T. J. and D. G. S. MAC LACHLAN: Experimental sensitization to culture filtrates of streptococcus scarlatinae. *Brit. J. exper. Path.* **8**, 129 (1927).
- MALLORY, F. B.: Scarlet fever. Protozoanlike bodies found in four cases. *J. med. Res.* **10**, 483 (1904); **13**, 427 (1905).
- and E. M. MEDLAR: The etiology of scarlet fever. *J. med. Res.* **34**, 127 (1916); **35**, 209 (1916/17).
- MANDELBAUM: Die Ätiologie des Scharlachs. *Münch. med. Wschr.* **1927 II**, 1903. — *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1829.
- Über die Ätiologie des Scharlachs. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 147.
- MC CANN, W. S.: The serum treatment of erysipelas. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 78 (1928).
- MC GIBBON, J. P.: The anomalous features of the DICK reaction. *J. of Hyg.* **34**, 30 (1934).
- MC LACHLAN, D. G. S.: The specific toxigenic properties of haemolytic streptococci from scarlatina and other sources. *J. of Hyg.* **26**, 84 (1927).
- and T. S. MACKIE: A serological study of the haemolytic streptococci associated with scarlatina. **27**, 225 (1928).
- Experimental scarlet fever in the monkey. *J. of Path.* **19**, 443 (1914/15).
- MAIR, W.: An immunity reaction in scarlet fever. *Lancet* **1923 II**, 1390.
- MALMBERG, N. u. JACOBSON, G.: Einige Untersuchungen über die DICKsche Reaktion im Kindesalter. *Acta paediatr. (Stockh.)* **6**, 442 (1927).
- — Investigations on cutaneous reaction in scarlatina. *Acta paediatr. (Stockh.)* **7** (Suppl. 2) 119 (1928).
- MANOLIU, E.: Fréquence du Streptocoque hémolytique dans l'angine scarlatineuse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 424 (1926).
- MARMOREK, A.: Die Arteneinheit der für den Menschen pathogenen Streptokokken. *Berl. klin. Wschr.* **1902 I**, 299.
- MARTIN, R.: et A. LAFFAILLE: Action de produits scarlatineux filtrés sur l'agglutinabilité des Streptocoques non scarlatineux et de divers autres microbes par le sérum des convalescents de scarlatine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 284 (1926).
- MAUTNER, H.: Zur primär-toxischen Wirkung des DICK-Toxins. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 2473.
- MEGAW and CUPTA: The geographical distribution of some of the diseases of India. *Indian. med. Gaz.* **1922**.
- MENJSCHIKOW, W. K.: Zur Behandlung des Scharlachs mit Serum (russisch). *Russk. Wratsch* **1905 I**, 799.
- MENZER: Über Angina, Gelenkrheumatismus, Erythema nodosum und Pneumonie, nebst Bemerkungen über die Ätiologie von Infektionskrankheiten. *Berl. klin. Wschr.* **1902**, 10, 32.
- MERŠOL, V.: Erfahrungen mit dem Scharlachheilsrum. *Zbl. Bakter.* **112**, 32 (1929).
- MEYER, F.: Über ein neues Scharlachserum. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, 1328.
- MEYER, K. u. W. LÖWENBERG: Über das Vorkommen hämolytischer Streptokokken bei Gesunden und seine Bedeutung für die Scharlachprophylaxe. *Med. Klin.* **1929 I**, 107.
- MEYER, P.: Beiträge zur Pathogenese und Therapie des Scharlachs. *Inaug.-Diss. Hamburg* 1929.
- MEYER, S.: Der Scharlach als anaphylaktisches Phänomen. *Dtsch. med. Wschr.* **1923 I**, 509.
- Experimentelle Studien über die Ätiologie des Scharlachs. *Mschr. Kinderheilk.* **29**, 525 (1925).
- Kritisches zu der DICKschen Scharlachlehre auf Grund klinischer Beobachtungen und experimenteller Ergebnisse. *Z. Kinderheilk.* **43**, 258 (1927).
- Zur Ätiologie und Pathogenese des Scharlachs. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 98.
- Über Streptokokkentoine und -antitoxine. *Z. Kinderheilk.* **45**, 105 (1928).

- MEYERDIERKS, A.: Über die Behandlung des Scharlachs mit Behringserum. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1533.
- MIRONESCO, T.: Angine et scarlatine. Presse méd. **29**, 176 (1921).
- MÖLLER, H.: Der Befund von hämolytischen Streptokokken im Rachen von Scharlachkranken. Inaug.-Diss. Würzburg 1935.
- MÖLLER, J.: Bakteriämie und Sepsis. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **12**, 532 (1903).
- MOLTKE, O. u. K. A. POULSEN: Zwei Fälle vermeintlicher Laboratoriumsinfektionen mit Scarlatina. Z. Immunforsch. **64**, 157 (1929).
- MOMMSEN, H.: Beiträge zum Scharlachproblem. Münch. med. Wschr. **1928 I/II**, 990, 1408. — Scharlachserumbehandlung und Scharlachschutzimpfung. Med. Klin. **1934 II**.
- MOODY, W. B. and E. E. IRONS: On the occurrence of hemolytic Streptococci in Stools of scarlet fever. J. inf. Dis. **27**, 363 (1920).
- MORIWAKI, G.: Identification of scarlet fever with experimental rash caused by toxin of hemolytic streptococci associated with scarlet fever. Jap. med. World **7**, 323 (1927). — The specificity of scarlatinal hemolytic streptococci with special reference to the formation of rash developing substances. J. Bacter. **18**, 139 (1929).
- MOSER, P.: Über die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachstreptokokkenserum. Wien. klin. Wschr. **1902 II**, 1053. — Jb. Kinderheilk. **57**, 1, 123 (1903). — u. C. PIRQUET: Zur Agglutination der Streptokokken. Zbl. Bakter. **34**, 560, 714 (1903).
- MÜHLENS, P. u. M. HARTMANN: Zur Kenntnis des Vaccineeerregers. Zbl. Bakter. Orig. **41**, 203, 338, 435 (1906).
- MULSOW, F. W.: Blanching of the skin by serum-injection in scarlet fever. J. inf. Dis. **29**, 557 (1921).
- MUNK: Über die „interstitielle Nephritis“, ihre Bedeutung bei der Scharlacherkrankung (Scharlachnephritis) und ihr Vorkommen bei hämorrhagischen Pocken. Virchows Arch. **227**, 210 (1920).
- MUNK, J. u. M. DE KORTE: Over serumbehandeling en actieve immunisatie bij roodvonk. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **71**, 132 (1927).
- NASSO, J.: Reperti anatomo-ed istopatologici nella scarlattina sperimentale dei conigli. Pediatria **32**, 1425 (1924). — u. L. AURICCHIO: Ricerche sull'etiologia della scarlattina. Pediatria **32**, 654 (1924).
- NESBIT, O. B.: Books as carriers of scarlet fever. J. amer. med. Assoc. **59**, 1526 (1912). — DICK test and immunization against scarlet fever. J. amer. med. Assoc. **84**, 805 (1925).
- NEUFELD: Untersuchungen über Immunität und Agglutination bei Streptokokken. Z. Hyg. **44**, 161 (1903).
- NICHOLLS, E. E.: Studies in scarlet fever. III. Infections with streptococcus scarlatinae in persons with scarlatinal antitoxine immunity. J. clin. Invest. **3**, 411 (1926).
- NICOLL, M.: A note for the causative factor of scarlet fever. Arch. of Pediatr. **28**, 910 (1911). — Inclusion bodies in scarlet fever blood as a means of differential diagnosis. Arch. of Pediatr. **29**, 416 (1912). — and A. W. WILLIAMS: Inclusion bodies in the blood of scarlet fever as a means of differential diagnosis. Arch. of Pediatr. **29**, 350 (1912).
- NICOLLE, CH., J. CONSEIL et P. DURAND: Recherches expérimentales sur la scarlatine. Arch. Inst. Pasteur Tunis **15**, 229 (1926).
- NIKITIN, D. V.: Streptococcus vaccine as a preventive measure for scarlet fever. J. amer. med. Assoc. **87**, 2143 (1926).
- NOBEL, E. u. H. OREL: Die DICKSche Hautreaktion als Prüfung der Scharlachimmunität. Z. Kinderheilk. **40**, 96 (1926). — Die DICKSche Hautreaktion als Prüfung der Scharlachimmunität. II. Mitt. Z. Kinderheilk. **41**, 294 (1926). — u. F. SCHÖNBAUER: Die DICKSche Hautreaktion als Prüfung der Scharlachimmunität. III. Mitt. Z. Kinderheilk. **42**, 248 (1926). — Die DICKSche Hautreaktion als Prüfung der Scharlachimmunität. IV. Mitt. Z. Kinderheilk. **42**, 622 (1926).
- NOTIN: Scarlatine et streptococcie. Thèse de Lyon **1900**.
- OCHSENIUS, K.: Erste Erfahrungen mit dem Scharlachserum der Marburger Behringwerke. Münch. med. Wschr. **1926 I**, 984. — Was verspricht das neue konzentrierte Scharlachheilserum der Marburger Behringwerke? Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1359.
- Ergebnisse d. inn. Med. **50**.

- OELRICHS, L.: Das Organgift hämolytischer Streptokokken. *Z. exper. Med.* **87**, 585 (1933).
- OKELL, C. C.: *Brit. med. J.* **1926 II**, 515.
- OKELL, C. and E. M. BAXTER: The DICK reaction in scarlet fever. *J. of Path.* **27**, 342 (1924).
- and H. J. PARISH: The DICK test in scarlet fever. *Lancet* **1925 I**, 712.
- OLARIU, A.: La vaccination antiscarlatineuse par l'anatoxine streptocoque. *Arch. roum. Path. expér.* **4**, 443 (1931).
- OMMYOJI, M.: Studies on the phagocytosis on haemolytic and non-haemolytic streptococci. *J. orient. Med.* **11**, 144 (1928).
- PAGE, C. G.: A preliminary study of streptococci isolated from throat cultures from patients ill with scarlet fever. *J. Boston Soc. med. Sci.* **3**, 323 (1899).
- Preliminary report on the diplococcus of scarlet fever (Class). *J. Boston Soc. med. Sci.* **3**, 344 (1899).
- PALANTE, B. L. et V. J. KOUDRIAVTSEV: De la filtrabilité du Streptocoque. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 218 (1927).
- PARAT, J.: Recherches sur la toxine streptococcique et la réaction de DICK. *Bull. méd. Soc. Hôp. Paris* **49**, 395 (1925).
- PARISH, H. J. and C. C. OKELL: The titration of scarlet fever antitoxin in rabbits. *J. of Path.* **30**, 521 (1927).
- PARK, W. H.: Scarlet fever. Etiology, prevention by immunisation and antitoxic treatment. *J. amer. med. Assoc.* **85**, 1180 (1925).
- and R. GOLDSCHMIDT-SPIEGEL: Complexity of the scarlet fever toxin and antitoxin. *J. of Immun.* **10**, 829 (1925).
- PAULI, P.: Le inclusioni leucocitarie nella scarlattina. *Sperimentale* **78**, 143 (1924).
- PAUNZ, J. u. E. CZOMA: Untersuchungen über die die DICK-Reaktion beeinflussenden Faktoren. *Jb. Kinderheilk.* **115**, 95 (1927).
- — Über den Zusammenhang zwischen der Dickschen Hautprobe und dem Streptokokkenantitoxingehalt des Blutserums. *Jb. Kinderheilk.* **119**, 324 (1928).
- PEARCE, R. M.: Scarlet fever, its bacteriology, gross and minute anatomy. *J. Boston Soc. med. Sci.* **3**, 161 (1899).
- The bacteriology of the accessory sinuses of the nose in diphtheria and scarlet fever. *J. Boston Soc. med. Sci.* **3**, 215 (1899).
- PERKINS, R. G.: Active immunization in scarlet fever. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 1239 (1927).
- PETERS: Prophylaxe und Scharlach. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 345.
- PETERS, B. A. and S. F. ALLISON: Some observations on the DICK test. *Brit. med. J.* **1928 II**, 4.
- PFEIFFER, L.: Das Vorkommen der MARCHIAFAVASchen Plasmodien im Blute von Vaccinierten und Scharlachkranken. *Z. Hyg.* **2**, 397 (1887).
- PIEPER, E.: Streptokokken und Pneumokokken. *Z. ges. Hyg.* **3**, 433 (1923).
- PILOT, J. and R. E. WESTLUND: A toxin producing hemolytic streptococcus from septicemia. *J. inf. Dis.* **41**, 208 (1927).
- E. H. PLACE et A. BOURCART: Réaction de l'organisme human à la toxine scarlatineux de DICK en fortes doses. *Schweiz. med. Wschr.* **1926 I**, 90.
- PLATOU, E. S.: Scarlet fever prevention by immunization. *J. of Pediatr.* **5**, 531 (1934).
- and L. COLLINS: Scarlet fever. A clinical study in its prevention and serum treatment. *Arch. of Pediatr.* **1926**, 707.
- PLÜHME, A.: Einige Erfahrungen mit den Scharlachsutzimpfungen nach GABRITSCHESKY in Riga (Lettland). Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 322.
- PODOBANSKIJ, V.: Scharlachbehandlung mit antitoxischem Scharlachserum. *Ochr. zdor. det. (russ.)* **4**, 38 (1933).
- PROGULSKI, St. u. Fr. REDLICH: Experimentelle Untersuchungen zur Dickschen Scharlachtheorie. III. Scharlachsutzimpfung und DICK-Test. *Z. exper. Med.* **62**, 444 (1928).
- PROWAZEK, S.: Chlamydozoa. *Arch. Protistenkunde* **10**, 336 (1907).
- RAMON, G., D. FRASER, R. MARTIN et A. LAFFAILLE: Réaction de floculation et filtrat du streptocoque dit scarlatineux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 734 (1928).
- A. LAFFAILLE et R. MARTIN: De quelques propriétés du sérum chez les chevaux injectés avec des antigènes du streptocoque dit scarlatineux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 731 (1928).
- R. MARTIN et A. LAFFAILLE: Injection au cheval d'antigènes du streptocoque dit scarlatineux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 729 (1928).
- — — Contribution à l'étude de l'immunité vis-à-vis du streptocoque dit scarlatineux. *C. r. Acad. Sci. Paris* **186**, 1452 (1928).

- RAMSINE, S.: Sur les formes filtrables du streptocoque et sur la nature de la toxine de DICK. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 1010 (1926).
 — et M. SIVKOVITSCH: Transformations du streptocoque hémolytique. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 952 (1926).
- RASCHKOWSKA, M.: Zur Frage der Filtrierbarkeit der Scharlachstreptokokken. Zbl. Bakter. Orig. **105**, 462 (1927/28).
- RASKIN, M.: Klinisch experimentelle Untersuchungen über Sekundärinfektionen bei Scharlach. Zbl. Bakter. Orig. **5**, 433, 465 (1889).
- REDLICH, FR.: Scharlachsutzimpfung in Polen und ihre Erfolge. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 321.
- REHDER, H.: Über die DÖHLESchen Leukocyten einschüsse. Dtsch. Arch. klin. Med. **117**, 37 (1914).
 — Über die DÖHLESchen Leukocyten einschüsse. Dtsch. Arch. klin. Med. **124**, 240 (1918).
- REICH, E. u. J. TRICHMANN: Die Frage der Prophylaxe des Scharlachs. Über den Nachweis des Scharlachstreptococcus bei Kranken und Rekonvaleszenten mittels der Blutplatte durch Anhusten. Wien. klin. Wschr. **1927 I**, 521.
- REICHENMILLER, H.: Über das Vorkommen des Streptococcus haem. (SCHOTTMÜLLER) im Rachen und auf den Tonsillen der anscheinend gesunden Personen. Münch. med. Wschr. **1926 II**, 2117.
- RHOADS, P. S.: The incidence of scarlet fever streptococci in throats of diphtheria patients. J. inf. Dis. **41**, 377 (1927).
- RICCARDI, F.: Sulla presenza del microorganismo della scarlattina nel midollo osseo. Pediatria **32**, 148 (1924).
- RICOCHON, M.: Sur la pathogénie de la scarlatine. C. r. Soc. Biol. Paris **45**, 1046 (1893).
- RITOSSA, P.: Sulla presenza dell'agente specifico della scarlattina nelle uzine degli scarlattinosi. Pediatria **31**, 992 (1923).
- ROBB, A. G.: Specific antitoxin in the treatment of scarlet fever. Brit. med. J. **1926**, 618.
- ROBERTSON, A. F.: An institutional outbreak of scarlet fever. The skin test for susceptibility. J. amer. med. Assoc. **84**, 1801 (1925).
- ROSEN, P., N. KRITCH, A. GOULAYEWA et E. SKALKINA: La scarlatine expérimentale chez le lapin. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 83 (1927).
- ROSEN P. S. and L. A. KOROBICINA: The scarlet fever toxin and the DICK test. J. amer. med. Assoc. **84**, 1476 (1925).
 — P. B. SADOWSKI and L. A. KOROBICINA: Further studies on the DICK test. J. amer. med. Assoc. **85**, 1728 (1925).
- ROSENOW, E. C.: A precipitating and neutralizing antistreptococcus (scarlatinae) horse serum. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 189 (1925).
 — A precipitating and neutralizing scarlatinal antistreptococcus horse serum. J. inf. Dis. **36**, 525 (1925).
 — The precipitin reaction in the identification of scarlatinal hemolytic streptococcus infections. J. inf. Dis. **39**, 141 (1926).
 — The precipitin reaction in the diagnosis of scarlet fever and allied hemolytic streptococcus infections. J. amer. med. Assoc. **86**, 9 (1926).
- ROSNER: Classification sérologique des streptocoques hémolytiques. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 389 (1927).
- ROSSIVALL, E. u. B. SCHICK: Über spezifische Agglutination von Streptokokken aus Scharlachanginen und extrabukkalem Primäraffekt. Wien. klin. Wschr. **1905 I**, 3.
- ROTHOLZ, A. G.: A comparison of the SCHICK and the DICK test in mothers and new-born infants. Amer. J. Dis. Childr. **47**, 559 (1934).
- RUDDER, DE: Diskussion zum Thema Ätiologie. Verh. Scharlach-Kongr. Königsberg i. Pr. **1928**, 159.
- RUEDIGER, G. F.: The streptococci from scarlatinal and normal throats and from other sources. J. infect. Dis. **3**, 755 (1906).
- RUH, H. C. and J. E. McCLELLAND: Comparison of the diphtheria immunity in the mother and in the new-born. Amer. J. Dis. Childr. **25**, 59 (1923).
- SACQUÉPÉE, E. et PH. LESBRE: Toxines des streptocoques hémolytiques et réaction de DICK. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 27 (1927).
 — et G. BOUET: Intradermo-réactions an toxines streptocoques chez le cheval. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 29 (1927).

- SACQUÉE, E., M. LIÉGEOIS et J. FRICKER: Agglutination de streptocoques d'origines diverses par le sérum de lapins préparés à l'aide de streptocoques entraînés par culture en filtrates d'urine de scarlatin. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 361 (1929).
- — — Sur l'agglutination des streptocoques scarlatineux. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 559 (1929).
- SALGE: Über Agglutination bei Scharlach. Münch. med. Wschr. **1902 II**, 1729.
- SAUER, W. u. J. SCHMITZ: Zur Behandlung des Scharlachs mit Behringserum. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1829.
- SAVCHENKO, J. G.: Über Vorbereitung des Antischarlachserums. Russk. Wratsch. **1905 I**, 797.
- SCHABER, H.: Scharlachfragen. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1531.
- SCHLEISSNER, F. Bakteriologische und serologische Untersuchungen bei Scharlach. Wien. klin. Wschr. **1909 I**, 553.
- Beiträge zur Kenntnis der Streptokokken bei Scharlach. Z. Kinderheilk. **3**, 28 (1912).
- Ätiologie des Scharlachs. Erg. inn. Med. **10**, 342 (1913).
- Ein Spätsymptom des Scharlachs. Jb. Kinderheilk. **83**, 259 (1916).
- u. W. SPÄTH: Über Unterschiede zwischen septischen und Scharlachstreptokokken auf Grund bakterizider Reagenzglasversuche mit Leukocyten. Jb. Kinderheilk. **73**, 317 (1911).
- SCHMIDT, H.: Die Auswertung des Scharlachserums. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 209.
- SCHOTTMÜLLER, H.: Zur Serotherapie des Scharlachs. Klin. Wschr. **1927 II**, 1692.
- Zur Ätiologie und Klinik des Scharlachs. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 108.
- Heilserumbehandlung und Schutzimpfung bei Scharlach. 41. Kongr. inn. Med. 1929, S. 48.
- Über Scharlach. Klin. Wschr. **1929 I**, 91. — Münch. med. Wschr. **1929 I**, 615, 670.
- SCHULTZ, W.: Die Hautreaktionen von DICK und SCHICK nach klinischen Gesichtspunkten. Arch. Kinderheilk. **80**, 287 (1927).
- SCHWARZ, L.: Erfahrungen aus der Praxis der Typhus- und Choleraabekämpfung mit epidemie-eigenen Impfstoffen. Z. Hyg. **89**, 255 (1919).
- SDRAWOSSMYSLOW, W. M.: Ein Versuch der Herstellung von antitoxischem Antischarlachserum und über dessen klinische Anwendung. Russk. Wratsch **1912**, 985.
- SÉDALLIAN, P. et J. CLAVEL: Étude sérologique de huit souches de streptocoques scarlatineux. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 1155 (1929).
- SELIGMANN, E.: Zur Epidemiologie des Scharlachs in Berlin. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 151.
- Streptokokkenkontrolle bei Scharlachrekonvaleszenten. Ergebnis einer Sammelforschung in Berlin. Dtsch. med. Wschr. **1929 II**, 1184.
- SELIKINA, M. A. u. M. J. KUDIRKO: Zur Frage über die Spezifität der ARISTOWSKI-AGAFONOFF-Reaktion (Ref.). Zbl. Bakter. Ref. **87**, 121 (1927).
- SIEGEL, J.: Untersuchungen über die Ätiologie des Scharlachs. Abh. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. **1905**.
- SINDONI, M. B.: Sulla presenza dell'agente specifico della scarlattina negli elementi eruttivi e nella squame. Pediatria **31**, 857 (1903).
- Sulla vaccino profilassi della scarlattina. Pediatria **32**, 241 (1924).
- Caratteri morfologici e culturali del germe della scarlattina. Pediatria **32**, 1193 (1924).
- Über Ätiologie der exanthematischen Krankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1925 I**, 945.
- SLAVYK: Bakteriologische Blutbefunde bei infektiös erkrankten Kindern. Jb. Kinderheilk. **53**, 505 (1901).
- SMIRNOWA-SAMKOWA, A. J.: Über die pathologische Anatomie, Histologie und den Erreger des Scharlachs. Wratsch. djelo (russ.) **9**, 1089 (1925).
- Zur Frage der pathologischen Anatomie, Histologie und Ätiologie des Scharlachs. Wratsch. djelo (russ.) **1926**, 1090.
- SMITH, J.: Serological classification of haemolytic streptococci obtained from cases of scarlet fever. J. of Hyg. **25**, 165 (1926).
- The exotoxins of the haemolytic streptococci. J. of Path. **30**, 651 (1927).
- Further studies on the serological classification of haemolytic streptococci. J. of Hyg. **26**, 420 (1927).
- The agglutination of haemolytic streptococci by sera from cases of scarlet fever. J. of Hyg. **26**, 434 (1927).

- SMITH, J.: The modification of scarlatinal toxin by formaldehyde. *Brit. J. exper. Path.* **9**, 49 (1928).
- and J. S. TAYLOR: The DICK test in scarlet fever patients and in normal individuals. *J. of Hyg.* **25**, 90 (1926).
- SÖRENSEN, S. T.: Über Scharlachnephritis. *Z. klin. Med.* **18**, 299 (1890).
- Über Scharlach-Diphtheritis. *Z. klin. Med.* **19**, 539 (1891).
- SPARROW, H.: Recherches sur la scarlatine. Le réaction de DICK. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 1091 (1926).
- Immunisation active. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 1095 (1926).
- Résultats d'immunisation antiscarlatineuse par la méthode des DICK. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 395 (1926).
- et J. CELAREK: Immunisation contre la scarlatine à l'aide de l'antitoxine scarlatineux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 957 (1927).
- et R. KACZYNSKI: Sur la valeur de la vaccination antiscarlatineuse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 1467 (1927).
- STANKIEVITZ, R.: Pathologisch-anatomisches aus der Scharlach- und Diphtheriemisch-epidemie in Tallinn-Reval (Estland) 1926/27. *Virchows Arch.* **284**, 1 (1932).
- STEIN, T. A.: Über Blutungen aus den Halsgefäßen beim Scharlach. *Arch. biol. Nauk. (russ.)* **31**, 577 (1931).
- STEINFELD, E. A.: Scarlatinoid infection due to streptococcus viridans. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 241 (1926).
- STEVENS, F. A.: Unusual instances of infection with streptococcus scarlatinae. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 348 (1925).
- The occurrence of staphylococcus aureus infection with a scarlatine form rash. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 1957 (1927).
- and A. R. DOCHEZ: The study of haemolytic streptococci associated with scarlet fever. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 39 (1924).
- — Occurrence of throat infections with streptococcus scarlatinae, without a rash. *J. amer. med. Assoc.* **86**, 110 (1926).
- — The epidemiology of scarlatinal throat infections sine exanthemate. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 2137 (1926).
- — Cutaneous reactions with streptococcus filtrates in rabbits rendered allergic with extracts of Guinea pig kidneys. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 429 (1926/27).
- — Studies on the biology of Streptococcus. V. Antigenic relationship between strains of streptococcus from scarlet fever and erysipelas. *J. of exper. Med.* **43**, 379 (1926).
- — VI. Biology of haemolytic streptococcus: antigenetic relationships between strains of the scarlatinal and erysipelas groups. *J. of exper. Med.* **44**, 439 (1926).
- STOLTENBERG: Erfahrungen über die Serumbehandlung des Scharlachs mit dem konzentrierten Serum der Behringwerke. *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 360.
- STRÖSSNER, E.: Scharlachschutzimpfungen mit Streptococcus haemolyticus, Vaccine und DICK-Reaktion. *Dtsch. med. Wschr.* **1926 II**, 1470.
- Über die DICK-Probe und Schutzimpfungen gegen Scharlach. *Seuchenbekämpfg* **3**, 226, 336 (1926).
- Über das Verhalten des nach Streptokokkenimpfung negativ gewordenen DICK-Testes nach zwei Jahren. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 I**, 473.
- 41. Kongr. inn. Med. 1929. S. 89.
- STUTZER, M.: Schutzimpfungen gegen Scharlach in Südprovinzen Rußlands in den Jahren 1925—1928. *Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928*, S. 312.
- SZIRMAI, F.: Über den Komplement- und Cholesteringehalt des Serums bei Scharlach. *Jb. Kinderheilk.* **109**, 317 (1925).
- Über die biologische Sonderstellung der Scharlachstreptokokken. *Jb. Kinderheilk.* **117**, 198 (1927).
- u. B. JACOBOVICS: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Ätiologie des Scharlachs und der Masern. *Jb. Kinderheilk.* **111**, 331 (1926).
- SZONTAGH, F. v.: Weitere Fragen in Scharlachproblemen. *Jb. Kinderheilk.* **76**, 1 (1912).
- Angina und Scharlach. *Jb. Kinderheilk.* **76**, 654 (1912).
- Sensibilisationserscheinungen und Überempfindlichkeitsreaktionen. *Jb. Kinderheilk.* **78**, 497 (1913).

- SZONTAGH, F. v.: Über das wesentliche Moment in der Pathogenese des Scharlachfiebers. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 7.
- TAKAKI: Zur Frage der Züchtung des Masern- und Scharlachvirus nach CARONIA. Wien. klin. Wschr. 1926 I, 325.
- TEICHMANN, J.: Experimentelle Prüfung des DICK-Toxins. Z. Immun.forsch. 48, 466 (1926).
- TEISSIER, P. et F. COSTE: Physiopathologie de la scarlatine. Chastanier et Alméras. Nîmes 1929.
- TEZNER, O. u. G. UNGAR: Über die Verwertbarkeit DICKscher Hautreaktion. Wien. klin. Wschr. 1927 I, 616.
- THOMPSON, D.: Discovery of a new type of germ isolated from cases of measles and scarlet fever. J. trop. Med. 26, 227 (1923).
- Researches of the etiology of scarlet fever. Ann. Pickett-Thompson Res. Labor. 1, 115 (1924).
- TOOMEY, J. A.: Reappearance of a positive DICK-Test. J. amer. med. Assoc. 87, 941 (1926).
- Treatment and prevention of scarlet fever by specific antitoxins and serums. J. amer. med. Assoc. 91, 1599 (1928).
- TOYODA, T. and J. FUTAGI: The development of scarlet fever rash and of the positive skin reaction. Experimental and clinical studies on the anaphylaxis theory of scarlet fever. Amer. J. Dis. Childr. 40, 1024 (1930).
- — Experimental studies on the filtrable microbe of scarlet fever and on activators in relation to haemolytic streptococci. Brit. J. Childr. Dis. 29, 253 (1932).
- — and M. OKAMOTO: Experimental production of scarlet fever by means of scarlatinal hemolytic streptococcus. J. inf. Dis. 48, 350 (1931).
- KUROI, J. MORIWAKI and J. FUTAGI: Is the hemolytic streptococcus acceptable epidemiologically as the aetiological agent of scarlet fever? Brit. J. Childr. Dis. 28, 89 (1931).
- J. MORIWAKI and J. FUTAGI: Does the DICK reaction with streptococcus toxin indicate susceptibility to scarlet fever? J. inf. Dis. 46, 186 (1930).
- — and S. HOSHIZAKI: The therapeutic value of streptococcus antitoxin serum in scarlet fever. Brit. J. Childr. Dis. 27, 181 (1930).
- — — — Study on the specificity of the haemolytic streptococcus associated with scarlet fever. Brit. J. Childr. Dis. 27, 282 (1930).
- — — u. KUROI: Z. Kinderheilk. 51, 598 (1931).
- — — and OKAMOTO: Practical value of immunization against scarlet fever with streptococcus toxin. J. inf. Dis. 46, 219 (1930).
- TRASK, J. D.: Studies in scarlet fever. I. The amount of scarlatinal toxin in the blood of patients with scarlet fever. J. clin. Invest. 3, 391 (1926).
- and F. G. BLAKE: Observations on the presence of a toxin substance in the blood and urine of patients with scarlet fever. J. of exper. Med. 40, 381 (1924).
- — Heterologous scarlet fever. J. amer. med. Assoc. 101, 753 (1933).
- TROIZKAJA-ANDREEWA, A. M.: Zur pathologischen Anatomie des extrabuccalen Scharlachs. Virchows Arch. 289, 718 (1933).
- TRON, G.: Sulla specificità dei corpi di AMATO. Sperimentale 79, 69 (1925).
- TUNNICLIFF, R.: Specific nature of the hemolytic Streptococcus of scarlet fever. J. amer. med. Assoc. 74, 1386 (1920).
- Observations on the spread and persistence of the hemolytic streptococci peculiar to scarlet fever. J. inf. Dis. 29, 91 (1921).
- The identification of the streptococcus of scarlet fever. J. amer. med. Assoc. 87, 625 (1926).
- Effect of drying on the specificity of scarlet fever streptococci. J. inf. Dis. 41, 273 (1927).
- VAS, B.: Über das Vorkommen von Scharlachstreptokokken in der Luft. Zbl. Bakter. Orig. 98, 159 (1926).
- Über die DICKsche Reaktion und über Scharlachschutzimpfungen mit Streptokokken-vaccine. Klin. Wschr. 1926 II, 1232.
- VILLA, DE: L'intradermoreazione nella scarlatine. Pediatria 32, 665 (1924).
- VIPOND, A. E.: Scarlet fever. Preliminary note of its specific microorganism. Arch. Pediatr. 28, 504 (1911).
- VITETTI, G.: Sulla presenza dell'agente specifico della scarlattina nell'essudato naso-faringeo. Pediatria 31, 989 (1923).
- WADSWORTH, H. B., M. B. KIRKBRIDE and M. W. WHEELER: Standardization of scarlet fever antistreptococcus serums. J. amer. med. Assoc. 87, 623 (1926).

- WAELE, H. and E. SUGG: Der Streptokokkenbefund bei Variola und Varicellen in Bezug auf ein differentialdiagnostisches Verfahren. Münch. med. Wschr. 1905 II, 1188.
- WAGNER, G.: Die Untersuchung von Blutaussstrichen Scharlachverdächtiger nach DÖHLE in Untersuchungsämtern. Münch. med. Wschr. 1916 II, 1042.
- WARNEKROS, K., M. LOUROS u. M. BECKER: Über ein neues Serum zur Behandlung der puerperalen Sepsis. Münch. med. Wschr. 1926 II, 2155.
- WEAVER, G. H.: Agglutination of streptococci, especially those cultivated from cases of scarlatina, by human sera. J. inf. Dis. 1, 91 (1904).
- WELKANOFF: Beobachtungen über den Streptococcus hämolyticus bei Scharlachrekonvaleszenten. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 144.
- WILLIAMS, A. W.: Exotoxins of hemolytic streptococci. Their complexity and relationships. J. amer. med. Assoc. 93, 1544 (1929).
- H. D. HUSSEY and E. J. BANZHAF: Culture filtrates of hemolytic streptococci from scarlet fever: intracutaneous reactions in test animals. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 21, 291 (1924).
- WLADIMIROFF, G. E.: Symptomenkomplex bei der Scharlachvaccination (Vaccinscarlatina). Arch. Kinderheilk. 52, 28 (1910).
- WÖHLISCH, E. u. F. v. MKULICZ-RADECKI: Der Wert der DÖHLESchen Leukocyten einschüsse und des SCHULTZ-CHARLTON-Auslöschphänomens für die Diagnose des Scharlachs. Berl. klin. Wschr. 1921 I, 389.
- WOLFF-EISNER, A.: Der Scharlach als Toxikose und invasive Streptokokkenkrankung. Z. Kinderheilk. 48, 344 (1929).
- WOODY, S. S.: Serumtherapy in scarlet fever. Bull. Publ. Health Philad. 11, 19 (1926).
- WÜRTZ et BOURGES: Recherches bactériol. sur l'angine pseudo-diphtherique de la scarlatine. Arch. Méd. expér. et Anat. path. 2, 341 (1890).
- YOUNG, C. C. and P. F. ORR: Dosage of toxin for active immunization against scarlet fever. J. amer. med. Assoc. 86, 1340 (1926).
- ZIKOWSKY, J.: Über antitoxische Wirksamkeit des Scharlachserums nach MOSER: Wien. klin. Wschr. 1926 II, 1476.
- Über Heilwirkung mit Scharlachserum nach MOSER-DICK. Zbl. Bakter. Orig. 104, 201 (1927). Taggsber.
- ZINGHER, A.: The significance of the pseudoreaction in the DICK test and methods used for its identification. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 21, 385 (1923/24).
- Further Studies with the DICK test and active immunization with scarlet fever streptococcus toxin. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 21, 508 (1923/24).
- Results obtained with the DICK test in normal individuals and in acute and convalescent cases of scarlet fever. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 21, 293 (1924).
- The DICK test in normal persons and in acute and convalescent cases of scarlet fever. J. amer. med. Assoc. 83, 432 (1924).
- Early and late immunity results with scarlatinal streptococcus toxin. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 22, 460 (1925).
- J. amer. med. Assoc. 85, 1186 (1925).
- ZINSSER, H. and F. B. GRINNELL: Further studies on bacterial allergy. Allergic reactions to the hemolytic streptococcus. J. of Immun. 10, 725 (1925).
- ZLATOGOROFF, S.: Über die Anwendung des Streptokokkenimpfstoffes bei Scharlach. Zbl. Bakter. 42, 77, 156 (1906).
- Über den gegenwärtigen Stand der Ätiologie und der Prophylaxe des Scharlachs. Seuchenbekämpfung 2, 261 (1925).
- Über Scharlachvaccine, ihre Zubereitung und Kontrolle. Zbl. Bakter. 96, 402 (1925).
- Über die Ätiologie des Scharlachs. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 88.
- Schlußwort zum Thema Scharlachätiologie. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 160.
- Über Schutzimpfungen bei Scharlach. Königsberg. Scharlach-Kongr. 1928, S. 302.
- Weitere Beobachtungen über die Spezifität des hämolytischen Scharlachstreptococcus und über die Ätiologie des Scharlachs. Zbl. Bakter. Orig. 106, 399 (1928).
- Über die Ätiologie des Scharlachs. Gibt es ein filtrierbares Virus beim Scharlach? Zbl. Bakter. Orig. 113, 97 (1929).
- W. S. DERKATSCH u. NASLEDYSCHWA: Der experimentelle Scharlach. Zbl. Bakter. Orig. 97, 152 (1926).

- ZLATOGOROFF, S., V. KOUDRIAVTZEVA et B. PALANTE: D'étiologie de la scarlatine. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1220 (1927).
- ZOELLER, CHR. et MANOUSSAKISS: La fausse réaction de DICK. Purification de la toxine streptococcique. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 1046 (1925).
- et F. MEERSSEMAN: Le phénomène „d'agglutinabilité transmissible“. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 760 (1927).
- L. RIBADEAU-DUMAS et J. CHABRUN: Recherches sur la réaction de DICK chez la mère et le nourisson. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 426 (1929).
- ZUPPINGER, C.: Zur Serumtherapie des Scharlachs. Wien. klin. Wschr. **1905**, 1152.
- ZWETTKOFF, L.: Beitrag zur Frage des Scharlacherregers (bulgarisch mit einer deutschen Zusammenfassung). Jb. med. Fak. Sofia **11**, 81 (1932/33).

Einleitung.

Seitdem KLEIN (1885)¹, BABES (1889), SÖRENSEN (1891), D'ESPINE und DE MARIGNAC (1892), BERGÉ (1893), DOWSON (1893), FIESSINGER (1893), CLASS (1899; zit. nach PAGE¹), FISCHER (1899), BAGINSKY und SOMMERFELD (1900), HLAWA (1902), MENZER (1903), MOSER (1902) u. a. m. den Streptococcus als Scharlacherreger erkannt haben, ist durch eine so gut wie lückenlose Beweisreihe die ätiologische Bedeutung dieses Keimes beim Scharlach erhärtet worden. Heute kann ruhig gesagt werden — es gibt nur wenig Keime, deren Erreger-natur bei irgendeiner Infektionskrankheit so gut mit den Tatsachen des Experiments, der Klinik, der Therapie u. a. m. belegt wäre, wie das bei dem Scharlachstreptococcus der Fall ist. Dessenungeachtet findet auch heute noch der Scharlachstreptococcus in den meisten einschlägigen Lehr- und Handbüchern eine reservierte Behandlung, und es vergeht kaum ein Jahr, daß nicht ein neuer „Scharlacherreger“ entdeckt wird. Wir sehen uns daher genötigt zum Schluß der vorliegenden Übersicht auch die zahlreichen anderen Auffassungen einer kurzen kritischen Sichtung zu unterziehen.

I. Streptokokkenätiologie des Scharlachs.

1. Streptokokken beim Scharlachkranken und in seiner Umgebung.

Befund der Streptokokken² beim Scharlachkranken an der Eintrittspforte. SÖRENSEN, BAGINSKY, SCHOTTMÜLLER in seinen seit 1895 fortgesetzten Untersuchungen, BLISS, MOODY und IRONS, BRISTOL, DICK und DICK, DOCHEZ und SHERMAN, BONCIU, FRIEDEMANN und DEICHER, v. JETTMAR, HAPPE, HERZBERG und ZANTOP, TOYODA, MORIWAKI und FUTAGI, REICH und TEICHMANN, KINLOCH-SMITH und TAYLOR, LICHTENSTEIN, RUEDIGER, CHEN, NICHOLLS, COSTE-LEBLOND und VANNIER, FEISSIER und COSTE, SMITH u. v. a. finden im Nasenrachenraum frischer Scharlachkranker in 100 bzw. beinahe 100% der Fälle hämolytische Streptokokken. BÜRGERs rechnet praktisch mit einem Befund von 100% von hämolytischen Streptokokken beim Scharlach. Auch wir können diese Erfahrungen vollauf bestätigen (die Befunde von SMAMURA und Mitarbeitern, die beim Scharlach nie Streptokokken finden konnten, stehen wohl

¹ Soweit der von KLEIN in den Geschwüren von Eutern der Kühe, deren Milch zum Ausbruch einer Scharlachepidemie führte, sowie aus dem Blut von vier frischen Scharlachfällen gezüchtete, jedoch vom Autor nicht näher beschriebene Mikrocooccus, als auch der Diplococcus von CLASS mit dem Scharlachstreptococcus identifiziert werden dürfen.

² Das hämolytische Vermögen der Streptokokken wurde erst seit der Einführung der Blutagarplatte durch SCHOTTMÜLLER 1903 beachtet.

einzelnd da). Es wird von den meisten Autoren weiterhin ein reichlicher Befund oft eine Reinkultur (SCHOTTMÜLLER, TEISSIER und COSTE, v. JETTMAR u. a., eigene Erfahrung) von hämolytischen Streptokokken beim frischen Scharlach hervorgehoben (vgl. HAPPE). Eine Prüfung dieser Keime auf ihre Fähigkeit, ein spezifisches Scharlachgift zu bilden (s. dazu unten S. 294 f.) hat sich die für meisten von ihnen bestätigt (bis 75% der Stämme nach FRIEDEMANN und DEICHER, 75—100% nach TOYODA, MORIWAKI und FUTAGI, bis 100% eigene Erfahrung).

Bei einer extrabuccalen Scharlachinfektion hat man die Erreger selbstverständlich an der Eintrittspforte zu suchen. Es widerspricht daher in keiner Weise den obigen Feststellungen, wenn ELKELES und MARKUSE hämolytische Streptokokken im Rachen von Wund-Scharlachkranken vermissen. An der Eintrittspforte findet man allerdings auch hier in 100% hämolytische Streptokokken. BRUNNER (1895) fand regelmäßig, fast in Reinkultur, Streptokokken bei jedem Wund-scharlach an der infizierten Wunde, so daß er gerade für diese Art des Scharlachs bereits damals die Streptokokkenätiologie akzeptiert hat (vgl. BERGÉ). SÖRENSEN (1892) hat aus dem regelmäßigen Befunde von Streptokokken in Collumbelägen der an Puerperalscharlach erkrankten Wöchnerinnen den Schluß gezogen: die Streptokokken seien überhaupt die Ursache des Scharlachs. Auch SCHOTTMÜLLER findet beim puerperalen Scharlach regelmäßig hämolytische Streptokokken in der Cervix (vgl. FIESSINGER, DE LAVERGE u. a. m.). TROIZKAJA-ANDREEWA findet beim extrabuccalen Scharlach stets Reinkulturen von hämolytischen Streptokokken an der Eingangspforte (s. auch DICK und DICK, MOLTKE und POULSEN, v. BORMANN und a. m.).

ELKELES und MARKUSE konnten allerdings nur bei 67% ihrer 83 Scharlachfälle zahlreichere hämolytische Streptokokken im Rachen feststellen. Diese Tatsache ist für ELKELES und MARKUSE einer der Anlässe, die ätiologische Bedeutung der hämolytischen Streptokokken beim Scharlach zu bezweifeln. Es muß jedoch mit allem Nachdruck hervorgehoben werden, daß die Sicherheit der Abstrichmethode in der Praxis immer wieder in einem auffallenden Ausmaße überschätzt wird. Es geht so weit, daß auch heute noch manche Ärzte bei einer klinisch deutlichen Diphtherie, im Falle des negativen Ergebnisses einer einzigen bakteriologischen Untersuchung, mit der Diagnose zögern, ja das Vorhandensein einer Diphtherie sogar ablehnen. Mit Recht hält es BÜRGERS daher für notwendig, auf die Unzulänglichkeiten der Abstrichmethode hinzuweisen. Auch HERZBERG und ZANTOP bezweifeln, daß ein einmaliger oberflächlicher Abstrich stets die richtigen Verhältnisse der Rachenflora wiederzugeben braucht. Konnte doch SELIGMANN z. B. zeigen, daß die 78,6% positiver Befunde bei seinen 243 Scharlachfällen nach einer mehrmaligen Untersuchung auf 98,8% angestiegen waren. Auch ist zum Zweck einer genauen Untersuchung der Nasenrachenflora der tiefe Nasenabstrich (vgl. auch SELIGMANN, HERZBERG und ZANTOP u. a. m.) unerlässlich. Sowohl die Nasenhöhle als vor allem die Rachenmandel können eine besonders reichliche Erregerausbeute geben. HERZBERG und ZANTOP konnten erst bei Erfüllung dieser Vorbedingung einen Befund von 100% hämolytischer Streptokokken beim Scharlach erheben. Endlich darf nicht vergessen werden, daß der Erreger schon frühzeitig in die Tiefe der Gewebe vordringen kann, und so auf der für den Tupfer erreichbaren Oberfläche nur wenig vertreten sein wird. PILOT und TUMPEER fanden z. B. im Rachenabstrich von gesunden Kindern in 47,7, in den exzidierten Mandeln in 89,3% hämolytische Streptokokken. Und bei der ausgesprochenen Tendenz der Scharlachstreptokokken zur Invasion liegt die Möglichkeit ihres raschen Zurückziehens von der Tonsillenoberfläche nahe. So ist es denkbar, daß bei manchen Scharlachfällen nur gleich nach dem Ausbruch der Erkrankung mit einer reichlicheren Ausbeute von hämolytischen Streptokokken aus dem Rachen mittels der Abstrichmethode zu rechnen sein wird.

Diese methodischen Schwierigkeiten erklären zur Genüge die von den allgemeinen, an vielen Tausenden von Scharlachfällen erhobenen Resultaten etwas

abweichenden Ergebnisse von ELKELES und MARKUSE. Es gibt eben keinen frischen Scharlach ohne hämolytische Streptokokken an der Eingangspforte des Infekts (SCHOTTMÜLLER).

Ein entsprechend reichlicher und häufiger Befund von hämolytischen Streptokokken im Nasenrachenraum kommt sonst weder bei Gesunden noch Kranken, Anginen angenommen, vor. Der Befund bei vielen Hunderten daraufhin untersuchter gesunder Kinder schwankt zwischen 2 und 50% (REICHENMILLER, BÜRGERS, McCLAY, JOHAN, GRIFFITH, HAPPE, ITO, CLAWSON, STREIT, zit. nach BÜRGERS, BLOOMFELD und FELTY, MELENEY u. a. m.). Nur vereinzelt findet man Angaben von bedeutend höheren Zahlen (PILOT und DAVIS 61, TONGES sogar 83%). Bei Diphtheriekranken findet SELIGMANN bei wiederholten (!) Untersuchungen in 63,9% hämolytische Streptokokken, RHOADS in 29%. Bei Masern beträgt die Ausbeute 32,4% (SELIGMANN). H. HERZBERG fand bei Kindern auf Tuberkulosestation 41—79%, TEISSIER und COSTE unter 67 verschiedenen Kranken (Diphtherie, Keuchhusten, Erysipel u. a. m.) 21mal. HAMBRECHT und NUZUM finden in anatomisch normalen ausgeschälten Tonsillen in 28% hämolytische Streptokokken. NUZUM (zit. nach PIEPER) in pathologisch veränderten in 96%.

Auch findet man sowohl bei Gesunden als auch nicht an Scharlach Erkrankten im besten Fall nur mäßig zahlreiche meist sogar nur wenige Kolonien. Von der einheitlichen Flora des Rachens eines frischen Scharlachfalles kann hierbei keine Rede sein. Solche Streptokokken sind übrigens so gut wie immer keine bzw. nur schwache (s. S. 295) Toxinproduzenten (REICHENMILLER, TEISSIER und COSTE, eigene Erfahrungen). RHOADS fand unter 29 solchen Stämmen nur 16 Toxinproduzenten, nur 2 davon haben ein Dick-Gift von über 2000 Hpd¹ pro Kubikzentimeter liefern können.

Auch beim Scharlach beziehen sich die oben erwähnten 100%igen Befunde der hämolytischen Streptokokken im Nasenrachenraum nur auf die erste Zeit der Erkrankung. Wir haben anlässlich einiger Scharlach-Hausendemien² Gelegenheit gehabt, 9 Fälle bereits vor dem Ausbruch der Erkrankung auf das Verhalten ihrer Rachenflora fortlaufend zu überwachen. Diese Befunde sind in der oberen Hälfte links der Tabelle 1 zusammengestellt.

Bis auf den Fall 6 der Tabelle, wo bereits 3 Wochen vor dem Ausbruch der Erkrankung einzelne Kolonien hämolytischer Streptokokken sich vorfanden, fehlten dieselben bei allen anderen Patienten. Den Rasen der Kulturen beherrschten überall die üblichen vergrünenden Diplo-Streptokokken. Auch in Fall 1 und 7, wo je ein Rachenabstrich noch im Laufe der letzten 24 bzw. 48 Stunden vor dem Beginn der Erkrankung entnommen wurde, ließen sich keine hämolytischen Streptokokken feststellen (vgl. auch LINDEN). Erst mit dem Ausbruch der ersten Krankheitserscheinungen ändert sich der Rachenbefund schlagartig. H. FISCHER hat bereits 1899 festgestellt, daß Streptokokken noch vor dem Ausbruch des Exanthems vom Beginn der Krankheitserscheinungen ab die Rachenflora des Scharlachpatienten vollkommen beherrschen. SCHLEISSNER beobachtete in Rachenkulturen von ganz im Anfangsstadium der Erkrankung stehenden, nur mit einer leichten Rachenrötung behafteten Fällen, wo eine klinische Diagnosestellung noch nicht möglich war, vorwiegend hämolytische Streptokokken, z. T. sogar in Reinkultur (vgl. auch v. JETTMAR). Auch bei unseren Patienten erscheinen die hämolytischen Streptokokken im Rachen am 1. Krankheitstage (s. Fälle 7, 8, 9). Die Zahl ihrer Kolonien (schätzungsweise auf der Blutagarplatte) ist zwar bereits am 1. Krankheitstage reichlich (vor-

¹ Hautprüfungsdose (s. S. 281).

² An dieser Stelle sei dem leitenden Arzt des Ladenburger Kreiskinderheimes Herrn Dr. J. VOGEL für seine weitgehende Unterstützung unserer diesbezüglichen Untersuchungen (s. auch weiter unten S. 296) unser herzlichster Dank ausgesprochen.

wiegend beim Fall 8, mäßig zahlreich bei den Fällen 7 und 9), sie erscheint jedoch erst 24 Stunden später absolut vorherrschend zu werden. Besonders schön sehen wir das beim Fall 7, wo die Untersuchung des Rachens am 1. Krankheitstag nur mäßig zahlreiche hämolytische, daneben noch ebenso zahlreiche vergrünende Streptokokken, 24 Stunden später eine Reinkultur von hämolytischen Streptokokken ergeben hat. Man gewinnt den Eindruck, daß die hämolytischen Streptokokken gleich im Beginn der Erkrankung sich außerordentlich ausbreiten und von dem Rachen unter dem beinahe vollständigen Verdrängen der übrigen Keime Besitz ergreifen.

Bei den obigen Untersuchungen sind nur Gaumenmandelabstriche angelegt worden. Es ist daher möglich, daß einzelne hämolytische Streptokokken übersehen worden sind. Die plötzliche Ausbreitung der hämolytischen Streptokokken im Rachen gleichzeitig mit dem Ausbruch der ersten Krankheitserscheinungen stimmt übrigens mit dem klinischen Bilde des Scharlachs, mit seinem völligen Fehlen der Prodromi, sehr gut überein.

Diese Verhältnisse bleiben jedoch meist nur während des akuten Stadiums des Scharlachs, d. h. ungefähr die ersten 2 Krankheitswochen bestehen. SMITH findet am 1.—2. Krankheitstage in 91—93% aller Scharlachfälle hämolytische Streptokokken im Rachen, am 5. Krankheitstage beträgt die Ausbeute bereits nur 52%. Nach BLISS weichen sie im Laufe der 10 bis 20 ersten Krankheitstage aus dem Rachen des Patienten. REICH und TEICHMANN erheben durch Anhusten der Platten 85,5% positiver Befunde in der ersten und 16,9% in der 6. Krankheitswoche. Über ähnliche Ergebnisse berichten FRIEDEMANN und DEICHER, TEISSIER und COSTE, MANOLIU u. a. m. Man ersieht auch aus der Tabelle 1¹, daß bereits in der 2. Krankheitswoche (Fall 6 bzw. 13) ein umgekehrter Prozeß beginnt, die Kolonien von hämolytischen Streptokokken werden immer spärlicher, um im Laufe der 3. bis 4. Krankheitswoche durch die übliche Rachenflora meist völlig ersetzt zu werden. Derartige Untersuchungen können selbstredend nur bei Unterbringung von Kranken in kleineren Räumen bzw. einzeln, wobei jeder Zuzug von neuen insbesondere frisch Erkrankten unterbleibt, ausgeführt werden. Denn nur so kann die Beladung der Rekonvaleszenten mit frischen hämolytischen Streptokokken vermieden werden.

Man findet im Nasenrachenraum der frisch an Scharlach Erkrankten praktisch in 100% der Fälle hämolytische Streptokokken und zwar vorwiegend, bzw. sogar in Reinkultur. Diese Streptokokken sind zum größten Teil starke Dickgiftproduzenten. Beim extrabuccalen Scharlach findet man die hämolytischen Streptokokken nicht im Rachen, sondern an der entsprechenden Eingangspforte der Infektion (Wunde, Cervix u. a. m.), auch hier so gut wie in Reinkultur. Ähnliche Befunde können weder beim Gesunden noch bei anderen Kranken (Angina ausgenommen) erhoben werden. Ja auch beim Scharlach selbst ist dieser vorwiegende bzw. ausschließliche Befund von hämolytischen Streptokokken nur an die akute Periode der Krankheit gebunden. Wir konnten noch wenige Tage ja sogar noch in den letzten 24 Stunden vor dem Ausbruch der ersten Krankheitserscheinungen keine bzw. nur vereinzelt hämolytische Streptokokken im Rachen der Patienten festzustellen. Erst innerhalb der ersten 24 bis 48 Krankheitsstunden breiten sie sich schlagartig aus, so daß die normale

¹ Außer den oben besprochenen 9 Fällen kommen hier noch 4 weitere (Nr. 10—13), deren Rachenflora im Laufe der Erkrankung mehrfach untersucht wurde, hinzu.

Ta-

	1. B. Heinz 12 Jahre	2. Z. Arnold 6½ Jahre	3. Z. Wilfried 6½ Jahre	4. Z. Regina 12 Jahre	5. J. Ingeborg 1¼ Jahre	6. M. Gisela 5 Jahre
IV. Woche . .						● ● ● ●
III. „ . . .						+ ● ● ●
II. „ . . .						+ ● ● ●
I. „ 7. Tag						
6. Tag						
5. Tag						
4. Tag			● ● ● ●			
3. Tag		● ● ● ●		● ● ● ●	● ● ● ●	+ ● ● ●
2. Tag						
1. Tag	● ● ● ●					
1. Krankheitstag						
2. „	++++	+++ ●	+++ ●	++++	+++ ●	++++
3. „					+++ ●	
4. „		+++ ●		++++		
5. „						
6. „					+++ ●	
7. „						
8. „						
9. „		+++ ●		+++ ●		
10. „						● ● ● ●
11. „					+++ ●	
12. „						
13. „						
14. „						
15. „				++ ● ●		
16. „					● ● ● ●	
17. „						
18. „						
19. „				+ ● ● ●		
20. „						
21. „						
22. „		● ● ● ●			● ● ● ●	
23. „						
24. „						
25. „				+ ● ● ●		
26. „						
27. „					● ● ● ●	
28. „						
29. „				● ● ● ●		
30. „						

¹ Die Zeichen bedeuten: + hämolytische Streptokokken, ● vergrünende Streptokokken, Streptokokken; ++ oder ●● mäßig Streptokokken oder zahlreich; + oder ● wenig und bleiben daher in der Tabelle unerwähnt.

² Am 30. Tag lautet der Befund ohne ersichtlichen Grund wieder +++ ●.

Rachenflora völlig verdrängt erscheint. Jedoch bereits im Laufe der 2. und 4. Krankheitswoche werden die hämolytischen Streptokokken in den allermeisten Fällen wieder von den gewöhnlichen Rachenbewohnern abgelöst.

Befund von Streptokokken¹ im Blute, inneren Organen und Ausscheidungen von Scharlachkranken. Der vorwiegende bzw. ausschließliche Befund von Streptokokken im Blut, Eiter, inneren Organen und anderen mehr von Scharlachkranken ist immer wieder mit großer Regelmäßigkeit erhoben worden. BAGINSKY fand im Herzblut von 42 Scharlachleichen konstant Streptokokken. Sie waren auch im Knochenmark und inneren Organen stets vertreten. MOSER züchtete von 99 Scharlachleichen 63mal Streptokokken aus dem Herzblut, MÖLLER von 17 Fällen 11mal, CANON bei 2 Fällen in dem jeweils einen Tag vor dem Tode entnommenen Blut. SLAVYK hat 170 Blutuntersuchungen (72 davon *intra vitam*) ausgeführt, nur *post mortem* fand er 45mal Streptokokken im Blut. JOCHMANN züchtete sie 50mal aus dem Herzblut von 70 Leichen. Während des Lebens fand JOCHMANN 25mal unter 161 Scharlachkranken hämolytische Streptokokken; SCHLEISSNER in 55% seiner 108 Fälle, HECTOEN 12mal unter 100 Scharlachkranken. Befund anderer Keime (Pneumokokken und Staphylokokken), dann meist in Gesellschaft von Streptokokken, wird nur selten erhoben (JOCHMANN, SLAVYK). Nur JEHLE will aus dem Blut von 48 Scharlachfällen 22mal Influenzastäbchen gezüchtet haben. Seine Befunde konnten jedoch nicht bestätigt werden (vgl. JOCHMANN). Das Eindringen von Streptokokken in die Blutbahn von Schwerkranken, insbesondere *agonal* bzw. *post mortem*, ist zwar keine Seltenheit, jedoch bleiben diesbezügliche Befunde weit hinter denen beim Scharlach zurück. Die Befunde von OMELTSHENKO, der im Blute von von den an *Ileotyphus* Verstorbenen bis 82%, und DE WAELE und SUGG, die bei der Mehrzahl von Pockenkranken Streptokokken im Blut finden, stehen einzeln da (vgl. dazu GABRITSCHESKY).

Die Ausbeute von Streptokokken aus den Organen von Scharlachleichen ist ebenfalls sehr hoch. LÖFFLER (1884) findet sie bei den an Scharlach und Diphtherie Verstorbenen nicht nur im nekrotischen Gewebe der Gaumentonsillen und Uvula, sondern auch in den Lymphgefäßen des Kehlkopfs, im Alveoleninhalt und interstitiellen Gewebe der Lungen, in einem Fall sogar in den Capillargefäßen sämtlicher inneren Organe. Man findet sie in den Rachenorganen, in der Lunge, Leber, Milz, Nieren, Knochenmark (FRAENKEL und FREUDENBERG, KURTH, PEARCE, SÖRENSEN, H. FISCHER, RASKIN, BABES, CANON, JOCHMANN, BAGINSKY). MOODY und IRONS fanden in 30% der 85 Scharlachfälle hämolytische Streptokokken im Stuhl. In 101 Stühlen von 91 gesunden Kindern findet TODD demgegenüber nur 3mal, DAVIS in 53 Stühlen, die vorwiegend von Gesunden stammten, nie hämolytische Streptokokken.

Vor allem aber sind sie so gut wie stets im Eiter und entzündeten bzw. nekrotischen Gewebe aller Scharlachkomplikationen in den allermeisten Fällen in Reinkultur zu finden. So werden sie ständig als die Ursache der Scharlach-Otitis angegeben (RASKIN, PEARCE, JOCHMANN, BLAXALL u. a. m.). Sie sind Urheber zahlreicher Scharlachaffektionen der Augen und ihrer Umgebung (DEBIERRE, SAINT MARTIN, KENDALL, LENHARTZ, JOCHMANN u. a. m.). Bei Ulcerationen

¹ Auch hier — vgl. Fußnote S. 264 — wird aus der Zeit vor der Einführung der SCHOTTMÜLLERSCHEN Blutagarplatte einfach über Streptokokken, später über hämolytische Streptokokken berichtet.

des Gaumens und Kehlkopfs im Eiter der Mundboden- und Halsphlegmonen, der Lymphdrüsenabszesse (STEIN, JOCHMANN, H. FISCHER, eigene Erfahrungen), in der entzündeten bzw. nekrotischen Schleimhaut der Speiseröhre, des Magens und des Darmes, in der Gallenblase (FRAENKEL, JOCHMANN, SMIZNOWA-SAMKOWA u. a. m.), im Exsudat der seltenen Scharlachperitonitis (JOCHMANN, eigene Erfahrung), im Eiter der Lungenabszesse und der Empyemata, bei der Lungengangrän (BABES, JOCHMANN, LEMOINE, eigene Erfahrungen), im Blut und auf den Mitralklappen bei den sehr seltenen Scharlachendokarditiden (HENOCH), in den Abszessen des Myocards (ROMBERG), im Exsudat des Pericards (HEUBNER und BAHRDT), im Gelenkpunktat und Eiter (LÖFFLER, HEUBNER und BAHRDT, LEMOINE), im Punktat der eitrigen im Verlaufe des Scharlachs aufgetretenen Meningitiden (BAGINSKY, MOSER, JOCHMANN u. a. m.) findet man so gut wie immer Reinkulturen von hämolytischen Streptokokken (vgl. auch H. FISCHER, KURTH, TOYODA-MORIWAKI und FUTAGI u. a. m.). Auch in den entzündlich veränderten Scharlachnieren findet man sehr häufig Streptokokken. SÖRENSEN JOCHMANN, BABES finden sie im Parenchym, Glomerulargefäßen und Interstitien und, nämlich BABES, nicht nur bei septischer sondern auch bei der erst spät auftretenden echten Scharlach-Glomerulonephritis. Bei septischer Nephritis werden sie so gut wie immer im Harn ausgeschieden (LEWIS, P. KRAUSE, JOCHMANN). LEMOINE findet sie im Urin bei Scharlach-Albuminurie. Auch SÖRENSEN hebt ihre Bedeutung beim Zustandekommen der Scharlachnephritis hervor.

Diese Vorherrschaft der Streptokokken bei den Scharlachkomplika­tionen ist so eindeutig, daß ihre Urheberschaft an diesen¹ auch von den sonst entschiedenen Gegnern der Streptokokkenätiologie des Scharlachs, bis auf vereinzelte Außenseiter, nie abgestritten wurde (vgl. LÖFFLER, HEUBNER, JOCHMANN, FRAENKEL und FREUDENBERG, RASKIN, BÖHM, BAUMGARTEN, SLAVYK, LEMOINE, NOTIN u. a. m.).

Sowohl im Blut, in Auscheidungen und inneren Organen von Scharlachkranken findet man in einem ungewöhnlich hohen Prozentsatz hämolytische Streptokokken. Im Eiter und an den entzündlichen bzw. nekrotischen Herden von Komplikationen findet man sie mit einer derartigen Regelmäßigkeit, daß ihre Urheberschaft an den meisten Scharlachkomplika­tionen auch von den meisten entschiedenen Gegnern der Streptokokkenätiologie des Scharlachs stets anerkannt wurde.

Streptokokken in der Umgebung der Scharlachkranken. Man findet hämolytische Streptokokken nicht nur im kranken Organismus selbst. Die ganze nähere Umgebung eines Scharlachkranken erweist sich in einem ungewöhnlichen Ausmaße von hämolytischen Streptokokken beladen. Nicht nur, daß unter den Wohnungsgenossen eine Reihe von den meist durch hämolytische Streptokokken bedingten Anginen, Rachenkatarrhen und ähnliches mehr auftreten (HENOCH, BRUNNER, DICK und DICK, v. BORMANN, HAUB u. a. m.), sondern auch unter seinen gesunden Angehörigen findet man eine vermehrte Anzahl von Trägern der hämolytischen Streptokokken (FRIEDEMANN und DEICHER, TOYODA und MORIWAKI u. a. m.). Auf Grund einer auffallenden Vermehrung der Befunde an hämolytischen Streptokokken in den Rachenabstrichen verschiedener Patienten sagte BÜRGERS bereits im Herbst 1927 den Ausbruch der Scharlachepidemie in Ostpreußen voraus.

¹ Mit Ausnahme der Scharlachnephritiden, die verschiedene Autoren sondergestellt haben wollen. Darüber s. weiter unten S. 285.

Auch in der Luft, im Staub, auf den Spielsachen, Büchern, Gebrauchsgegenständen, in der Milch von Scharlachpatienten findet man in einem hohen Prozentsatz hämolytische Streptokokken (VAS, DEICHER, REICH und TEICHMANN u. a. m.) TUNNICLIFF findet hämolytische Streptokokken auf den Wänden und Böden der Krankenräume, auf den Eßgeräten der Kranken, auf den Fingernägeln, Gesicht und Schuhen der Wärterinnen. TOYODA, FUTAGI und MORIWAKI stellten fest, daß die Hälfte der von den Gegenständen aus der Umgebung eines Scharlachpatienten gezüchteten hämolytischen Streptokokken das DICK-Gift bildete. VAS konnte dasselbe für die aus der Luft des Krankenzimmers gezüchteten hämolytischen Streptokokken nachweisen.

Zwei Beispiele. Es wurden von uns¹ von den Nachttischchen, der Bettwäsche, den Wänden und dem Boden dreier mit Scharlachkranken belegter Krankenräume je 5, insgesamt 15 Abstriche gemacht. In 11 davon fanden sich hämolytische Streptokokken; von 15 analogen Abstrichen aus drei mit Diphtherie bzw. intern kranken Kindern belegten Räumen ergaben nur 2 einen positiven Befund. In einer anderen Untersuchungsserie haben wir bei 50 Scharlach- und ebenso vielen internen bzw. chirurgischen Kranken je 4 Abstriche, nämlich jeweils vom Kissen, Nachttischchen, Bettgestell und Boden unterhalb des Bettes, insgesamt 400 Abstriche entnommen. Von 200 Abstrichen von den Gegenständen der Scharlachkranken ergaben 57 hämolytische Streptokokken. Von 200 Abstrichen aus der Umgebung der nicht Scharlachkranken waren nur 21 positiv. Die Häufigkeit des positiven Befundes bei Scharlachkranken betrug also 28,5%, bei anderen Patienten 10,5%. Die Differenz beträgt 18 und ist hiermit 6,4mal größer als der mittlere Fehler des Mittelwertes.

Also auch die Umgebung der Scharlachkranken, ob Menschen, ob Gegenstände, ist in einem ungewöhnlich hohen Maße von hämolytischen Streptokokken beladen, ein großer Teil davon erwies sich als DICK-Giftbildner.

2. Streptokokken als Überträger der Scharlachinfektion.

Es wird immer wieder seitens der Praktiker eine beachtliche Dauerhaftigkeit des Scharlacherregers hervorgehoben. Möbel, Bücher, Spielzeuge und andere Gebrauchsgegenstände aus der Umgebung von Scharlachkranken sollen noch jahrelang ihre Infektiosität behalten können (vgl. anderslautende Erfahrungen von NESBIT). MEGAW und CUPTA berichten über 2 Fälle der Scharlachübertragung aus Scharlachorten in England nach Britisch-Indien durch Briefe. Diese Tenazität des Scharlacherregers stimmt mit den Eigenschaften der hämolytischen Streptokokken aus dem Scharlachmaterial gut überein. BÜRGERS konnte über 1½ Jahre die an den Seidenfäden ausgetrockneten hämolytischen Streptokokken lebensfähig erhalten. v. JETTMAR konnte nachweisen, daß von den an Tampons angetrockneten hämolytischen Streptokokken nach 190—224 Tagen noch 5 von 11 lebensfähig blieben. Auch war ihre Fähigkeit DICK-Gift zu bilden völlig ungeschwächt geblieben. TUNNICLIFF hielt ihre Kulturen 6, DEICHER 10 Monate im Eisschrank und sie blieben unverändert auch in ihrer Toxinbildung. Es fehlt aber auch nicht an direkten Beweisen der Scharlachübertragung durch Streptokokken.

Milchepidemien von Scharlach, Heimkehrfälle, Laboratoriumsinfektionen.

Es ist eine Reihe von kleinen Scharlachepidemien bekannt geworden, deren Ursache eine Milchinfektion mit hämolytischen Scharlachstreptokokken war (KLEIN, DOCHEZ und SHERMAN u. a. m.).

¹ An diesen Untersuchungen haben sich die technische Assistentin Frä. M. SCHMIED und cand. med. THEINDEL beteiligt.

Neuerdings weist eine Reihe von Autoren auf den Umstand hin, daß die Heimkehrfälle vor allem von den von Scharlach geheilten Personen ausgehen sollen, die bei ihrer Entlassung aus der Krankenanstalt noch hämolytische Streptokokken beherbergt haben (FRIEDEMANN und DEICHER, KORSCHUN, GENTZEN, TOYODA und Mitarbeiter, v. BORMANN-HERHOLZ und STANKIEVITCZ u. a. m.). Auch KIRKBRIDE und WHEELER glauben einen Zusammenhang einiger Scharlach-erkrankungen mit den rekonvaleszenten Trägern der giftbildenden hämolytischen Streptokokken nachgewiesen zu haben. Das 3000 Scharlach genesene Schulkinder umfassende Material von SELIGMANN deckt sich allerdings nicht mit den obigen Ergebnissen (vgl. auch HAPPE und THIELE, LIÉGEOIS und FRICKER). Hier sei nur hervorgehoben, daß die oben S. 265 besprochenen Unsicherheiten der Abstrichmethode gerade bei dem heterogenen Untersuchungsmaterial der Schulkinder sich besonders fühlbar machen dürften. Übrigens sei auch auf die später (s. S. 296) noch näher zu besprechenden Versuche DEICHERs hingewiesen, wonach die vergrünenden Streptokokken im Rachen eines Scharlachrekonvaleszenten sich leicht in hämolytische verwandeln und damit ihre Infektiosität wiedergewinnen können.

MOLTKE und POULSEN sahen einen Arzt, etwa eine Woche nach dem Beginn seiner Beschäftigung mit der Immunisierung von Pferden mit Scharlachstreptokokken, an einer von allgemeiner starker Hautschuppung begleiteten Angina erkranken. Ein Stallmeister erkrankte 8 Tage nach der Wundinfektion eines Fingers mit Scharlachstreptokokken an einem typischen Scharlach. Über einen ähnlich gelagerten Fall bei einer technischen Assistentin berichtet v. BORMANN. Den Wert eines Experimentes haben 3 Laboratoriumsinfektionen an Scharlach, je einer beobachtet von KRUMWIEDE-NICOLL und PRATT, von PARK und von FRIEDEMANN. In jedem von diesen Fällen aspirierte eine Laborantin bzw. ein Laborant etwas von reiner Streptokokkenkultur, um 2—3 Tage darauf an einem typischen Scharlach zu erkranken. Bei PARK und FRIEDEMANN waren es jeweils Reinkulturen von Scharlachstreptokokken; bei KRUMWIEDE und Mitarbeitern eine Kultur von Streptokokken, unter denen sich auch eine von einem Scharlach stammende befand. Eine Infektion von außen war unwahrscheinlich. HIRSZFELD (zit. nach R. KRAUS) berichtet über einen Unglücksfall bei einer Impfung gegen Lyssa 1901 in Warschau. Kurz nach den ausgeführten Injektionen starben 3 Personen an einer foudroyanten Intoxikation, 5 erkrankten an einer schweren Septikämie, einer an einer Phlegmone, 3 weitere an einem typischen Scharlach. Die Untersuchung hat erwiesen, daß die Kaninchen, deren Gehirn-Rückenmark zur Herstellung von „virus fixe“ verwendet wurde, vorher mit Reinkulturen von hämolytischen Streptokokken aus Scharlachleichen behandelt wurden.

Experimenteller Scharlach bei Tieren außer Primaten. Der experimentelle Scharlach bei Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen, Schweinen, Katzen, Hunden ist mehrfach beschrieben worden (EDINGTON, SCHLEISSNER, CANTACUZÈNE, DOCHEZ, DOCHEZ-AVERY und LANCEFIELD u. a. m.). Veränderungen des Blutbildes (Leukocytose, Eosinophilie), Fieber, verschiedenartige lokale bzw. allgemeine Hautrötungen, Schuppung sind als Symptome angegeben worden. Ja man will sogar eine Angina und Himbeerenzunge gesehen haben. Bei genauer Verfolgung der beschriebenen Krankheitsbilder findet man jedoch nie diese Symptome zu einem einheitlichen klar umrissenen Syndrom vereinigt. Jeder, der mit Tieren gearbeitet hat, weiß außerdem, wie schwierig es ist, die

meist flüchtigen Veränderungen ihrer Haut, die dazu bei den Versuchstieren bereits physiologisch ein ganz anders geartetes Organ als beim Menschen darstellt, zu beurteilen. Insbesondere gilt dies für die für diese Zwecke gebräuchlichsten albinotischen Kaninchen und Meerschweinchen. Rasieren, Enthaarung vermittels Chemikalien auch kleinerer Areale genügen meist, um völlig unübersichtliche Reaktionen hervorzurufen. Verschiedene Haut-Hyperämien beobachtet man nicht selten auch bei völlig gesunden, von jedem experimentellen Eingriff verschonten Tieren. All dies gilt auch für die Schuppung. Das Blutbild und die Temperatur, wenigstens bei der meist üblichen nicht genügend tiefen Einführung des Thermometers in den Darm, sind beim Tier ebenfalls sehr labile Symptome. So entsprechen z. B. beim Kaninchen bzw. Meerschweinchen die meist als Fieber angegebenen Zahlen von 39—41° bei richtiger Meßtechnik (Einführung des Thermometers rektal in eine Tiefe von 7—8 cm; vgl. dazu FINKLER und v. BORMANN) ungefähr der Norm. Wie wenig überzeugend die Ergebnisse dieser Tierversuche sind, ersieht man am besten aus der Tatsache, daß den Partiegängern all der vielen vermuteten Scharlacherreger (s. letztes Kapitel) es stets gelungen ist, jeweils mit ihrem „Erreger“ den „Scharlach“ bald bei dem einen, bald bei dem anderen Versuchstier zu reproduzieren. Einen „Kaninchen-Scharlach“ hat man so gut wie mit jedem von den vielen angegebenen Scharlacherregern erzielen können.

Dementsprechend berichtet eine Reihe von Forschern über ein Mißlingen ihrer Versuche, bei den Versuchstieren Scharlach hervorzurufen bzw. lehnen sie die Resultate dieser Versuche als zweifelhaft ab (vgl. SÖRENSEN, DICK und DICK, NICOLLE-CONSEIL und DURAND, KUCZYNSKI u. a. m.).

Experimenteller Scharlach bei Primaten. Auch bei den Affen gelang es nur wenigen (so CANTACUZÈNE bei *Macacus* und *Cercopithecus*, MACH, SCHLEISSNER, GRÜNBAUM, LEVADITI, LANDSTEINER und PRASEK bzw. DANULESCO bei anthropoiden Affen) ein scharlachähnliches Syndrom zu erzeugen. Bei Anthropoiden (Orang-Utan bzw. Schimpanse) bestand allerdings eine deutliche Ähnlichkeit mit dem menschlichen Scharlach (ausgesprochener scarlatiniformer Ausschlag, mehrtägiges Fieber, Schuppung). Für die Klärung der Scharlachätiologie waren diese Versuche ohne sonderliche Bedeutung, da die betreffenden Autoren mit Ausscheidungen, Blut bzw. Organbrei von Scharlachkranken gearbeitet haben. Auch mißlang es vielen, den Scharlach bei niederen Affen zu reproduzieren (KLIMENKO, KRUMWIEDE-NICOLL und PRATT, NICOLLE-CONSEIL und DURAND, TOYODA und Mitarbeiter u. a. m.).

Bereits SÖRENSEN (1890) hat auf die Unumgänglichkeit eines Menschenexperimentes zur Bestätigung der Streptokokkenätiologie des Scharlachs hingewiesen. Die drei oben S. 273 erwähnten Laboratoriumsinfektionen durch Aspiration von reinen Streptokokkenkulturen haben schon den Wert eines Experiments. Nun versuchten DICK und DICK 1921 30 Freiwillige durch Einpinselung von Reinkulturen der hämolytischen Scharlachstreptokokken in den Rachen zu infizieren. Dieser ihr erster Versuch ergab ntr einige Anginen. All die Versuchspersonen waren erwachsene Städter, so war die Wahrscheinlichkeit, daß sie bereits vorher immun waren, groß. So wählten DICK und DICK für ihre weiteren Versuche (1923) Personen von ländlichen Bezirken bzw. solche, die über eine genaue Anamnese verfügten. Sie haben jetzt fünf Freiwilligen eine 4 Tage alte Reinkultur von hämolytischen Streptokokken in den Rachen ein-

gepinselt. Die Kultur stammte aus dem Eiter des Fingerpararitiums einer am frischen Scharlach erkrankten Pflegerin. Eine von diesen Versuchspersonen erkrankte nach einer Inkubation von 48 Stunden an einem typischen leichten Scharlach, eine an einer Angina, drei blieben gesund. Fünf weitere Personen erhielten ein bakterienfreies Filtrat dieser Kultur eingepinselt. Dieser Versuch blieb ergebnislos. Darauf erhielten auch diese fünf eine Streptokokkenpinselung. Auch hier erkrankte einer von den Freiwilligen 48 Stunden nach der Infektion an Scharlach, zwei an einer Angina und zwei blieben gesund. Noch zwei weitere Personen, eine Dickgift-empfindliche (s. weiter unten S. 281) und eine unempfindliche wurden von DICK und DICK mit einer Reinkultur von hämolytischen Streptokokken aus dem Rachen eines Scharlachkranken eingepinselt. Der Dickgift-empfindliche Freiwillige erkrankte auch hier 48 Stunden nach der Infektion an einem typischen Scharlach. NICOLLE, CONSEIL und DURAND konnten ebenfalls durch Einpinselung einer Reinkultur von hämolytischen Streptokokken aus dem Rachen einer Scharlachkranken bei einem Freiwilligen einen typischen Scharlach hervorrufen. Sie arbeiteten übrigens nicht mit der frischen Kultur wie DICK und DICK, vielmehr mit der 4. Passage auf Blutagar. Bei einem anderen Freiwilligen konnten sie mit einem Gewebstückchen von der Tonsille des Patienten eine Angina mit einer Spur von Ausschlag bewirken. Demgegenüber blieben ihre Versuche, den Scharlach mittels einer Einreibung von Blut, Urin, Schleim und Schuppen von Scharlachpatienten in den Rachen, Nase, Bindehaut bei 13 Freiwilligen hervorzurufen, ohne sicheren Erfolg. TOYODA, FUTAGI und OKAMOTO haben 1931 diese Versuche an acht 3—7 Jahre alten Kindern wiederholt. Fünf davon wurden ein Stamm von hämolytischen Streptokokken aus dem Blut einer Scharlachleiche, der bereits 150 Kulturpassagen hinter sich hatte, in den Rachen eingegeben. Alle diese Fälle blieben vom Scharlach verschont. Drei weitere Kinder erhielten zwei andere Streptokokkenkulturen aus dem Rachen von zwei Scharlachkranken, diesmal jeweils nur in ihrer 3. bzw. 4. Generation eingegeben. Alle drei erkrankten am 3. und 4. Tage nach der Infektion an einem typischen Scharlach, dessen Diagnose durch ein positives Auslöschphänomen in jedem Fall sichergestellt wurde. Außerdem haben sie Leukocytose mit Neutrophilie und Eosinophilie und DÖHLEsche Körperchen bei ihren Kranken festgestellt.

Auch diese Erfolge mit dem experimentellen Scharlach am Menschen sind nicht unwidersprochen geblieben. Die Einwände, es könnte sich um einen unspezifischen Ausschlag handeln, haben die japanischen Forscher durch Anstellung des Auslöschphänomens gegenstandslos gemacht. Auch ist es übrigens fürwahr keine Kunst, einen typischen Scharlachfall — und um solche handelte es sich bei allen obigen Fällen — auch ohne die vielen Hilfsmethoden zu diagnostizieren. Die Annahme, daß ein unspezifischer Ausschlag ausgerechnet in 4 Fällen der Amerikaner und Franzosen den Scharlach nachmachen soll, ist völlig an den Haaren herbeigezogen. Der Umstand, daß von diesen experimentellen Scharlachfällen keine weiteren Infektionen ausgegangen sind, und hiermit ihre Kontagiosität nicht feststeht, besagt ebenfalls nichts. Denn erstens ist der Scharlach insbesondere in einer Umgebung von Erwachsenen wenig kontagiös, zweitens ist anzunehmen, daß gerade die experimentell infizierten Freiwilligen sich unter einer besonders wachsamten Kontrolle befanden und dementsprechend rechtzeitig isoliert werden konnten. Auf den Einwand endlich, es könnte sich um

spontane Scharlacherkrankungen gehandelt haben, sei erwidert, daß wohl mehr als ein bloßer Zufall dazu gehört, wenn bei fünf zu verschiedenen Zeiten und zum Teil Orten ausgeführten Einpinselungsserien jedes Mal nach einer entsprechenden Inkubationszeit bei einem Teil der Versuchspersonen Scharlach, bei dem anderen Teil Angina, die typische Begleiterin der Scharlacherkrankungen, ausbrechen. Auch heben alle obigen Autoren hervor, daß ihre Versuche in einer epidemiefreien Zeit stattgefunden haben. Für uns besteht daher kein Zweifel, daß sowohl den amerikanischen als auch französischen bzw. japanischen Forschern das Hervorrufen eines experimentellen Scharlachs mit reinen Kulturen von hämolytischen Streptokokken gelungen ist. Es sei noch hinzugefügt, daß auch die Zahl der bei den Versuchen erkrankten Personen, soweit mit tauglichen Stämmen gearbeitet wurde, völlig den Erwartungen entsprochen hat. Ein DICK-Gift empfindlicher Erwachsener und 3 Kinder erkrankten alle. Daß von den übrigen auf ihre DICK-Giftempfindlichkeit nicht geprüften Personen nur ein Teil erkrankte (3 von 11), ist bei der geringen Scharlachempfindlichkeit der Erwachsenen, und um solche handelte es sich bei allen Versuchen, außer dem der Japaner, eine Selbstverständlichkeit. Die Zahl 3 von 11 entspräche ungefähr den Erwartungen unter den 20—30 Jahre alten Personen (s. unten S. 282). *Es ist also wahrscheinlich, daß bei einem scharlachempfindlichen Individuum mit einer reinen frischen Kultur hämolytischer Scharlachstreptokokken eine Scharlacherkrankung nach Belieben hervorgerufen werden kann.*

Nun haben CIUCA und GHEORGHIU (1927) mit der 11.—12. Kulturpassage der hämolytischen Streptokokken aus dem Rachen von Scharlachkranken zwei DICK-Giftempfindliche und 11 auf ihre Scharlachempfindlichkeit nicht geprüfte Personen in die Gaumenmandeln eingerieben bzw. injiziert. Bei 2 weiteren DICK-Giftempfindlichen Freiwilligen wurde jeweils die 5.—6. Kulturpassage der Streptokokken bzw. Blut von einem frischen Scharlachkranken auf die Mandeln gebracht. Alle diese Versuche blieben ohne Erfolg. CIUCA glaubt seine Mißerfolge auf das Sinken der Virulenz der hämolytischen Streptokokken beim Überimpfen zurückführen zu können. TOYODA und Mitarbeiter haben, wie oben erwähnt, mit ihrem alten Stamm (150. Kulturpassage) ebenfalls ein Fiasko erlitten. Sie konnten bei diesem Stamm eine stark verminderte Tiervirulenz und Toxizität noch feststellen. Dies würde das Mißlingen eines experimentellen Scharlachs mit solch älteren Stämmen eigentlich genügend erklären.

Nun wird von mancher Seite der Einwand erhoben, es hatte an frischen Streptokokkenkulturen von DICK und DICK bzw. NICOLLE und Mitarbeiter das eigentliche filtrable Scharlachvirus (vgl. TEISSIER und COSTE S. 146). Bei weiterer Überimpfung gehe dieses verloren, so lassen sich dann die Mißerfolge mit älteren Kulturen erklären. Der oben erwähnte mißlungene Versuch von DICK und DICK mit einem Filtrat einer frischen Streptokokkenkultur, bei 5 Volontären Scharlach hervorzurufen, widerspricht dieser Auffassung um so mehr, als eine von denselben Personen nach der bald darauffolgenden Einpinselung mit Streptokokken an Scharlach erkrankte. Der Versuch, mit einem Filtrat ihres frischen Stammes von hämolytischen Streptokokken bei Scharlachempfindlichen Kindern eine Infektion zustande zu bringen, mißlang auch den Japanern. Dabei haben sie die Streptokokkenkultur (nach ZLATOGOROFFSchem Vorschlag) vor dem Filtrieren 2 Tage lang in einem Schüttelapparat behandelt. ZLATOGOROFF glaubt auf diese Weise das filtrable Virus von den Streptokokken trennen zu

können. *Diese Tatsachen genügen, um die Auffassung — der experimentelle Scharlach sei durch das den frischen Streptokokkenkulturen beigemischte filtrable „eigentliche Scharlachvirus“ verursacht — unhaltbar zu machen (vgl. weiter unten S. 305).*

Es kann heute somit sowohl im Experiment am Menschen als auch an Hand von Laboratoriumsinfektionen als erwiesen gelten, daß mit Reinkulturen von hämolytischen Scharlachstreptokokken, solange diese ihre Virulenz und Toxizität nicht eingebüßt haben, sich ein experimenteller Scharlach beim Menschen erzeugen läßt.

Folgendes kann also auf Grund der in beiden obigen Kapiteln zusammengetragenen Erfahrungen zur Zeit als gesichert gelten:

1. *In 100% aller frischen Scharlachfälle findet man an der jeweiligen Eingangspforte der Infektion vorwiegend bzw. in Reinkultur hämolytische Streptokokken; sie treten mit dem Ausbruch der Erkrankung auf und werden mit zunehmender Rekonvaleszenz in der Regel wieder von der gewöhnlichen Rachenflora abgelöst. Man findet sie ebenfalls mit einer derartigen Regelmäßigkeit, beinahe stets in Reinkultur, im Eiter der Scharlachkomplikationen, daß die Streptokokken-Ätiologie derselben seit langem als sichergestellt gilt. Soweit im Blut bzw. Organen der Scharlachkranken Keime gefunden werden, sind es, so gut wie immer, hämolytische Streptokokken. Auch die Umgebung — Menschen wie Gegenstände — eines Scharlachpatienten ist meist in einem ungewöhnlichen Maße von hämolytischen Streptokokken beladen.*

2. *Durch Einpinselung von Reinkulturen der hämolytischen Streptokokken aus dem Rachen der Scharlachkranken bzw. sonst aus dem Scharlachmaterial in den Rachen von gesunden Menschen gelingt es bei scharlachempfindlichen Personen, einen typischen Scharlach hervorzurufen.*

Man könnte zunächst annehmen, daß hiermit die drei KOCHSchen Grundregeln zur Festlegung eines Krankheitserregers

1. der ständige Nachweis der Keime in typischer Anordnung und Lokalisierung,
2. ihre Isolierung und Reinzüchtung,

3. die experimentelle Wiedererzeugung der Krankheit mit ihrer Reinkultur voll erfüllt wären. Es ist nicht ganz so. Eine Reihe von Krankheitserregern, die gleich im Anschluß an die Einführung der KOCHSchen Methodik entdeckt wurden, war sowohl in ihren spezifischen als auch pathogenetischen Eigenschaften so gut definiert, daß auch die Ätiologie der Krankheit mit diesen drei Feststellungen meist als geklärt gelten konnte. Der Scharlach bietet ein ätiologisch viel schwierigeres Problem. Nicht umsonst stehen auch heute noch eine Reihe von autoritativen Namen auf der Liste der Gegner der Streptokokkenätiologie des Scharlachs. SCHOTTMÜLLER berichtet von sich selbst, wie er sich nur ganz allmählich zu ihrer Erkenntnis durchgerungen hat. Es muß nämlich noch der Nachweis erbracht werden:

1. *Auf Grund welcher Eigenschaften ist der beim Scharlach vorkommende hämolytische Streptococcus, der uns sonst vor allem als Erreger banaler septisch-eitriger Infektionen bekannt ist, befähigt, ein so spezifisches Krankheitsbild wie Scharlach hervorzurufen?*

2. *Ist es möglich, diesen Keim auf Grund seiner Eigenschaften aus der Gruppe der hämolytischen Streptokokken zu sondern?*

Damit beschäftigen wir uns in den beiden weiteren Kapiteln.

3. Pathogenese des Scharlachs vom Standpunkt der Streptokokkenätiologie aus.

Versuche, den Scharlach als eine septische Erkrankung zu erklären. Virus-Hyothese. Man war seit jeher gewohnt, in dem Streptococcus einen ausschließlich pyogenen Erreger zu sehen. Der beim Scharlach auffindbare Erreger konnte zunächst von dem gewöhnlichen pyogenen Erreger nicht unterschieden werden (SÖRENSEN, FRAENKEL und FREUDENBERG, RASKIN, BAGINSKY, SLAVYK, HARTMANN, JOCHMANN u. a. m.). So war es naheliegend, daß die Verfechter der Streptokokkenätiologie des Scharlachs auch die Pathogenese dieser Krankheit mit den septischen invasiven Eigenschaften der Streptokokken in Einklang zu bringen versuchten. Dem ständigen Befund von Streptokokken im Blut, wie dieser z. B. BAGINSKY bei 42 Scharlachleichen gelungen war, schrieb man eine besonders hohe Beweiskraft zu. Aus diesen Gedankengängen heraus erstrebte auch MOSER (vgl. MARMOREK, ARONSON, CHARLTON u. a.) ein bactericides Scharlachserum zu erhalten. Er immunisierte dementsprechend seine Pferde mit Kulturen von den aus dem Herzblut der Scharlachleichen erhaltenen Streptokokken. Die zum Teil guten therapeutischen Erfolge mit seinem Serum wurden von ihm und sonst allgemein (v. BÓKAY, ZUPPINGER, ESCHERICH und SCHICK, BAGINSKY u. a. m.) auf antibakterielle Eigenschaften desselben zurückgeführt. MENZER versuchte das ganze Krankheitsbild — Scharlach — auf eine Invasion der Streptokokken zurückzuführen.

Einige Tatsachen waren jedoch mit dieser Auffassung nicht in Einklang zu bringen. Mit Recht wies JOCHMANN darauf hin, daß ein sicherer Nachweis von Streptokokken im Blut von Scharlachkranken nur bei septisch komplizierten Fällen gelang. Die 25 von 161 Scharlachfällen, bei denen JOCHMANN intra vitam Streptokokken aus dem Blut gezüchtet hat, wiesen septische Komplikationen auf. Gerade in den ersten Krankheitstagen bei blühendem Scharlachexanthem, diesem markantesten Scharlachs symptom, versagten die Blutkulturen so gut wie stets (JOCHMANN, RASKIN u. a.). LEMOINE berichtet über ähnliche Ergebnisse, nur bei zwei septischen Fällen mit hämorrhagischer Diathese gelang es ihm, ausnahmsweise, bereits in den ersten Krankheitstagen aus dem Blut Streptokokken zu züchten. Auch in der Haut beim frischen Scharlachexanthem findet man, außer den ganz vereinzelt positiven Befunden bei septischen Fällen (SÖRENSEN, LENHARTZ in Petchien), nie Streptokokken. Gelegentliche Streptokokkenbefunde auf der Epidermis (JAMIESON und EDINGTON, CLASS, RASKIN) sind auf die Verunreinigung der Haut mit dem Nasen-Rachenraumsekret zurückzuführen. Auch war gerade das Blut von hypertoxischen fulminanten Scharlachfällen, die innerhalb der ersten 24—48 Krankheitsstunden einer typischen Scharlachvergiftung zum Opfer fallen, ohne irgendwelche Erscheinungen septischer Natur aufzuweisen (bekanntlich entspricht ein meist auffallend geringer Rachenbefund solcher Fälle in keiner Weise dem außerordentlich schweren Krankheitsbilde) auch nach dem Tode stets steril (SLAVYK, JOCHMANN, LESCHKE). Völliges Fehlen der Streptokokken — außer auf den Tonsillen — bei der bakteriologischen Sektion eines derartigen, innerhalb 48 Stunden verstorbenen Scharlachfalles veranlaßte BÖHM (1891/92), den Streptococcus als Scharlacherreger abzulehnen. Es wurde weiterhin mit Recht bemängelt, daß das angeblich antibakterielle MOSERSche Serum zwar eine gewisse Wirksamkeit bei Scharlachintoxikation aufwies, gerade aber bei den durch Streptokokken hervorgerufenen Scharlachkomplikationen völlig versagte (vgl. JOCHMANN). Auch in der Immuno-

logie verhält sich der Scharlach anders, als andere Streptokokkenerkrankungen. Die sonstigen Streptokokkeninfektionen hinterlassen eher eine erhöhte Anfälligkeit (Erysipelrezidive z. B.), das Überstehen von Scharlach verleiht demgegenüber eine meist langdauernde Immunität.

Alle diese Tatsachen führten zwangsläufig zu der Auffassung, wonach der Scharlach in zwei Krankheitsbilder zerlegt wurde. Für die typischen Scharlachsymptome — die „eigentliche Scarlatina“ — mit Exanthem und Enanthem, Anfangsieber, Vergiftungserscheinungen, Erbrechen u. ä. m. wurde das noch unbekannte Virus verantwortlich gemacht. Die Streptokokken dringen demgegenüber erst später — etwa in der 2. Hälfte der ersten Krankheitswoche, als Urheber einer sekundären Infektion, der pyogenen Scharlachkomplifikationen, in den Organismus ein. Die Virus-hypothese brauchen wir heute, wie es noch weiter unten besprochen werden soll, nicht. Diese Trennung jedoch des Scharlach-Krankheitsbildes in zwei Gruppen von toxischen bzw. septischen Symptomen (BAGINSKY und SOMMERFELD unterschieden dementsprechend Intoxikation und Infektion) müssen wir auch heute aufrechterhalten.

Der Nachweis des Scharlachtoxins. A. BAGINSKY spricht bereits 1892 die Vermutung aus, daß die Streptokokken, die man im Rachen von Scharlachkranken findet, „... unter besonderen Verhältnissen die Eigenschaft annehmen, von einem beschränkten Herde aus im Pharynx den Organismus mit einem Toxin zu überschwemmen, welches vom Blute aus wirkend das Scarlatinaexanthem auf der Haut hervorbringt.“ *Er setzt also an Stelle des Virus ein von Streptokokken selbst hervorgebrachtes Toxin, und macht dieses für Exanthem und alle Vergiftungserscheinungen des Scharlachbeginns verantwortlich.* BERGÉ (1893), der eine identische Auffassung vertreten hat, spricht von einem „erythemogenen“ Gift, das der Streptococcus absondern soll (vgl. auch DOWSON 1893). H. FISCHER (1899) schreibt den Toxinen der Scharlachstreptokokken erythrogene Eigenschaften, die das Exanthem verursachen, zu. BRUNNER (1895) glaubt, eine solche Pathogenese für den Wund-scharlach annehmen zu müssen. Bis dahin waren es nur Vermutungen. SAVCHENKO hat 1905 als erster versucht, das toxische Prinzip der Scharlachstreptokokken von den Keimen selbst zu trennen, indem er Streptokokken-Bouillonkulturen durch ein bakteriendichtes Filter durchließ. Mit diesem Filtrat (auch mit Streptokokkenvaccine kombiniert) hat er dann Pferde immunisiert, deren Serum er, MENISCHIKOW, GABRITSCHESKY (später auch SDRAWOSSMYSLOW) bewußt als ein antitoxisches verwendet haben. Um 1906 herum haben GABRITSCHESKY und seine Mitarbeiter (LANGOWOY, ZLATOGOROFF, WLADIMIROFF u. a. m.; vgl. auch NIKITIN) über 200 000 Kinder in Rußland mit Scharlachstreptokokkenvaccine zum Teil mit Erfolg aktiv geimpft. Sie haben dabei die Beobachtung gemacht, daß bei einer Reihe von Impfungen (bis 13,3%) etwa 24 Stunden nach der Vaccineinjektion ein typisches Scharlachexanthem, begleitet von einem Enanthem, oft auch von Fieber mit Erbrechen und allgemeinem Kranksein auftrat. Dieses Syndrom konnte von 24 Stunden bis 3 Tage anhalten und war gewöhnlich von einer Hautschuppung gefolgt. GABRITSCHESKY hält ein von Scharlachstreptokokken produziertes Toxin für den Urheber dieser Ausschläge und setzt demzufolge die Pathogenese des Scharlachs, als einer toxischen Erkrankung mit der Diphtheriepathogenese in Parallele. Auch MAIR (1915) hat den Scharlach für eine spezifische Streptokokkenintoxikation gehalten und sie mit Diphtherie verglichen. Die therapeutische Wirksamkeit

des Rekonvaleszentenserums und das Auslöschphänomen führte er dementsprechend auf die Wirkung eines spezifischen Antitoxins zurück.

Es blieb jedoch DICK und DICK (1923/24) vorbehalten, die Lehre von einem spezifischen Toxin der Scharlachstreptokokken allseitig zu begründen. Sie haben ähnlich wie SAVCHENKO, ein keimfreies Filtrat¹ einer mehrtägigen Bouillonkultur von hämolytischen Scharlachstreptokokken hergestellt. Bevor man die Ergebnisse der DICKSchen Versuche ausführlich bespricht, sei vor allem die grundlegende Tatsache hervorgehoben, daß man nicht selten nach parenteraler Verabreichung massiver Dosen dieses Filtrats das Auftreten eines typischen Scharlachausschlages (in einer bis ins Einzelne typischen Lokalisation — TEISSIER und COSTE) beobachtet. Dieser Ausschlag tritt gewöhnlich einige bis etwa 24 Stunden nach der Injektion auf, hält manchmal bis über 48 Stunden an und wird, ähnlich wie das von GABRITSCHESKY (s. oben S. 279) nach seiner Vaccine beobachtete Syndrom von Enanthem, Fieber, Erbrechen, ja sogar einer vorübergehenden Albuminurie (SPARROW, LINDSAY-RICE und SELIGER) und sonstigen Intoxikationserscheinungen des Scharlachbeginns begleitet. Das Blutbild verhält sich wie beim Scharlach (DEICHER, TEISSIER und COSTE); sogar DÖHLEsche Einschlüsse konnten festgestellt werden (TOYODA, MORIWAKI und FUTAGI). Das Krankheitsbild wird auch von einer Hautschuppung gefolgt. TOYODA hat dieses Bild 34mal unter 220 Impfungen beobachtet, v. BÓKAY 8mal unter 303 (vgl. auch ZINGHER, KUNDRATITZ, BROKMANN-HIRSZFELD-MAYZNER und PRZESMYCKI, SPARROW, O'BRIEN und OKELL, LINDSAY-RICE und SELINGER, KINLOCH-SMITH und TAYLOR, SMITH, PLACE und BOURCART u. a. m.; eigene Erfahrungen). Nur bei Scharlachempfindlichen und nur mit dem Scharlachstreptokokkenkulturfiltrat gelingt es, das Syndrom hervorzurufen. Das Überstehen dieses Scarlatinoids hinterläßt eine gewisse Scharlachimmunität. Ähnlich vorbereitete Filtrate anderer Provenienz (Typhus-, Paratyphusstäbchen, Staphylokokken, FLEXNER- und SHIGA-Bacillen, Pneumokokken, Pneumobacillen) versagten stets (TEISSIER und COSTE, vgl. auch KUNDRATITZ). MORIWAKI hat die Scharlachnatur dieses Syndroms endgültig bestätigt, indem er bei 4 solchen Fällen das SCHULTZ-CHARLTONSche Auslöschphänomen mit einem Scharlachrekonvaleszentenserum angestellt hat und bei allen 4 einen positiven Erfolg erzielt hat. Da wir im Auslöschphänomen eine untrüglich scharlachspezifische Reaktion haben (vgl. v. BORMANN und WOLFF-EISNER), wäre damit die Identität dieses Impf-Scarlatinoids mit dem echten Scharlachausschlag sichergestellt. Daß es sich hier nicht um wirkliche Scharlachinfektionen mit etwa durch einen Filterriß hindurchgeschlüpfen Streptokokken handelt, beweist der Umstand, daß die meisten dieser Scarlatinoide durch phenolisierte Filtrate hervorgerufen wurden. DICK und DICK konnten übrigens dieses Syndrom auch mit einem vorher kurz auf 100° C erwärmten Filtrat bewirken.

Das keimfreie Filtrat einer mehrtägigen Bouillonkultur der hämolytischen Scharlachstreptokokken enthält also ein Gift (ähnlich den abgetöteten Streptokokkenleibern selbst), dem die Fähigkeit zukommt, in entsprechenden Dosen den

¹ Es hat sich ganz allgemein eingebürgert, dieses Filtrat, ähnlich wie es bei dem Diphtheriegift der Fall ist, seinem wichtigsten Bestandteil entsprechend schlechtweg als Toxin zu bezeichnen. Man muß sich jedoch stets dessen gewärtig sein, daß in diesem Filtrat außerdem Bestandteile von Bouillon und noch weitere eventuell spezifische Gifte enthalten sind (s. darüber S. 289).

Scharlachempfindlichen parenteral verabreicht, bei diesen alle Symptome der initialen Scharlachintoxikation hervorzurufen. Hiermit wäre die Vermutung der anfangs erwähnten Autoren — das eigentliche „Scarlatina“-Syndrom sei durch ein von Streptokokken abgegebenes Gift verursacht — zur Gewißheit geworden. In der Literatur hat sich für dieses Gift die Bezeichnung DICKSches Gift eingebürgert. Wir werden uns weiterhin ebenfalls dieses Namens bedienen.

Die Natur des DICKSchen Giftes. Die Injektion einer geringen Menge des DICKSchen Giftes in die Haut eines scharlachempfindlichen Menschen — die sog. DICK-Probe — ruft etwa 6—12 Stunden danach eine entzündliche Rötung hervor. Die Haut eines Scharlachimmunen ist dem DICK-Gift gegenüber unempfindlich, die Probe fällt negativ aus. Die Richtigkeit dieser Tatsache ist heute durch viele Hunderttausende von Beobachtungen sichergestellt (DICK und DICK, SCHOTTMÜLLER, ZINGHER, PARK, ZOELLER, DEBRÉ und LAMY, DAVIES, TOYODA und Mitarbeiter, SPARROW und KACZYNSKI, JUNDELL, JOHAN, PAUNZ und CZOMA, KINLOCH-SMITH und TAYLOR, ALDERSHOFF, ROSEN-SADOWSKI und KOROBICINA, v. BÓKAY, BROWN, FRIEDEMANN und DEICHER, STUTZER, PERKINS, ZIKOWSKY, NESBIT, TOOMEY, SMITH und TAYLOR, FRENKEL und MARGOLIS, LINDSAY-RICE und SELINGER, ROBERTSON, BRANCH und EDWARDS, OKELL und PARISH, MALMBERG und JACOBSON, BROKMAN und Mitarbeiter, VAS u. v. a. m.). Einiges darüber sei nun angeführt.

In den ersten Stunden bis Tagen der Scharlacherkrankung fällt die DICK-Probe bei den meisten Kranken positiv aus, wenn auch ihr Auftreten oft beschleunigt (wenige Stunden nach der Injektion) und ihr Ablauf verkürzt erscheint (COOKE, vgl. auch DEBRÉ-LAMY und BONNET). Auch ist ihr Ablesen beim voll entwickelten Exanthem nicht immer einfach. Diese beiden Umstände erklären genügend eine relativ hohe Zahl von DICK-negativen unter den frischen Scharlachkranken, die von einigen, allerdings nur wenigen Autoren angegeben werden (vgl. PETERS und ALLISON, NOBEL und OREL, NOBEL und SCHÖNBAUER, KUNDRATITZ, KRSTULOVIC, KRAMÁZ und FRANCSISZCZI, SELIGMANN, CIULA und MANOLIU u. a. m.). Ein Überstehen von Scharlach verleiht den meisten Rekonvaleszenten eine Unempfindlichkeit dem DICK-Gift gegenüber. Einzelne dem widersprechende Beobachtungen (STOLTENBERG), beruhen wohl meist auf einer Verwechslung mit der sich bei einem Scharlachrekonvaleszenten gewöhnlich einstellenden Überempfindlichkeit anderen Bestandteilen (Endotoxine?) des Filtrats (Pseudo-DICKSche Reaktion — in Analogie mit Pseudo-SCHICK-Reaktion bei Diphtherie¹ gegenüber (s. darüber weiter unten S. 289; vgl. PAUNZ und CZOMA).

Die DICK-negativen Personen erkranken nur ausnahmsweise an Scharlach. Daß solche Ausnahmen möglich sind (vgl. NOBEL und OREL, SELIGMANN, TODOROWITSCH, BUSCHMANN, PETERS und ALLISON u. a. m.) erklärt sich aus den Bedingungen der Auswertung des DICK-Giftes. Als eine Gifteinheit ist die sog. Hautprüfungsdosis (Hpd.) im Gebrauche. Das ist diejenige kleinste Filtratmenge, die einem scharlachempfindlichen Menschen intracutan injiziert eine etwa 1,5 cm breite Entzündung hervorzurufen noch gerade imstande ist. Da sicher DICK-giftempfindliche Tiere fehlen, ist man bei der Auswertung des DICK-Giftes auf Menschenhaut, deren Empfindlichkeit wiederum starken individuellen Schwankungen unterworfen ist, angewiesen. So wird es verständlich, daß eine DICK-Gifteinheit manchmal nicht unerheblich schwanken kann und angeblich gleiche Dosen von den zu verschiedenen Zeiten an verschiedenen Personen ausgewerteten DICK-Giften in Wirklichkeit etwas differieren können. So besitzen wir in der Auswertung der DICK-Giftempfindlichkeit zwar eine gute Methode zum Erhalten einer allgemeinen Übersicht, es muß jedoch damit gerechnet

¹ Die übliche Ausführung der Kontrolle auf Pseudo-DICK mit erhitztem Filtrat liefert übrigens wenig brauchbare Resultate. Das DICK-Gift kann dem Erhitzen in weitem Ausmaße widerstehen und die eventuelle positive Kontrollprobe beruht, wie das v. GRÖER gezeigt hat, nicht selten noch auf einer echten DICK-Reaktion. Nur die Mischung mit Heilserum kann in solchen Fällen die Sicherheit einer echten Pseudoreaktion verschaffen, denn eine solche läßt sich nicht neutralisieren (vgl. v. BORMANN und HERHOLZ).

werden, daß die Grenze der DICK-Negativität und hiermit der Scharlachunempfindlichkeit nur ungefähr bestimmt werden kann (vgl. JOHAN). Und so kann mancher DICK-negative Grenzfall noch eine gewisse Scharlachempfänglichkeit aufweisen¹ (vgl. dazu auch FRIEDEMANN). BUSCHMANN hebt auch dementsprechend hervor, daß DICK-negative Personen, die trotzdem an Scharlach erkranken, diesen in einer sehr leichten Form überstehen. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß, wie heute immer wieder darauf hingewiesen wird (vgl. BÜRGER), auch der negative Ausfall der SCHICK-Probe, wo man immerhin mit einem an Hand der Versuchstiere viel genauer auswertbaren Gift arbeitet, keine absolute Sicherheit gegen die Diphtherieerkrankung bietet.

Daß lange nicht jeder DICK-Positive, auch bei Berührung mit einer Infektionsquelle, zu erkranken braucht, ist in der Epidemiologie der bacillären Infektionskrankheiten — im Gegensatz zu einem beinahe 100%igen Infektionserfolg von Varicellen, Masern und ähnlichen mehr — etwas durchaus Normales. Wie das heute gerade für die Diphtherie besonders betont wird, beruht der Schutz eines Organismus nicht nur auf seiner antitoxischen Immunität. Es bedarf vielmehr für das Zustandekommen einer Infektion noch einer Reihe anderer Momente. Das Fehlen einer Möglichkeit zum Haften des Erregers würde z. B., wie das BIELING an Kaninchen neuerdings gezeigt hat (die Infektion mit Diphtherie ging an einem unbeschädigten Auge nur, wenn dieses eine zeitlang durch einen Verband geschlossen gehalten wurde), genügen, um eine Infektion zu vereiteln. Auf Schwankungen im Verhalten verschiedener Einzelkomponenten im Abwehrmechanismus muß auch das plötzliche Auftreten von Scharlach bei den vorher trotz unmittelbarer Infektionsgefahr Gesundgebliebenen (z. B. Heimkehrfälle) zurückgeführt werden.

Auch bei Durchuntersuchung größerer Populationen hat sich, in voller Analogie mit dem Verhalten der Diphtheriegiftempfindlichkeit, herausgestellt, daß der Prozentsatz der DICK-Positiven — sehr hoch Ende des ersten bzw. im zweiten Lebensjahr (50—100%) — mit steigendem Alter abnimmt (4—25% bei über 20 Jahre alten Personen). Diese Abnahme der DICK-Empfindlichkeit mit steigendem Alter, der eine Senkung der Morbiditätshäufigkeit entspricht, wird wohl hauptsächlich auf dem Wege der stillen Reifung (oder serologischer Reifung?) — die wenigsten machen eine manifeste Scharlachkrankung durch — erreicht. Dementsprechend werden die Kinder aus den städtischen Bezirken, insbesondere die aus den ärmeren dichter bevölkerten Stadtteilen, schneller DICK-negativ als die auf dem Lande (vgl. DYER, CATON und SOCKRIDER).

DICK und DICK haben weiterhin gezeigt, daß durch wiederholte Injektionen ausreichender Dosen von keimfreiem Filtrat, genau wie mit der GABRITSCHESKYschen Streptokokkenvaccine (s. oben S. 279) die scharlachempfindlichen Personen gegen Scharlach immunisiert werden können. Diese Erfahrung ist heute durch Hunderttausende von Impfungen in den meisten Ländern der Welt gesichert worden (PARK, ZINGHER, TOYODA und Mitarbeiter, TEISSIER und COSTE, JOHAN, BLAKE und TRASK, KIRKBRIDE und WHEELER, O'BRIEN, YOUNG, und ORR, NESBIT, STRÖSZNER, LINDSAY-RICE und SELINGER, ZOELLER, STRÖSSNER, LEES, KORSCHUN und SPIRINA, KIREEN, STUTZER, TODOROWITSCH und YOANNOWITSCH, DANILEWITSCH, GOROCHOWNIKOWA u. a., JUDALEWITSCH-LESCHKOW und BAUER, GASIOROWSKI und LIPINSKI, PLÜHME, SPARROW und KACZYNSKI, TOOMEY, BORMANN u. v. a.). Die geimpfte Person verliert ihre Hautempfindlichkeit dem DICKschen Gift gegenüber; ihr Blutserum gewinnt die Fähigkeit, ein frisches Exanthem auszulöschen. Die Scharlachmorbidity und -letalität gehen unter den Geimpften ganz bedeutend zurück. Es war auch möglich, aus dem DICK-Gift Toxoide herzustellen (darunter auch Formol-Toxoide), die sich bei der aktiven Schutzimpfung auch gut bewährt haben (ZINGHER, ZOELLER, LARSON-HUENEKENS und COLBY, SPARROW und CELAREK, LEES, O'BRIEN, TOYODA

¹ So lassen sich übrigens wohl auch die von manchen Autoren beobachteten Fälle gewisser Schwankungen der DICK-Empfindlichkeit bei einer und derselben Person erklären (PETERS und ALLISON, KRAMAR und FRANCZISZCZI, MALMBERG und JACOBSON). D. h. soweit auch hier keine Verwechslung mit der Pseudoreaktion vorliegt.

und Mitarbeiter, CHALIAPINA und ELISSUJSKI, PROGULSKI und REDLICH, KINLOCH-SMITH und TAYLOR, SMITH, DEBRÉ und RAMON, FUTAGI, ANDO und OZAKI, ALBESCO, HARIN u. a. m.).

Ungefähr zur gleichen Zeit (1923/24) gelang es DOCHEZ und SHERMAN von den mit Scharlachstreptokokken immunisierten Pferden¹ ein beim Scharlach therapeutisch hochwirksames Serum zu gewinnen. DICK und DICK haben ein in seinen therapeutischen Eigenschaften mit dem obigen identisches Serum durch Behandlung der Tiere mit keimfreien DICK-Gifthaligen Filtraten ohne Zuhilfenahme von Streptokokkenleibern selbst, erzielen können. Ein solches Serum erwies sich instande ein frisches Scharlachexanthem lokal auszulöschen und das in einem viel stärkeren Ausmaße als die menschlichen Scharlach-Rekonvalescentenserum (BLAKE und TRASK). Mit DICK-Gift gemischt hebt dieses Serum seine hautentzündende Wirkung auf. Dabei konnte für diesen Neutralisationsprozeß, trotz der oben S. 281 erwähnten Schwierigkeiten der Arbeit an der menschlichen Haut, die Gültigkeit des EHRLICHschen Gesetzes der multiplen Proportionen nachgewiesen werden (ZINGHER, LOPATIZKI). Die therapeutische Wirksamkeit des Scharlach-Heilserums ist durch eine große Menge von Beobachtungen sichergestellt, ja man kann heute ruhig sagen, daß die Sicherheit seiner therapeutischen Wirkung sogar die des Diphtherieserums übertrifft (DOCHEZ, DICK und DICK, BLAKE-TRASK und LYNCH, GARDNER ROBB, GORDON-BERNBAUM und SHEFFIELD, PARK, BIRKHAUG, FRIEDEMANN und DEICHER, KLIMA, OCHSENIUS, KRAUSE, v. BORMANN, HUSLER, LENTHE, SCHOTTMÜLLER, CAHN, CUSHING, SAUER und SCHMITZ, DYER und SOCKRIDER, KRAUS, ZIKOWSKY, PLATON und COLLINS, ISABOLINSKY und TSCHERNISCHOFF, MOMMSEN, LUNIN, MERŠOL, KORSCHUN-KRESTOWNIKOWA und TSCHENY, HAUF, KIREEW, MEYER-DIERKS, JOEPCHEN, O'BRIEN, TODOROWITSCH, BÖTTNER, DEBRÉ, ZOELLER, WOODY, MARTIN und LAFFAILLE, LICHTENSTEIN, CHEN, TOYODA und Mitarbeiter, JUNDELL und LÖNBERG, BIE-LARSEN und ANDERSEN u. v. a. m.).

Die therapeutische Serumwirkung² erstreckt sich ausschließlich auf die toxischen Symptome des Scharlachbeginns (Exanthem und Enanthem, Fieber, zentrale Erscheinungen u. ä. m.), die bei einer frühzeitigen Serumverabreichung schlagartig behoben werden. Die Schuppung wird dementsprechend verringert. Bei schwersten hypertoxischen Zuständen bringt das Serum bei genügender Dosierung eine sichere Rettung. Eine antibakterielle Wirkung besitzt das Serum demgegenüber nicht. Bereits ausgebrochene frühe oder späte Komplikationen kann es dementsprechend nicht beeinflussen. Demgegenüber haben zahlreiche Autoren die Erfahrung gemacht, daß bei frühzeitiger Behebung der Initialvergiftung, auch die Zahl der im späteren Verlaufe des Scharlachs auftretenden

¹ Es wurde zu diesem Zweck bei den Pferden ein subcutanes Agardepot angelegt; dieses infizierte man nach seiner Erstarrung mit einer Reinkultur von lebenden hämolytischen Scharlachstreptokokken.

² Abfällige Beurteilungen über das Serum stehen ganz vereinzelt und basieren stets auf einem unzureichenden Material (GRAHAM, S. MEYER, CIULA). Die negativen therapeutischen Ergebnisse GLUCAS sind insofern bemerkenswert, als er auch mit seinem Toxin z. B. bei der DICK-Empfindlichkeitsprüfung und ähnlichem mehr ganz abweichende Resultate erhalten hat. Man gewinnt daher den Eindruck, daß dieser Forscher sowohl bei seinen Versuchen mit Toxin als auch bei Serumgewinnung mit einem unzulänglichen (vielleicht DICK-Giftarmen) Filtrat gearbeitet hat (vgl. dazu auch die analoge Meinung von TEISSIER und COSTE).

Komplikationen zurückgeht (PARK, BLAKE und TRASK, DICK und DICK, SCHOTT-MÜLLER, LINDSAY-RICE und SELINGER, CUSHING, GORDON-BERNBAUM und SHEFFIELD, KOENIGSBERGER und MUSSLINER, TOYODA und Mitarbeiter, LUCCHESI und BOWMANN, v. BORMANN u. a. m.). Diese vorbeugende Wirkung kann wohl auf die Behebung von der die Streptokokkeninvasion begünstigenden Intoxikation des Scharlachbeginns zurückgeführt werden.

Das Scharlachserum ist auch in der passiven Prophylaxe mit Erfolg angewendet worden (HARRIES-HERVEY und FELLOWES, CUSHING, FRIEDEMANN und DEICHER, MERŠOL, LEES, WOODY, ZIKOWSKY, MARTIN und LAFFAILLE, v. BORMANN u. a. m. Allerdings um einen verlässlichen Schutz zu erzielen, ist es notwendig so viel Serum einzuverleiben, daß die DICK-positive Reaktion bei den scharlachempfindlichen Personen negativ wird (JAMES, BASCH, McCLEAN). *Zusammenfassend. Das DICKsche Gift vermag bei Scharlachempfindlichen, intracutan verabfolgt, eine entzündliche Hautrötung zu bewirken; die Scharlachimmunen sind dem DICK-Gift gegenüber unempfindlich.*

Durch parenterale Verabreichung größerer DICK-Giftmengen lassen sich Scharlachempfindliche gegen Scharlach aktiv immunisieren.

Diese Immunisierung kann auch mit dem aus DICK-Gift hergestellten Toxoid ausgeführt werden.

Das Serum der mit DICK-Gift immunisierten Pferde erweist sich im einem hohen Grade therapeutisch wirksam gegen die initiale Scharlachintoxikation. Es verfügt demgegenüber über keine antibakteriellen Stoffe und bleibt wirkungslos bei Scharlachkomplifikationen.

Dieses Serum besitzt die Fähigkeit, die hautentzündende Wirkung des DICK-Giftes zu verhindern; diese Neutralisation folgt dem Gesetz der Multipla.

In genügenden Mengen parenteral einem Scharlachempfindlichen verabreicht, hebt es seine DICK-Giftempfindlichkeit auf und verleiht ihm einen passiven Schutz gegen Scharlach.

Alle diese Fähigkeiten charakterisieren eindeutig das von Scharlachstreptokokken produzierte Gift als ein primäres Gift (Ektotoxin); sein Gegengift, das therapeutisch wirksame Prinzip des Scharlachheilserums wäre dementsprechend als ein echtes Antitoxin zu betrachten.

Selbstverständlich könnte man auch hier den Einwand erheben, es handle sich gar nicht um ein von Streptokokken abgegebenes Gift, vielmehr um ein noch unbekanntes, eigentliches „Scharlachvirus“, das sowohl den Streptococcus begleitet, als auch sich in den Filtraten seiner Bouillonkulturen findet und all die obigen Wirkungen auslöst. Wir sehen nicht ein, in welcher Beziehung diese Annahme einer solchen sonst in keiner Ätiologie bekannten Symbiose uns bei der Aufklärung des Scharlachproblems weiter führen würde. Im übrigen sei auf die diesbezüglichen Ausführungen S. 276 hingewiesen, auf Grund deren das Problem des filtrablen Virus unserer Meinung nach ein für alle Mal als abgetan betrachtet werden darf.

Scharlachpathogenese. Jetzt war es ein leichtes, die Pathogenese des Scharlachs mit den Eigenschaften des Streptococcus in Einklang zu bringen. Lokale Ansiedlung des Erregers ruft eine Angina, beim Wund- bzw. Puerperalscharlach eine entsprechend andersartig lokalisierte Entzündung hervor. Die an der Eintrittspforte angesiedelten Streptokokken scheiden ihr Toxin ab. Dieses Toxin verursacht all die toxischen Erscheinungen des Scharlachbeginns: das Exanthem und Enanthem, Erbrechen, initiale Intoxikation, mit einem Wort das ganze typische Syndrom, das die Krankheit einleitet und ihr die Bezeichnung „scarla-

tina“ eingebracht hat. Auch die hypertoxischen Fälle, deren schwerstes, klinisches Bild in einem so krassen Gegensatz zu dem geradezu unbedeutenden lokalen Befund steht, sind nur als Folge einer besonders starken Vergiftung mit dem Scharlachtektotoxin zu betrachten, nie dagegen als eine Septikämie. So wird es auch verständlich, daß in den ersten Krankheitstagen weder im Blut noch in der Haut auch der schwersten hypertoxischen Scharlachfälle Streptokokken zu finden sind. Vielmehr konnten BLAKE und TRASK im Laufe der ersten Scharlachwoche sowohl im Blutserum als auch im Urin das DICK-Gift feststellen. Das letztere wird auch von NICOLLE-CONSEIL und DURAND bestätigt. Diese vor allem auf Extotoxinproduktion des Scharlachstreptococcus aufgebaute, von DICK und DICK, auch FRIEDEMANN und DEICHER vertretene Auffassung der Scharlachpathogenese, die v. GRÖER treffend als „eine genaue Pauskopie der modernen Diphtherietheorie“ bezeichnet hat, stellt die Anfangstoxikämie des Scharlachs in den Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens.

ZINGER, SCHOTTMÜLLER, auch v. BORMANN aber haben auf die wenigstens ebenso wichtige Bedeutung der septischen Invasion von Streptokokken hingewiesen. Die Initialtoxinämie ermöglicht höchstwahrscheinlich zunächst das Festsetzen der Streptokokken im befallenen Organismus und begünstigt die weitere Invasion. BIELING hat neuerdings den Nachweis erbracht, daß eine Diphtherieinfektion einer unbeschädigten Bindehaut der Kaninchen, Meer-schweinchen bzw. Katzen erst nach einer Vorbehandlung derselben mit einem hochwertigen Diphtherietoxin gelingt. ROGER (zit. nach BEZANÇON) konnte bei Versuchstieren eine Resistenzverminderung den Streptokokken gegenüber durch intravenöse Injektion ihrer Filtrate herbeiführen. HIRSCHBERG-SSUCHAREWA, v. BORMANN sahen dementsprechend bei den Fällen mit einer schweren Initialtoxinämie auch eine entsprechend höhere Zahl von Komplikationen. v. BORMANN weist besonders auf das Auftreten äußerst schwerer, septischer Prozesse bei den durch Serum geretteten hypertoxischen Fällen hin. BERNECKER sah bei einer früheren Entfieberung eine Verminderung von Spät komplikationen. Daß eine frühzeitige Behebung der Anfangstoxinämie durch Serum die Zahl der nachfolgenden Komplikationen vermindert, wurde oben S. 283/284 erörtert. Das Scharlachtoxin bahnt augenscheinlich den Streptokokken den weiteren Weg, die nun, nachdem ihnen das Haften im Rachen gelungen ist, weiter vordringen. Bereits im Beginn des Scharlachs in die Lymphbahnen des Rachenringes eindringend, verursachen sie die so gut wie obligate Kieferwinkellymphadenitis des Scharlachbeginns. Die initiale Vergiftung des Makroorganismus begünstigt höchstwahrscheinlich ihre weitere Invasion, die sich in den im Laufe von weiteren Krankheitswochen auftretenden verschiedensten Komplikationen äußert.

Wir haben schon oben erwähnt, daß die Streptokokkenätiologie der Scharlachkomplikationen seit langem feststehe¹. Nur für die Scharlachnephritiden lehnten einige Forscher dieselbe und nämlich bald für die akute Glomerulonephritis (JOCHMANN), bald für die interstitielle Nephritis (MUNK) ab, wobei sie jeweils die entsprechende Form als die eigentliche typische Scharlachnephritis ansprachen. Gegen die „Virus“ätiologie der Scharlachnephritiden spricht jedoch der Umstand, daß das Scharlachserum, so eklatant wirkungsvoll gegen alle Scharlachsymptome, für die die „Virus“-Verfechter stets dieses verantwortlich machen, gerade bei der Nephritis restlos versagt. Nun sei darauf hingewiesen, daß P. KRAUSE, LEMOINE sowohl bei Scharlachnephritiden als auch bereits bei einfachen Albuminurien

¹ Die noch gänzlich unklare Pathogenese von Scharlachrheumatoiden kann hier unberücksichtigt bleiben.

Streptokokken im Urin gefunden haben (vgl. SOERENSEN). BABES fand in den Nieren bei verschiedenen Formen der Scharlachnephritiden Streptokokken im Interstitium, Parenchym und Gefäßen. HÜBSCHMANN führt die Entstehung der interstitiellen Nephritis auf die Einwirkung der Streptokokkenendotoxine zurück. STANKIEWITZ bringt beide Nephritisformen mit ekto- und auch endotoxischen Giften der Streptokokken in Zusammenhang (eine Auffassung, die übrigens bereits 1895 von BRUNNER ausgesprochen wurde). FRIEDEMANN bringt, die alte Vorstellung von ESCHERICH und SCHICK auf Streptokokken angewandt, die Scharlachnephritis mit den erst nach der Entstehung der lytischen Stoffe freierwerden Streptokokkenendotoxinen in Zusammenhang. Endlich ist es DUVAL und HIBBARD gelungen, vermittelt der parenteral verabreichten Leibgifte (Endotoxine) der Scharlachstreptokokken (diese letzteren wurden zu diesem Zwecke in der Bauchhöhle von den gegen sie immunen Kaninchen aufgelöst) bei den Kaninchen und Hunden eine der menschlichen gleiche Nephritisform hervorzurufen. PULVERTAFT erzielte dasselbe bei Kaninchen mit Scharlachtoxinen. Es kann heute noch nicht behauptet werden, daß die Frage über die Art der Entstehung von Scharlachnephritiden als gelöst betrachtet werden darf. Es soll daher nur darauf hingewiesen werden, daß auch hier die Streptokokkenätiologie immerhin die besten Erklärungsmöglichkeiten bietet, und kaum noch bezweifelt werden darf.

Wir haben also beim Zustandekommen des Scharlachkrankheitsbildes mit dem Umstande zu rechnen, daß der Scharlachstreptococcus nicht nur über die Fähigkeit ein Ektotoxin zu bilden, wie etwa das Diphtheriestäbchen, sondern auch über stark pyogene, ausgeprägte septische Eigenschaften, wie sie den meisten Streptokokken eigen sind, verfügt.

Dem entspricht auch die Abwehr des befallenen Organismus (vgl. SCHOTT-MÜLLER). *Zuerst bildet sich der antitoxische Anteil der Immunität aus.* Bereits im Verlauf der 2.—3. Krankheitswoche werden die meisten Scharlachkranken DICK-negativ (ZINGHER, LAMY und DEBRÉ, TOYODA und Mitarbeiter, BRANCH und EDWARDS, ROSEN und KOROBICINA). Ungefähr zur selben Zeit gewinnt das Serum der Patienten Exanthem auslöschende Eigenschaften (BLAKE und TRASK, LAMY und DEBRÉ, TEISSIER-COSTE und PETRIC, ZOELLER), ein sicheres Zeichen der Anwesenheit von Antitoxin (FRIEDEMANN und DEICHER, v. BORMANN und WOLFF-EISNER). So kann das Blutserum eines Scharlachkranken bereits in der 3. Krankheitswoche über beachtliche antitoxische Wirksamkeit, die beim Rekonvaleszentenserum seit langem therapeutisch ausgebeutet wird, verfügen (BIE, LARSEN und ANDERSEN).

Das auslöschende Prinzip im Blut eines Scharlachkranken erscheint meistens erst eine zeitlang nach dem Schwinden seiner DICK-Empfindlichkeit (ZINGHER, MAIR, COOKE u. a. m.). Dasselbe Verhältnis wird auch bei aktiver Immunisierung beobachtet (BROKMAN und MAYZNER, COOKE). Diese Diskrepanz findet ihre wahrscheinlichste Erklärung in der „Sekretionshypothese“ des Scharlachexanthems von v. BORMANN und WOLFF-EISNER, wonach die Bildung des Scharlachantitoxins in die Haut selbst verlegt wird (vgl. auch ZINGHER). So wird es verständlich, daß die Erscheinungen einer antitoxischen Immunität (Exanthemschwund, DICK-Negativität) ihren Ausgang von der Haut nehmen. Sonst gilt im allgemeinen die Regel, daß nur das Serum von DICK-negativen Personen über die Auslöschfähigkeit des Exanthems bzw. die Neutralisationsfähigkeit des DICK-Giftes verfügt (DICK und DICK, PERKINS, BRANCH und EDWARDS, PAUNZ und CZOMA, KLEINSCHMIDT, FRIEDEMANN und DEICHER, ZINGHER, ZOELLER, MORIWAKI, TOYODA und Mitarbeiter, ZIKOWSKY u. a. m.). DEBRÉ, LAMY und BONNET haben gezeigt, daß der Grad der DICK-Giftempfindlichkeit und der Antitoxingehalt im Blut entgegengesetzt sind. Die wenigen Ausnahmen von dieser Regel (NOBEL und OREL, SCHABER, KRSTULOVIC) müssen wohl, wenigstens zum Teil, einerseits auf den Umstand zurückgeführt werden, daß, wie bereits S. 281 erwähnt wurde, die positive DICK-Reaktion nicht selten durch die Pseudoreaktion vorgetäuscht wird, andererseits, daß ein menschliches Serum nur selten höhere Mengen Scharlachantitoxin enthält, und seine Auslöschfähigkeit daher nur an ganz frischen typischen Exanthemen beim genauen Vergleich mit einem Standardserum festgestellt werden kann.

Ein Scharlachkranker ist sonst durchschnittlich bereits in der 2.—3. Krankheitswoche gegen den ekstotoxischen Anteil der Scharlachinfektion immun. Die antitoxische Immunität behalten die meisten Patienten lebenslang. Dementsprechend rechnet KLEINSCHMIDT nur mit etwa 10% Rückfall in die DICK-Positivität bei denen, die eine Scharlacherkrankung hinter sich haben.

Es dauert jedoch noch bis zur 5.—6. Krankheitswoche, bis der Patient als gesund betrachtet werden darf. Denn die inzwischen hinzugekommene antitoxische Immunität schützt den Organismus in keiner Weise vor den pyogenen Eigenschaften, der inzwischen unter der Deckung der initialen Toxinämie eingedrungenen Streptokokken. Das Blut auch von den in späteren Krankheitswochen mit septischen Komplikationen behafteten Scharlachkranken verfügt z. B. geöhnlich über eine ausgesprochene Auslöschfähigkeit (ZINGER). Erst in der 4.—6. Krankheitswoche erscheinen im Organismus auch die antibakteriellen lytischen Antikörper (FRIEDEMANN). *Hiermit wird auch der antibakterielle Anteil der Scharlachimmunität von dem Organismus erreicht.* So erfährt auch die alte klinische Erfahrung, nach der der Scharlachpatient erst nach 5—6 Wochen als gesund betrachtet werden darf, ihre theoretische Bestätigung.

Diese antibakterielle Scharlachimmunität ist in Gegensatz zu der antitoxischen nur vorübergehender Natur. Wie eine typische Streptokokkenimmunität verschwindet sie bald nach der überstandenen Erkrankung, und es gibt Fälle, wo man den Eindruck gewinnt, daß eine Zeitlang darauf sogar eine leichte Anfälligkeit zu Racheninfektionen besteht (eigene Erfahrungen). Also ein Verhalten, das für manche Streptokokkeninfektionen (Erysipel z. B.) ebenfalls als typisch zu bezeichnen ist. Jedenfalls schützt das Überstehen von Scharlach den Patienten in keiner Weise vor Neuinfektionen mit dem Scharlacherreger, dasselbe gilt auch für die mit dem DICK-Gift aktiv Immunisierten (vgl. KINLOCH-SMITH und TAYLOR); nur verlaufen diese Neuinfektionen ohne Exanthem unter dem Bilde einer banalen pyogenen Streptokokkenerkrankung und werden nur selten als Scharlachinfektionen diagnostiziert. Auch ist ihr Verlauf gewöhnlich milder, die Unterstützung des Toxins fällt ja aus. Dazu gehören die zahlreichen Rachenerkrankungen (auch Otitiden) vorwiegend unter den Erwachsenen (bzw. DICK-negativen, STEVENS und DOCHEZ) der Scharlachumgebung (vgl. BRUNNER, H. FISCHER, TUNNICLIFF, DICK und DICK, KLEINSCHMIDT, ROSENOW, NICOLLS, PETERS, v. BOERMANN u. a. m.). Auch bei den oben S. 274f. besprochenen Versuchen mit experimentellem Scharlach erkrankte eine Reihe von Versuchspersonen an einer Angina (7 von den 30 ersten Versuchspersonen von DICK und DICK). Diese Infektionen können, der septischen Vollwertigkeit des Scharlachstreptococcus entsprechend, so ziemlich alle Formen der pyogenen Streptokokkeninfektionen annehmen. FRAENKEL (1888) verweist auf die Unzulässigkeit, die Scharlachräume mit Wöchnerinnen zu belegen, wegen der Gefahr von Puerperalinfektionen. TEISSIER und COSTE berichten über einen Fall von Scharlach-erkrankung bei einem Kollegen, der sich beim Touchieren eine Puerperalinfektion zugezogen hat. Über Fälle von Phlegmonen, Panaritien, Purpura rheumatica, Lymphadenitiden und Lymphangitiden, ja auch von gar nicht so seltenen Erysipelinfektionen u. ä. m., von Scharlach ausgehend oder Scharlach weiterleitend, ist mehrfach berichtet worden (vgl. SÖRENSEN, JOCHMANN, LENHARTZ, RICOCHON, HALLER, BÜDELER, LASK und KAPLAN, BERTRAND und LECOQ, KUNZ und NOBEL u. a. m.). Was für eine Bedeutung eine Scharlachangina für

die Weiterverbreitung des Scharlachs spielen kann, zeigen am besten die Beobachtungen von JOHANNESSEN.

Zusammenfassend. Der hämolytische Scharlachstreptococcus verfügt sowohl über die Fähigkeit ein spezifisches, scarlatinogenes Ektotoxin zu bilden, als auch über die allen pathogenen Streptokokken eigenen pyogenen Eigenschaften. Die Ektotoxinvergiftung ruft das „typische“ Scharlachsyndrom mit initialer Intoxikation (bis zu den schwersten hypertoxischen Bildern einschließlich), Enanthem, Exanthem, zentralen Erscheinungen u. ä. m. hervor. Bereits in der 2.—3. Krankheitswoche klingt die Ektotoxinvergiftung gewöhnlich ab, und es stellt sich die antipektotoxische Immunität (DICK-Negativität, Auslöschfähigkeit des Blutes) ein. Diese bleibt in der Regel lebenslänglich bestehen.

Die Intoxikation dient vor allem als ein Wegbereiter für den Einbruch der Streptokokken in den Körper des Kranken. Verschiedene pyogene Komplikationen und Nephritis sind Folgen der invasiven Streptokokkentätigkeit. Diese Gefahr wird in der Regel erst in der 5.—6. Krankheitswoche, wo die antibakteriellen lytischen Körper im Blute des Patienten erscheinen, überwunden. Diese antibakterielle Immunität besteht wie eine typische Streptokokkenimmunität nur kurze Zeit. Die scharlachimmunen Personen sind daher für die Dauer nur gegen toxische, nicht aber gegen die pyogenen Eigenschaften des Scharlacherregers geschützt.

Einwände gegen die primäre Natur des DICK-Giftes. Anaphylaxiehypothese des Scharlachs. v. GRÖER und REDLICH bzw. PROGULSKI und REDLICH und COOKE weisen darauf hin, daß das DICK-Gift sich in mancher Beziehung anders verhält als z. B. das Diphtheriegift. Der schnellere Ablauf der DICK-Probe im Vergleich zu dem der SCHICKschen, die relative Hitzebeständigkeit des Scharlachgiftes, die hohe Beständigkeit des DICK-Giftes überhaupt, seine Unschädlichkeit für die Versuchstiere, die v. GRÖER manchmal beobachtete Verstärkung der Reaktion durch eine Diphtherieserum- bzw. Omnadininjektion, einige Unregelmäßigkeiten in der Neutralisierbarkeit der DICK-Reaktion durch menschliches Rekonvaleszentenenserum, sein von dem Diphtheriegift verschiedenes Verhalten im v. GRÖERschen Adrenalin- und Coffeinversuch (s. auch BROKMAN), die von H. SCHMIDT und RAMON und Mitarbeitern gefundenen Unstimmigkeiten bei der Flockung des Scharlachserums durch DICK-Gift, alle diese Tatsachen veranlaßten die genannten Forscher sowohl die primäre, ektotoxische Natur des Scharlachgiftes, als auch die antitoxische Natur der Serumwirksamkeit zu bezweifeln. v. GRÖER spricht von einem sekundärtoxischem „Allergen“ und von einer „potenzierten, ergotropen“ Wirkung des Serums (vgl. WOLFF-EISNER und KLEINSCHMIDT).

COOKE hat weiterhin zeigen können, daß die meisten Neugeborenen (vgl. auch ZINGHER), auch solche von DICK-positiven Müttern, DICK-negativ reagieren; beim größten Teil von ihnen kann aber dabei kein Antitoxin im Blut nachgewiesen werden. Erst in Laufe der 6 ersten Lebensmonate entwickelt sich die DICK-Empfindlichkeit. COOKE (vgl. auch LICHTENSTEIN) nimmt daher an, daß es sich bei der DICK-Probe um eine Überempfindlichkeitsreaktion handelt; die Sensibilisierung der Haut gegen Streptokokkengift erfolge erst im Laufe des ersten Jahres durch die in der Kindheit angeblich häufigen Infekte mit hämolytischen Streptokokken. Das Wiedernegativwerden der DICK-Reaktion im Laufe der späteren Kindheit führt COOKE auf Erscheinen des Antitoxins im Blut — eine Folge von weiteren Streptokokkeninfektionen — zurück.

DOCHEZ mit STEVENS und SHERMAN gelang es Kaninchen und Meerschweinchen dem Scharlachstreptokokkenfiltrat gegenüber zunächst überempfindlich zu machen; die so erzielten Reaktionen sollen mit Scharlachserum neutralisierbar sein; darauf konnten durch die weitere Behandlung mit dem Filtrat dieselben Tiere dem DICK-Gift gegenüber immun gemacht werden. DOCHEZ hält hiermit die COOKESche Auffassung für bewiesen, das Scharlachgift sei ein Allergen, das jedoch dem durch ihn sensibilisierten Organismus gegenüber die Eigenschaften eines Toxins annimmt. DOCHEZ bezeichnet es daher „Toxallergin“.

Nun haben TOYODA-MORIWAKI, FUTAGI und KUROI, ANDO-KURAUCHI und NISHIMURA, wie auch ANDO und OZAKI gezeigt, daß das Filtrat der Streptokokkenbouillonkulturen keineswegs nur das eigentliche DICK-Gift enthält. Vielmehr enthält es neben dem primärtoxischen stickstofffreien DICK-Gift, das aus einer hitzelabilen und einer hitzestabilen, sonst sich gleich verhaltenden Fraktionen besteht, noch ein sekundär toxisches, zu der Gruppe der Nukleoproteinen gehörendes, im hohen Maße hitzestabiles Gift (Endotoxin? vgl. auch KLEINSCHMIDT, HUS). Dieses Gift läßt sich durch Antitoxin nicht neutralisieren (v. BORMANN und HERHOLZ). In seinem immunologischen Verhalten gleicht es der FANCONI-schen Streptovaccine, die als solche wahrscheinlich vorwiegend Streptokokken-Leibesgifte enthält (vgl. SELIKINA und KUDIRKO). Das heißt die DICK-positiven scharlachempfindlichen Individuen reagieren diesem Gift gegenüber zumeist negativ. Erst in der Scharlach-Rekonvaleszenz bzw. nach der aktiven Immunisierung stellt sich eine positive Haut-Reaktion ein¹. Eine Sensibilisierung gelingt mit ihm ebenfalls leicht. Die positiven Reaktionen werden auch mit steigendem Alter häufiger. Diese Eigenschaft des Filtrats ist von den Verfechtern der endotoxischen Natur des DICK-Giftes, so gut wie gänzlich übersehen worden. Es ist daher äußerst wahrscheinlich, daß eine Reihe von Unstimmigkeiten im Ausfall der DICK-Reaktionen, insbesondere solche die für die sekundäre Natur des DICK-Giftes zu sprechen scheinen, auf die Rechnung des sekundär toxischen Nukleoproteins gesetzt werden können. Die von STOLTENBERG u. a. beobachtete Häufung der DICK-positiven unter den Scharlachrekonvaleszenten (s. S. 281), die hin und wieder vorkommende Schwankung der DICK-Empfindlichkeit bei ein und derselben Person (s. S. 281), die Auslöschfähigkeit des Serums von manchen DICK-positiven (s. S. 286) u. a. m., auch die von v. GOÖER hervorgehobene Möglichkeit, die DICK-Reaktion mit unspezifischem Eiweißinjektionen zu verstärken, wie auch die COOKE, v. GRÖER und GRUNKE angeblich gelungene passive Übertragung der positiven Hautreaktion vermittelt eines von DICK-positiven Personen stammenden Serums (BAAR-BÜFF und SZEKELY, TEISSIER und COSTE, ROTHOLZ konnten diese Erfahrungen in keine Weise bestätigen), lauter Ausnahmefälle des normalen Verhaltens der DICK-Reaktion, sind mitbedingt — wahrscheinlich — durch Anwendung von an Sekundärgift besonders reichen Filtraten, die von den Gegnern der ektotoxischen Natur des DICK-Giftes bzw. auch von den Gegnern der Streptokokkenätiologie des Scharlachs immer wieder hervorgeholt werden. TOYODA und FUTAGI stellen dementsprechend fest, daß bei den

¹ Die japanischen Autoren wiesen darauf hin, daß dieses sekundäre Gift keine Spezifität besitze, vielmehr bei Streptokokken verschiedenen Ursprungs das gleiche bleibe. Möglicherweise findet in dieser Unspezifität ihre Erklärung auch die von HERZBERG beobachtete Tatsache, daß etwa 90% der Scharlachkranken in der Rekonvaleszenz eine positive Reaktion dem Filtrat von Bouillonkultur eines Staphylokokkenstammes aufwiesen.

Versuchen mit gereinigtem Ektotoxin alle diese Unstimmigkeiten wegfallen (vgl. ZOELLER und MANOUSSAKISS).

Was die weiteren, eingangs erwähnten, von v. GRÖER hervorgehobenen neben-sächlichen Eigenschaften, in denen das DICK-Gift sich von den primärtoxischen Giften unterscheiden soll, betrifft, so ist die Zahl der uns bekannten Ektotoxine viel zu gering und ihr Verhalten bis auf einige Haupteigenschaften viel zu verschiedenartig, als daß man aus der Hitzestabilität bzw. Beständigkeit eines Giftes, dem Verlauf der Hautreaktion und ähnlichem mehr sich irgendwelche Schlüsse auf die immunologische Natur des vorliegenden Giftes erlauben dürfte¹. Tetanustoxin ergibt z. B., wie MAUTNER es mit Recht hervorhebt, überhaupt keine Hautreaktion. Und das Bienengift reagiert noch bedeutend schneller als DICK-Gift (vgl. FRIEDEMANN). Die Koktostabilität des Botulinusgiftes hebt v. GRÖER selbst hervor. Die v. GRÖERSchen Ergebnisse der DICK-Giftprüfung mit Adrenalin bzw. Coffein konnten TOYODA und FUTAGI nicht bestätigen; ja sie bezweifeln den Wert dieser Methode überhaupt, da ihre Resultate auch mit der anaphylaktischen Serumreaktion anders als bei v. GRÖER und seinen Mitarbeitern ausgefallen sind. Auch die Tierpathogenität der primären Gifte ist, je nach der Tierart sehr verschieden. Übrigens ruft das DICK-Gift, außer bei den weiter unten (S. 291) erwähnten jungen Kaninchen, auch bei weißen Ziegen (WADSWORTH-KIRKBRIDE und WHEELER, H. SCHMIDT), bei jungen Schweinen (ROSENOW, ANDO und KURAUCHI) und bei Pferden (TEICHMANN, CELAREK und POREBSKI, SACQUÉPÉE-LESBRE und BOUET, vgl. auch RAMON, MARTIN und LAFFAILLE; die mit Toxin immunisierten Pferde werden unempfindlich), neutralisierbare Hautreaktionen hervor. Nach der Meinung von TOYODA und Mitarbeitern und HUS handelt es sich hierbei um primär toxische Reaktionen. BURNET unterscheidet eine primärtoxische Reaktion bei den nicht vorbehandelten und eine anaphylaktische bei den mit Filtrat vorbehandelten Ziegen. Die Unregelmäßigkeiten der Scharlach-Toxin-Antitoxin Flokkulation konnten von TEISSIER und COSTE nicht voll bestätigt werden. Auch RAMON nebst Mitarbeitern selbst schreibt dieser keine weitere Bedeutung zu und hebt die Brauchbarkeit der Reaktion für die Auswertung des DICK-Giftes hervor (vgl. DYER). Analoge Erscheinungen sind übrigens sowohl beim Diphtheriegift als auch für Tetanus- und Dysenterietoxine bekannt (R. KRAUS). *Wir müssen daher die Annahme der sekundärtoxischen Natur des DICK-Giftes aufs Entschiedenste ablehnen*².

¹ Eine ausgezeichnete, unserer Meinung nach vernichtende Kritik der v. GRÖERSchen Argumente entwickelt FRIEDEMANN in Klin. Wschr. 1929, S. 777.

² Auch die Erfahrung von DUVAL und HIBBARD, daß ihr durch die Auflösung von Scharlachstreptokokken in der Bauchhöhle von streptokokkenimmunen Kaninchen erhaltenes Lysat besonders hohe DICK-Giftmengen enthält (LOPATIZKI stellt andererseits fest, daß gewaschene Streptokokken ihre immunisatorische Fähigkeit verlieren), ändert die Sachlage in keiner Weise. Denn immunologisch und klinisch ist es zur Feststellung der primären bzw. sekundären Natur eines Giftes ziemlich gleichgültig, ob dies Gift im Bakterienleibe präformiert ist oder nicht, bzw. auf welche Weise dieses Gift in das flüssige Nährmedium gelangt (R. KRAUS). Entscheidend für uns ist sein immunologisches Verhalten. Inwiefern die PFEIFFER-EHRLICH-BESSAUSche Einteilung der bakteriellen Gifte in primäre ekto- bzw. sekundäre Endotoxine überhaupt zu Recht besteht, kann an dieser Stelle nicht weiter besprochen werden. Es sei nur darauf hingewiesen, daß ein Aufgeben dieser Einteilung ein unheilvolles Wirrwarr in die Probleme der Klinik und der Serotherapie der Infektionskrankheiten hineinragen würde. v. GRÖER hat daher völlig¹ Recht, wenn er die hohe klassifikatorische Bedeutung dieser Begriffe betont.

Was die DICK-Unempfindlichkeit der Säuglingshaut anbetrifft, auf die COOKE und DOCHEZ soviel Gewicht legen, so wird diese wohl, wie das bereits ZINGHER (auch ZOELLER, RIBADEAU-DUMAS und CHABRUN) vermutet hat, mit der bekannten Reaktionsunfähigkeit der Haut der jungen Tiere einer Reihe von entzündungserregenden Substanzen gegenüber im Zusammenhang stehen (vgl. PAUNZ und CZOMA). Nach TACHAN und ADELSBERGER, FRIEBBERGER und HEIM verhält sie sich dem Aalgift, Diphtherietoxin, Senföl, ekzematogenen Giften und ähnliches mehr gegenüber refraktär. Man denke auch an das Verhalten der akuten Exantheme, der Tuberkulinempfindlichkeit, an die Eigenheiten der Furunkelbildung und ähnliches mehr bei Säuglingen. Es ist besonders wichtig festzustellen, daß auch die Diphtherie-Antitoxinfreien Neugeborenen SCHICK-positiver Mütter in einem bestimmten Prozentsatz eine negative SCHICK-Probe zeigen können (v. GRÖER und KASSOWITZ, RUH und McCLELLAND, KÜTTNER und RATNER). Die Neugeborenenhaut kann also auch einem sicher primär toxischen Gift gegenüber sich ganz gleich wie dem DICK-Toxin gegenüber verhalten. v. BÓKAY findet übrigens überhaupt keinen Unterschied in dem Verhalten der Haut des Neugeborenen dem DICK- und dem Diphtheriegift gegenüber. So wären also die COOKESchen Befunde nichts weiter als ein Sonderfall der allgemeinen geringen Entzündungsbereitschaft — TEISSIER und COSTE (S. 39) sprechen von einer „konstitutionellen Anergie“ — der Säuglingshaut. Die im Laufe des 2. Lebenshalbjahres auftretende, nach ZINGHER 100%ige, DICK-Giftempfindlichkeit der Kinderhaut ist eben nur als eine Teilerscheinung der physiologischen Hautentwicklung zu betrachten, und hat mit den sensibilisierenden immunologischen Prozessen nicht das geringste zu tun. Wir haben übrigens im Laufe eines halben Jahres alle Nasenracheninfekte auf der Säuglingsstation fortlaufend bakteriologisch verfolgt und nur ausnahmsweise hämolytische Streptokokken, die für die von COOKE angenommene DICK-Giftsensibilisierung notwendig wären (vgl. dazu BÜRGERS, auch K. MEYER und LÖWENBERG), finden können. Mit Recht verweisen auch TOYODA und Mitarbeiter auf die Unmöglichkeit, die hin und wieder vorkommende DICK-Giftempfindlichkeit bei wenige Tage alten Säuglingen auf eine Sensibilisierung zurückzuführen. Die Befunde von DOCHEZ an den DICK-Gift sensibilisierten Tieren bedürfen jedenfalls einer Nachprüfung. BÜRGERS mißlang ihre Reproduktion. WILLIAMS, HUSSEY und BANZHAF erhalten bei jungen nicht über 1500 g schweren Kaninchen von vornherein ohne vorherige Sensibilisierung eine positive mit Scharlachrekonvaleszenten Serum neutralisierbare DICK-Reaktion. Ihr Tiermaterial war also primär DICK-Giftempfindlich. Auffallend ist es immerhin, daß es auch BIRKHAUG gelungen sein soll, Kaninchen und Meerschweinchen dem Gift seiner Rheumatismusstreptokokken gegenüber zu sensibilisieren. Auch hier waren, in einer Analogie zu den Versuchen von DOCHEZ die Reaktionen mit einem spezifischen Serum neutralisierbar. Sollten aber die Resultate von DOCHEZ¹ sich auch bestätigen, so würde hiermit nur gezeigt, daß bei einzelnen Nagerarten einem primären Gift auch sensibilisierende Eigenschaften zukommen können. Daß derartige Eigenschaften auch dem Diphtheriegift zukommen können, hat bereits v. BEHRING gezeigt. Aber auch in DOCHEZschen Tierversuchen verhält sich das DICK-Gift keineswegs als ein

¹ Bei den analogen Versuchen von ZINSSER und GRINNELL an Meerschweinchen handelt es sich augenscheinlich um eine Sensibilisierung der Tiere dem Entodoxin-ähnlichen Gift des Filtrats bzw. der Streptokokkenleiber gegenüber (vgl. dazu MACKIE und Mc LACHLAN).

sekundäres Gift. Bereits im Stadium der Überempfindlichkeit ist es neutralisierbar. Und dem Stadium der Überempfindlichkeit folgt ein Stadium der Dauerimmunität, von einer Antitoxinbildung im Blut gefolgt. Ein ähnliches Verhalten ist bis jetzt von keinem Sekundärgift bekannt, und dem hat auch DOCHEZ insofern Rechnung getragen, als er den Begriff von Toxallergin geschaffen hat (vgl. KLEINSCHMIDT, DOLD, FRIEDEMANN).

Etwas analoges für den Menschen anzunehmen, ist nach der obigen Kritik der COOKESchen Auffassung völlig überflüssig. Am Menschen verhält sich das DICK-Gift jedenfalls wie ein typisches primäres Gift: es ist nur für die Scharlachempfindlichen ohne Antitoxin im Blut wirksam. Man kann mit ihm aktiv gegen Scharlach immunisieren; eine Sensibilisierung mit gereinigtem Ektotoxin mißlingt stets (TOYODA und FUTAGI). Es ist imstande Toxoide zu bilden, die sich bei der aktiven Immunisierung ebenfalls bewährt haben; das Serum der mit ihm immunisierten Pferde entwickelt eine hohe therapeutische Wirksamkeit und bewährt sich auch in der passiven Prophylaxe; es ist imstande, ohne baktericid zu sein, alle die vom DICK-Gift verursachten Erscheinungen zu beheben und reagiert mit demselben nach dem Gesetz der multiplen Proportionen; es ist also wohl als ein Antitoxin¹ anzusprechen.

Das DICK-Gift verhält sich allen seinen immunologischen bzw. klinischen Eigenschaften und Fähigkeiten nach, wie ein primärtoxisches Gift (Ektotoxin). Stichhaltige Einwände dagegen konnten nicht namhaft gemacht werden.

Nur noch einige Worte über die Anaphylaxiehypothese des Scharlachs, die mit dem eben erörterten in einem engen Zusammenhang steht. Zum Teil als eine Folgerung der vermuteten endotoxischen Eigenschaften des DICK-Giftes, zum Teil unabhängig davon, auf Grund angeblicher klinischer Ähnlichkeiten vertritt ein Teil der Autoren (v. GRÖER, BRISTOL, S. MEYER, DOCHEZ, KRETSCHMER, GLANZMANN u. a. m.) die Auffassung, das Scharlachsyndrom sei eine anaphylaktische Reaktion des durch vorherige Berührungen mit Scharlachstreptokokken sensibilisierten Organismus auf einen wiederholten Einbruch derselben. v. SZONTAGH, auch FANCONI sprechen, indem sie das Exanthem mit dem Scharlach gleichsetzen — eine pathogenetisch völlig unhaltbare Annahme — demselben jegliche Spezifität ab. Nach FANCONI wäre der Scharlach „... eine pathogenetische Einheit in dem Sinne, daß der Organismus auf bestimmte Reize in gleicher Weise anaphylaxieartig reagiert, aber eine ätiologische Vielheit, indem verschiedene Agenzien diese anaphylaxieartige Reaktion auslösen können“. v. SZONTAGH sieht die auslösende Ursache des Scharlach in endogen-diathetischen Momenten und geht so weit, daß er ihm jede Ansteckungsfähigkeit abspricht.

Nun sei zunächst festgestellt, daß der Scharlach auch nicht einmal eine oberflächliche Ähnlichkeit mit einem anaphylaktischen Syndrom beim Menschen bietet (vgl. v. BORMANN und WOLFF-EISNER). Eine Gleichsetzung des Scharlachs mit einem Überempfindlichkeitshock bringt uns daher der Lösung des Scharlachproblems keinen Schritt näher. Im Gegenteil, sie schafft eine geradezu heillose Verwirrung in dem ganzen Fragenkomplex. Die nach dem Scharlach bleibende bzw. durch aktive Immunisierung erzielbare Immunität, die therapeutische und prophylaktische Wirkung des Serums (vgl. DE RUDDER), das in vitro vorführbare Neutralisieren der Scharlachgiftwirkung durch dasselbe, die Erscheinungen des Auslöschphänomens, die Tatsache der stillen Feiung und die damit verbundene Verminderung der Zahl von DICK-Positiven mit steigendem Alter (vgl. BÜRGERS, TOYODA und Mitarbeiter), andere Tatsachen der Epidemiologie u. a. m., können in keiner Weise mit der Anaphylaxiehypothese in Einklang gebracht werden, ja stehen mit derselben geradezu in einem nicht zu überbrückenden Gegensatz.

So hat diese Auffassung meist eine zum Teil scharfe Ablehnung gefunden (MAIR, BÜRGERS und BACHMANN, FRIEDEMANN, DE RUDDER, TOYODA und Mitarbeiter, LEHMANN, SZIRMAI,

¹ Was v. GRÖER unter „potenzierter ergotroper“ Wirkung versteht, ist nicht ohne weiteres klar (vgl. FRIEDEMANN).

v. BORMANN u. a. m.), und es wäre als ein Gewinn für das Scharlachproblem zu betrachten, wenn sie gänzlich ad acta gelegt würde.

4. Die Differenzierbarkeit der Scharlachstreptokokken.

Versuche, den Scharlachstreptococcus zu spezifizieren. Ektotoxinbildung als ein Unterscheidungsmerkmal des Scharlachstreptococcus. Die Pathogenese des Scharlachs kann also mit den uns jetzt bekannten Eigenschaften der Scharlachstreptokokken ohne Schwierigkeiten in Einklang gebracht werden. Das zweite Hindernis, das der Anerkennung des hämolytischen Streptococcus als Scharlacherreger im Wege stand, war die Tatsache, daß dieser sich von den gewöhnlichen pyogenen Erregern in keiner Weise unterscheiden ließ. Beinahe alle Autoren aus der Zeit vor dem Erscheinen der Arbeiten von DICK und DICK, darunter auch die Anhänger der Streptokokkenätiologie des Scharlachs, sprechen von dem gewöhnlichen pyogenen Streptococcus, den sie beim Scharlach finden (BABES, JOCHMANN, FRAENKEL und FREUDENBERG, BRUNNER, ENGELMANN, BAGINSKY, HECTOEN, SOERENSEN u. a. m.). An Versuchen, ihn zu spezifizieren, hat es begreiflicherweise nicht gefehlt. Einige Autoren glaubten gewisse morphologische bzw. kulturelle Eigentümlichkeiten sehen zu können (zarte Ketten WURTZ und BOURGES, „kleiner longus“ nach d'ESPINE und DE MALIGNAC, „conglomeratus“ in Bouillon einen bröckelförmigen Bodensatz bildend nach KURTH, Hüllenbildung auf Saccharoseagar von HLAVA u. ä. m.). Andere versuchten ihn auf Grund seines fermentativen, agglutinatorischen, komplementbindenden bzw. opsonischen und ähnlichen Eigenschaften mehr zu unterscheiden — Versuche, die bis heute andauern (BAGINSKY und SOMMERFELD, MARTIN und LAFFAILE, MENZER, KLIGLER, RAMON, SACQUÉPÉE-LIÉGEOIS und FRICKER, DOCHEZ-AVERY und LANCEFIELD, HERROLD und TUNNICLIFF, SÉDALLIAN und CLAVEL, MOSER und v. PIRQUET, ROSSIWALL und SCHICK, DOLD und MÜLLER, NEUFELD, JAMES, ARONSON, RUEDIGER, SMITH, GORDON, GRIFFITH, DICK und DICK, WILLIAMS, ZOELLER und MEERSEMAN, WEAVER, ROSENOW, SZIRMAI, CIUCA-BALTEANU und CONSTANDACHE, DOPTER, FRIEDEMANN und DEICHER, LEHMANN, MCLACHLAN, SCHLEISSNER, TOYODA und Mitarbeiter, OMMYOJI, CANTACUZÈNE und BONCIU, PAGE, JUNGBLUT, KINLOCH-SMITH und TAYLOR, HOWELL und WERNER u. a. m.). Aber auch diese Identifizierungsmethoden haben nur zum Teil eindeutiger Ergebnisse gezeitigt (vgl. HASENKNOFF und SALGE, BLISS, GORDON, TUNNICLIFF, ROSNER, STEVENS und DOCHEZ, EAGLES, TEISSIER und COSTE), und sind noch nicht aus dem Versuchsstadium heraus. Fermentative Eigenschaften scheinen für die Unterscheidung von Scharlachstreptokokken jedenfalls ohne Belang zu sein. So erzeugten DICK und DICK den experimentellen Menschenscharlach einmal mit einem Mannit vergärenden, das andere Mal mit einem nicht vergärenden (vgl. auch NICOLLE und Mitarbeiter) Stamm.

So war man bis vor kurzem beim Aussuchen eines sicher spezifischen Scharlachstreptokokken-Stammes völlig hilflos, ein Umstand, der z. B. die Schwankungen therapeutischer Erfolge des MOSERSCHEN Serums zum größten Teil erklärlich macht. Demgegenüber machte man dauernd die uns jetzt verständliche (s. oben S. 287) Beobachtung, daß von einem Scharlachfall ganz banale pyogene Streptokokken-erkrankungen ausgehen können. So ist es nicht zu verwundern, wenn die meisten früheren Autoren diesem sich oft wie ein gewöhnlicher Eitererreger verhaltenden und sonst von den anderen hämolytischen Streptokokken nicht zu unterscheidende

Keim die Erregerrolle bei einem so spezifischen Krankheitsprozeß wie Scharlach nicht zuerkennen wollten, und ihm nur den Platz eines Sekundärerregers zuwiesen.

Heute nach den Arbeiten von DICK und DICK können wir die hämolytischen¹ Scharlachstreptokokken durch das von ihnen gebildete spezifische Ektotoxin näher identifizieren.

Nun wird sowohl die Spezifität der Scharlachstreptokokken selbst als auch des von ihnen produzierten Giftes von mancher Seite noch heute angefochten. Wir müssen uns daher zunächst diesem Fragekomplex zuwenden.

Ist die Spezifität des Scharlachstreptococcus auf Grund seiner Fähigkeit ein scharlachspezifisches Ektotoxin zu bilden sichergestellt?

Die meisten Autoren finden nur bei den aus Scharlachkranken gezüchteten Streptokokkenstämmen (PARK, ZINGHER, ZOELLER, DEBRÉ und LAMY, EAGLE, KUNDRATITZ, McLACHLAN, ROSENOW, ZLATOGOROFF, ANDO-KURAUCHI und OZAKA, TEISSIER und COSTE, SZIRMAI, HIRSZFELD-MAYZNER und PRZESMYCKI, JUNDSELL, SMITH u. a. m.) eine nennenswerte Fähigkeit ein scharlachspezifisches Toxin zu bilden. DICK und DICK bestehen auf einer strengen Spezifität der von verschiedenen Streptokokken erhaltenen Toxine. Sie konnten nachweisen, daß ein von Scharlachstreptokokken erhaltenes Gift sich nur mit einem Scharlachserum, ein von Erysipelstreptokokken stammendes nur mit einem Erysipelserum neutralisieren ließen. Diese Erfahrungen konnten von BIRKHAUG für Erysipel und rheumatisches Fieber (vgl. auch KAISER), von LASH und KAPLAN, WARNEKROS-LOUROS und BECKER für Puerperalfieber und ähnliches mehr bestätigt werden.

Es wird jedoch von einigen Autoren darauf hingewiesen, daß man auch von den nicht an Scharlach erkrankten Patienten hin und wieder hämolytische Streptokokkenstämme isolieren kann, die das DICK-Gift produzieren sollen. Solche Toxinbildner sind aus dem Eiter der Otitiden, Mastoiditiden, Osteomyelitiden, beim Erysipel, Puerperalfieber, Meningitiden, chirurgischen Septikämien, Cerebralabsceß, Phlegmonen, ja Lipoidnephrose, auch aus dem Rachen von Angina-, Diphtherie- und Masernkranken bzw. Gesunden gezüchtet worden (COOKE, BIELING, ZLATOGOROFF und DERKATSCH, KRAMAR und FRANCZISZCZI, EAGLES, PILOT und WESTLUND, S. MEYER, FR. MEYER, SCHABER, SACQUÉPÉE und LESBRE, SMITH u. a. m.). Nun sei darauf hingewiesen, daß Scharlachstreptokokken, wie das aus dem oben S. 287 Besprochenen ohne weiteres folgt, bei verschiedensten banalen pyogenen Infektionen, auch bei gesunden Personen angetroffen werden können². Außerdem weist eine Reihe von Autoren daraufhin, daß vielen hämolytischen Streptokokken, auch solchen bei denen ein Zusammenhang mit Scharlach in hohem Maße unwahrscheinlich ist, tatsächlich eine gewisse Fähigkeit, das Scharlachektotoxin zu bilden, zukommt. Nur daß die von diesen Streptokokken gelieferten Toxinmengen bedeutend

¹ Den nichthämolytischen bzw. vergrünenden Streptokokken wird die Fähigkeit ein spezifisches Scharlachtoxin zu bilden von den meisten Autoren abgestritten (DICK und DICK, TEISSIER und COSTE u. a. m., eigene Erfahrungen).

² Wir haben in unseren Versuchen mehrfach erlebt, daß eine zunächst als banale pyogene Infektion anmutende Erkrankung (Otitis, Gelenkvereiterung, Empyema und ähnliches mehr), aus der ein toxinbildender Streptokokkenstamm gezüchtet wurde, bei einer genaueren anamnestischen Nachforschung doch noch als die Folge eines einige Wochen bzw. Monate zurückliegenden Scharlachs identifiziert werden konnte.

geringer sind (FRIEDEMANN, SZIRMAI, ANDO und KURAUCHI, WILLIAMS, ZINGHER, ROSENOW, JUNDEL, JACOBSON). MCLACHLAN sah z. B. von 99 Scharlachstreptokokken 95 ein Gift bilden, das noch in einer Verdünnung 1/1000 deutliche Hautwirkung hatte; von 22 hämolytischen Streptokokken anderen Ursprungs lieferten nur 11 DICK-Gift, seine Wirksamkeit hörte aber bereits bei einer Verdünnung 1/100 bis 1/250 auf. ANDO, KURAUCHI und OZAKA, TEISSIER und COSTE, TOYODA und Mitarbeiter berichten über ähnliche Erfahrungen. Auch wir konnten feststellen, daß die hämolytischen Streptokokken, die keine Beziehungen zum Scharlach aufwiesen, ein Toxin mit nicht über 2000 Hpd. pro Kubikzentimeter Filtrat geliefert haben. Das von Scharlachstreptokokken stammende enthielt demgegenüber stets 8000 bis 20 000 Hpd. pro Kubikzentimeter. Nun soll allerdings berücksichtigt werden, daß bei den meisten oben genannten Versuchen man sich der Handelsseren bzw. gar Menschenrekonvaleszentenserum zur Neutralisation bediente. DICK und DICK, die in ihren oben erwähnten Versuchen mit Scharlach bzw. Erysipeltoxin speziell zu diesem Zwecke hergestellte monovalente Seren verwendet haben, verneinen auf Grund ihrer sorgfältigen Untersuchungen an 25 Scharlach- und 3 Erysipeltoxinen jegliche Beziehung dieser Gifte untereinander in ihrer Neutralisationsfähigkeit. Es wäre hiermit der Einwand berechtigt, daß die Resultate der vorigen Autoren durch das Vorhandensein anderer Antitoxine im Handels- bzw. Rekonvaleszentenserum vorgetäuscht werden könnten. Dessen ungeachtet, daß diese Frage nicht als voll abgeschlossen betrachtet werden darf, kann bereits jetzt als sicher gestellt gelten: *der Scharlachstreptococcus wird außer seinem ausgesprochenen hämolytischen Vermögen durch die Fähigkeit, reichliche Mengen des spezifischen Ektotoxins zu bilden, charakterisiert. Ob diese Fähigkeit auch den hämolytischen Streptokokken anderer Provenienz zukommt, kann heute noch nicht mit voller Sicherheit beantwortet werden. Jedenfalls erreichen diese letzten in ihrer quantitativen Leistung den Scharlachstreptococcus nie.*

S. MEYER, BOENTE, GROENEWALD, KILLIAN, BEN SCHABETAI haben mit dem Scharlachserum angeblich auch bei anderen Streptokokkeninfektionen, vor allem Erysipel, gute therapeutische Erfolge erzielt. Sie glauben daher die Spezifität der Serumwirkung und daraus folgernd auch die Spezifität der Scharlachstreptokokken überhaupt ablehnen zu müssen (vgl. F. MEYER). Nun sind gerade manche von den pyogenen Streptokokkeninfektionen (so z. B. Erysipel) in einem beachtlichen Grade der unspezifischen Eiweißtherapie zugänglich. Auch werden, wie oben bereits besprochen, manche pyogenen Streptokokkeninfektionen durch echte Scharlachstreptokokken verursacht. Bei diesen könnte das Scharlachserum durch die Behebung des ektotoxischen Anteils der Infektion therapeutisch von einer gewissen Wirksamkeit sein. Es kann übrigens, wie man es bereits aus dem Material der oben genannten Autoren selbst ersehen kann und wie die Nachprüfungen bestätigt haben (FRIEDEMANN und DEICHER, SCHOTTMÜLLER, v. BORMANN, vgl. auch McCANN, HORTLEY) von einer nennenswerten therapeutischen Wirkung des Scharlachserums bei den Streptokokkeninfektionen, die die Grenze des unspezifischen übersteigen würde, keine Rede sein. Auch der Umstand, daß den polyvalenten Streptokokkenserum hin und wieder eine gewisse therapeutische Wirksamkeit beim Scharlach zukommt — die nebenbei gesagt mit der Wirkung eines echten Scharlachserums nie ernstlich verglichen werden kann (v. BORMANN) — darf gegen die Spezifität der Scharlachstreptokokken nicht ausgespielt werden. Bei der Gewinnung dieser Seren werden verschiedene Streptokokkenstämme verwendet; die Möglichkeit der Mitverwendung eines Scharlachstammes kann daher nie ausgeschlossen werden (vgl. SCHOTTMÜLLER und FRANK, WILLIAMS).

KIRKBRIDE und WHEELER, PARK-GOLDSCHMIDT und SPIEGEL, SZIRMAI haben die Erfahrung gemacht, daß es möglicherweise verschiedene Scharlachektotoxine gibt, die nur von homologen Antitoxinen immunisiert werden können (vgl. auch MOLTKE und POULSEN,

TRASK und BLAKE). DICK und DICK (vgl. auch LAMY, TEISSIER und COSTE) haben in ihren oben zitierten Versuchen mit monovalenten Scharlachseren nie etwas derartiges feststellen können. DICK und DICK weisen übrigens mit Recht daraufhin, daß derartige Fragestellungen nur an Hand von sehr genau an Menschenhaut ausgewerteten Toxinen und Seren gelöst sein können. Insbesondere gilt es für das Arbeiten mit den an Antitoxin stets relativ armen Rekonvaleszentenserem. Auch ANDO vertritt die Meinung, daß es sich hier vor allem um quantitative, nicht qualitative Unterschiede handelt. Er weist übrigens auf die Außerachtlassung der eventuellen störenden Wirkung des Endotoxins durch die obigen Autoren hin (s. oben S. 289). Übrigens wäre eine gewisse Polyvalenz des Scharlachgiftes an sich in der Ektotoxingruppe nicht neu. Denn ähnliche Erscheinungen wurden beim Verhalten des El Tor-Toxins (R. KRAUS und PRIBRAM), auch des Dysenterie- bzw. Schlangen- und Skorpiongiftes (R. KRAUS) beobachtet. Auch sei an die besonders guten Erfolge der Typhus- und Choleraschutzimpfung mit epidemieeigenen Impfstoffen (SCHWARZ) erinnert.

Ist die Fähigkeit, das Scharlachtoxin in hohen Mengen zu produzieren, ein beständiges Merkmal? Zwar haben wir S. 272 gesehen, daß die Pathogenität der Scharlachstreptokokken auch bei ungünstigen äußeren Verhältnissen jahrelang erhalten bleiben kann, andererseits wurde jedoch besprochen, daß wiederholte Kulturpassagen zu einem Verlust der Toxizität und Pathogenität der Erreger führen können. Solche Stämme versagten dann auch beim Versuch, einen experimentellen Scharlach beim Menschen hervorzurufen (TOYODA-FUTAGI und OKAMOTO, CIUCA und GHEORGHIU, s. S. 276). DEICHER gelang es durch Einwirkung von Trypaflavin bzw. Natr. taurocholicum einen hämolytischen Scharlachtoxin-bildenden Streptococcus in einen atoxischen vergrünenden Stamm zu überführen. Er ging bei seinen Versuchen von einer Einzelkultur aus. KOROBKOWA erzielte analoge Resultate mit Trypaflavin. DEICHER gelang es auch, einen vergrünenden atoxischen Stamm aus dem Rachen eines Scharlachrekonvaleszenten mit Hilfe von Mäusepassagen in vollwertige toxische Scharlachstreptokokken zurückzuverwandeln. Auch BONCIU gelang es besonders leicht, die anhämolysierenden Streptokokken von Scharlachrekonvaleszenten durch 3—6 Passagen über Blutagar in hämolytische zu überführen. FROBISHER und BROWN konnten atoxische Formen durch eine Symbiose mit toxischen Scharlachstreptokokken in toxische verwandeln. Einige Autoren erzielten eine Umwandlung von hämolytischen Streptokokken in anhämolysierende durch die Einwirkung von Speichel der Scharlachrekonvaleszenten bzw. Gesunder (v. JETTMAR, GROENEWALD, KASARNOWSKY). v. KANEWSKY konnte dasselbe durch Züchtung in einem Rekonvaleszenten- bzw. antitoxischen Pferdeserum erreichen.

Wir haben bei unseren S. 266 f. beschriebenen Versuchen über die Veränderung der Rachenflora im Verlaufe der Scharlacherkrankung gleichzeitig auch die Toxinbildung durch hämolytische Streptokokkenstämme aus verschiedenen Krankheitsabschnitten verfolgt¹. Man ersieht aus der Tabelle 2, daß im Fall 4 die am 2. bzw. 4., im Fall 10 am 5. bzw. 10., und im Fall 11 am 10. bzw. 15. Krankheitstage aus dem Rachen gezüchteten hämolytischen Streptokokken ein Filtrat lieferten, das etwa 10 000 und mehr Hpd. pro Kubikzentimeter enthalten hat. Filtrate von den etwas später (im Fall 4 schon am 9. Krankheitstage, in den Fällen 10 und 11 am 20. bzw. 30. Krankheitstage) gezüchteten hämolytischen Streptokokken enthielten bereits nicht über 1000 Hpd. pro Kubikzentimeter. Der Toxingehalt des vom 25. Krankheitstage des Falles 4 gezüchteten Stammes betrug sogar bedeutend unter 1000 Hpd. pro Kubik-

¹ Die Untersuchungen sind gemeinsam mit Herrn Dr. J. VOGEL (Ladenburg) und Dr. H. MÖLLER ausgeführt.

Tabelle 2. (Fälle 4, 10 und 11 der Tabelle 1.)

Krankheits- tag	4.	10.	11.
2.	> 10000		
4.	> 10000		
5.		etwa 10000 (3 Stämme untersucht)	
9.	< 1000		
10.		etwa 10000 (2 Stämme untersucht)	etwa 10000 (2 Stämme untersucht)
14.			
15.	< 1000		etwa 10000 (2 Stämme untersucht)
19.	< 1000		
20.		etwa 1000 (3 Stämme untersucht)	
25.	bedeutend < 1000		
30.		etwa 1000 (2 Stämme untersucht)	etwa 1000 (1 Stamm untersucht)
38.		etwa 1000 (1 Stamm untersucht)	

zentimeter. Um dem Einwand zu begegnen, daß innerhalb einer Rachenflora Stämme von einem verschiedenen Toxinbildungsvermögen vorkommen können, haben wir beim Fall 10 und 11 jeweils mehrere Stämme von verschiedenen Kolonien von derselben Blutplatte gezüchtet und ihr Toxinbildungsvermögen verglichen. Wie man aus Tabelle 2 ersieht, konnte in den groben Schranken unserer Auswertung (1000 bzw. 10 000 Hpd.-Grenze) kein Unterschied unter den einzelnen Stämmen aus dem gleichen Rachenabstrich festgestellt werden. 4 Filtrate von vergrünenden Streptokokken und 2 von Staphylokokken aus dem Rachen derselben Patienten haben keine unspezifische Reaktion ergeben. Wir können also den S. 267 f. gemachten Erfahrungen entsprechend, nur die in den ersten Krankheitswochen aus dem Rachen des Scharlachkranken gezüchteten Keime mit Sicherheit als spezifische Scharlachstreptokokken ansprechen. Denn zum Teil bereits von der 2. Krankheitswoche ab beginnt ihre Fähigkeit, Toxin zu bilden, zu sinken, so daß sie zum Schluß nicht mehr Toxin produzieren, als es auch manche nicht scharlachspezifischen Streptokokken tun können. Auch SZIRMAI und REICH und TEICHMANN haben die Abnahme bzw. sogar Schwund der Streptokokkentoxizität während der Scharlachrekonvaleszenz feststellen können.

Man gewinnt aus dem Obigen den Eindruck, daß mit der fortschreitenden Immunisierung des Mikroorganismus die Scharlachstreptokokken wahrscheinlich durch die Einwirkung der Immunkräfte, ihre Toxizität, ja sogar ihr hämolytisches Vermögen verlieren. So erscheint z. B. die Annahme, daß die aus der Tabelle 1 ersichtliche schnelle Verdrängung der hämolytischen Streptokokken im Verlaufe der Scharlachrekonvaleszenz durch vergrünende, wenigstens zum Teil, auf einer entsprechenden Umwandlung derselben beruht (vgl. auch TEISSIER und COSTE) sehr glaubwürdig. *Eines steht jedenfalls fest: sowohl das hämolytische, als auch toxische Vermögen eines Scharlachstreptococcus können leicht und in kurzer Zeit verloren gehen.* Mit der Einbuße seiner Toxizität verliert dieser Erreger sein einziges für uns erfaßbares Unterscheidungsmerkmal von dem gewöhnlichen

pyogenen Streptococcus und wird damit praktisch seiner Spezifität entkleidet. Es ist selbstverständlich möglich, daß die Fähigkeit, das Stadium eines hämolytischen Toxinbildners durchzulaufen, nur dem Scharlachstreptococcus zukommt, und daß er auch bei der Umwandlung in eine atoxische Form eben durch die Möglichkeit einer Rückverwandlung sich von den übrigen Streptokokken unterscheidet. FRIEDEMANN, DEICHER und ABRAHAM vertreten diese Auffassung und bezeichnen dementsprechend die vergrünende vom hämolytischen Scharlachstreptococcus abstammende Form als „Pseudoscharlachstreptococcus“. Ebenso gut ist aber auch die Auffassung berechtigt, daß hämolytische Streptokokken verschiedener Provenienz, unter dem Einfluß von uns noch unbekannter Ursachen, die Fähigkeit gewinnen können, das spezifische Scharlachektotoxin in größeren Mengen zu bilden und so vorübergehend zu Scharlacherregern zu werden. BAGINSKY hat bereits 1895 die Möglichkeit erwogen, daß es evtl. auch banale Streptokokken sein könnten, „welche unter besonderen Verhältnissen die Eigenschaft annehmen, von einem beschränkten Herde aus im Pharynx den Organismus mit einem Toxin zu überschwemmen. . . .“ und so den Scharlach hervorzurufen. TEISSIER und COSTE sprechen auch von möglichen „spécialisations morbides dominantes“ der Streptokokken (vgl. SCHOTTMÜLLER, ROSENOW, SZIRMAI; übrigens auch FRIEDEMANN).

Die Entscheidung, welche von diesen beiden Auffassungen ihr Recht behält, hat die zukünftige Forschung zu lösen. *Für das Problem der Scharlachätiologie ist es ohne Belang, ob es sich schließlich um eine besondere Form bzw. gar eine Art der Erreger oder um vorübergehende Erwerbung einer pathogenen Eigenschaft durch sonst banale pyogene Keime handelt.* Wir dürfen nicht die Bedeutung der Menschenpathogenität für die Biologie eines Keimes überschätzen und in einem naiven Egozentrismus verlangen, daß das Entstehen eines für den Menschen so gut definierten und wichtigen Krankheitsbildes, wie Scarlatina, an eine besondere Erregerart gebunden sein muß. *Das Wichtige ist festzustellen, daß der hämolytische Streptococcus in dem Augenblick, wo er als Scharlacherreger auftritt, über eine besondere Eigenschaft — starke Bildung eines spezifischen Scharlachektotoxins — verfügt, die ihn wahrscheinlich erst überhaupt zum Scharlacherreger macht und von den übrigen hämolytischen Streptokokken wohl unterscheidet.*

Übersicht des Kapitels über die Streptokokkenätiologie des Scharlachs. Wir fassen das oben besprochene jetzt noch einmal kurz zusammen:

1. Man findet beim Scharlach an der jeweiligen Eintrittspforte der Infektion (Nasenrachenraum, Wunde, Muttermund u. ä. m.) praktisch in 100% der Fälle in Reinkultur bzw. vorwiegend hämolytische Streptokokken. Sie erscheinen im Rachen schlagartig und vorherrschend mit dem Beginn der Erkrankung, um dann meist in 2—4 Wochen der gewöhnlichen Rachenflora wieder Platz zu machen. In den entzündlichen Absonderungen der Scharlachkomplikationen findet man ebenfalls so gut wie ausschließlich hämolytische Streptokokken. Im Blut und in den inneren Organen der Scharlachfälle ist der Streptokokkenbefund ungewöhnlich hoch. Auch die Umgebung der Scharlachkranken, sowohl Menschen als Gegenstände erweisen sich in einem auffallend hohen Prozentsatz von hämolytischen Streptokokken verseucht.

2. Die Fähigkeit von Reinkulturen der hämolytischen Scharlachstreptokokken, eine Scharlacherkrankung beim Menschen hervorzurufen, wurde in einer

Reihe von Laboratoriumsinfektionen, wie auch in Versuchen an Freiwilligen einwandfrei nachgewiesen. Entsprechende Versuche mit den keimfreien Produkten des Scharlachmaterials sind stets mißlungen. Aus diesem Grunde kann die Existenz eines filtrablen Virus abgelehnt werden.

3. Die neuen Forschungen haben endgültig bewiesen, daß dem beim Scharlach vorkommenden hämolytischen Streptococcus, außer den allen pathogenen Streptokokken gemeinsamen pyogenen Eigenschaften, noch die Fähigkeit zukommt, ein spezifisches Gift zu bilden. Die maßgebenden Eigenschaften dieses Giftes charakterisieren es als ein Ektotoxin. Mit diesem Gift lassen sich alle Krankheitserscheinungen des Scharlachs, für deren Erklärung die pyogenen Eigenschaften des Streptococcus nicht ausreichen, hervorrufen. Die Streptokokken vergiften nach ihrem Einnisten (Angina, Wundeiterung u. ä. m.) den befallenen Organismus mit Ektotoxin; dies hat zunächst die initiale Phase des Scharlachs — die eigentliche Scarlatina — vor allem durch Exanthem und Enanthem charakterisiert, zur Folge. Gleichzeitig beginnt, durch die Wirkung des Ektotoxins auf den Makroorganismus tätig unterstützt, die Invasion der Streptokokken in das Innere des kranken Körpers. Diese findet in verschiedenen frühen und späten Komplikationen des Scharlachs ihren klinischen Ausdruck. Dementsprechend entwickelt der Makroorganismus zunächst (1.—2. Krankheitswoche) eine antitoxische, in der 5.—6. Woche auch eine antibakterielle Immunität. Die antitoxische Immunität ist von langer Dauer. Die antibakterielle Immunität ist flüchtiger Natur und das Überstehen von Scharlach schützt nicht vor wiederholten Infektionen mit denselben Erregern; diese verlaufen dann klinisch, da der Patient gegen Ektotoxin ja geschützt bleibt, als banale pyogene Streptokokkeninfektionen.

4. Der Scharlachstreptococcus läßt sich durch seine hämolytischen und spezifisch toxischen Eigenschaften ohne Schwierigkeiten von den anderen Streptokokken trennen. Maßgebend ist dabei nur die Fähigkeit, hohe Mengen von Toxin zu bilden. Auch Nichtscharlachstreptokokken können möglicherweise kleine Toxinmengen liefern. Diese Eigenschaft ist allerdings nicht konstant. Es steht heute fest, daß der Scharlacherreger sowohl seine Toxizität als auch seine hämolytische Fähigkeit einbüßen kann. Somit verliert er auch seine Erkennungsmerkmale gegen andere Streptokokken. Es ist zur Zeit daher nicht möglich zu sagen, ob der Scharlachstreptococcus etwa eine besondere Art darstellt, wobei seine toxinarmen bzw. vergrünenden atoxischen Formen innerhalb der Reaktionsnorm dieser Art liegen, oder, ob es sich um ein Stadium handelt, das jeder pyogene Streptococcus vorübergehend durchlaufen kann. Seine Stellung als Scharlacherreger wird dadurch in keiner Weise berührt.

Bei dieser Auffassung der Streptokokkenätiologie des Scharlachs kommen nicht nur die 3 KOCHSchen Forderungen — ständiges und typisch lokalisiertes Vorkommen eines bestimmten Erregers und experimentelle Auslösung der Erkrankung durch ihn — zu ihrem Recht, sondern auch die recht komplizierte Pathogenese dieser Erkrankung kann durch die Eigenschaften des Streptococcus weitgehend geklärt werden. Für uns sind hiermit die letzten Zweifel an der alleinigen ätiologischen Bedeutung der Streptokokken beim Scharlach behoben¹.

¹ Zwei allerdings einzeln dastehende Beobachtungen sprechen dafür, daß auch andere Keime scharlachähnliche Syndrome verursachen können. STEINFELD hat 1925—26 zahlreiche Fälle von klinisch sich mit dem Scharlach identisch verhaltenden Anginen gesehen,

II. Scharlachätiologie-Hypothesen, die das Primat der Streptokokken ablehnen.

Es gibt, wie das in der Einleitung erwähnt wurde, auch heute noch Autoren, die die Streptokokkenätiologie des Scharlachs ablehnen. Ich sehe mich daher veranlaßt, eine kurze Übersicht über die verschiedenen Auffassungen zu geben.

1. Auffassungen, die die ätiologische Bedeutung von Streptokokken beim Scharlach ganz ablehnen.

Protozoenähnliche Gebilde als Scharlacherreger. a) L. PFEIFFER (1887) glaubte in den Erythrocyten von Scharlachkranken Malaria-Plasmodien ähnliche Gebilde zu sehen. Er fand dieselben allerdings auch bei Parotiskranken und Vaccinierten. SIEGEL wollte im Blut von Scharlachpatienten Flagellaten bzw. Sporozoen gesehen haben. MÜHLENS und HARTMANN haben dieselben auch im normalen Blute gesehen und als Hämokonien erkannt. b) MALLORY (1903) hat in den Lymphgefäßen und Spalten des Coriums dicht unter der Epidermis und zwischen Epidermiszellen von Scharlachleichen „protozoenähnliche Zellen“ gefunden. Er hat diese von ihm „Cyclasterion scarlatinae“ genannten Körperchen als den wahrscheinlichen Scharlacherreger angesprochen. Auch DUVAL (1905) konnte diese Gebilde in dem Inhalt der mit Ammoniak gezogenen Hautblasen der frischen Scharlachexantheme, wie auch in der Haut eines am 4. Krankheits-tage an Scharlach verstorbenen Mädchens, feststellen. In Hautblasen von gesunden Kontrollen fehlten dieselben. DUVAL hält diese Gebilde für Malaria-Plasmodien ähnliche Protozoen, die Scharlach erzeugen sollen. v. PROWAZEK reiht diese Körperchen unter Chlamydozoa ein. GAMALEIA (1908) hält alle diese Gebilde für Bruchteile der Kolonien eines höheren organischen Parasiten („Synanthozoon“ — auch „Gamalia scarlatinae“); er findet sie in der Haut, Pharynx, Blut und inneren Organen der Scharlachkranken. Nun konnte FIELD diese Körperchen auch bei Masern feststellen. So ist die unspezifische Bedeutung dieser Gebilde sehr wahrscheinlich geworden. c) BERNHARDT (1911) hat eine Emulsion aus den Zungenbelag der Scharlachkranken, die übrigens auch reichlich Streptokokken enthielt, Affen (*Macacus* und *Cercopithecus*) subcutan in die Leistenbeuge gespritzt und in den Rachen eingerieben. Bei der 3. Affenpassage gelang es ihm angeblich, sterile Leistendrüenschwellungen zu erzielen, wenn sich auch bei diesen Affen Streptokokken im epiphysären Knochenmark vorfanden. Mit diesen Drüsen, auch mit dem durch BERKEFELD filtrierten Material, gelang es ihm, bei weiteren Affen ein angeblich scharlachähnliches Bild hervorzurufen. Mit reinen Streptokokkenkulturen ging es nicht. Er hält daher für wahrscheinlich, daß ein filtrierbares Virus Scharlacherreger sei. Mikroskopisch fand er in seinem Material kugelförmige, nach GIEMSA sich leuchtend rot färbende 0,1—0,3 μ große

bei denen, sowohl aus dem Rachen, als auch aus dem Eiter der Komplikationen, sich nur vergärende Streptokokken isolieren ließen (vgl. auch KINSELLA-GAREIA und WADE). STEINFELD glaubt selbst nicht an Scharlach, um so mehr, als von seiner Angina alle Altersklassen bis zu den 70jährigen befallen wurden. STEVENS hat 3 Fälle mit einem Scharlach-ähnlichen Ausschlag beobachtet, aus deren Rachen er nur *Staphylococcus haemolyticus aureus* isolieren konnte. Dieses Exanthem ließ sich nur mit einem Staphylokokken-, nicht dagegen mit einem Scharlachstreptokokkenserum auslösen. Daß es sich bei diesen Erkrankungen nur um eine Syndromähnlichkeit mit dem Scharlach, sonst aber um ganz andere Infektionen handelt, liegt auf der Hand.

Körnchen. Er fand sie auch in den Mesenterialdrüsen und Nierenepithelien von Scharlachleichen und in den Lymphdrüsen der infizierten Affen; sie erinnerten an die bei Trachom vorkommenden Einschlüsse. Auch HOFER hat in den Organen von Scharlachleichen Einschlüsse gesehen. Sie waren zwar von denen von BERNHARDT unterschiedlich, HOFER spricht aber die Vermutung aus, es könnte sich vielleicht um ein anderes Entwicklungsstadium desselben Organismus handeln. Er spricht diese Einschlüsse als mögliche Chlamydozoen an. d) DÖHLE hat 1911/12 in den polymorphkernigen Leukocyten im Blut von Scharlachkranken, insbesondere in den ersten Krankheitstagen, verschiedenförmige Gebilde, so kurze gewundene Fäden, rundliche ovale bzw. birnförmige Körper, unter anderen auch feinste spirochätenähnliche Formen gefunden. Er glaubte den Scharlacherreger „*Spirochaeta scarlatinae*“ vor sich zu haben. Zahlreiche Nachprüfungen haben gezeigt, daß DÖHLESche Einschlüsse auch bei anderen Krankheiten (so Diphtherie, Pneumonie, septische Krankheiten, Tuberkulose u. a. m.) oft vorkommen (vgl. WAGNER, NICOLL und WILLIAMS, WÖHLISCH und v. MIKULICZ-RADECKY, REHDER, AHMED, PAULI, MACEWEN, GLOMSET, BOGARTZ, KRETSCHMER, CARTIA und RAPISARDI, ZWETKOFF u. a. m.). Somit kommen sie als Scharlacherreger nicht in Frage. Es handelt sich augenscheinlich um Produkte des Zellplasmas (vgl. HÖPPLI). Ihr Vorkommen beim frischen Scharlach ist allerdings so regelmäßig, daß ihr Fehlen gegen die Diagnose Scharlach spricht.

Auch die von AMATO (1912/22) im Cytoplasma der polynukleären neutrophilen Leukocyten Scharlachkranker gefundenen und von ihm als Chlamydozoenstrongyloplasmen angesprochenen polymorphen Körperchen (vgl. VERONESE und SALIMBENI) konnte TRON auch bei anderen Exanthemen — CARTIA und RAPISARDI außerdem noch bei Kinderlähmung, Typhus und Diphtherie — nachweisen. e) SMIRNOWA-SAMKOWA (1925) findet in Gewebszellen und Erythrocyten der Scharlachkranken Einschlüsse, die sie als „Rubinkörperchen“ bezeichnet, und die sie als vermutliche Scharlacherreger anspricht. Die Forscherin vergleicht diese Einschlüsse mit den Elementarkörperchen und rechnet sie zu der Gruppe der Chlamydozoen-Strongyloplasmen. Sie will sie auf Blutagar in Form eines chagrinartigen Anfluges gezüchtet haben. Die Durchsicht ihrer Präparate auf dem Königsberger Scharlachkongreß 1928 führte zur allgemeinen Überzeugung, daß es sich hier um Färbungsartefakte handele; BÜRGER konnte ebenfalls ihre Befunde nicht bestätigen. f) Neuerdings (1935) konnten IMAMURA, ONO, ENDO und KAWAMURA, vermittelst einer intertestikulären Injektion des Scharlachblutes Orchitis beim Kaninchen erzeugen. Mit Blut von Gesunden bzw. nicht Scharlachkranken ging es nicht. Mit der Emulsion aus solchen Testikeln konnten sie bei weiteren Kaninchen eine Keratitis erzielen. Im Cornealepithel fanden sie an GUARNIERI-Körperchen erinnernde Gebilde, wie auch $0,25 \mu$ große Körperchen, die sie Virus S nennen. Den Kaninchen intravenös verabreicht, ruft die Testikelemulsion ein „scharlachähnliches“ Bild hervor. Bei den Affen konnten die Autoren nur Leukocytose und Fieber erzielen. Das Virus soll filtrabel sein. Seine Züchtung gelingt nur in Gewebskulturen. Dem Scharlachrekonvaleszenten Serum soll eine gewisse virulicide Wirkung (im Vergleich zu der physiologischen Kochsalzlösung!) zukommen. Die Autoren beanspruchen für ihr Virus die Erregerschaft beim Scharlach ohne ersichtlichere Gründe anzuführen.

Wie man sieht, konnten die meisten von den Protozoen-ähnlichen Erregern des Scharlachs den Nachprüfungen nicht standhalten. Sollte aber auch der eine oder andere dieser Befunde nicht überprüft sein, so stehen die Eigenheiten des Scharlachbildes (die Möglichkeit einer wirksamen Serotherapie, Dauerimmunität, aktive Immunisierung u. ä. m.) in einem derartigen Widerspruch mit allem, was uns von dem Wesen der durch tierische Parasiten verursachten Erkrankungen bekannt ist, daß jede derartige Vermutung heute von vornherein abgelehnt werden muß.

Kleinste Mikroorganismen als Scharlacherreger. Daß ein „filtrables Virus“¹ als Erreger nicht in Frage kommt, wurde bereits mehrfach (s. oben S. 276/277) erwähnt. An dieser Stelle seien noch die Tatsachen, die dem Vorhandensein eines solchen zwingend widersprechen, kurz angeführt. Daß die Versuche von DICK und DICK und TOYODA, FUTAGI und OKAMOTO mit Einpinselung von Filtraten des Rachenschleimes bzw. einer Streptokokkenkultur bei DICK-empfindlichen Individuen (s. T. Kindern) mißlungen sind, ist bereits oben S. 275 besprochen worden. FRIEDEMANN und DEICHER haben bei zwei gesunden Personen den Rachen mit einem Filtrat der Rachenspülflüssigkeit eines schweren Scharlachfalles gepinselt, ebenfalls ohne Erfolg. TEISSIER und COSTE haben diese Versuche an 12 DICK-positiven Kindern wiederholt — auch diesesmal erkrankte keines an Scharlach. Von besonderer Tragweite sind aber die von TODOROWITSCH mitgeteilten Versuche (zit. nach TEISSIER und COSTE S. 177). Man hat in Serbien 65 Personen verschiedenen Alters mit Filtraten von Rachenschleim, Blut und Urin des Scharlachkranken gespritzt. Kein einziger der Gespritzten erkrankte an Scharlach. Auch die positiven Infektionsversuche an anthropoiden Affen gelangen nur mit einem streptokokkenhaltigen Material (vgl. GRÜNBAUM, LANDSTEINER-LEVADITI und DANULESCO bzw. PRAŠEK). *Diese Tatsachen räumen mit der noch immer wieder auftauchenden Hypothese eines filtrablen Scharlachvirus überhaupt auf.* Aus diesem Grunde erscheinen uns auch die Berichte über Filtrabilität von Scharlachstreptokokken selbst (HAUDUROY und LESBRE, RAMSINE und GIVKOVITSCH, PALANTE und Koudriavtzeva, ROSENDRITSCH-GOULAYEWA und SKALKINA, RASCHKOWSKA [vgl. FRIEDEMANN und DEICHER] u. a. m.) einer Nachprüfung bedürftig.

a) CANTACUZÈNE hat 1911 in Drüsen und Organen der Scharlachleichen rundliche zum Teil bipolare Körperchen von variablen Dimensionen, meist in der Größe von kleinen Kokken, gefunden, deren zentraler Teil bei GIEMSA-Färbung violett, peripherer rosa erschien. Scharlachblut, in Kolloidalsäckchen in die Bauchhöhle eines Kaninchens gebracht, zeigte eine Kultur „bipolarer Formen“ dieser Körperchen. Kaninchen, denen der Inhalt dieser Säckchen in die Bauchhöhle verabreicht wurde, zeigten scharlachähnliche Symptome (über die Unzulänglichkeit des sog. Kaninchenscharlachs s. oben S. 274). Im Blut und in den Organen eines Affen bzw. Kaninchens, die mit dem Blut des kranken Kaninchens geimpft wurden, konnten wiederum die obigen Körperchen gefunden werden. Überzeugendere Beweise für die Erregernatur dieser Gebilde sind nicht erbracht

¹ Unter einem „filtrablen Virus“ wird hier, dem allgemein üblich gewordenen Gebrauche entsprechend, ein kleinster für unsere Methodik optisch nicht erfaßbarer, durch die Poren der gebräuchlichen Bakterienfilter hindurchgehender Mikroorganismus verstanden. Darüber, daß diese Einteilung gänzlich unbiologisch ist, und eigentlich weder über die Größe noch über die Natur des Erregers eine Auskunft geben kann, sind wir uns vollkommen im klaren.

worden. Auch CANTACUZÈNE selbst bewahrt eine große Zurückhaltung in der Beurteilung der Erregernatur dieser Körperchen, und ist nicht abgeneigt auch dem Streptococcus eine gewisse Bedeutung in der Scharlachätiologie zuzugestehen. THOMSON züchtete einen anaeroben gramnegativen $0,3-0,4 \mu$ großen Mikroccoccus aus dem Rachen von Scharlachkranken. Der Autor verzichtete selbst auf ätiologische Bedeutung dieser Kokken beim Scharlach, als es HOLMANN gelungen war, ähnliche Keime bei Tracheitis bzw. Tonsillitis zu züchten.

b) DI CRISTINA (1921), später CARONIA und SINDONI (1923) haben in Milz und Knochenmark von Scharlachkranken $0,2-0,4 \mu$ große, durch Chamberlan filtrierbare, grampositive Diplokokken-ähnliche Gebilde nachgewiesen (vgl. auch RITOSSA, VITETTI, CATERUCCIA, NASSO und AURICCHIO, DE VILLA u. a. m.). Sie konnten dieselben Körnchen aus den Filtraten des Nasen-Rachensekretes, aus dem Urin, Hautschuppen, Liquor usw. von Scharlachkranken in anaerober Kultur nach TAROZZI-NOGUCHI züchten; diese reagierte agglutinatorisch und im Komplementsbindungsversuch spezifisch. Sie haben diese Kulturen, wie auch das Scharlachblut Kaninchen injiziert und haben angeblich ein scharlach-ähnliches Bild erzielt. Sie haben 5000 Kinder mit einer Vaccine aus ihren Kulturen, angeblich mit Erfolg immunisiert; auch haben CARONIA und SINDONI bei fünf masernrekonvaleszenten Kindern durch intramuskuläre Verabfolgung großer Dosen ihrer Kulturen angeblich einen milden Scharlach hervorrufen können. Bei gesunden Kindern gelang das nie. Endlich wollen DE VILLA und CARONIA gewisse Regelmäßigkeiten in der Empfindlichkeit der menschlichen Haut den DI CRISTINASchen Kulturen gegenüber nachgewiesen haben. Die Ergebnisse der italienischen Autoren wurden ausführlich von BÜRGER und BACHMANN, S. MEYER, SZIRMEI und JACOBOWICZ, VERNONI (zit. nach KRAUS), TAKAKI, BROKMANN und Mitarbeiter u. a. m. nachgeprüft. TAROZZI-NOGUCHISCHER Nährboden besteht aus Ascitesbouillon mit steril entnommenen frischen Nieren- oder Leberstückchen des Kaninchens versetzt und mit Vaselineöl überschichtet. Die von italienischen Autoren beschriebene leichte von unten nach oben fortschreitende Trübung der Kulturflüssigkeit und der feinkörnige Belag an den Wänden des Glases entstehen auch bei Bebrütung eines nicht beimpften bzw. mit Liquor oder Blut verschiedenster Provenienz beimpften Nährbodens. In dem Bodensatz findet man einzelne wenige Körnchen zum Teil doppelt gelagert. Eine Anreicherung derselben gelingt auch in einer mit Scharlachmaterial beimpften Kultur nie. CARONIA nimmt daher eine ultramikroskopische Phase der Entwicklung dieses „Keimes“ an. BÜRGER führt den ganzen Prozeß auf eine Autolyse der Organstückchen durch proteolytische Fermente zurück. Die „Keime“ selbst sind augenscheinlich Detrituskörnchen, wie man sie übrigens sehr oft in eiweiß- und schleimhaltigen Präparaten verschiedenster Provenienz sehen kann (vgl. auch NEISSER und FRIEDEMANN). CARONIA konnte übrigens zwei seiner eigenen ihm von BÜRGER wieder zugestellten Präparate nicht wieder identifizieren. Gegen eine spezifische Natur dieser Gebilde spricht übrigens auch die Tatsache, daß CARONIA, SINDONI, VITETTI, AURICCHIO, RITOSSA u. a. italienischen Autoren gelungen sein soll, ganz ähnliche, bald etwas größere, bald etwas kleinere ($0,2$ bis $0,6 \mu$), bald grampositive, bald -negative Körnchen, mit einer angeblich verschiedenen pathogenen Wirkung auf Kaninchen, auch bei Masern, Röteln, Windpocken und akutem Gelenkrheumatismus nachzuweisen. Diese Körnchen

werden von den Italienern jeweils als Erreger einer entsprechenden Erkrankung angesprochen. Die Wiederholung der Kaninchenversuche durch S. MEYER ergab nichts spezifisches. Ganz ähnliche Bilder wurden auch erzielt nach Injektion von Masernkulturen, Dispargen, Collargol, sterilem Nährboden u. ä. m. Die Komplementablenkung gelang auch mit dem Blutserum der mit Masern-, Varicellen-, Chorea- und Gesundenblutkulturen gespritzten Kinder. Die sog. Agglutination war, wie BÜRGER anlässlich seiner Mitarbeit mit SINDONI sich überzeugen konnte, nichts weiter als eine Sedimentierung der Zelltrümmersuspension. Was die angeblichen Erfolge der Italiener mit der Übertragung des Scharlachs auf Masernrekonvaleszenten anbetrifft, so sei vor allem hervorgehoben, daß wie es BÜRGER feststellen konnte, die italienischen Kulturen wie auch Vaccinen gänzlich unsteril, vor allem durch Kokken aus der Gruppe *Mikrococcus candidans* verunreinigt waren. Daß derartige Präparate bei parenteraler Verabreichung manchmal Reaktionen, höchstwahrscheinlich unspezifischer Natur, d. h. soweit die Anwesenheit der Scharlachstreptokokken bei diesen Arbeitsmethoden mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann — bewirken konnten, dürfte nicht weiter verwunderlich sein. *Eine weitere Diskussion über die Erreger-natur* DI CRISTINAScher Körnchen *scheint auf Grund aller dieser Tatsachen überflüssig zu sein.*

Nur der Vollständigkeit halber sei hier auch die Hypothese von BELONOVSKY und ROSENFELD erwähnt. Diese Autoren fassen den Scharlach als einen „amikroben Prozeß“, wo die Veränderungen von der kranken Zelle selbst ausgehen und von Zelle zu Zelle ja auf den Streptococcus selbst übertragen werden „... nach denselben Grundlagen, wie das für Bakteriophagen, bösartige Geschwülste, Herpes-Encephalitis und andere ähnliche Zustände angenommen wird“.

Es sei noch erwähnt, daß CRAJKOWSKI 1895 aus dem Blut von Scharlachkranken gramnegative Diplokokken und VIPOND 1911 aus den Leichen bzw. Lymphdrüsen Stäbchen gezüchtet haben. Die Befunde konnten nicht bestätigt werden (vgl. KOLMER und NICOLL).

2. Auffassungen, nach denen der Scharlachstreptococcus erst durch eine Symbiose mit einem Begleitvirus zum Scharlacherreger wird.

Virus von ZLATOGOROFF.

ZLATOGOROFF und seine Mitarbeiter erheben im großen und ganzen ähnliche Beobachtungen wie DI CRISTINA, CARONIA und SINDONI. Auch sie fanden in den Aussaaten der Filtrate aus dem Scharlachmaterial auf TAROZZI-NOGUCHI-Nährböden den von italienischen Forschern beschriebenen ähnliche filtrable Doppelkörnchen. Sie wollen diese Gebilde auf Blutagar unter anaeroben Bedingungen gezüchtet haben. Mit dem Filtrat einer Zungenbelagemulsion von einem frischen Scharlachkranken haben sie bei Affen und Kaninchen Erytheme und Schuppung mit Fieber erzielen können. Das Blut solcher Tiere agglutinierte Scharlachstreptokokken und ergab mit diesen auch eine positive Komplementablenkung. Angeblich gelang es auch eine Hautreaktion mit ihrem Virus beim Menschen zu erzielen. Diese Reaktion soll mit Rekonvaleszentenserum neutralisierbar sein. Auch wurden Versuche mit Kinderimmunisierung angestellt.

ZLATOGOROFF schreibt seinem Virus die Rolle eines Aktivators des hämolytischen Streptococcus zu. Nur beim Tier könne es auch ohne Streptokokken-

beteiligung einen Scharlach hervorrufen (!?). Auch gegen die Beobachtungen von ZLATOGOROFF, die übrigens von BÜRGER (vgl. auch TOYODA und FUTAGI) nicht bestätigt werden konnten, gelten dieselben Einwände, wie sie gegen die Befunde italienischer Autoren namhaft gemacht worden sind. Vor allem sei wieder darauf hingewiesen, daß die Tierversuche, insbesondere am Kaninchen (vgl. oben S. 274), wenig beweisen; ja die am Kaninchen völlig wertlos sind, um so mehr, als aus den ZLATOGOROFFSchen Beschreibungen keineswegs zu folgen scheint, daß seine Tiere auch tatsächlich ein scharlachähnliches Syndrom aufwiesen (vgl. R. KRAUS). Die ZLATOGOROFFSchen Ergebnisse mit Hautreaktionen waren, seinen eigenen Aufzeichnungen zufolge, völlig unregelmäßig. Auch die Neutralisierbarkeit dieser Reaktionen durch ein Rekonvaleszentenserum, die übrigens erst nachgeprüft werden müßte, beweist aus dem Grunde wenig, als ein Menschenserum Antikörper verschiedenster Art enthalten kann. Übrigens, wie es R. KRAUS (auch TOYODA und FUTAGI) hervorhebt, ist es nach der Art der Vorbereitung des ZLATOGOROFFSchen Filtrats durchaus wahrscheinlich, daß dieses auch das echte Scharlachtoxin enthalten hat.

Syzygiokokken von HERZBERG.

HERZBERG züchtete aus dem Rachen von Scharlachkranken 0,4—0,5 μ große, gramnegative, nicht filtrierbare Kokken, die nur bei einem Sauerstoffpartialdruck von 20—40 mm Hg am besten auf Kaninchenblutplatten ohne Traubenzuckerzusatz wachsen. Der für Versuchstiere apathogene Keim (Versuche an Affen sind noch nicht gemacht worden) wird von HERZBERG als mit *Mikrococcus gazogenes*, aus der Gruppe *Staphylococcus parvulus*, verwandt angesehen. Beim Scharlach konnte er in 100%, bei den sonstigen Krankheiten bzw. bei Gesunden in 26—27% nachgewiesen werden. Bereits am 2. Exanthemtage gewinnt das Serum von Scharlachkranken agglutinierende Eigenschaften den Syzygiokokken gegenüber. HERZBERG hat mit dem Filtrat der flüssigen Kulturen dieser Kokken bei intracutaner Injektion eine hautrötende Wirkung erzielt, der weder durch Scharlachheilserum der Behringwerke, noch mit einem Normalserum (nur mit einem Serum geprüft!) eines Erwachsenen, dafür aber mit Scharlachrekonvaleszentenserum vorgebeugt werden konnte. HERZBERG hat die Empfindlichkeit der Haut von 533 Personen im Verlaufe des Scharlachs geprüft. Er glaubt aus positiven Resultaten eine Kurve mit 5 Gipfeln (5., 12., 18.—20., 27. und 33. Krankheitstag) errechnet zu haben. Diese soll mit einer Kurve, die die Zahl der Komplikationen im Verlaufe der Erkrankung nach den Krankheitstagen geordnet zeigt, parallel verlaufen. Er will daher die Syzygiokokken-Filtrat-Empfindlichkeit mit dem von FANCONI vermuteten Phasenverlauf des Scharlachs in Zusammenhang bringen. Danach treten im Verlaufe des Scharlachs nach etwa jedem 10.—15. Tage kurze Perioden mit einer erhöhten Anfälligkeit auf. Der Ausbruch der meisten Spätkomplikaionen soll auf diese Perioden entfallen (vgl. FALKENHEIM). HERZBERG glaubt im Syzygiococcus einen mit dem *Streptococcus haemolyticus* den Scharlach gemeinsam verursachenden Keim vor sich zu haben. Wir haben seit einigen Monaten die Rachenabstriche von 30 frischen Scharlachfällen auf das Vorhandensein der gramnegativen Kokken in Originalpräparaten untersucht. Von jedem Abstrich wurden jeweils 5 Präparate angefertigt. Nur in 3 Fällen konnten wir überhaupt gramnegative Kokken bzw. kokkenähnliche Gebilde entdecken. Die Präparate von den

übrigen Fällen enthielten nichts derartiges (HERZBERG lehnt die Diagnose — Scharlach — beim Nichtauffinden seines Keimes im Rachen des Kranken ab!). Die Paraagglutination mit dem Serum von Scharlachpatienten ist für verschiedenste Keime bekannt (Staphylokokken, Pseudodiphtheriebacillen, Typhus, Paratyphus, Colistäbchen) und ist z. B. durch Züchtung in Filtraten von Scharlachprodukten auch übertragbar (vgl. auch FRIEDBERGER, CANTACUZENE und BONCIU, MARTIN und LAFFAILLE). Für die Tatsache, daß es HERZBERG gelang, mit dem menschlichen Scharlachrekonvaleszentenserum der Hautreaktion mit dem Syzygiokokkenkulturfiltrat vorzubeugen, gelten dieselben Bedenken, wie für die analoge Erfahrung mit dem ZLATOGOROFFSchen Keim. Entschieden gegen Spezifität dieses Befundes spricht das Unvermögen eines therapeutisch so hochwirksamen Präparates, wie Scharlachserum der Behringwerke diese Hautreaktion zu neutralisieren. Die von HERZBERG „aufgebaute Kurve“, die das

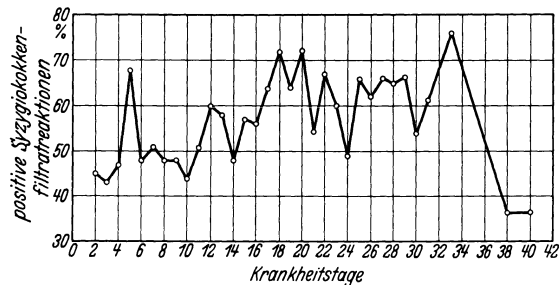


Abb. 1. [Aus HERZBERG: Zbl. Bakter. 114, 293 (1929).]

Verhalten der Hautempfindlichkeit dem Kulturfiltrat seines Keimes gegenüber im Verlaufe des Scharlachs zeigt, ist in der Abb. 1 wiedergegeben. Es ist kaum notwendig, über dieses völlig regellose Gebilde weitere Worte zu verlieren. Es ist übrigens nicht richtig, wenn HERZBERG die Kurve der DICK-Gift-Hautempfindlichkeit beim Scharlach aus dem Grunde, daß diese keine Beziehungen zu Scharlachkomplikationen aufweist, als „... dem klinischen Verlauf des Scharlachs nicht koordiniert“ bezeichnet, ... „wenn man nicht sagen will, daß sie ihm...“ widerspräche. Wie oben S. 281 f. besprochen wurde, hängt die DICK-Empfindlichkeit nur mit dem antitoxischen Anteil der Scharlachimmunität zusammen, und kann daher, wie auch z. B. die Auslöschfähigkeit des Serums von Scharlachkranken, keine Beziehungen zu den pyogenen Erscheinungen dieser Krankheit haben. Es besteht hiermit kein Grund für die Annahme irgendwelcher Beziehungen des HERZBERGSchen Keimes zum Scharlach (vgl. auch FRIEDBERGER und ELKELES).

MANDELBAUM glaubte auf Grund einiger epidemiologischer Beobachtungen ein diphtherieähnliches Stäbchen (*coryne bacterium diphtheroscarlatinae*), als den eigentlichen Scharlacherreger ansprechen zu müssen (vgl. auch HIRSCH). Dieses leite die Krankheit ein, würde aber so gut wie stets durch die sofort einbrechenden hämolytischen Streptokokken, die dann das eigentliche Scharlachbild verursachen, verdrängt. BÜRGERS (auch TOYODA und FUTAGI, KLEINSCHMIDT) konnten die Befunde MANDELBAUMS nicht bestätigen. v. BORMANN-HERHOLZ und STANKIEWITCZ stellten fest, daß die von MANDELBAUM hervorgehobenen kulturellen Eigenheiten seiner Stäbchen (Myelin- und Cholesterin-

bildung in alten Kolonien) allen Diphtheriestäbchen eigen sind. Auch seine epidemiologischen Beobachtungen konnten nicht bestätigt werden.

Die Ergebnisse dieses Kapitels können jetzt dahin zusammengefaßt werden, daß keine einzige der darin angeführten Hypothesen über die Scharlachätiologie auch nur einen Bruchteil von dem Beweismaterial, über das die Streptokokkenätiologie verfügt, aufzuweisen vermag. Die Bemühungen mancher Autoren, einen Miterreger für den Streptococcus zu konstruieren, wirken bei der oben besprochenen völligen Übereinstimmung der Eigenschaften des Scharlachstreptococcus mit dem pathogenetischen Geschehen[†] beim Scharlach im besten Falle störend. Auch halten die wenigen Tatsachen, die hin und wieder für die Beziehungen eines oder des anderen dieser Erreger zum Scharlach zu sprechen scheinen, einer ernsten Kritik nicht stand.

Es wäre hiermit Zeit, die ausführliche Besprechung anderer Scharlacherreger als des hämolytischen Streptococcus aus den leitenden Lehr- und Handbüchern zu streichen.

VII. Die Entstehung der Herzgeräusche.

Von

S. BONDY-Wien.

Mit 10 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
I. Einleitung	311
II. Kurze Vorbemerkungen aus der Hydrodynamik und Akustik	315
III. Die physikalischen Modellversuche	321
1. Einleitung	321
2. Das Anprallgeräusch	321
3. Das Freistrahlergeräusch	324
4. Das Rohrströmungsgeräusch	327
5. Das Rohrabstromgeräusch	330
6. Das Rohranstromgeräusch	338
7. Das Rohrfadengeräusch	340
8. Das Rohrspaltgeräusch	343
9. Die musikalischen Geräusche	345
10. Die Geräuschkombination	346
IV. Zur Bewertung und Deutung der Geräusche bei der Herzauskultation	348
1. Die allgemeingültigen Grundlagen der Geräuschbildung durch Strömungen	348
2. Die Verhältnisse bei gesunden Herzen	349
3. Die Verhältnisse bei kranken Herzen	355
V. Schluß	361

Literatur.

- AIGNER, FR.: Unterwasserschalltechnik. Berlin: M. Krayn 1922.
- ASCHOFF, L.: Thrombose und Sandbankbildung. Beitr. path. Anat. **52**, 205 (1912).
- BASS, E.: Über die akustischen Eigenschaften von Herzgeräuschen bei Herzklappenfehlern. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **41**, 364 (1929).
- BONDY, S.: (1) Intrathorakale Auskultation. Med. Klin. **1924 I**.
— (2) Intrathorakale Auskultation. II. Med. Klin. **1924 II**.
— (3) Intrathorakale Auskultation. III. Med. Klin. **1924 II**.
— (4) Herz hinterwand und Herzschrall. Wien. klin. Wschr. **1927 I**, 149.
— (5) Herz hinterwand und ösophageale Auskultation. Wien: Julius Springer 1927.
— (6) Die Geräuschbildung bei Herzfehlern und die Wirbelablösungstheorie. Klin. Wschr. **1928 II**, 1377.
— (7) Zur Entwicklung der Lehre von der Geräuschentstehung bei Klappenfehlern des Herzens. Wien. med. Wschr. **1928 II**.
— (8) Physik und Klinik der Herzgeräusche. Wien. klin. Wschr. **1928 II**.
— (9) Über die Beziehung der Wirbelströme zur Ausbreitung und Qualität der Geräusche bei Klappenfehlern. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **41**, 385 (1929).
— (10) Zur Entstehung der musikalischen Herzgeräusche. Wien. Arch. inn. Med. **18**, 13 (1929).
— (11) Entstehung und Bedeutung der Herzgeräusche. Wien. klin. Wschr. **1933 I**.
— (12) Herzgeräusch und Sprachlaut. Wien. med. Wschr. **1933 I**.

- BONDI, S.: (13) Sehnenfäden und Herzgeräusche. Wien. Arch. inn. Med. **25**, 245 (1934).
 — (14) Zur Kenntnis des Zusammenhanges zwischen Geräuschbildung und Zustand der Herzklappen. Z. exper. Med. **97**, 266 (1935).
- BRAUN, L.: Über Herzbewegung und Herzstoß. Jena: Gustav Fischer 1898.
- BRÖMSER: Z. Biol. Zahlreiche Abhandlungen, z. B. **90**, 467 (1930); **92**, 149 (1932).
- CERADINI: Mechanismus der halbmondförmigen Klappen. Leipzig 1872.
- ECK, BRUNO: Einführung in die technische Strömungslehre. (Strömungsbilder!) Berlin: Julius Springer 1935.
- EDENS, E.: Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer 1929.
- FORCHHEIMER, PH.: Hydraulik. Leipzig: Täubner 1924.
- FRANK, O.: Z. Biol. Zahlreiche Abhandlungen, z. B. **98**, 245 (1929).
- FREY, WALTER: Herztöne und Herzgeräusche. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 1, S. 267. Berlin: Julius Springer 1926.
- GALLI, G.: Beitrag zur Lehre von den musikalischen Herzgeräuschen. Dtsch. med. Wschr. **1904 I**, 58.
- GEIGEL, R.: Die Entstehung der Geräusche in Herz und Gefäßen. Virchows Arch. **140**, 385 (1895).
 — Leitfaden der diagnostischen Akustik. Stuttgart: Ferdinand Enke 1908.
- GEIGER, H. u. K. SCHEEL: Handbuch der Physik, Bd. 8, Akustik. Berlin: Julius Springer 1927.
- GERHARTZ, H.: Die Registrierung des Herzschalles. Berlin: Julius Springer 1911.
- GRÖDEL, F. M.: Kann die graphische Darstellung der Herztöne die Diagnose fördern? Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **41**, 372 (1929).
- GROEDEL, FR.: Die diagnostische Bedeutung der graphischen Darstellung der Herztöne. Leipzig: Georg Thieme 1930.
- HELMHOLTZ, H.: Die Lehre von den Tonempfindungen, 5. Aufl. Braunschweig 1896.
- HESS, W. R.: Gehorcht das Blut dem allgemeinen Strömungsgesetz der Flüssigkeiten? Pflügers Arch. **162**, 187 (1915).
 — Die Verteilung von Querschnitt, Widerstand und Strömungsgeschwindigkeit im Blutkreislauf. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 2. Berlin: Julius Springer 1926.
- HOCHREIN, M.: Der Mechanismus der Semilunarklappen des Herzens. Arch. klin. Med. **154**, 131 (1927).
- HUCHARD: Contribution a l'étude clinique des tendons aberrants du coeur. Rev. Méd. **1893**, 113.
 — „Hütte“, des Ingenieurs Taschenbuch, 26. Aufl., S. 357. Berlin: Wilhelm Ernst & Sohn 1931.
- JAENISCH, KL. u. A. WEBER: Über die diagnostische Verwertung der Herzschallregistrierung. Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1702.
- JAGIC, N.: Physikalische Diagnostik. Handbuch der Herz- und Gefäßerkrankungen, Bd. 3, Teil I, S. 58. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1912.
 — Diskussion zum Vortrag von S. BONDI, Herz hinterwand und Herzschall. Wien. klin. Wschr. **1926 II**, 1530.
 — Perkussion und Auskultation, S. 80. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1932.
- KARMAN, TH. v.: Götting. Nachr. **1912**, 547.
 — u. H. RUBACH: Über den Mechanismus des Flüssigkeits- und Luftwiderstandes. Physik. Z. **13**, 49 (1912).
- KAUFFMANN, WALTER: Angewandte Hydromechanik. Berlin: Julius Springer 1931.
- KIRCH, EUGEN: Über Größen und Massenveränderung der einzelnen Herzabschnitte bei Herzklappenfehlern. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **41**, 324 (1929).
- KIWISCH VON ROTTERAU: Neue Forschungen über die Schallerzeugung in den Kreislauforganen. Verh. physik.-med. Ges. Würzburg **1** (1850).
- KOCH, W.: Der funktionelle Bau des menschlichen Herzens. Wien. u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1922.
- KOHLRAUSCH, W.: Experimentelle Untersuchungen der Töne, welche beim Durchströmen von Gasen durch Spalten entstehen. Poggendorffs Ann. Physik und Chemie **13**, 545 (1881).
- KRÜGER, F.: Zur Hydrodynamik der Hiebtöne. Ann. Physik **60** (1919).
 — u. A. LAUTH: Theorie der Hiebtöne. Ann. Physik, IV. F. **44** (1914).
 — u. E. SCHMIDTKE: Theorie der Spalttöne. Ann. Physik, IV. F. **60** (1919).

- HEYNSIUS: *Lancet* 1854 IV, 20.
- LANDES, G.: Weitere Untersuchungen über die Schallübertragung des Stethoskops. *Arch. klin. Med.* **171**, 607 (1931).
- MARTINI, P.: Schallübertragung durch das Stethoskop. *Z. Biol.* **71**, 117 (1920).
— Die unmittelbare Krankenuntersuchung, S. 58. München: J. Bergmann 1927.
- MENGERINGHAUSEN, M.: Strömungsgeräusche in Wasserleitungen und ihre Beseitigung. *Z. Ver. deutsch. Ingenieure* **75**, 357 (1931).
- MICHEL, F.: Lärm und Resonanzschwingungen im Kraftwerksbetrieb. *Ver. deutsch. Ing.* Berlin 1932.
- MINKOWSKI, O.: Zur Deutung der Herzrhythmen des ösophagealen Kardiogramms. *Z. klin. Med.* **62**, 371 (1907).
- MORITZ, F.: Physiologie und Pathologie der Herzklappen. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 7, 1, S. 158. 1926.
- MÜLLER, A.: Einführung in die Mechanik des Kreislaufes. *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Abt. V, Teil 8, H. 1. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1928.
— FRIEDR.: *Verh. deutsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **28**, 181 (1911).
- MÜLLER-POUILLET: *Akustik. Lehrbuch der Physik*, Bd. 1, 3. Teil. Braunschweig: Vieweg & Sohn 1929.
- MUSEHOLD, A.: *Allgemeine Akustik und Mechanik des menschlichen Stimmorgans*. Berlin: Julius Springer 1913.
- NOLET, E. J. M.: Zur Lehre von den Gefäßgeräuschen. *Arch. Heilk.* **1871**, 12.
- NOORDEN, C. VON: *Auskultation. Real Enzyklopädie der gesamten Heilkunde*, 4. Aufl., Bd. 2, S. 138. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1907.
- ORTNER, N.: Rekurrenzlähmung bei Mitralstenose. *Wien. klin. Wschr.* **1897 II**.
— Zur Klinik der Stenose des Mitralostium und zur Frage der relativen Insuffizienz der Pulmonalklappen bei Mitralstenose. *Med. Klin.* **1908 II**, 1598.
- PAL, J.: *Die Tonuskrankheiten des Herzens und der Gefäße*. Berlin: Julius Springer 1934.
- POSENER, KARL: *Klinische und didaktische Bedeutung der objektiven Herzschalluntersuchung*. *Med. Klin.* **1932 I**, 152.
- PRANDTL, L.: *Handwörterbuch der Naturwissenschaften*. 3. Art. Flüssigkeitsbewegung. Jena 1913.
- REIHER, M., R. SIPPEL u. I. LINDNER: Verringerung von Geräuschen in Wasserleitungsanlagen. *Z. Ver. deutsch. Ingenieure* **75**, 681 (1931).
- ROMBERG, E.: *Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße*. Stuttgart 1925.
- RUDEN, P.: Turbulente Ausbreitungsvorgänge im Freistrahle. *Naturwiss.* **1933**, H. 21/23, 375.
- SAHLI, H.: *Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden*, 5. Aufl. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1908.
- SCHEMINZKY, F.: *Die Welt des Schalles. „Das Berglandbuch“ der Vereins-Druckerei A. G. Graz-Wien-Leipzig-Berlin* 1935.
- SCHERF, D.: *Klinik und Therapie der Herzkrankheiten*. Berlin: Julius Springer 1935.
- SCHILLER, L.: Das Turbulenzproblem und verwandte Fragen. *Physik. Z.* **26**, 567 (1925).
- SCHÜTZ, ERICH: *Physiologie der Herztöne* (mit Kapitel „Herzgeräusche“). *Erg. Physiol.* **35** (1933).
- SCHWALBE, J.: Zur Klinik der Aorteninsuffizienz. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **45**, 383 (1889).
- SKODA, J.: *Abhandlung über Perkussion und Auskultation*, 2. Aufl. Wien: Braumüller & Seidel 1842.
- STÄHELIN, R. u. ALOYS MÜLLER: Experimentelles zur Hydromechanik und Hämodynamik. *Z. exper. Med.* **39**, 157, 210; **41**, 238; **56**, **67**, **71**, **83** (letztere Arbeiten allein A. MÜLLER).
- STRAUB, H.: *Dynamik des Herzens. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 7, 1, S. 237. Berlin: Julius Springer 1926.
- STROUHAL, V.: Über eine besondere Art der Tonerregung. *Wiedemanns Ann.* **5**, 216 (1878).
- TANDLER, J.: *Anatomie des Herzens*. Jena: Gustav Fischer 1913.
- THOMA, R.: Die Viskosität des Blutes und seine Strömung im Arteriensystem. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **99**, 565 (1910).
— Die experimentell-mathematische Behandlung des Blutkreislaufes. *ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Abt. V, Teil 4/II, S. 1103. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1927.
- TRENDELENBURG, F.: Über physikalische Eigenschaften der Herztöne. *Wiss. Veröff. Siemens-Konz.* **6**, H. 2 (1928).

- TRENDELENBURG, F.: Über Herzgeräusche. *Z. Kreislaufforsch.* **21**, 430 (1929).
 — Prinzipielle physikalische und physiologische Fragen bei Untersuchung und Deutung von Herzschallphänomenen. *Med. Klin.* **1932 I**, 252.
 — Klänge und Geräusche, S. 149. Berlin: Julius Springer 1935.
 — u. F. LÜBCKE: Über physikalische Eigenschaften der Herztöne. *Wiss. Veröff. Siemens-Konz.* **6**, 184 (1928).
 — — Über Herztöne und Herzgeräusche. *Z. techn. Physik.* **9**, 496 (1928).
 — u. K. POSENER: Untersuchungen über Herzgeräusche. *Wiss. Veröff. Siemens-Konz.* **8**, H. 2 (1929).
 WEBER, A. u. A. WIRTH: Die Elektrokardiographie, S. 264. Berlin: Julius Springer 1926.
 — — Zur diagnostischen Verwertung der graphischen Herzschallregistrierung. *Z. Kreislaufforsch.* **20**, 549 (1928).
 WEBER, TH.: Physikalische und physiologische Experimente über die Entstehung der Geräusche in den Blutgefäßen. *Arch. physiol. Heilk.* **14**, 43 (1855).
 WEITZ, W.: Kardiographie am gesunden Herzen mit dem FRANKSchen Apparat. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **124**, 134 (1917).
 — Über die Dauer der einzelnen Phasen der Herzrevolution. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **127**, 325 (1918).
 — Über Herzgeräusche. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **134**, 149 (1920).
 — Studien zur Herzphysiologie auf Grund kardiographischer Untersuchung. *Erg. inn. Med.* **22**, 402 (1922).
 — u. L. SCHALL: Über Ösophagokardiographie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **129**, 309 (1919).
 WIGGERS, C. I.: Die pathologische Physiologie des Kreislaufes bei Klappenerkrankungen des Herzens. *Erg. Physiol.* **29**, 250 (1929).
 WILLIAMS u. DODGE: Analysis of heart sounds. *Arch. int. Med.* **38**, 685 (1926).
 WINKLER, A.: Experimentalstudien zur Frage nach der Entstehung der Atemgeräusche. *Wien. Arch. inn. Med.* **9**, **11**, **12**, **14**.
 WINKLER, F.: Experimentelle Studien über die funktionelle Mitralinsuffizienz. *Z. klin. Med.* **37** (1899).

I. Einleitung.

Im Schrifttum wird auf zweifache Weise versucht, in das Wesen und in die Entstehung der Herzgeräusche Einblick zu gewinnen.

Ein Teil der Autoren strebte danach, die Herzgeräusche, welche ein Gemenge verschiedener Töne sind, in ihrer Zusammensetzung aufzuklären. FRIEDRICH MÜLLER hat auf diesem Gebiete wichtige Fortschritte erzielt. Ihm folgten eine Reihe von Forschern, welche sich bemühten, durch wechselnde Methoden die graphische Herzschallaufnahme zu verbessern. Mit Hilfe der Elektroakustik ist es in neuester Zeit gelungen, Herzgeräusche fehlerfrei aufzuzeichnen (TRENDELENBURG, POSNER, GRÖDEL u. a.). Wurde damit auch die Kenntnis von der Zusammensetzung der Herzgeräusche auf eine hohe Stufe gebracht, so lassen doch Schallkurven nur in beschränktem Maße Schlüsse auf Vorgänge zu, welche sich intracardial bei der Bildung der Herzgeräusche abspielen. Es können nur Anhaltspunkte über mitwirkende Umstände gewonnen werden.

Ein anderer Weg, um die Art der Bildung der Geräusche innerhalb des Herzens kennen zu lernen, wurde schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts besritten. Die Beobachtungen der Klinik unter Zugrundelegung der pathologisch-anatomischen Befunde gaben den Anlaß, um mit physikalischen Modellversuchen die Entstehung der Herzgeräusche nachzuahmen. Es handelte sich dabei nicht darum, nur Geräusche nach Art der Herzgeräusche zu erzeugen. Vielmehr sollten an einfachen Vorrichtungen durch Wechsel der Versuchsbedingungen die Faktoren aufgedeckt werden, welche bei dem Zustandekommen derartiger Schallphänomene mitwirken. Man hoffte, durch diese Methode die Zwischenglieder der Reihe zu finden, deren beide Endpunkte durch das klinisch

wahrnehmbare Geräusch und durch den pathologisch-anatomischen Befund gegeben und bekannt sind.

Einige Veröffentlichungen bringen zusammenfassende Berichte über die Mitteilungen im Schrifttum, welche das angeregte Thema zum Inhalt haben [NOLET, SAHLI, EDENS, VON FREY, BONDI (7) u. a.]. Hier sei mit möglichster Kürze und Prägnanz aus dem Schrifttum nur hervorgehoben, was zum Verständnis und zur Anknüpfung für die weiteren Mitteilungen dienen mag. Diese bringen im wesentlichen die Kenntnis und die Ergebnisse neuer physikalischer Modellversuche über die Entstehung der Herzgeräusche und suchen, das Wissen zu vertiefen, welches aus früheren Versuchen erworben werden kann.

Das bisherige experimentelle Tatsachenmaterial ist nicht groß. HEYNSIUS, WEBER, NOLET untersuchten die Geräuschbildung an der Einmündung eines engen in ein weiteres Rohr während einer Durchströmung. NOLET zeigte, daß Durchströmung in der Gegenrichtung, also von einem weiten zu einem engen Rohre hin, ebenfalls Geräusche hervorrufe. WEBER und später NOLET beobachteten Geräuschbildungen bei Durchströmung von glatten und geraden Rohren mit konstantem Querschnitt. Es bedurfte dabei einer besonderen Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit.

Alle sonst mitgeteilten Versuche, so die Geräuschbildung bei lokaler Verengerung von Schläuchen, ferner bei der Mündung von Schläuchen in einen aneurysmaartig erweiterten Raum, weiter die Geräuschbildung eines Strahles, der aus der engen Öffnung eines sonst verschlossenen Endquerschnittes eines Rohres hervortritt (Preßstrahl), lassen sich ohne weiteres unter die genannten Grundversuche einreihen.

Das Unzureichende der bisherigen Experimente wurde deutlich, als mit der ösophagealen Auskultation eine neue Geräuschart gefunden wurde. Keines der physikalischen Modelle war imstande, zur Erklärung des neuen Geräusches beizutragen. Zu weiteren Forschungen drängten auch andere Erwägungen.

Die Resultate der Versuche ergeben bei den verschiedenen Autoren im wesentlichen gute Übereinstimmung. Hingegen sind die Meinungen geteilt, wenn es sich darum handelt, diese Resultate zu erklären.

Die ursprüngliche Frage nach der Geräuschbildung im Herzen mit seinem komplizierten Bau und während seiner mehrfach geteilten Funktion führte zu einer neuen Aufgabe. Die Ursache der Geräuschenstehung sollte nur mehr in einer ganz unkomplizierten Vorrichtung bei einer direkten und einfachen Durchströmung erkannt werden. Erst nach der Lösung dieser Aufgabe war ein besseres Verständnis für die Geräuschbildung im Herzen zu erwarten.

Um aber beim Unterricht diese Fragen nicht unbeantwortet zu lassen, findet man in den Lehrbüchern und in den Einführungen zur Perkussion und Auskultation überall die Lehre von WEBER wiedergegeben, die auf Äußerungen von KIWISCH beruht. Saugwirkung des eindringenden Strahles und Erweckung der Elastizitätskräfte in der Wand des weiteren Rohres sollen die Schalloszillationen hervorrufen. WEBER meint also, daß *in der Rohrwand die primäre und einzige Ursache des Schalles* liege.

NOLET hat 1870 bereits auf das *Unklare und Unhaltbare dieser Theorie* hingewiesen, die ja auch jeder experimentellen Stütze entbehrt. Die Drucker-niedrigung im Beginn des weiteren Rohres ist so gering, daß der Druck im Rohrrinnern immer noch den äußeren atmosphärischen Druck weit überragt.

Es fehlt daher jeder Anlaß für eine Einschwingung der Rohrwand und für die Weckung der elastischen Kräfte. Ferner erhielt bei Verwendung von Rohren aus sehr wechselndem Material NOLET stets das gleiche Geräusch. Es machte keinen Unterschied in der Beschaffenheit des Geräusches, ob das weitere Rohr ein schlaffer Darm oder aus hartem Glas oder Metall war.

Seinem Lehrer HEYNSIUS folgend, verlegt NOLET die *primäre Ursache für das Geräusch* nicht mehr in die Rohrwand sondern in die *strömende Flüssigkeit*. HEYNSIUS konnte für diese Lehre eine experimentelle Unterlage erbringen. Er konnte auf optischem Wege im Beginn des weiteren Rohres Wirbelbildung nachweisen.

NOLET sieht in diesen *Wirbelbildungen* die wichtigste Bedingung für das Zustandekommen des Geräusches. Er betont aber in geradezu bewundernswerter Ehrlichkeit und Selbstkritik, daß ein Einblick in den *Zusammenhang von Wirbelbildung und Geräuschoszillation* noch vollkommen fehle. Die theoretische Physik enthalte nichts, was diese Lücke in dem Wissen überbrücken könne.

Neben dem Unzureichenden des experimentellen Materials verlangte auch die Unmöglichkeit, die Ursache der Geräuschbildung selbst in einfachen Vorrichtungen wirklich zu verstehen, ein weiteres Arbeiten auf diesem Gebiete. Abgesehen von dem rein wissenschaftlichen Interesse handelt es sich doch darum, den angehenden Ärzten beim Beginn ihres klinischen Studiums ein festes und solides Handwerkzeug für die Untersuchung der Kranken zu übergeben. Mangelnde Kenntnis soll nicht durch unbegründete Theorien verdeckt werden. Auch SAHLI bringt in seinen Darlegungen das Unbefriedigende des bisherigen Wissens zum Ausdruck.

Eine Reihe weiterer Forscher, vor allem R. GEIGEL, haben sich um die Lösung des Problems noch bemüht, ohne daß es ihnen gelungen wäre, wesentliche Fortschritte zu erzielen. Das liegt darin begründet, daß die Forscher den rein akustischen Teil der Physik für die Beantwortung entsprechender Fragen als allein zuständig erachtet haben. Da die Herzgeräusche rein mechanisch-physikalische Phänomene sind, kann natürlich für eine Erklärung derselben nur die Physik die Handhabe bieten. Doch müssen die Fragen, die der ärztliche Forscher vor das Forum der Physiker bringt, auch richtig gestellt werden. Für eine Erklärung der Entstehung der Herzgeräusche ist der *rein akustische* Teil der Physik nicht ausreichend. Man muß tiefer schürfen und an die Vorgänge herantreten, welche den Herzgeräuschen zugrundeliegen. Das sind aber *Strömungsvorgänge*. Die *Geräusche sind Nebenerscheinungen, welche Strömungen begleiten*. Erst nach dem Verstehen der intimeren Vorgänge innerhalb der Strömung kann der Schritt getan werden, um auch über das Zustandekommen des akustischen Effektes das Nötige zu erfahren. NOLET hat schon ähnliche Forderungen erhoben.

Über Strömungsvorgänge unterrichtet ein zweites Gebiet der Physik, die *Hydrodynamik*. Auf diesem Gebiete wurden in den letzten Jahren beträchtliche Fortschritte erzielt, so daß die Frage NOLETs nach dem *Zusammenhang von Wirbelbildung und Schalloszillation* eher beantwortet werden kann. Damit rückt aber eine richtige Deutung der Geräuschentstehung bei den Versuchen mit physikalischen Modellen in den Bereich der Möglichkeit.

Ein Eingehen auf die Strömungslehre in ihrem theoretischen, besonders auch in ihrem praktisch-technischen Teil der *Hydraulik* ist noch aus einem anderen Grunde von Vorteil. Diese Lehre zeigt, wie berechtigt das Bestreben

ist, komplizierte Fragen, die bei der Bearbeitung naturgegebener Verhältnisse immer wieder auftreten, durch *physikalische Modellversuche* einer Lösung nahe-zubringen. Der Flußbautechniker konstruiert für seine Aufgaben nach den in der Physik wohlausgearbeiteten Ähnlichkeitsgesetzen physikalisch richtige Modelle. Sie gestatten gegenüber den Vorgängen in der Natur den Einfluß einzelner Bestimmungsgrößen getrennt zu untersuchen. Trotzdem erlauben sie alle Übertragungen auf einen auszuführenden Bau.

Derartige Modelle können für das Zirkulationssystem nur mit gewisser Annäherung hergestellt werden. Für das Studium der Probleme, die hier in Frage stehen, genügen Vorrichtungen, welche das Prinzipielle im Aufbau des Herzens sinngemäß und in denkbar einfachster Weise wiedergeben und welche außerdem Durchströmungen unter wechselnden Druckverhältnissen erlauben. Auch die Kreislaufphysiologie hat entsprechende Modelle mit großem Nutzen vielfach in Gebrauch gezogen (FRANK, BRÖMSER, A. MÜLLER u. a.). Dazu kommt, daß bei hydrodynamischen Modellen vor allem die Gestaltung und die Strömung Wichtigkeit besitzen, aber nicht die Natur der Flüssigkeit und die Beschaffenheit der Wände (s. Abschnitt IV, S. 348).

Zunächst soll hier einiges aus dem Gebiete der Strömungslehre kurz vorgebracht werden und ebenso einiges aus der Akustik. So kann das richtige Verständnis für die dann eingehend und ausführlich erfolgende Beschreibung der Experimente und für ihre Deutung erhalten werden. Die Darstellung der physikalischen Grundlagen erfolgt so, daß sie auch dem auf diesem Gebiete wenig geschulten Arzt klar erscheinen dürfte. Die Schilderung der Experimente enthält im wesentlichen alles, was in früheren Arbeiten bereits mitgeteilt wurde (BONDI). Die Zusammenstellung zu einer mehr einheitlichen Betrachtung deckte aber vereinzelt gewisse Lücken in den Kenntnissen auf. Sie ließen sich durch wenige und leicht auszuführende Versuche beseitigen, welche hier zum ersten Mal veröffentlicht sind¹. Ebenso konnten manche Ergebnisse allgemeiner und spezieller Art eine neue und treffendere Formulierung erfahren. Auf Grund aller physikalischen Modellversuche und ihrer Resultate wird dann untersucht, ob und wie weit dadurch ein besseres Verständnis für die Beobachtungen der Geräusche in der Klinik möglich wird. Abschließend sei auf die erzielten Fortschritte zusammenfassend hingewiesen. Doch wird auch eine bedachtsame Kritik Anknüpfungen für weitere Fragestellungen und kommende Forschungen bieten.

Zur *Begrenzung des Stoffes* sei erwähnt, daß es sich hier *nicht* um die *kurzdauernden Geräusche der Herztöne* handelt, sondern nur um die *längerdauernden Schallphänomene*, die in der Klinik mit *Geräusch* bezeichnet werden. — Auch werden *nur intrakardiale Geräusche* Erörterung finden. — Ferner steht *nur die primäre Entstehung dieser Geräusche* hier in Frage. Erscheinungen von Mitschwingen und Erscheinungen, die durch Koppelung mit angrenzenden und benachbarten Gebilden entstehen, werden nicht in die Besprechung einbezogen. Nur *die Intensität* der Geräusche findet wesentliche Beachtung, also die *Eigenschaft* der Geräusche, welche die Klinik mit laut bzw. leise charakterisiert. Andere *Qualitäten* der Geräusche, die die Klinik mit hoch oder tief, ferner mit *glatt* oder *rauh* beschreibt, werden hier entweder gar nicht oder nur nebenher

¹ Auch diese ergänzenden Versuche wurden im Laboratorium der I. Medizinischen Universitätsklinik in Wien — Prof. H. EPPINGER — ausgeführt.

erwähnt. Vielleicht kann in zukünftigen Arbeiten darauf mehr eingegangen werden, wenn ein geeigneter Oscillograph zur Verfügung steht.

Die sehr schwierige physikalische Durcharbeitung des Gebietes ermöglichte nur die dauernde Unterstützung durch Prof. Dr. E. HASCHKE von der zweiten physikalischen Lehrkanzel der Wiener Universität, dessen Geduld den vielen und oft rein ärztlich orientierten Fragestellungen gegenüber niemals versagte.

II. Kurze Vorbemerkungen aus der Hydrodynamik und Akustik.

Für die *akustischen* Wirkungen von Strömungen sind nicht *die* Eigenschaften der Strömung von Bedeutung, die sich im Druck und Stromvolumen manifestieren und welche bei den Arbeiten der Kreislaufphysiologie die ausschlaggebende Rolle spielen. Hier muß mehr über das innere Gefüge der strömenden Masse gesprochen werden.

Bei *Strömungen durch gerade Röhren* wird zwischen *laminarer* und *turbulenter Strömung* unterschieden. Ein Farbtropfen, in die Mitte der Strömung gebracht, wird bei laminarer Strömung zu einem geraden Faden ausgezogen. Bei turbulenter Strömung bildet der Farbfaden viele Schlingen und trübt bald die strömende Flüssigkeit. Bei turbulenter Strömung sind größere Druckkräfte für die Flüssigkeitsbeförderung nötig. Im allgemeinen kommt laminare Strömung nur bei sehr langsamen Fließvorgängen vor.

Zur Unterscheidung zwischen den beiden Strömungsarten gilt die REYNOLDSsche Zahl $R = \frac{D v}{\nu}$. Es bedeutet v die mittlere Geschwindigkeit, D den Rohrdurchmesser, ν die kinematische Zähigkeit. Letztere ist das Verhältnis von Viskosität zur Dichte. Strömungen, bei denen die REYNOLDSsche Zahl unter 3000 liegt, sind laminare. Strömungen über 6000 sind vollkommen turbulent. Die REYNOLDSche Zahl hat nur Geltung bei Strömungen in Röhren mit *konstantem Durchmesser*, in denen keinerlei Störungen durch Armaturen oder Rohrverengungen oder Rohrerweiterungen stattfinden.

Besonders in letzterem Falle spricht man von einer *stationären Strömung*, „wenn sich bei einer Strömung an jeder Stelle des Raumes die Geschwindigkeit nach Größe und Richtung mit der Zeit nicht ändert, wenn sich also für den Beschauer stets dasselbe Bild der Strömung darbietet“¹.

Diese Strömung ist also von der Zeit unabhängig. Sie kann daher auf die Umgebung nicht so wirken, daß dort Vorgänge entstehen, die sich wie Schallwellen in der Zeit periodisch ändern. Derartige Wirkungen können aber von einer Strömung ausgehen, in welcher sich *Wirbel* bilden und ablösen. Das Zustandekommen dieser Vorgänge läßt sich an einem einfachen Beispiel, das von Forschern wie PRANDTL, KARMAN, RUBACH herrührt, erläutern.

Muß eine Flüssigkeit einen von äußeren Kräften festgehaltenen Zylinder umströmen, so findet eine Druckerhöhung an der vordersten und hintersten Mantelgeraden des Zylinders statt (Abb. 1). Man spricht von *Staupunkten*. An beiden Stellen ist die Geschwindigkeit erniedrigt und damit müssen nach dem BERNOULLISchen Energiesatz Druckerhöhungen auftreten. Umgekehrt treten an den beiden seitlichen äußersten Mantelgeraden hohe Geschwindigkeiten auf und damit geringere Drucke.

¹ Hütte 1931, 357.

Die Flüssigkeitsschichte, die den Zylinder berührt, wird durch *Reibung* in ihrer Bewegung gehemmt. PRANDTL nennt sie *Grenzschichte*. Diese ihrer Energie teilweise beraubte Schichte muß zum hinteren Teil des Zylinders hinströmen, also zu einem Ort, wo ein erhöhter Druck vorhanden ist. Sie muß also gewissermaßen bergauf fließen. Dadurch kommt es zur *Bewegungsumkehr*, damit zur *Wirbelbildung und dann Wirbelablösung*.

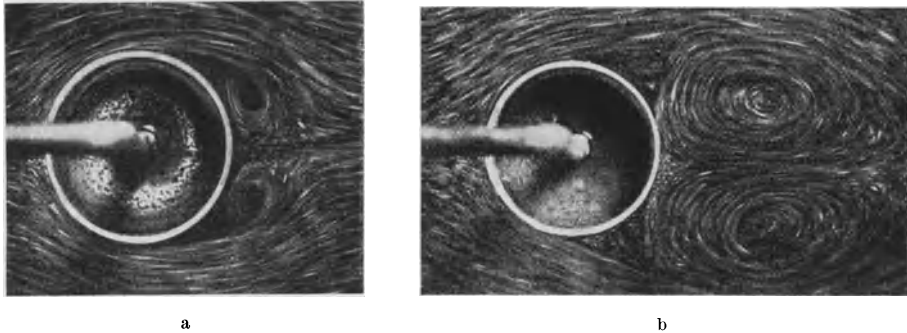


Abb. 1a und b. Querschnitt eines in der Strömung fixierten Zylinders. In der Flüssigkeit bei a Bewegungsumkehr und beginnende Wirbelbildung. Bei b bereits eingetretene Wirbelbildung. (Aus PRANDTL: Flüssigkeitsbewegung.)

Hinter dem Zylinder ist ein Flüssigkeitsband, welches von diesen abgelösten Wirbeln erfüllt ist: Die *Wirbelschleppe*, die aus zwei Wirbelreihen besteht. Für die stabilen Relationen, die sich in einiger Entfernung vom festen Körper innerhalb der Flüssigkeit der Wirbelstraße ausbilden, fand v. KARMAN die Formel:

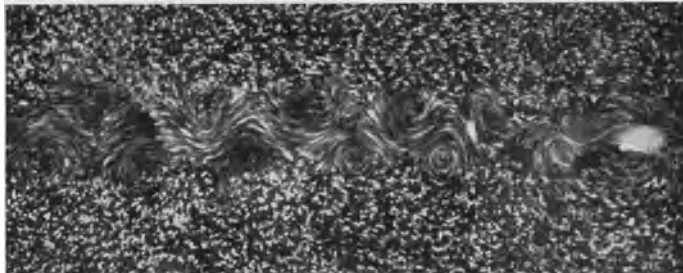


Abb. 2. Wirbelschleppe. Aufnahme von RUBACH. (Aus PRANDTL: Flüssigkeitsbewegung.) Der Zylinder wurde hier durch ruhende Flüssigkeit bewegt.

$\frac{ND}{U} = 0,2$. Es bedeutet N = Zahl der Wirbel pro Sekunde in einer Horizontalebene, D = Durchmesser des Zylinders, U = die Geschwindigkeit der strömenden Lamelle.

Im Wesen handelt es sich darum, daß durch den Fremdkörper eine Flüssigkeitslamelle (die Grenzschichte) eine andere Geschwindigkeit als die umgebende Flüssigkeit erhält. Durch Ablösung dieser Grenzschichte und Fortsetzung in der Flüssigkeit als Trennungsschichte treten nun Vorgänge auf, die im Wesen darin bestehen, daß Flüssigkeitswirbel sich periodisch bilden, periodisch abgelöst werden und dann in regelmäßigen Abständen in der sog. Wirbelstraße oder Wirbelschleppe dahinziehen.

Während beim stationären Fließen in einem betrachteten Raumpunkt die aufeinanderfolgenden Flüssigkeitsteilchen immer gleiche Richtung, Geschwindigkeit und Druck besitzen, ist es in jenen Raumpunkten anders, an denen eine Wirbelschlepe vorbeizieht. Neben der Richtung ändert sich hier andauernd Druck und Geschwindigkeit, deren Größen sich in bestimmten Zeitabständen wiederholen. Mit anderen Worten, es findet *in diesen Raumpunkten* ein *stetes Pendeln von Druck und Geschwindigkeit* statt. Es ist klar, daß eine sich dauernd periodisch wiederholende Änderung auf das umgebende Medium entsprechend einwirkt und sich in demselben fortpflanzt. Eine Membran des Stethoskops kann daher durch periodische Schwingungen so in Bewegung gesetzt werden, daß ein Geräusch wahrgenommen werden kann.

Die Tatsache, daß in einer stationären Strömung durch jeden Querschnitt des Rohres die gleiche Flüssigkeitsmenge in der Zeiteinheit passiert, findet ihren Ausdruck in dem *Kontinuitätsgesetz*

$$q = q_1 = q_2 = q_3 = \dots q_n.$$

Es ist $q = F c$. Man kann daher das Kontinuitätsgesetz auch beschreiben für zwei Querschnitte. $F c = F_1 c_1$.

Es ist nun $F = \frac{D^2 \pi}{4}$, es folgt $F = F_1 \frac{c_1}{c}$, ferner $c = \frac{F_1}{F} c_1$, das ergibt weiter $c = \frac{D_1^2}{D^2} c_1$.

In den Formeln bedeutet D der Rohrdurchmesser, q Flüssigkeitsmenge pro Sekunde, F Rohrquerschnitt, c mittlere Strömungsgeschwindigkeit. Die Berechnung der mittleren Geschwindigkeit erfolgt durch Messung der sekundlichen Ausflußmenge und ihre Division durch die Fläche des betreffenden Querschnittes.

Das Kontinuitätsgesetz wurde gerade bei den Forschungen über Herzgeräusche vielfach überwertet. Man glaubte, daß die Erhöhung der Geschwindigkeit ganz allein durch die Rohrengelage zustande komme. Man sah nur, daß die Geschwindigkeiten in verschiedenen Rohrlichtungen voneinander abhängig sind. Man übersah aber dabei die Umstände, welche gemeinsam *alle* vorhandenen Geschwindigkeiten beherrschen.

Über diese Abhängigkeit belehrt die Formel: $c = f, (F, i)$, worin i das Gefälle, das ist der Druckunterschied pro Zentimeter der Rohrlänge. Die Geschwindigkeit ist also nicht vom Querschnitt allein, sondern auch vom Gefälle abhängig oder vom mittleren Gefälle, wenn man die Druckunterschiede am Anfang und Ende einer Strombahn in Betracht zieht.

Alle Strömungshindernisse entziehen der Strömung Energie. Auch der eingetauchte Zylinder von KARMAN bewirkt, daß die vorhandene Energie, welche aus Druck und Geschwindigkeit besteht, herabgesetzt wird. Bildung und Ablösung der Wirbel sind Vorgänge, die Energie verzehren.

Es gibt Beispiele aus der Hydrodynamik, die zwar mit Bildung von Wirbeln einhergehen, ohne daß es aber zur Wirbelablösung kommt. Ist ein Wehr senkrecht in einer Strömung so befestigt, daß ein Überfall stattfindet, dann entstehen auf beiden Seiten des Wehrs große Wirbel. Sie bleiben aber an Ort und Stelle, füllen den sog. Totraum aus und zirkulieren während der ganzen Dauer der Flüssigkeitsströmung (Abb. 3). Diese Wirbel werden *Walzen oder Zirkulationen* genannt. Durch ihre Bewegung wird ebenfalls der Strömung Energie entzogen. Zirkulationen zeigen stets stabile Bahnen. Im Gegensatz zu Vorgängen mit Bildung und Ablösung von Wirbeln herrschen innerhalb der Zirkulation die gleichen zeitlich konstanten Verhältnisse, hier ist eine stationäre Strömung. Diese

feststehenden Wirbel geben keinen Anlaß zur Pendelung von Druck und Geschwindigkeit. Daher fehlt dabei die Schallbildung.

In der *Akustik* hat die Lehre von der Bildung und Ablösung der Wirbel, wie sie nach KARMAN und RUBACH dargestellt wurde, durch die Arbeiten von KRÜGER eine wichtige Anwendung erfahren. Es handelt sich um die Begründung der *Tonentstehung bei den Lamellentönen*. Die Physik zählt zu diesen Tonbildungen die *Hiebtöne*, die *Spalttöne* und die *Schneidetöne*. Man findet in den Lehrbüchern der Physik die bisherigen Kenntnisse über das ganze Gebiet in einem Kapitel, das häufig nur mit dem Titel: „Über die Hiebtöne“ versehen ist. Die ursprüngliche Beobachtung eines entsprechenden akustischen Phänomens geschah beim schnellen Schlagen eines Stabes durch die Luft. Eine Basis für

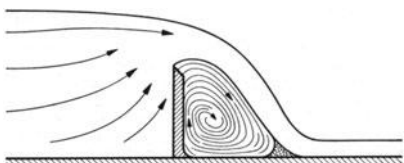


Abb. 3. In der Abbildung ist nur der feststehende Wirbel hinter einem Wehr gezeichnet, sog. Walze. Eine Walze mit umgekehrten Drehungssinn ist auch vor dem Wehr, hier nicht ausgeführt. (Aus ASCHOFF: Thrombose und Sandbankbildung.)

Forschungen auf diesem Gebiet wurde durch Versuche geschaffen, die STROUHAL im Jahre 1878 ausführte.

STROUHAL bezeichnet als *Reibungstöne* Töne, die entstehen, wenn ein Draht mit genügender Geschwindigkeit durch ruhende Luft bewegt wird. Genaue Untersuchungen zeigten, daß die Tonhöhe dieser Reibungstöne mit der Geschwindigkeit der Bewegung wächst und mit Vergrößerung

der Durchmesser der Drähte fällt. Die Reibungstöne sind *unabhängig* von den *Drahttönen*, das sind die *Eigentöne* des Drahtes, welche am leichtesten durch Zupfen des Drahtes entstehen.

Zu den *Hiebtönen* oder Reibungstönen gehört das bekannte Tönen der Telegrafendrähte und der Aeolsharfe. Es macht physikalisch nämlich keinen Unterschied, ob das Hindernis sich bewegt, während das umgebende Medium ruht wie in STROUHALS Versuchen, oder ob das Umgekehrte stattfindet (Abb. 1 u. 2). Bei den Telegrafendrähten ruft der Wind durch sein Strömen über die ruhenden Drähte die Tonbildung hervor.

Spalttöne entstehen durch Ausströmen von Luft aus einer engen Spalte. Es sind nicht die Schwingungen der die Spalte bildenden Spaltbacken, sondern Vorgänge, die sich zwischen der ruhenden und der bewegten Luft außerhalb der Spalte abspielen. Auch wenn als Spaltbacken dicke Bleiplatten, die keinerlei Schwingungsfähigkeit besitzen, verwendet werden, lassen sich Spalttöne hervorrufen. KOHLRAUSCH zeigte, daß Engerwerden der Spalte und Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit die Schwingungsfrequenz der wahrnehmbaren Klänge vergrößert. KOHLRAUSCH untersuchte vorwiegend Spalten zwischen 0,8 u. 0,4 mm Spaltbreite. Ober- und unterhalb dieser Spaltbreiten wurden meist nur Geräusche festgestellt, die aber weder analysiert wurden, noch bezüglich des Verhaltens zur Stromgeschwindigkeit eine Prüfung erfahren haben. Die Gesetze der Spalttonbildungen mit der Abhängigkeit der Tonhöhe von der Stromgeschwindigkeit und der Spaltbreite sind nur für reine Klänge bewiesen. Für Geräusche haben sie keine Geltung. Es ist ein ähnliches Verhalten wie bei den stehenden Schwingungen in Luftsäulen. Sie kommen nur bei Klängen oder Tönen zustande. Geräusche können stehende Schwingungen überhaupt nicht erzeugen (SCHEMINZKY, S. 281). Speziell R. GEIGEL wollte ganz unrichtigerweise Herzgeräusche von stehenden Schwingungen in den Herzhöhlen ableiten.

Zur Familie der Lamellentöne zählen auch die *Schneidetöne*. Sie haben ihren Namen daher, daß zu ihrer Darstellung die Luftströmung nicht nur eine Spalte passiert, sondern nach dieser Spalte auch auf die Schneide eines Prismas oder irgendeines geeignet geformten Körpers auftrifft. Die Scheidetöne geben die Grundlage für die Töne der Orgelpfeifen, bei denen aber zur Verstärkung des Tones auch noch eine resonierende Gassäule verwendet wird.

KRÜGER bewies, daß es sich *bei all diesen Ton- und Klangbildungen* um Vorgänge handelt, die auf *Wirbelbildung und Ablösung* beruhen, ganz analog dem beschriebenen Versuch von KARMAN und RUBACH mit dem zylinderförmigen Strömungshindernis. KRÜGER konnte den Beweis für die Hieb- und Drahtöne zunächst dadurch bringen, daß er die alten Versuche von STROUHALS heranzog und in die Formel von KARMAN und RUBACH an Stelle der Zahl der (in der Luft unsichtbaren) Wirbel die Tonhöhe resp. die Schwingungsfrequenz (in Hertz) einsetzte. Bei weiterer Verwendung der Drahtdicke und der Drahtgeschwindigkeit wurde mit STROUHALS Versuchen *dieselbe Konstante* wie in den Versuchen von KARMAN und RUBACH erhalten. So wurde bewiesen, daß die Tonbildung bei den

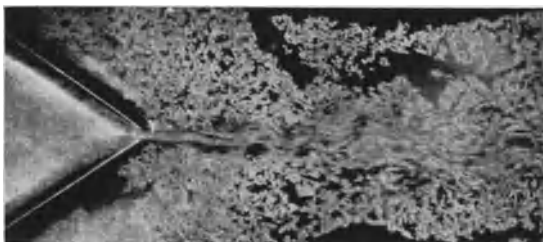


Abb. 4. Photographische Aufnahme von Flüssigkeitsausströmung aus einer Spalte. (Aus KRÜGER und SCHMIDTKE: Theorie der Spalttöne.)

Hiebtönen durch Wirbelbildung und Wirbelablösung innerhalb von Luft entsteht.

Bei *Spalttönen* erhielt KRÜGER, wenn er aus den Versuchen von KOHLRAUSCH an Stelle der Drahtbreite die Spaltbreite in die KARMANSche Formel einsetzte, eine andere Konstante, nämlich 0,04 statt 0,2. Diese Konstante konnte aber KRÜGER auch erhalten, wenn er eine Spalte von Flüssigkeit durchströmen ließ. Nur wurde jetzt statt eines Tones und seiner Schwingungszahl wieder die Zahl der Wirbel registriert, welche pro Sekunde auftraten. Dieselben ließen sich leicht mit dem Auge und auch auf der fotografischen Platte beobachten. Die Versuche sind deshalb besonders wichtig für das hier zu erörternde Problem, weil KRÜGER durch Anwendung von Flüssigkeit ein optisches Bild von dem Geschehen erhielt bei Austritt von Flüssigkeit aus Spalten, in eine ruhende Flüssigkeit, ein Vorgang, der gerade im kranken Herzen oft stattfindet (Abb. 4).

Die Physiker waren immer bestrebt, ihre Versuche unter möglichst einfachen und übersichtlichen Bedingungen durchzuführen. Deshalb wurden ihre Untersuchungen nur an reinen Tönen und Klängen angestellt, die dann zu anderen meßbaren Größen, wie Strömungsgeschwindigkeit, Dimension des Drahtes bzw. der Spalte in Beziehung gebracht werden konnten. Da *Geräusche* ein Vieles von Frequenzen und Amplituden aufweisen, ist es leicht erklärlich, daß Geräusche für die Lösung der angeregten Fragen weniger geeignet schienen. Nichtsdestoweniger geben die mitgeteilten Untersuchungen einen sicheren Anhaltspunkt, daß Geräusche, die durch Strömungen erzeugt werden, ebenfalls durch Wirbelbildungen und Ablösungen entstehen wie die Klänge. Bei den Klängen erfolgt im Gegensatz zu den Geräuschen die Wirbelablösung in

regelmäßigen Intervallen. Dadurch sind bestimmte Gesetzmäßigkeiten und Regelmäßigkeiten bei Geräuschen schwieriger nachweisbar. Auch sind entsprechende Studien experimenteller Art von Physikern noch nicht durchgeführt worden.

Unter den akustischen Eigenschaften der *Herzgeräusche* ist besonders auffallend, daß sie *relativ leise* sind. Wenn man von den sehr seltenen Fällen der Distanzgeräusche absieht, dann ist immer der Herzschall nur mit direkt angelegtem Ohr oder mit dem Stethoskop gut wahrnehmbar. Nach VON FREY handelt es sich hier um den *Wellenwiderstand*. Schallschwingungen werden sehr gedämpft, wenn sie die Grenzfläche zweier Medien passieren, die eine verschiedene Dichte und eine verschiedene Leitfähigkeit des Schalles besitzen. An der Grenzfläche zwischen Wasser und Luft kann nur 1⁰/₁₀₀ der Schallenergie in Luft hindurchtreten, wenn der Schall innerhalb der Flüssigkeit erzeugt wurde. Der sog. Wellenwiderstand wäre also eine Ursache für das Leisesein des Herzschalles. Beim lebenden Organismus wird das Leisesein des Herzschalles noch weiter vermehrt durch Schallreflexionen an den Begrenzungsflächen der verschiedenen Medien der Herzbedeckung.

Dieses Leisesein des Schalles kann noch anders begründet werden. Erst nach Mitteilung der weiteren Untersuchungen ist es aber möglich, darüber ausführlicher zu sprechen (S. 365).

Im Zusammenhang mit dieser Frage sei nur ein Punkt aus den folgenden Darlegungen vorweggenommen: Er betrifft die *Beschaffenheit des Stethoskops*, das zur Beobachtung der leisen Schallphänomene dient. Für experimentelle Untersuchungen, bei welchen in kurzen Zeitintervallen viele Auskultationen vorzunehmen sind, kann nur ein *biaurikuläres Stethoskop* in Betracht kommen. Nur dieses Stethoskop besitzt die nötige Biegsamkeit und Beweglichkeit. In den weiteren Untersuchungen wurde daher das bekannte Stethoskop mit der Gabel aus zwei gebogenen Metallrohren und den angesetzten Gummischläuchen verwendet. Ursprünglich führten die Gummischläuche zu einem kleinen Aufnahmetrichter, dessen weite Öffnung durch eine gespannte Gummimembran verschlossen wurde. Diesen Abschluß erzwang die Art der Versuche, bei welchen manchesmal unter Wasser, besonders häufig aber auf der Außenwand von Rohren die Abhorchung vorgenommen werden mußte. Ein offener Trichter kann bei Rohren nicht wie auf die ebene Fläche der vorderen Brustwand luftdicht aufgesetzt werden. Durch entstehende Lücken würde zuviel Schallenergie verloren gehen. Die gespannte Gummimembran erwies sich aber wenig geeignet. Der Wechsel ihrer Spannung ergibt bei gleichen Versuchsanordnungen oft verschiedene Resultate. Das änderte sich aber sofort, sobald an Stelle der Gummimembran eine harte, sehr dünne *Celluloidplatte* in Verwendung kam. Die Resultate sind dann konstante. Aus akustischen Gründen war es auch richtiger, den Trichter durch eine flache Metallkapsel zu ersetzen. Ihre Eigenschwingungen liegen so hoch, daß sie mit Frequenzen, welche die Geräusche zusammensetzen, keine Resonanzen geben.

In dieser Weise konnte den Forderungen in vielen Punkten entsprochen werden, welche neue Forscher, vor allem MARTINI, später LANDES an die Güte eines Stethoskops stellen. Allerdings bemängelt LANDES die abschließenden Celluloidplatten wegen ihrer Eigenschwingungen, doch wurde dieser Fehler reichlich aufgewogen durch die Konstanz der Resultate bei gleichen Versuchen.

III. Die physikalischen Modellversuche.

1. Einleitung.

Die Schilderung der Experimente gibt zunächst die Bauweise der entsprechenden Vorrichtungen an und dann die Resultate, die bei ihrer Durchströmung erhalten wurden. Die Versuche werden in der Reihenfolge wiedergegeben, in der sie auf Grund entsprechender Fragestellungen allmählich zur Ausführung kamen. Gewöhnlich waren die Resultate des einen Versuches Ausgangspunkt für Probleme, die zu ihrer Beantwortung das nächste Experiment verlangten. Nur dort, wo das Verständnis der Darstellung es erfordert, wird diese Reihenfolge unterbrochen, damit Zusammengehöriges auch gemeinsam vorgebracht wird. An den erforderlichen Stellen werden die Versuche aus der Literatur angeführt und in der Linie der Darstellung verwertet.

Die meisten Versuche entstammen einer Reihe von Arbeiten, welche die Entstehung der Herzgeräusche zum Inhalt haben (BONDI). Im folgenden werden nur die einzelnen Vorrichtungen detailliert beschrieben. Die Ergebnisse werden oft mehr summarisch wiedergegeben, so muß bezüglich der Tabellen mit genauen zahlenmäßigen Resultaten auf die Originalarbeiten verwiesen werden. Bei jeder Darstellung werden immer *alle* erworbenen Kenntnisse in Betracht gezogen. Die Deutung der Versuchsergebnisse muß daher oft in anderer Weise erfolgen als es in früheren, zeitlich zurückliegenden Arbeiten möglich war.

Die Benennung der verschiedenen Geräusche erfolgt nach dem wesentlichen Moment ihrer Entstehungsweise, so daß die Geräusche durch ihre Bezeichnung auch ihre Charakterisierung erfahren. Es soll durch Vorsetzung des Wortes „Rohr“ vor den Namen eines Geräusches zum Ausdruck kommen, daß dieses Geräusch nur innerhalb flüssigkeitserfüllter Rohre durch Strömungen in Richtung der Rohrachse entsteht.

2. Das Anprallgeräusch.

Ausgangspunkt für die Auffindung des Anprallgeräusches und damit für alle weiteren Untersuchungen war eine klinische Beobachtung. Bei Studien mit der *oesophagealen* Auskultation konnte bei Patienten mit frischerer Mitralinsuffizienz öfter ein auffallend lautes und rauhes Geräusch abgehört werden. Die gleichzeitige Röntgenuntersuchung bewies, daß man in diesem Fall sich an einer Stelle der Speiseröhre befand, die direkt dem linken Vorhof benachbart war. Bei der gewöhnlichen Auskultation an der Brustvorderwand war in diesen Fällen manchmal nichts zu hören, oder nur ein systolisches Geräusch, das viel leiser und auch im Timbre anders war.

ORTNER hatte vor vielen Jahren gezeigt, daß *Fälle von Mitralinsuffizienz* bei Auskultation *auf dem Rücken* unterhalb des linken Intrascapularraumes manchmal ein *systolisches Geräusch* aufweisen, von dem an der Herzspitze nichts zu hören ist. ORTNER hat es als Mitralgeräusch gedeutet. WEITZ konnte mit der Methode der oesophagealen Pulsschreibung, wie sie MINKOWSKI angegeben hatte, bei Fällen von Mitralinsuffizienz Kurven erhalten, die auf eine *besonders starke Erschütterung der Vorhofhinterwand in der Kammersystole* hinwiesen. WEITZ gab der Vermutung Ausdruck, daß diese Erschütterung der Hinterwand des linken Vorhofes dadurch entstehe, daß der durch die Klappenlücke entstehende Flüssigkeitsstrahl den ganzen Vorhof hindurchziehe und noch die

Hinterwand desselben zur Erschütterung bringe. Die oesophageale Auskultation hat nun durch das beschriebene Ergebnis diese Annahme sehr bekräftigt. Da aber alle in der Literatur vorhandenen Beschreibungen und Begründungen von Herzgeräuschen diese Art der Entstehung nicht erwähnten und nicht kannten, schien es nötig, auf experimentellem Wege nachzuweisen, ob denn eine derartige Möglichkeit für eine Geräuschbildung überhaupt vorhanden sei. Nach verschiedenen Vorversuchen wurde *folgende einfache Vorrichtung* konstruiert (Abb. 5):

Ein sehr breites Glasrohr *a* von nur 6 cm Länge wird an dem einen Rande ein wenig umgestülpt. Über diesen Rand wird eine Gummimembran gespannt. Gleich unter dem Rande ist an einer Stelle ein enges, kurzes Röhrchen von außen

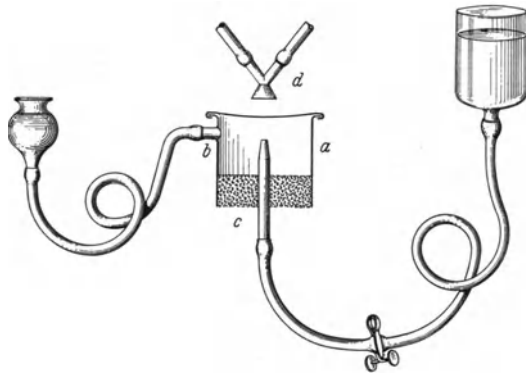


Abb. 5. Anprallgeräusch.

und rechtwinklig zur Wand des breiten Rohres angeschmolzen *b*. In das zweite Ende des breiten Rohres kommt ein durchbohrter, gutpassender Gummistopfen. In die Bohrung wird ein etwa 6 cm langes Röhrchen befestigt, dessen innerhalb des breiten Glasrohres befindliches Ende verengt ist und etwa 2 cm von der Gummimembran entfernt bleibt *c*. Sowohl das Seitenrohr als auch das Rohr im Stopfen wird mittels eines Gummischlauches mit

je einem irrigatorähnlichen, großen Glasgefäße verbunden. Die ganze Vorrichtung wird mit Wasser luftfrei gefüllt. Das Glasgefäß, das mit dem seitlichen Glasrohr in Verbindung steht, wird so eingestellt, daß sein Wasserniveau sich in der Höhe der Gummimembran befindet, das zweite Glasgefäß, das durch einen langen Schlauch mit einer Schlauchklemme an die Röhre im Stopfen angeschlossen ist, wird gehoben, so daß sein Wasserniveau beträchtlich höher steht als die Gummimembran. Bei jedesmaliger Öffnung der Schlauchklemme kann man oberhalb der Mündung der inneren Glasröhre auf der Gummimembran ein rauhes und lautes Geräusch, aber nur mit dem Stethoskop, wahrnehmen *d*. Dieser Apparat gibt ungefähr ein entferntes Abbild der Vorgänge, welche zu dem systolischen Geräusch an der Vorhofhinterwand führen.

Mit diesem Apparat konnte auf experimentellem Wege eine Geräuschform in übersichtlicher Weise erzeugt werden, welche bisher unbekannt war. Sie erhielt wegen ihrer Entstehungsart den Namen „Anprallgeräusch“.

Es sei hier folgender *Ergänzungsversuch* angeführt: Da eine Gummimembran der Herzwand nicht gleichzusetzen ist, wurde aus der Wand eines Rinderherzens ein dickes Stück ausgeschnitten und an Stelle der Gummimembran eingebunden. Es wurden fast dieselben Geräuschvibrationen vernommen wie an der Gummimembran.

Das Anprallgeräusch ist ein Wandgeräusch. Der Namen eines Klappen-geräusches paßt nicht dafür und auch nicht für das Geräusch an der Hinterwand des linken Vorhofes. Das Wesen des Anprallgeräusches besteht also darin,

daß eine *schwingungsfähige Membran*, die *einseitig von Flüssigkeit umgeben* ist, durch diese *Flüssigkeit* hindurch von einem *Wasserstrahl getroffen* wird. Die Richtung des Wasserstrahles steht *senkrecht* zum Verlauf der (benetzten) Wand. Das Anprallgeräusch wird nie so laut, auch wenn man sehr hohe Drucke anwendet, daß man in einer größeren Distanz das Geräusch mit freiem Ohre hören könnte. Es ist, so wie alle Herzgeräusche, nur mit dem Stethoskop hörbar oder mit angelegtem Ohr. Dabei macht es aber einen lauten Eindruck. Diese Eigenschaft des Anprallgeräusches ist dadurch zu erklären, daß mit den Schwingungen der Membran auch die schwere Wassermasse mitgenommen werden muß. Dadurch kommt eine starke Dämpfung der schwingenden Teile der Membran zustande. Diese starke Dämpfung verursacht aber noch eine zweite Eigenschaft, durch welche das Anprallgeräusch vielen Herzgeräuschen nahekommt, die *Eigenschaft eines ausgesprochenen Punctum maximum*.

Zur besseren Demonstration dieser Eigenschaft nimmt man statt des Glasapparates einen größeren Gummiballon einer Gummispritze und ersetzt den verschließenden Teil mit dem Spritzenansatz durch einen doppelt durchbohrten Korkstopfen. In die beiden Bohrungen gelangen Glasröhrchen, von denen das eine, das Abflußrohr, sein Ende gleich oberhalb des Stopfens besitzt, während das zweite Glasrohr tief eingeführt wird, und ungefähr 1—2 cm vor einer Stelle der Gumm wand endet. Das ganze System wird luftfrei mit Wasser gefüllt und die beiden Röhrchen mit den beiden Glasirrigatoren durch Gummischläuche verbunden. Wenn man, bei gleicher Anordnung wie früher, einen Wasserstrahl unter Druck eindringen läßt, so hört man nur und genau entsprechend der Öffnung des langen Glasröhrchens ein rauhes Geräusch auf der Außenwand, in nächster Umgebung ist das Geräusch nur sehr leise, an allen übrigen Stellen des Gummiballons ist nichts zu hören. Es findet also die Dämpfung nicht nur in der vertikalen, sondern auch in der horizontalen Richtung statt. Das Geräusch zeigt so gut wie keine Fortleitung in die weitere Umgebung.

Messende Untersuchungen mit dem zuerst beschriebenen Apparat zeigen, daß ein *sehr geringer Überdruck genügt, um ein lautes Anprallgeräusch zu erzeugen*, z. B. ein *Überdruck von 15—20 cm*. Berechnet man die Austrittsgeschwindigkeit der Flüssigkeit aus der Öffnung des Röhrchens, welches senkrecht unter der Membran mündet, so lassen sich auch bei geringen Austrittsgeschwindigkeiten schon Geräusche wahrnehmen. Es genügen hier 30—40 cm pro Sekunde, um leise Geräusche auszulösen, (Entfernung der Rohröffnung von der Membran $1\frac{1}{2}$ —2 cm.) Geräusche waren auch hörbar (bei etwas stärkerem Überdruck), wenn die Mündung des Röhrchens 4—5 cm von der Gummimembran entfernt blieb.

Das *Zustandekommen der Anprallgeräusche* kann auf Grund der hydrodynamischen Anschauungen *in folgender Weise erklärt* werden: Beim Austreten der Flüssigkeit aus dem Glasröhrchen werden *Wirbel* gebildet und abgelöst, die eine *ruckweise Verzögerung* und Beschleunigung des austretenden Strahles bewirken. Das muß natürlich *sekundär Vibrationen der getroffenen Membran* auslösen. Aber auch die *Eigenschwingung der gespannten Membran muß bei dem Geräusch mitwirken*. Es wird das sichtbar in Kurven, die mit einem Oscillografen im Forschungsinstitut der Siemenswerke in Berlin ausgeführt wurden. Die Eigenschwingung der Membran kann wieder die Periodizität der Wirbelbildung und Wirbelablösung an der Rohrmündung beeinflussen.

Das *Anprallgeräusch* ist ein Geräusch, welches nach seinem akustischen Charakter vielen Herzgeräuschen gleicht und das zu seiner Hervorrufung nur sehr geringe Kräfte beansprucht. Das Geräusch ist streng *auf die Stelle der Entstehung* an der erschütterten Membran *beschränkt* und *besitzt keine wesentliche Fortleitung*. Das Geräusch *entsteht, wenn eine Flüssigkeit umgrenzende erschütterungsfähige Wand so in die Richtung einer Strömung gerät, daß sie auf der benetzten Seite unter rechtem Winkel von einem Flüssigkeitsstrahl getroffen wird* [BONDI (5, 6, 8)].

3. Das Freistrahlggeräusch.

Durch Beschäftigung mit dem Anprallgeräusch und durch Überwertung seiner Ähnlichkeit mit den Herzgeräuschen wurde das *Freistrahlggeräusch* gefunden.

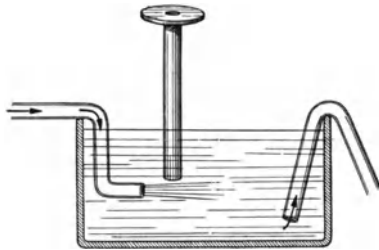


Abb. 6. Wasserreservoir mit Einströmung von Flüssigkeit. Der Vereinfachung halber statt des verwendeten biaurikulären ein Rohrstethoskop eingezeichnet.

Bei dem damaligen Stand des Wissens drängte sich nämlich der Gedanke auf, ob nicht ein großer Teil der Herzgeräusche überhaupt nur Anprallgeräusche wären. Der alte, klassische Versuch mit dem Hörbarwerden eines Geräusches auf der Wand eines weiteren Rohres oberhalb der Einmündung eines engeren Rohres gilt seit langem als wichtigste Grundlage, um zu einem Verständnis der Herzgeräusche zu gelangen (S. 332, Abb. 8). Sollte der Nachweis gelingen, daß dieses Geräusch ein An-

prallgeräusch wäre, dann hätte eine „Anpralltheorie“ der Herzgeräusche eine wichtige Stütze. Bei dem klassischen Versuch befindet sich in der Umgebung des eindringenden Wasserstrahles und parallel zu seiner Richtung die Wand des breiten Rohres. Durch radiär fortgeschleuderte Wasserteilchen könnte dieselbe einer Art Anprall ausgesetzt sein und so das Geräusch bilden. Falls es sich dabei um „Anprall“ handelt, muß das Geräusch verschwinden, sobald die Wand wegfällt.

Folgender *Versuch* sollte die Entscheidung bringen: Durch ein rechtwinklig gebogenes Rohr von 0,8 cm Durchmesser wurde ein Flüssigkeitsstrahl nicht mehr in ein breites Gummirohr, sondern in ein großes Wasserreservoir geleitet (Abb. 6). Dieser Strahl zog in seiner Achse parallel zur Spiegelfläche dahin und befand sich dabei einige Zentimeter unterhalb derselben. Dieser Strahl ist natürlich nur von Flüssigkeit und nicht von einer Wand umgeben, wie der Strahl in dem breiten Gummirohr. Wird dem Strahl in dem Reservoir jedoch in Form einer das Stethoskop abschließenden Membran gewissermaßen ein Stück einer Wand dargeboten, indem diese Membran von oben her und parallel zum Strahl diesem nahegebracht wird, dann muß sie im Fall eines Anpralls erschüttert werden. Das Stethoskop wird dann ein Geräusch zum Ohre leiten. Nimmt man aber ein Stethoskop ohne Membran, das also nur einen offenen Schalltrichter besitzt, dann ist kein Wandteil da und es kann kein Anprall stattfinden. Ein eventuell hörbares Geräusch kann dann nicht auf Anprall beruhen.

Der Versuch fiel ganz im Sinne eines Anpralles aus. Nur ein Membranstethoskop ergab ein rauhes und lautes Geräusch, beim Stethoskop mit offenem Trichter fehlte das Geräusch vollkommen. Nach diesem Resultat war seinerzeit

der Gedanke natürlich naheliegend, daß der klassische Grundversuch, der ja für alle Herzgeräusche als Modell gilt, ein Anprallgeräusch ergäbe.

Es erwies sich aber bald die *Unrichtigkeit* dieser Annahme. Ließ man nämlich den Wasserstrahl ganz knapp unterhalb der Spiegelfläche dahinziehen, so konnte man jetzt das Geräusch auch mit dem offenen Stethoskoptrichter ganz in der gleichen Weise hören. Beim Fehlen einer Wand kann es sich nicht um Wanderschütterung und daher nicht um Anprallgeräusch handeln. Dadurch wurde die ursprüngliche Annahme, daß in dem klassischen Versuch mit der engeren und weiteren Röhre ein Anprallgeräusch zustandekomme, hinfällig. Und damit fiel auch die Anpralltheorie der Herzgeräusche.

Wie so oft hatte aber eine falsche Vorstellung zu einem richtigen Befund geführt. Es hatte sich gezeigt, daß eine Strömung in einer ruhenden Flüssigkeit von einem Geräusch begleitet wird. Auf die Möglichkeit einer derartigen Geräuschenstehung hatte SKODA schon hingewiesen. Er meinte, daß ein Geräusch wohl auch durch Eintritt einer schnellfließenden Flüssigkeit in eine ruhende oder langsamer bewegte entstehen könnte. Es ist aber im Schrifttum nichts vorhanden, was auf eine frühere Durchführung eines entsprechenden Experimentes hinweisen würde. Es sei denn ein Versuch von R. GEIGEL, der in das Wasser eines großen Glasgefäßes in vertikaler Richtung einen Wasserstrom einlaufen ließ und dabei aber seitlich und senkrecht zur Strahlrichtung abhorchte. Jedenfalls kam er durch die fehlerhafte Anordnung des Versuches zu einem negativen Resultat.

In den rein theoretischen Ausführungen von SKODA ist die Schilderung einer Strömungsform enthalten, die in der letzten Zeit in der Hydrodynamik bearbeitet wurde. Die Physiker bezeichnen die betreffende Strömungsart als *Freistrah.* „Unter Freistrah ist ein aus einer Düse mit einer gewissen Geschwindigkeit austretender Flüssigkeitsstrom zu verstehen, der eine ruhende gleichartige Flüssigkeit durchdringt“ (P. RUDEN).

Die modernen Physiker sind erst im Beginn der Erforschung der Strömungsform des Freistrahls. Ihre Definition rechtfertigt es aber, das hier gefundene akustische Phänomen als Freistrahleräusch zu bezeichnen. Die Physiker haben bisher nur die strömungsphysikalischen Zustände am Freistrah studiert, den Nebenerscheinungen, wie der Schallbildung, haben sie ihr Augenmerk niemals zugewendet. Die Bezeichnung Freistrahleräusch ist besser und eindeutiger als die Bezeichnung Strömungsgeräusch, mit welcher diese Geräuschform in den ersten Publikationen bezeichnet wurde.

Die *Reproduktion des Freistrahleräusches* ist immer sehr einfach. Ob man nun mit einer Rekordspritze Flüssigkeit unter einem Wasserspiegel und möglichst parallel zu ihm ausspritzt oder ob man durch eine Öffnung in der Wand eines Wasserreservoirs Flüssigkeit in dasselbe (parallel zum Spiegel) einströmen läßt, die Abhorchung mit dem Membranstethoskop liefert immer das gleiche Resultat.

Der *Charakter des Geräusches ist rau* und es *ähnelt am ehesten den systolischen Geräuschen*, die man *an der Herzbasis, speziell über der Aorta* hören kann. Die große Ähnlichkeit mit den Geräuschen am kranken Herzen war so auffallend und überraschend, daß es dazu drängte, einen direkten Vergleich dieses Geräusches mit den wirklichen Herzgeräuschen durchzuführen. Es wurden deshalb schon bald nach der Entdeckung des Geräusches mit Hilfe von Prof. ROTHBERGER

gutgelungene Versuche unternommen, dasselbe in einer Kurve zu fixieren. Noch einwandfreier gelang dieser Versuch, als F. TRENDELEBURG in Berlin, Siemensstadt, mit einem ganz modernen Oscillografen und mit dem Unterwasserschallempfänger von LÜBKE eine Geräuschkurve davon aufnahm (Abb. 7).

Betrachtet man die Kurve des Freistrahlgöräusches, so findet man analog vielen Kurven von TRENDELEBURG und POSNER bei Herzgeräuschen ein Vielerlei von Frequenzen und Amplituden. Die Auszählung der Kurve zeigt, daß sich Frequenzen finden, die zwischen 75—200 Hertz liegen. Bei Herzgeräuschaufnahmen wurden Frequenzen zwischen 150 und 300 Hertz gefunden. Die objektive Aufnahme des Freistrahlgöräusches bestätigt also den subjektiven

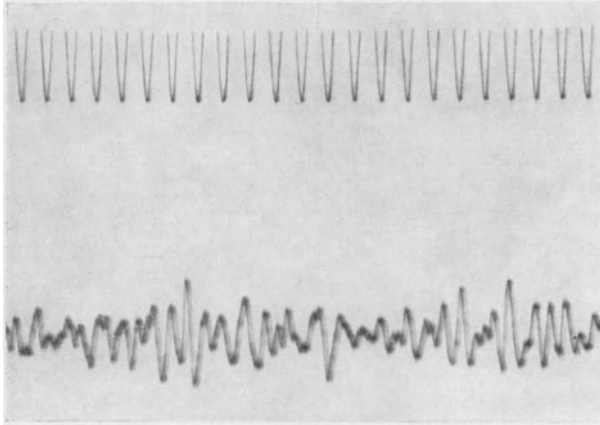


Abb. 7. Kurve eines Freistrahlgöräusches.

Eindruck, daß die Qualität dieses Göräusches vielen Herzgeräuschen ähnelt.

Von den *Eigenschaften des Freistrahlgöräusches* muß aber besonders auf eine hier die Aufmerksamkeit gelenkt werden. Zieht man nämlich die Stethoskopmembran nur ganz wenig vom Strahlmantel fort, so wird das Göräusch sehr leise und verschwindet bald. In $\frac{1}{2}$ cm Entfernung vom Mantel des eindringenden

Strahles ist gewöhnlich schon gar nichts mehr von dem Göräusche wahrnehmbar. Dafür daß nur geringe Energie diese Göräuschoszillationen hervorruft, spricht der Umstand, daß das Göräusch mit dem offenen Stethoskoptrichter in der Tiefe nicht abgehört werden kann. Sobald in dem Trichter eine Wassersäule von nur wenigen Millimeter Höhe über dem Strahlmantel steht, ist jedes Göräusch erloschen.

Von anderen Eigenschaften des Göräusches ist zu erwähnen, daß relativ geringe Überdrucke über dem hydrostatischen Druck, der an Stelle des eindringenden Strahles herrscht, schon genügen, um längs eines schwachen Strahles Göräusche hervorzurufen. Schon bei einem Überdruck von 5 cm über dem hydrostatischen Druck war das Göräusch vernehmbar, allerdings war dann die Strahllänge kurz. Mißt man die Geschwindigkeit des eindringenden Wassers, indem man Flüssigkeit aus einem graduierten Irrigatorgefäße einströmen läßt, dessen Niveaufläche man durch entsprechende Gegenbewegung und Hebung des Gefäßes immer in der gleichen Höhe beläßt, so kann man feststellen, daß schon eine Einflußgeschwindigkeit von 30—40 cm genügt, um leise Göräusche hörbar zu machen.

Keineswegs handelt es sich bei dem Göräusch um Wirbelbildung und Wirbelablösung nur an der Austrittsstelle der Flüssigkeit, denn bei etwas höherem Druck kann man mit dem Stethoskop die ganze Länge des Wasserstrahles

direkt verfolgen und noch 10 und 20 cm entfernt von der Austrittsstelle das Geräusch aufs deutlichste hören.

Es sei hier wieder bemerkt, daß die physikalischen Vorgänge beim Freistrahlgemisch noch Gegenstand eingehender physikalischer Studien sind. Nach den letzten Arbeiten handelt es sich beim Freistrahlgemisch um einen *Mischungsvorgang* (P. RUDEN). Es werden Flüssigkeitsballen aus dem Strahl in die umgebende Flüssigkeit gedrückt, während wieder ruhende Ballen aus der umgebenden Flüssigkeit entnommen und mit dem Strahl fortgerissen werden. Offenbar ist durch diese Vorgänge ein Anlaß für periodische Vorgänge gegeben, welche die hörbaren Erscheinungen auslösen.

Das Freistrahlgemisch ist das Geräusch, welches an einem Freistrahlgemisch im Reservoir abgehört werden kann. Man muß dazu aber mit einem Membranstethoskop dem Strahl sehr nahekommen. Geringe Drucke und geringe Geschwindigkeiten können bereits Freistrahlgemische erzeugen. Das Geräusch ist nicht auf eine Stelle lokalisiert, sondern längs des ganzen Strahles im Reservoir abhörbar [BONDI (8)].

4. Das Rohrströmungsgeräusch.

Die bisherigen Untersuchungen beschäftigen sich mit Strömungen, welche aus Röhren mit engem Kaliber in ausnehmend weite Räume eintreten. Beim Freistrahlgemisch gelangt aus dem engen Rohr die Flüssigkeit in ein Reservoir, also eigentlich in ein Rohr von relativ unendlichem Querschnitt. Auch beim Anprallgeräusch findet der Eintritt der Flüssigkeit in ein Rohr mit sehr breitem Querschnitt statt, doch fällt hier die Geräuschenentstehung vorwiegend der erschütterten Membran zu, die quer zur Richtung des Wasserstrahles liegt. In Fortsetzung der Versuche soll jetzt eine Geräuschbildung besprochen werden, bei welcher in einem Rohr jede Querschnittsänderung fehlt. Es handelt sich um die *Frage, unter welchen Bedingungen eine Strömung in einem ganz geraden Rohre, dessen Wandung parallel zur Stromrichtung glatt und ungestört weiterläuft, zu Geräuschbildung führt.* Daß bei schneller Strömung Geräusche hier entstehen, war schon den älteren Autoren bekannt. Diese Tatsache hat zur Überwertung der Rolle der Geschwindigkeit für die Geräuschenentstehung beigetragen, besonders für Geräuschbildungen nach der Stelle einer Kompression eines Gefäßes oder Schlauches (Stenostheorie der Geräuschbildung).

Es erscheint zunächst ganz einfach, einen entsprechenden Versuch durchzuführen, da man eigentlich nur ein gerades Rohr und eine strömende Masse dazu benötigt. Doch gerade diese Untersuchung stößt auf größere Schwierigkeiten. Bei der Geräuschbildung durch *eine* bestimmte Ursache, also hier durch die Strömung allein, muß man sich im Experiment genau versichern, daß alle anderen Faktoren der Geräuschbildung während des Versuches ausgeschaltet bleiben. Zunächst darf nur vollständig wirbelfreies Wasser verwendet werden, eine Forderung, die nur dann einigermaßen zu erfüllen ist, wenn man das Wasser nicht einer Wasserleitung entnimmt, sondern einem Reservoir mit langer Aufenthaltsdauer des Wassers. Es muß darauf gesehen werden, daß innerhalb der Versuchsanordnung nicht unbeabsichtigt durch Bildung von Wirbel eigene Geräusche veranlaßt werden. Hier kommt besonders die Stelle in Betracht, an welcher das Wasser aus dem Reservoir austritt, ferner sind die Schaltstellen zwischen dem Rohre, in welchem die Prüfung stattfindet, und den Schläuchen, die den

Zufluß bzw. Abfluß besorgen, von Bedeutung. Im späteren Abschnitte wird gezeigt, unter welchen Bedingungen hier Wirbelbildung vermieden werden kann.

Die Versuche bedürfen zur Erzielung der notwendigen hohen Geschwindigkeit relativ großer Drucke, die nicht immer zur Verfügung stehen. Die Versuche werden *am besten in Metallrohren* durchgeführt. Schläuche sind für derartige Versuche nicht geeignet. Da die Stromgeschwindigkeit berechnet wird aus der Ausflußmenge pro Sekunde dividiert durch den Querschnitt, muß im ganzen Rohre überall der Querschnitt der gleiche sein. Beim Gummischlauch ist dieser Querschnitt veränderlich und von dem aufgewendeten Drucke abhängig. Außerdem findet in jedem Rohr während der Strömung ein Absinken des Druckes statt, durch Energieverbrauch für die Strömung. Mit wechselnden Rohrabschnitten ändert sich also der Querschnitt im Gummirohr. Nur sehr komplizierte Vorbereitungen und Untersuchungen, sowohl des Materials, aus welchem der einzelne Schlauch erzeugt wurde, als auch des Schlauches selbst können hier einwandfreie Resulte geben. A. MÜLLER hat in seinen bewundernswerten Arbeiten mit großem Fleiß derartige Probleme für einzelne Schläuche gelöst.

Es genügen zur Beantwortung der Frage Versuche an Metallrohren aus der Arbeit von NOLET. Dieselben werden den erhobenen Anforderungen gerecht und können als einwandfrei gelten. NOLET verwendete Wasser, das in einem Reservoir am Dache seines Institutes schon Tage vorher ruhig gestanden hatte. Er verfügte dabei über ein Druckgefälle von 550 cm. Die Metallrohre waren 18 m lang, so daß in der Mitte der Rohre die Störungen wegfielen, die am Beginn und am Ende des Rohres durch Wirbelbildungen entstehen konnten. Bei beiden Rohren wurde das Auftreten eines Geräusches erst bei 200 bzw. 197 cm pro Sekunde beobachtet. Das Geräusch war gleichmäßig im ganzen Rohrverlauf zu hören.

Durch Beobachtungen und Untersuchungen, welche hier zur Mitteilung kommen werden, wurde es möglich, in einfacherer Weise als NOLET die Frage nach der Geräuschbildung in geraden Röhren zu lösen. Nimmt man nämlich Metallröhren mit sehr dünnen Wandungen, so können Wirbelbildungen an den Stellen vermieden werden, wo die Röhren von sehr gut passenden Schläuchen gleitend umfaßt werden. Ferner kann immer im Beginne eines Rohres Wirbelbildung und jedes Geräusch unterdrückt werden, wenn das Rohr hier tief in ein zweites, viel breiteres, wassergefülltes Rohr eintaucht.

Deshalb wurde *folgende einfache Versuchsanordnung*¹ gewählt: Ein sehr breites Glasrohr von 25 cm Länge wird ganz am Ende zu einem engen Glasrohr verjüngt. Dieses enge Rohr wird rechtwinklig abgebogen und mit einem Zuführungsschlauch aus einem Wasserreservoir von 288 cm Höhe über der Tischebene verbunden. An das andere Ende des breiten Glasrohres wird ein breiter, 20 cm langer Gummischlauch (innerer Durchmesser 2,25 cm) befestigt. Der Gummischlauch ist an der freien Öffnung mit einem durchbohrten Stopfen verschlossen. In den Stopfen kommt als Prüfrohr ein Messingrohr von 20 cm Länge (innerer Durchmesser 0,6 cm) und eine Wandstärke von 0,04 cm. (Diese Wandstärke ergibt bei dem Übergang in einen knapp passenden Gummischlauch keine Wirbelbildung, worüber später ausführlich gesprochen wird.)

¹ Neue Mitteilung.

Das Messingrohr wird so in den Gummistopfen gegeben, daß es 3 cm in den breiten Gummischlauch einragt. Das andere Ende dieses Prüfrohrs ist mit einem gutpassenden Gummischlauch bewehrt, welcher in Tischhöhe den Abfluß besorgt. Die Vorrichtung wird luftblasenfrei mit Wasser gefüllt und dann durchströmt. Durch die verschiedene Länge des Abflußschlauches wurde die Strömungsgeschwindigkeit reguliert. Bei einem 1 m langen Gummischlauch wurde eine Geschwindigkeit von 170 cm im Messingrohr erhalten. Dabei war keinerlei Geräusch wahrnehmbar. Wurde jetzt als Abflußschlauch ein 34 cm langer Schlauch gleicher Qualität verwendet, dann war die Geschwindigkeit im Messingrohr 200 cm und eben ein leises Geräusch vorhanden. Bei weiterer Kürzung des Abflußschlauches wurde das Geräusch sehr deutlich und laut. Das Geräusch ist an jeder Stelle des Messingrohres hörbar.

Auf Grund dieser Versuche tritt also ein *Geräusch in Röhren mit ungestörter Wandung erst bei einer Geschwindigkeit von etwa 200 cm pro Sekunde* auf. Das Geräusch ist nicht auf einer Stelle lokalisiert, sondern *im ganzen Rohre gleichmäßig vorhanden*. Letztere Beobachtung wird auch an schnell durchströmten Gummischläuchen erhalten — also auch bei Rohrwänden mit sehr schlechter Schalleitung.

Diese Erfahrung veranlaßt eine Stellungnahme zu folgender Frage: In der Literatur wird vielfach stillschweigend vorausgesetzt, daß Geräuschbildung und Turbulenz der strömenden Flüssigkeit im Zusammenhang stehen (THOMA, HESS). Es wird geradezu als sicher dahingestellt, daß laminare Strömungen geräuschlos, turbulente mit Geräusch verlaufen. Berechnet man aber die REYNOLDSsche Zahl bei den Versuchen von NOLET, unter willkürlicher Voraussetzung einer Wassertemperatur von 9° C, so erhält man als Zahl = 27942. Wie im hydrodynamischen Teil auseinandergesetzt wurde, tritt volle Turbulenz bereits ein, wenn die REYNOLDSsche Zahl 6000 ist. Die Versuche von NOLET zeigen also, daß eine sehr lange Strecke vollster Turbulenz ganz geräuschlos verläuft. *Volle Turbulenz ist also nicht obligat mit Geräuschbildung verbunden*.

Da es in *geraden* Röhren nur bei hohen Geschwindigkeiten zur Geräuschbildung kommt, hielt man den Schluß für berechtigt, daß Geschwindigkeitserhöhung überhaupt die wichtigste, ja die einzige Ursache der Geräuschbildung darstelle. Für das Geräusch, das nach Kompression eines durchströmten Schlauches im folgenden weiteren Teile auftritt, findet man daher häufig die Erklärung, daß die Enge nur dadurch das Geräusch auslöse, weil sie die Geschwindigkeit erhöhe (Stenosen Theorie der Geräuschbildung). Da aber in geraden Röhren in Wirklichkeit eine Geräuschbildung erst bei Erreichung eines Geschwindigkeitsniveaus von 200 cm pro Sekunde entsteht, dürften danach Stenosen nur dann zur Geräuschursache werden, wenn sie die Geschwindigkeit auf diese Höhe hinaufdrücken. Viele Versuche in der Literatur, bei denen die Geschwindigkeit bei Einmündung eines engeren Rohres in ein weiteres gemessen wurde, zeigen aber Geräuschbildung bei Geschwindigkeiten im engeren Rohr, die viel tiefer als 200 cm per Sekunde liegen. Eine weitere einfache Beobachtung spricht auch gegen die Theorie von der alleinigen Bedeutung der Geschwindigkeit für die Geräuschbildung und damit auch, daß Stenosen nur durch Geschwindigkeitserhöhung Geräusche erzeugen. NOLET hat nämlich bereits darauf aufmerksam gemacht, daß bei Einmündung eines engen in ein weiteres Rohr das Geräusch nur ganz lokal an der Mündungsstelle wahrnehmbar

wird, nicht aber im Verlauf der ganzen Länge des engeren Rohres. Das wäre der Fall, wenn die Erhöhung der Geschwindigkeit durch die Enge der Röhre die Geräuschursache abgeben würde. Darüber wird aber im weiteren Verlauf der Abhandlung noch mehr zu sagen sein.

Das *Rohrströmungsgeräusch* ist kein Ausdruck für Turbulenz. Es ist nur Folge einer Überschreitung der Geschwindigkeit von 200 cm pro Sekunde in einem glattwandigen geraden Rohre. Andere Geräuschquellen und Wirbelerzeuger müssen dabei ausgeschlossen sein. Das Geräusch ist nicht auf einer Stelle lokalisiert, sondern längs des ganzen durchströmten Rohres gleichmäßig hörbar [BONDI (11)].

5. Das Rohrabstromgeräusch.

Dieser Abschnitt bringt die wichtigsten Versuche für das Verständnis der Bildung von Geräuschen durch Strömung. Es ist darum eine etwas ausführlichere Darstellung geboten.

Der subjektive Eindruck bei Abhören eines Anprallgeräusches und eines Freistrahlergeräusches war immer wieder auffallend durch seine Ähnlichkeit mit dem Eindruck, den man bei Auskultation von Herzgeräuschen erhält. Diese große Ähnlichkeit mit den Herzgeräuschen konnte bei dem Freistrahlergeräusch sogar in objektiver Weise bestätigt werden durch die Aufzeichnung einer Schallkurve nach TRENDLENBURG. Diese Umstände verführten wieder dazu, möglichst alle klinisch beobachtbaren Herzgeräusche als Freistrahlergeräusche oder als Kombination von Freistrahler- und Anprallgeräusch zu deuten. Besonders bestärkte aber in dieser Ansicht, daß es nunmehr verständlich wurde, warum gesunde Herzen von Geräuschen freibleiben. SAHLI hebt mit Recht hervor, daß jede richtige Erklärung der Geräuschbildung bei kranken Herzen auch eine Erklärung für das Fehlen der Geräusche bei gesunden Herzen beinhalten muß. Das Geräusch eines Freistrahlers ist nur wahrnehmbar, solange sich die Membran des Stethoskops ganz nahe an dem Freistrahler befindet, bei Entfernung von nur $\frac{1}{2}$ cm verschwinden die Schallerscheinungen. Das Schlagvolumen des Herzens dringt nun während der Kammerystole genau durch die Mitte der Klappenmembran der Aorta in den Raum des Aortenbulbus ein, und zwar — aus bald zu erörternden Gründen — in Form eines dünnen Strahles. Bei der Aortenbreite des gesunden Mannes von 3—4 cm ist die Aortenwand viel weiter als $\frac{1}{2}$ cm von dem eindringenden Strahl entfernt. Dadurch schien es gut begründet, daß man an der Aorta des Gesunden kein Geräusch wahrnehmen kann. Ähnliche Gründe ließen sich auch für die Mitralklappe geltend machen.

Doch wurde jetzt eine Erklärung für das rauhe und laute systolische Geräusch der Aortenstenose ein wenig umständlich. Allein man brauchte nur bedenken, daß infolge der Ungleichmäßigkeit der Krankheitsprozesse die Öffnung in der Klappenmembran nicht immer genau zentral liege. Auch mag der pathologisch geänderte Klappenkanal trotz seiner Kürze nicht immer in der Richtung der Aortenachse verlaufen, sondern mit ihr einen mehr oder weniger schiefen Winkel bilden. Durch diese Umstände könnte der austretende Strahl im Aortenbulbus nahe an die Wand geraten und hörbar werden, ja er könnte sogar durch die schiefe Richtung des Klappenkanals hier und da auch ein Anprallgeräusch auf der Aortenwand auslösen. Diese Hypothese eines wandnahen Freistrahlers evtl. auch in Kombination mit einem Anprallgeräusch machte nicht nur die Geräusche bei Aortenfehlern, sondern auch die Geräusche bei Mitralfehlern verständlich. Es

schien so alles bezüglich Entstehung der Herzgeräusche ziemlich klar und einfach zu sein. Diese Vorstellungen vermochten für längere Zeit weitere Untersuchungen und Forschungen hintanzuhalten.

Allmählich traten aber gegen diese Erklärungsversuche mit Freistrah- und Anprallgeräusch Bedenken auf. Bei gesunden Kindern liegt der eindringende Strahl der Aortenwand sicher näher als $\frac{1}{2}$ cm und trotzdem hört man hier kein Geräusch. Auch ist die Erklärung des Geräusches bei der Aortenstenose gezwungen. Nach Studien an pathologisch-anatomischen Präparaten gab es Aortenstenosen, bei denen der eindringende Strahl zentral in der Aorta verlaufen mußte. In vivo war aber auch bei diesen Fällen ein rauhes, lautes Geräusch vorhanden.

Trotz der neuen experimentellen Darstellungen von bisher unbekanntem Geräuscharten war ein tieferer Einblick in die Vorgänge der Geräuschbildung nicht gewonnen worden. Um weiterzukommen, bot sich unwillkürlich das alte klassische Experiment dar mit der Einmündung des engen Rohres in den weiten Schlauch (Abb. 8). Die bisherigen eigenen Untersuchungen im Laboratorium hatten derartige Versuche noch nicht herangezogen. Es war nur auf anderem Wege erschlossen worden, daß es sich bei dem klassischen Experiment nicht um ein Anprallgeräusch handeln könnte. Hingegen blieb die Beziehung der Geräuschbildung in diesem Grundexperiment zu den Geräuschbildungen bei dem Freistrah und bei der Durchströmung des glattwandigen Rohres noch zu untersuchen. Aber auch folgende Überlegung veranlaßte die Wiederaufnahme des alten Experimentes über die Bildung der Geräusche.

CERADINI, HOCHREIN und andere Autoren zeigten, daß in der Ausströmungszeit der Kammersystole sich die halbmondförmigen Klappen nicht an die Aortenwand anlegen, sondern sich sogar stark gegen die Rohrmitte vorbauchen. Daher bleibt während der Systole nur eine schmale Öffnung für das Schlagvolumen frei. HOCHREIN hat in sehr instruktiven photographischen Bildern diesen Zustand der halbmondförmigen Klappen während der Ausströmungszeit festgehalten. Die Ursache für die Entfaltung der Klappen liegt in dem Auftreten von Walzen in den Klappentaschen, welche sich während der ganzen Systole dauernd drehen. Diese Beobachtung läßt die Frage aufwerfen, warum die pathologische Aortenstenose ein lautes, rauhes Geräusch aufweist, während diese physiologische Aortenstenose ohne jedes Geräusch einhergeht. Es schien nicht ausgeschlossen, daß die Inangriffnahme des alten Versuches auch in diesem Problem weiterführe.

Wenn auch ältere Mitteilungen über diesen Versuch als Vorbild dienten, wurde hier danach getrachtet, die ganze Anordnung des Grundversuches praktisch und einfach zu gestalten, so daß die Vorgänge dabei gut übersichtlich blieben und die Möglichkeit exakter Messungen vorhanden war. Die neue Anordnung des Versuches sei wegen der Wichtigkeit der Resultate hier kurz beschrieben.

Von einem Reservoir mit einer Spiegelfläche in genau bestimmter Höhe über der Tischplatte (der Nullebene) strömt die Flüssigkeit durch einen Gummischlauch in die eigentliche Vorrichtung, welche kurz Modellapparat genannt wird. Diese Bezeichnung soll nur sagen, daß der Apparat ganz entfernt die Verhältnisse in der Aortenwurzel nachahmt. Der Modellapparat besteht in seinem Hauptteil aus einem *sehr breiten*, dünnwandigen Gummischlauch (Länge 20 cm, innerer Durchmesser ca. 3,2 cm). Er wird an seinem Beginne durch einen

durchbohrten Gummistopfen abgeschlossen. Sein Ende wird an dem weiten Tubus eines sehr breiten Glasrohres befestigt (Länge 25 cm, innerer Durchmesser 5 cm). Das breite Glasrohr verjüngt sich ganz am Ende zu einem engen Rohr (innerer Durchmesser 0,8 cm). Hier wird ein gewöhnlicher Gummischlauch von etwa 60 cm Länge befestigt, der in Tischhöhe den Abfluß besorgt.

Bei Durchführung der einzelnen Versuche wurde jedesmal in die Bohrung des Gummistopfens aus einer Reihe ähnlicher Rohre ein bestimmtes Glasrohr, das Prüfrohr, gebracht. Alle Glasröhren waren 8 cm lang. Im Versuch endete das jeweils verwendete Rohr in dem breiten Gummirohr 1 cm nach dem Stopfen. Die Durchmesser der Glasrohre an dieser meist verengten Mündungsstelle schwankten zwischen 1,2 und 0,19 cm. Die andere ungeänderte äußere Mündung der Glasrohre wurde im Versuche mit dem wasserzuführenden Gummischlauch aus dem fixen Glasreservoir verbunden [BONDI (11)].

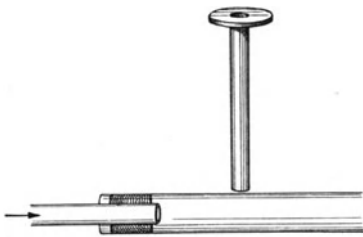


Abb. 8. Altes Grundexperiment. Wieder ist ein Rohrstethoskop statt des biarikulären Stethoskops eingezeichnet.

Das Niveau in dem Glasreservoir konnte durch geeigneten Zufluß genau auf 188 cm über der Tischebene festgehalten werden. Die Stelle des Abflusses aus dem Modellapparat lag in Tischhöhe. In einer anderen Versuchsserie wurde aber der Modellapparat vertikal gestellt und so über die Tischebene festgehalten, daß sich die Ausflußstelle (ohne abführenden Gummischlauch) 60 cm über der Tischebene befand.

Das ganze System wird so durchströmt, daß sich nirgends Luftblasen verstecken können. Auf einer Stelle, welche der Mündung der Glasröhre im breiten Gummirohr entspricht, wird auf der Außenwand des breiten Gummischlauches mit dem Membranstethoskop abgehört. Natürlich muß jedesmal, bevor ein neues Glasrohr mit anderem Mündungsquerschnitt eingefügt wird, der Versuch unterbrochen werden. Es wurden zwei Versuchsreihen — jede mit vielen Prüfröhren — durchgeführt, bei denen innerhalb einer einzelnen Serie von Versuchen dieselben Druckverhältnisse zwischen Anfang und Ende der Vorrichtung bestanden.

Die Versuchsprotokolle zeigen in beiden Versuchsserien, daß bei engen Öffnungen laute Geräusche wahrnehmbar sind, bei weiten Mündungen der Glasrohre sind hingegen keine Geräusche vorhanden. Der erste Eindruck brachte so eine Stützung der Stenosenstheorie. Die Röhren mit engeren Öffnungen ergeben Geräusche scheinbar durch ihre Fähigkeit, die Geschwindigkeit stärker zu erhöhen. Doch konnte dieses Resultat nicht befriedigen. Die Frage war wieder nicht beantwortet, warum die besonders hochgradige physiologische Enge in der Mitte der Klappenmembran der Aorta zu keinem systolischen Geräusch führe.

Die Dinge wurden ein wenig klarer, als man *nicht nur die Mündungsquerschnitte* in Betracht zog, sondern *auch die Geschwindigkeiten* daraus berechnete. Die Versuche zeigen, daß *Geräusche schon bei Geschwindigkeiten* entstehen, die *weit unter derjenigen liegen, welche für eine Geräuschbildung in langen, glattwandigen Röhren notwendig* ist. Dieses Resultat stimmt mit anderen Resultaten im Schrifttum überein und spricht gegen die Stenosenstheorie der Geräusch-

bildung. Das Geräusch ist jedenfalls *kein Rohrströmungsgeräusch*, da dieses zu seiner Entstehung eine Geschwindigkeit von 200 cm verlangt.

Die Versuche beweisen ferner, daß auch die Art eines Geräusches, welches ein *Freistrahle im Reservoir* hervorruft, in der weiten Gummiröhre nicht vorhanden sein kann. Die Röhren mit den engsten Mündungsquerschnitten gaben auf der Wand des weiten Rohres die lautesten Geräusche. Der Strahl war aber in diesen Fällen mehr wie $1\frac{1}{2}$ cm von der Rohrwand entfernt. Beim Freistrahle kann schon in $\frac{1}{2}$ cm Entfernung nichts mehr wahrgenommen werden. Die Durchsicht der berechneten Geschwindigkeiten zeigte ferner, daß Geräusche erst bei höheren Geschwindigkeiten wahrnehmbar werden als die Geräusche durch den Freistrahle. Hier genügt schon 40 cm Geschwindigkeit, um hörbare Erscheinungen auszulösen. Eine *Geräuschbildung durch Freistrahle kommt also auch nicht in Betracht*.

Die Geräuschbildung in den mitgeteilten Versuchen, welche alle dem klassischen Grundexperiment entsprechen, kann also weder durch die Stenostheorie und das Rohrströmungsgeräusch noch durch die Vorgänge beim Freistrahle erklärt werden. Vergleicht man aber in den Versuchen die erzielten Geschwindigkeiten untereinander im Zusammenhang mit dem jeweiligen Auftreten oder Fehlen von Geräuschen, so kommt ein Resultat zum Vorschein, welches wohl imstande ist, in den angeregten Problemen weiterzuführen.

Alle Röhren, bei denen die *Austrittsgeschwindigkeit des Strahles unter 100 cm* lag, ergaben *keinerlei Geräusch*, hingegen fand sich bei *allen Röhren*, bei welchen die *Geschwindigkeit 100 cm pro Sekunde überschritt*, ein *deutliches und oft sehr lautes Geräusch*. Und dieses Resultat war in beiden Serien in gleicher Weise vorhanden, obwohl die Durchströmung bei jeder Serie während eines anderen Enddrucks vorgenommen wurde. Aus diesen Resultaten ergab sich die Möglichkeit, daß es eine *kritische Geschwindigkeitsgrenze* gäbe, deren Erreichen oder Nichterreichen auftretende oder fehlende Geräuschbildung verursachte. Auch alte Resultate von NOLET sprachen nachträglich in diesem Sinne. Dieses auffallende Ergebnis drängte nach Fortführung der Versuche und einer Prüfung möglichst auch von einer anderen Seite.

Bei den bisherigen Ergebnissen war in jeder Versuchsserie die Änderung der Geschwindigkeiten nur durch Änderung der Querschnittsfläche der Mündung des engen Rohres innerhalb des Modellapparates vorgenommen worden. Es mußte geprüft werden, ob auch Änderungen der Geschwindigkeiten, die auf andere Weise zustandekommen, die gleiche Gesetzmäßigkeit erkennen lassen.

Nach den kurz mitgeteilten hydrodynamischen Lehren ist in einem Rohre mit wechselnder Größe der Lichtung das Verhältnis zweier verschiedener Geschwindigkeiten untereinander beim stationären Strömen durch das reziproke Verhältnis der Flächengrößen der jeweiligen zugehörigen Querschnitte bestimmt (Kontinuitätsgesetz, S. 317). Alle Geschwindigkeiten in verschiedenen Querschnitten sind aber beherrscht vom Niveauunterschied der Druckhöhen am Anfang und Ende des Rohres. Dieses mittlere Gefälle ist im wahrsten Sinne der alles umschließende Rahmen, innerhalb dessen erst Geschwindigkeitsänderungen durch Querschnittsänderungen erfolgen können. Daher kann durch Änderung des Gefälles zwischen Beginn und Ende einer Vorrichtung in jedem Mündungsquerschnitt ohne Rücksicht auf seine Größe auch eine Geschwindigkeitsänderung durchgeführt werden. Es kann daher ermöglicht werden, daß

ein und derselbe Querschnitt mit Geschwindigkeiten durchströmt wird, die einmal unter 100 cm pro Sekunde liegen, ein andermal aber höher sind als 100 cm pro Sekunde. An jedem einzelnen Querschnitt kann daher die Frage beantwortet werden nach dem Bestehen einer kritischen Geschwindigkeitsgrenze.

Eine *einfache Einrichtung* gestattet in bequemer Weise, Änderungen des mittleren Gefälles vorzunehmen. Einem von dem fixierten Speisereservoir (188 cm oberhalb der Tischebene) kommenden, nicht veränderlichen Anfangsdruck muß nur ein genau bestimmbarer, aber leicht veränderlicher Enddruck entgegengestellt werden. Das wird besorgt durch ein leicht bewegliches Reservoir mit ebenfalls konstantem Niveau, welches längs einer vertikalen Skala in jeder beliebigen Höhe einstellbar ist. Der Überlauf des beweglichen Endreservoir kann zur Geschwindigkeitsmessung verwendet werden. Die leichte Verschieblichkeit des Endreservoirs geschieht durch eine doppelte Befestigung, und zwar an einer Gleitstange und einer über Rädern laufenden endlosen Kette. An dieser Kette ist auf der anderen Seite ein Gegengewicht befestigt. Zwischen die zwei Schläuche, durch welche Wasser vom Anfangs- zum Endreservoir geleitet wird, kommt der Modellapparat. Die Abbildung dieser Vorrichtung ist in der betreffenden Publikation enthalten [BONDI (11)].

Die einzelnen Versuche wurden so durchgeführt, daß bei jedem einzelnen Prüfrohr mit genau gemessenem Mündungsquerschnitt innerhalb des Modellapparates eine ganze Reihe Durchströmungen mit verschiedenen Geschwindigkeiten erfolgte. Die Ausrechnung der Geschwindigkeiten geschah zu einem anderen Zeitpunkt als die Durchführung des Versuches. Während des Versuches im Laboratorium wurden nur die Höreindrücke und die sekundlichen Durchflußmengen notiert. Auf diese Weise wurde die Möglichkeit subjektiver Beeinflussungen ausgeschaltet. In dieser Hinsicht ist auch wichtig, daß zwischen den einzelnen Geschwindigkeitsstufen größere Zwischenräume waren, so daß die eine Durchströmung noch ein deutliches Geräusch aufwies, während die nächstfolgende schon jedes Geräusch vermissen ließ. Das Geräusch, welches den leisesten Höreindruck übermittelte, wurde Minimalgeräusch genannt. Dasselbe war doch noch immer so laut, daß gegenüber dem Nichtmehr hören eine sichere Möglichkeit der Unterscheidung bestand.

Zahlreich angelegte Tabellen bestätigen nun das, was ursprünglich durch den Rohrwechsel bzw. Wechsel der Querschnitte beobachtet worden war. *Bei dem gleichen Querschnitt zeigt sich jetzt Fehlen von Geräuschen bei allen Geschwindigkeiten bis in die Nähe von 100 cm pro Sekunde, hingegen Geräuschbildung bei den Geschwindigkeiten über 100 cm pro Sekunde.* Ergänzend sei hier noch beigeführt, daß die Geräusche bis auf eine Geschwindigkeit von etwa 130 cm pro Sekunde enge auf die Entstehungsstelle lokalisiert bleiben. Bei höherer Geschwindigkeit sind sie aber stromabwärts noch oft einige Zentimeter weit hörbar.

Die Studien nach Art des alten klassischen Grundexperimentes mit Einmündung eines engen Rohres in ein weites Rohr konnten daher die Kenntnisse über Geräuschbildung erweitern.

Bei ganz geraden Rohren, *beim Rohrströmungsgeräusch bedarf es viel höherer Geschwindigkeiten* zur Geräuschbildung als es hier nötig ist. *Beim glatten Rohr sind mindestens 2 m pro Sekunde* Stromgeschwindigkeit notwendig. Beim *Freistrahlggeräusch* ist es wieder *umgekehrt*. Hier können schon bei viel geringeren Geschwindigkeiten Geräusche festgestellt werden (etwa 40 cm pro Sekunde). Um

das Geräusch des Grundexperimentes von diesen beiden ganz andersartigen Geräuschen zu unterscheiden, muß ihm ein eigener Name beigelegt werden. Aus dem späteren Abschnitt ist es ersichtlich, warum dafür der Name „*Abstromgeräusch*“ gewählt wird.

In den Versuchen am Modellapparat mündet das enge Rohr in ein sehr breites, so daß in den Versuchen eine 10—30malige Vergrößerung der Querschnitte gegenüber dem des Prüfrohrs stattfindet. Es war von Interesse, ob denn wirklich für die Geräuschbildung eine so mächtige Rohrerweiterung notwendig ist. Es wurde deshalb ein Prüfrohr von 10 cm Länge (etwa 0,7 innerer Durchmesser und 0,8 äußerer Durchmesser) nur zwischen die beiden Gummischläuche gegeben, welche das Wasser aus dem Anfangsreservoir bis zu dem Endreservoir hinführen. Das Glasrohr nahm die Mitte, also die Stelle des ganzen Modellapparates ein. Auch bei diesem einfachen Glasrohr, das mit verschiedener Geschwindigkeit durchströmt wurde, ergab sich ebenfalls das Bestehen der kritischen Geschwindigkeit von ca. 100 cm pro Sekunde. Die Abhörung wurde auf dem abführenden Schlauche, der Glasrohrmündung entsprechend, vorgenommen. Dieser einfache Versuch konnte mit vielerlei Glasrohren von wechselndem Kaliber durchgeführt werden und es ergab sich *überall das gleiche*: Eine *Stromgeschwindigkeit von etwa 100 cm bildet die Grenze, nach deren Überschreitung erst Geräusche auftreten*. Wenn man relativ weite Glasrohre nimmt, so kann man das Verhältnis des Querschnittes des Glasrohres zu dem des abführenden Gummirohres weitgehend herabsetzen und trotzdem wird das Ergebnis nicht geändert.

Diese Versuche sind von Wichtigkeit. Wenn auch früher schon bei einfacher Beobachtung der Geschwindigkeiten vieles gegen die Stenosenstheorie sprach, welche in der Geschwindigkeitserhöhung durch die Enge die einzige Ursache der Geräuschbildung sieht, so wird der Stenosenstheorie durch diese neuen Versuche der Boden vollends entzogen. Hier ist von einer eigentlichen Enge gar keine Rede mehr; es mündete ein relativ weites Rohr in ein zweites, das sich von dem Kaliber des ersten nur wenig unterscheidet, trotzdem entstanden laute Geräusche. Alle in verschiedenster Art angestellte Versuche zeigen aber das Vorhandensein einer bestimmten Grenzgeschwindigkeit der Strömung für die Geräuschbildung. Es mußte jetzt erwogen werden, *wodurch und warum entstehen denn diese Geräusche und warum erst von einer bestimmten Geschwindigkeitshöhe an?* Hier konnte erst die Hilfe des Physikers Prof. E. HASCHKEK weiterführen¹.

Prof. E. HASCHKEK wies mit Nachdruck auf die *Wirbeltheorie* hin, wie sie in den Vorbemerkungen kurz dargestellt wurde. Dadurch ließ sich ein tieferer Einblick in die Dinge gewinnen. Es kommt im wesentlichen darauf an, daß sich im Rohrverlauf eine Stelle findet, welche zur Wirbelbildung Anlaß geben kann. Jede *jähe Unterbrechung* im Kontinuum der bisher gerade laufenden Rohrwand kann zu Wirbelbildungen führen. An einem Längsschnitt durch die Vereinigungsstelle des engen und weiten Rohres wird die Art der Wandunterbrechung in den bisherigen Experimenten deutlich. Hier befindet sich eine jähe Stufe, die von der Innenwand des Glasrohres zur Innenwand des äußeren Rohres führt. Diese Stufe entspricht der Wanddicke des Glasrohres. Im Modellapparat

¹ Ebenso bei Abschnitt IV/1.

wird sie durch die senkrechte Entfernung der Innenwände vom Glasrohr und vom breiten Gummischlauch dargestellt.

Die Unterbrechung im geraden Verlauf der Wand des Rohres durch diese Stufe erzeugt eine *Unstetigkeit*. Diese ist die *Entstehungsursache der Wirbel*. Im engen Rohr hat sich um den strömenden Rohrinhalt längs der Rohrwand wie ein Mantel die Grenzschicht gebildet. Diese wird an der Stelle der Rohrunterbrechung gewellt und aufgerollt und bringt dadurch die Wirbel hervor. Diese Wirbel bleiben zunächst in dem *Totraum* hängen, der sich zwischen dem eindringenden Strahl und der weiteren Wand befindet und beseitigen so die Unstetigkeit. Damit ist die Ursache zu neuer Wirbelbildung zunächst entfernt worden. Bei genügender Schnelligkeit der Strömung werden die Wirbel aber fortgerissen und immer wieder gebildet. Die *Unstetigkeiten in der Rohrwand sind also „Wirbelerzeuger“*. Dieser Name wird nicht nur für die hier beschriebene Form, sondern auch noch für andere Formen der Unstetigkeiten gebraucht werden, welche Wirbelbildung hervorrufen.

Die Geräusche kommen so zustande, daß an einem Wirbelerzeuger zunächst Wirbel gebildet werden. Sie werden dann von der Strömung fortgerissen, sobald sie eine bestimmte Geschwindigkeitsgrenze überschreitet. Jede Bildung von Wirbel entzieht der Strömung Energie und verringert daher die Geschwindigkeit. Jedes Abreißen der Wirbel gibt der Flüssigkeit wieder die alte Geschwindigkeit zurück, bis sich ein neuer Wirbel bildet. So entstehen dauernd *Oszillationen der Geschwindigkeit und damit auch des Druckes*. Dadurch ist die Ursache der Wanderschütterung und der Geräuschbildung in einfacher Weise erklärt. Die physikalischen Grundversuche, die den Ausgangspunkt für diese Auffassung abgeben, wurden in den Vorbemerkungen aus der Hydrodynamik und Akustik mitgeteilt.

Diese bessere Einsicht in die Ursache der Geräuschbildung ließ nun eine *weitere Frage* entstehen. Es hatte sich gezeigt, daß eine Unstetigkeitsstufe als Wirbelerzeuger fungiert und bei einer Geschwindigkeit von über 100 cm pro Sekunde auch Geräuschbildner wird. *Welche Höhe muß nun eine derartige Unstetigkeitsstufe besitzen, damit sie in einer Strömung Geräusche erweckt?* Vom ganz glatten Rohr ist es festgestellt, daß bei Geschwindigkeit von 100 cm pro Sekunde noch lange keine Geräuschbildung auftritt. Die Unstetigkeitsstufe in vielen Versuchen war dadurch hervorgerufen worden, daß ein Rohr aus Glas oder Metall von einem Schlauch umfaßt wurde. Der Schnitt durch die Wand, also die Wanddicke dieses Rohres repräsentierte die Höhe der Stufe. Deshalb wurde nun mit einer Reihe *sehr dünnwandiger* Rohre versucht, ob auch hier eine Geräuschbildung auf dem umfassenden Schlauch wahrnehmbar wird. Es zeigte sich nun, daß ein Rohr mit der Wanddicke von 0,06 cm bei der entsprechenden kritischen Geschwindigkeit noch Geräusche auslöst. Hingegen war bei einer Stufe von 0,04 cm pro Sekunde bei dieser Geschwindigkeit kein Geräusch mehr wahrnehmbar. Erst bei sehr hohen Geschwindigkeiten, die 180 cm pro Sekunde überstiegen, trat eine Geräuschbildung auf. Die Versuche, die in mehrfacher Variation durchgeführt wurden, ergaben also, daß es zur *Geräuschbildung einer Stufe von bestimmter Höhe bedarf*. Unterhalb dieser minimalen Stufenhöhe tritt ein Verhalten ein, welches dann dem in ganz glatten Rohren gleicht.

Die hier mitgeteilten Versuche zeigen, daß *quantitative Verhältnisse bei der Geräuschbildung nicht nur für die Stromgeschwindigkeit* in Betracht kommen,

sondern auch für die *Unstetigkeitsstufen*. In der alten Literatur wird immer wieder betont, daß die Geschwindigkeit allein es ist, welche die Geräuschbildung verursacht. Das ist aber *nur* der Fall bei *Geschwindigkeiten unter 100 cm und solchen über 200 cm*. Liegt die Geschwindigkeit zu tief, dann entstehen gar keine Geräusche. Liegt sie oberhalb der zweiten Grenzzahl, dann entstehen regelmäßig Geräusche. Alle Geschwindigkeiten, die aber im Intervall zwischen 100 und 200 cm pro Sekunde liegen, erzeugen keine Geräusche, so lange die Rohrwand glatt und ungestört ist. *Wird aber die Rohrwand durch eine Unstetigkeitsstufe unterbrochen, dann bilden die Geschwindigkeiten aus diesem Intervall ebenfalls Geräusche*. Die *Größe der Unstetigkeitsstufe* darf aber *nicht unter 1/2 mm* herabsinken. Die genannte Zahl für die Minimalhöhe der Unstetigkeitsstufe wurde nur für weite Außenrohre aus Gummi festgestellt, die einen Innendurchmesser zwischen 0,5 und 1,2 cm hatten. Die Grenzgeschwindigkeit unterliegt Schwankungen zwischen 80—105 cm. Alle diese Zahlen beziehen sich nur auf das Verhalten von Strömungen in flüssigkeitserfüllten Röhren. Auch stimmt dabei die Richtung der Rohrachse und die Richtung der Strömung immer überein. Von Bedeutung ist ferner, daß das verwendete Wasser möglichst wirbelfrei ist. Diese Bedingung ist hier nicht ideal erfüllt, da das Wasser aus der Wasserleitung stammt und der Aufenthalt in den nicht allzu großen Reservoiren nicht lange währt. Während später erfolgreicher Untersuchungen waren deshalb über dem Boden des Reservoirs mit der Öffnung für den Abfluß mehrere engmaschige Drahtnetze gelegt worden. Daß in den Wasserzuleitungen nicht immer alle Anlässe für Wirbelbildungen zu vermeiden sind, ist auch zu erwähnen.

Trotz der relativ guten Übereinstimmung der Resultate bei vielfach wiederholten und abgeänderten Bedingungen mußten doch manche *Einwände* in Betracht gezogen werden. Man kann in wissenschaftlich technischen Arbeiten, die sich mit Lärmbildung in Wasserleitungen befassen, oft lesen, daß es bei gewissen Armaturen der Leitungsröhren, so bei den Ausflußhähnen und bei anderen Sperrventilen leicht zur Lärmbildung kommt, weil hier infolge großer Geschwindigkeitssteigerung *Unterdruck* auftritt (REIHER, ferner MENGERINGHAUSEN). Bei diesem Unterdruck finden *Gasentwicklungen* aus der Flüssigkeit statt, da dieselbe häufig reichlich Gase, speziell atmosphärischer Art gelöst enthält. Nun sind die Drucke, unter welchen die Technik arbeitet, von ganz anderer Art als diejenigen, die hier und überhaupt in der Zirkulation in Betracht kommen. Es handelt sich in Wasserleitungen um Drucke von mehreren Atmosphären über dem atmosphärischen Druck. Um aber allen Einwänden zu begegnen, wurde eine Reihe von Versuchen nicht mit Wasserleitungswasser vorgenommen, sondern mit *gekochtem Wasser*. Hierbei ist eine Gasentwicklung ausgeschlossen. Trotzdem waren die Gesetzmäßigkeiten bezüglich Stromgeschwindigkeit und Geräuschentstehung dieselben wie die in allen anderen Versuchen. Außerdem verändert aber die Anwesenheit von Luftblasen, wenn sie einmal zufällig mit der Flüssigkeit mitgerissen werden, den Charakter eines Geräusches so wesentlich, daß es das abhorchende Ohr augenblicklich merkt.

Ein weiterer Einwand hat mehr Berechtigung. Die Herzgeräusche entstehen ja durch die Strömungen des Blutes. Dasselbe besitzt eine *hohe Viskosität*. Es mußte daher geprüft werden, ob nicht Flüssigkeiten mit hoher Viskosität sich bei der Geräuschbildung anders verhalten. In einigen Versuchen wurde deshalb eine Flüssigkeit an Stelle des Wassers verwendet, welche bei Zimmertemperatur die

Viskosität des Blutes bei 37°C besitzt. Prof. E. ABEL, Vorstand des Physikalisch-Chemischen Institutes der Technischen Hochschule in Wien, hat Glycerinwassermischungen auf ihre Viskosität bei Zimmertemperatur untersucht. Es ergab sich dabei, daß eine Mischung gleicher Teile Wasser und Glycerin bei Zimmertemperatur die gleiche Viskosität wie das Blut bei 37°, also 4,5, besitzt (bezogen auf Wasserviskosität = 1). Mit dieser Glycerinwassermischung wurden entsprechende Versuche durchgeführt.

In einem eigens konstruierten Glasrohrschlauchsystem, das die kritische Geschwindigkeit der Geräuscentstehung zwischen 82 und 86 cm pro Sekunde bei gewöhnlichem Wasser zeigte, wurde bei dieser Mischung das Minimalgeräusch bei etwa 106 cm wahrgenommen. Eine allzu große Änderung der bisherigen Beobachtungen tritt also durch die erhöhte Viskosität nicht ein. Doch müßten bei Verwertung der mitgeteilten Resultate zu quantitativen Bestimmungen in der Zirkulation diese Verhältnisse noch genauere Durcharbeitung erfahren.

Das wichtigste Resultat aller Versuche besteht darin, daß nunmehr die Frage beantwortet werden kann, warum die einen Stenosen bei der Durchströmung Geräusche geben, andere Stenosen, wie die physiologische Stenose der Aorta, bei der Durchströmung von Geräuschen freibleiben. Die Stenosen sind nur Unstetigkeitsstellen und Wirbelerzeuger. Eine Geräuschbildung durch sie kommt nur dann zustande, wenn sie mit einer Geschwindigkeit von über 100 cm pro Sekunde durchströmt werden. Die Höhe der Geschwindigkeit wird bewirkt durch die Druckdifferenz zwischen dem prästenotischen und poststenotischen Raum. Nur bei einer genügenden Größe der Druckdifferenz wird die Stenose schnell genug durchströmt, wobei sie nicht nur durch Bildung, sondern auch durch Ablösung der Wirbel einen periodischen Vorgang einleitet und weiterführt und dadurch das Geräusch bewirkt.

Das Abstromgeräusch ist eine Geräuschart, die in den geprüften flüssigkeits-erfüllten Rohren mit axialer Stromrichtung bei gleichzeitiger Anwesenheit folgender zwei Bedingungen entsteht. Die Stromgeschwindigkeit muß 100 cm pro Sekunde überschreiten und es muß im Abstrom eine Wandunstetigkeit mit einer Tauchtiefe von mindestens $\frac{1}{2}$ mm vorhanden sein. Das Geräusch ist gewöhnlich ziemlich gut auf seinen Entstehungsort lokalisiert. Bei größerer Geschwindigkeit der Strömung findet in der Richtung der Strömung eine Fortpflanzung des Schalles statt [BONDI (11, 13)].

6. Das Rohranstromgeräusch.

Im vorigen Kapitel wurde über Beobachtungen gesprochen, die nur an der Stelle, an der ein engeres Rohr in ein weiteres Rohr mündet, vorgenommen wurden. Des leichteren Verständnisses halber wurde von einer zweiten Stelle, welche ebenfalls Geräusche geben kann, bisher nichts erwähnt. Die Stelle der Vereinigung des Flüssigkeit zuführenden Schlauches mit dem engeren Rohr, dem Prüfrohr, wurde aber in allen Versuchen ebenfalls abgehört und die Ergebnisse festgehalten. Diese Stelle wird im Schrifttum als der Übergang eines weiteren Rohres in ein engeres beschrieben. Nach den vorausgegangenen Betrachtungen ist auch hier eine Unstetigkeitsstelle im Rohrverlauf vorhanden, ein Wirbelerzeuger. Diese Unstetigkeitsstelle unterscheidet sich von der früher behandelten Unstetigkeit nur durch ihre Lage zur Strömungsrichtung. Während bei der Mündung des engen Rohres in ein weiteres die Flüssigkeit von der

Unstetigkeitsstelle hinweg- und fortströmt und gebildete Wirbel leicht mitnimmt, ist es bei der hier zu besprechenden Unstetigkeitsstelle anders. Die Flüssigkeit fließt zu dieser Unstetigkeitsstelle hin. Deshalb sei die früher besprochene Stelle als *Abstrom*, die letztere Stelle als *Anstrom* bezeichnet.

Das Verhalten bei der Geräuschbildung ist an der *Stelle des Anstroms* nicht so wie an der Stelle des *Abstroms*. Vor allem ist das Verhalten der Geräuschbildung zu der Geschwindigkeit im Mündungsquerschnitt des engeren Glasrohres des Prüfrohrs bei gleichen Versuchsanordnungen oft verschieden und oft überraschend. Zwar nicht regelmäßig, aber relativ häufig, fanden sich in längeren Versuchsreihen bei mittleren Geschwindigkeiten (etwa 100—150 cm pro Sekunde) und hohen Stufen sehr leise Geräusche, immer viel leiser als an der Stelle des *Abstroms*. Eine hohe Stufe beeinflusst somit die Geräuschbildung hemmend. Umgekehrt geben im *Anstrom* sehr niedere Stufen manchmal sogar lautere Geräusche als im *Abstrom*.

Die strömungsphysikalischen Vorgänge sind bei dem *Anstrom* auch nicht so, wie an der Stelle des *Abstroms*. Vor der Stufe, welche die senkrecht durchschnittenen Wand der engeren Röhre im weiteren Gummirohr bildet, müssen ähnliche Verhältnisse vorhanden sein, wie vor einem Wehr, das senkrecht in eine Strömung taucht. Die durchziehende Flüssigkeit wird gestaut. Dann bildet sie mit ihren Stromfäden eine Art Trichter, dessen enge Öffnung der Beginn der Glasröhre ist. Zwischen den Wänden dieses Trichters und der Wand des weiteren Rohres befindet sich ein Totraum. Hier zirkulieren Flüssigkeitswalzen. Es sind Wirbel, die durch die Schnittfläche, welche durch die Wand des Glasrohres zieht, festgehalten werden. Die in den Wirbeln kreisende Flüssigkeit stellt eine stationäre Strömung dar und gibt keinerlei Anlaß für Oszillationen.

Bei niedriger Stufe und schnellfließender Strömung können diese Wirbel dennoch fortgerissen werden und darum dürften bei niederen Stufen leichter Geräuschbildungen vorkommen.

Im *Anstrom* ist aber noch eine zweite Möglichkeit für eine Geräuschbildung vorhanden. Strömt aus einem größeren Gefäß Flüssigkeit durch eine Öffnung aus, so behält die Peripherie des ausfließenden Wasserstrahles nicht die Kontur der Austrittsöffnung bei. Bald nach der Öffnung findet eine Strahlkontraktion statt. Die Öffnung des engeren Rohres bildet für das vorausgehende weitere Rohr eine derartige Ausflußstelle. Auch nach dieser Stelle erfüllt der Strahl nicht mehr den ganzen Querschnitt des engeren Rohres, er zieht sich zusammen und dehnt sich dann bald wieder aus. Durch diese Strahlkontraktion wird am Beginn des engeren Rohres ein kleiner Totraum geschaffen, in dem ebenfalls Wirbel zirkulieren. Dieselben werden bei stärkerer Strömung leicht weggerissen. Ihre Bildung und ihre Ablösung kann sich schnell wiederholen und Anlaß für Oszillationen geben.

An dem *Anstrom* bestehen daher kompliziertere Verhältnisse als beim *Abstrom*. Die verschiedensten Vorrichtungen und Versuche zeigen dadurch auch wechselnde Ergebnisse ohne sichere Regelmäßigkeit. Im allgemeinen kann aber nach den Erfahrungen, im Einklang mit dem Schrifttum, gesagt werden, daß die Geräuschbildung im *Anstrom* gewöhnlich viel leiser ist als beim *Abstrom*. Für Anstellung entsprechender Versuche ist nur die Kenntnis wichtig, daß Geräuschbildung im *Anstrom* durch sehr breite Stufen unterdrückt werden kann, ebenso auch dadurch, daß der Beginn eines engeren Rohres in die Flüssigkeit eines

vorgehenden breiten Rohres tief eintaucht und eine Strecke weit von der Flüssigkeit umgeben ist (s. Rohrströmungsgeräusch S. 328).

Die Hemmung der Schallbildung gelingt außerdem in einer Weise, die in der Technik ständig Anwendung findet. Es wird die natürliche Trichterbildung der Stromfäden nachgeahmt. Druckverluste schwinden dabei vollkommen. Derartige Vorrichtungen kennt man ja von den Enddüsen der Schläuche bei Feuerspritzen her und auch von Gartenspritzen. Es wird dadurch die Reichweite des Strahls wesentlich erhöht.

Eigene Versuche zeigen, daß man in dieser Weise Geräuschbildung im Anstrom leicht unterdrücken kann. Nimmt man statt Glasröhren Röhren aus Hartgummi mit sehr dicken Wandungen, so kann man auf einer Drehbank die Enden der Röhren in verschiedener Weise zurichten. Die Enden werden entweder am Beginn an der Innenwand trichterförmig — innen eng, außen weit — ausgebohrt und ausgehöhlt oder es wird einiges von der dicken Außenwand weg-



Abb. 9. Dünnwandiges Weichgummirohr. In der Mitte Hartgummirohr mit entsprechend abgefleiten Enden. Stromrichtung analog der Aorteninsuffizienz.

genommen, so daß das Ende kegelförmig gestaltet wird, mit der ungeänderten Mündung an der Kegelspitze. Sowohl bei Trichterform, als auch bei Kegelform hörte die Geräuschbildung im Anstrom meist völlig auf. Im Gegensatz dazu gibt im Abstrom Kegelform keinerlei Geräuschabschwächung, hingegen wird bei Trichterform auch im Abstrom das Geräusch leiser. Bei Kegelform ist der umfassende Schlauch immer an der noch unveränderten Außenwand befestigt, so daß der Kegel in das Schlauchlumen hineinragt. Diese Verhältnisse sind deshalb wichtig, weil sie Winke geben zum Verständnis der Qualität des diastolischen Geräusches der Aorteninsuffizienz, worüber in einem späteren Kapitel gesprochen werden soll.

Im Schrifttum findet man die Meinung, daß das gewöhnlich leisere Anstromgeräusch nur auf Fortleitung des Schalles von der Schallquelle des Abstromes beruhe. Durch Untersuchung mit dickwandigen Röhren aus Hartgummi oder mit Vakuumschläuchen konnte diese Meinung widerlegt werden. Die Rohre hatten ein relativ enges Lumen von 0,3 cm. Das Material der Rohre ist ein Schallisolator, vermag also nicht den Abstromschall zu leiten. Auch das enge Lumen der Rohre wirkt hemmend auf die Schalleitung, wie Erfahrungen mit sehr engen Stethoskopprohren beweisen (MARTINI).

Das *Anstromgeräusch* ist im allgemeinen ein *leises Geräusch*, für das bisher noch *keine Beziehungen zur Geschwindigkeit* nachgewiesen werden kann. Es tritt gewöhnlich erst bei höheren Geschwindigkeiten auf als das *Abstromgeräusch*. Durch geeignete Vorrichtungen läßt es sich unterdrücken. Es bleibt auf den Ort seiner Entstehung ziemlich eng lokalisiert (BONDI 11).

7. Das Rohrfadengeräusch.

Den Ausgangspunkt für die folgenden Untersuchungen gab die bekannte Theorie über die *Entstehung der musikalischen Geräusche*. Quergespannte Sehnenfäden im Herzen sollen durch die Strömung des Blutes oder auch durch die Folge von Kontraktion und Erschlaffung des Herzens in der gleichen Weise zum Tönen kommen, wie die Saite der Harfe durch das Zupfen. Eine experimentelle Begründung für diese Ansicht ist kaum vorhanden mit Ausnahme

einer Angabe von JAGIC, daß eine unter Wasser liegende Saite beim Zupfen einen Ton ergäbe.

Gegen diese Theorie spricht das gleichmäßige Forttönen der musikalischen Geräusche während der ganzen Systole. Die gezupfte Saite klingt bald ab. Diese Dämpfung muß in einem schweren flüssigen Medium noch schneller vor sich gehen. Auch ist nicht recht einzusehen, warum gerade die Querspannung und nicht auch die normale Längsspannung der Sehnenfäden das Tönen verursachen soll. Weiter schien es wenig plausibel, daß die kurzen Sehnenfäden die lauten musikalischen Geräusche ergeben. Saiten so geringer Länge können nur sehr hohe, kaum mehr in das Hörbereich fallende Töne erzeugen. Auch sind die Sehnenfäden am Papillarmuskel und an den Herzklappen befestigt, also keineswegs an starren Medien, wie die Saite im Monochord. Ihre Spannung muß daher stets wechseln.

Im Zusammenhang mit den neuerworbenen Kenntnissen wurde darum der Gedanke erwogen, ob hier nicht ganz andere Ursachen für die Schallbildung in Betracht kämen. Sind doch gerade die in Strömungen getauchten, zylindrischen Hindernisse die grundlegenden Beispiele für Bildung und Ablösung der Wirbel. Dadurch hatte die Entstehung der Hiebtöne und damit das andauernde Tönen von Telegrafendrähten und der lang sich hinziehende Ton der Aeolsharfe eine einfache Aufklärung erhalten.

Das Ziel der Experimente lag zuerst in der Beantwortung der Frage, ob *dünne, zylindrische Hindernisse* in eine Strömung getaucht wirklich musikalische Geräusche bilden. Eine notwendige Voraussetzung für die Ausführung derartiger Versuche ist die Erfahrung, daß Röhren nur dann geräuschlos durchströmt werden, wenn die Geschwindigkeit der Strömung sich unterhalb 200 cm pro Sekunde befindet und wenn Unstetigkeiten der Wand vermieden werden (es sei denn Stufen der Wand unter $\frac{1}{2}$ mm). Prüfung auf Geräuschbildung kann nur in geräuschlos durchströmten Röhren stattfinden.

Ein einfacher Gummischlauch, der Prüfschlauch, wurde zwischen die Schlauchleitungen der beiden Reservoirs eingeschaltet. Es durfte die Wanddicke der notwendigen kleinen Messingröhren, der Zwischenstücke, nur 0,04 cm betragen. Die Einpassung des Schlauches auf die kurzen Messingröhren war fest, aber doch noch gleitend. Daher entsprach der Innendurchmesser des Prüfschlauches dem Außendurchmesser der kleinen Verbindungsrohre. Dieser diente also zur Berechnung des Querschnittes und weiter der Geschwindigkeiten unter Außerachtlassung des Fehlers durch die Dehnbarkeit des Gummi. Das ganze System wurde dann so durchströmt, daß die Geschwindigkeit im Prüfrohr nicht mehr als etwa 130 cm pro Sekunde betrug. Ein aufgesetztes Stethoskop kann unter diesen Bedingungen trotz der Strömung nirgends Schall übermitteln. Dann wurde durch den Prüfschlauch ein zylindrisches Hindernis, eine dünne Stecknadel, quer hindurchgestochen. Das aufgesetzte Stethoskop zeigte *kein musikalisches*, überraschenderweise aber ein *sehr lautes und rauhes Geräusch* von strenger Lokalisation auf die Umgebung der Nadel. Bei Verwendung ähnlicher Hindernisse — dünner Drähte aus Stahl oder Messing — wurde das gleiche Resultat erhalten.

Physikalische Erwägungen sprechen eindeutig dafür, daß es auch an diesen zylindrischen Hindernissen nur durch Wirbelbildung und Wirbelablösung zur Geräuschbildung kommt. Die auftretenden rauhen Geräusche gleichen denen,

welche gewöhnlich am Herzen gehört werden und welche bisher bei allen experimentell erzeugten Geräuschen zur Beobachtung kamen.

Es wurden dann Durchströmungen mit wechselnden Geschwindigkeiten aber immer bei dem gleichen Hindernis durchgeführt. Dazu wurden der Reihe nach alle Arten dieser zylindrischen Hindernisse herangezogen. Es ergab sich wieder das Resultat, daß *alle Geschwindigkeiten unter 100 cm pro Sekunde keine Geräusche* auslösten, hingegen *alle Geschwindigkeiten über 100 cm pro Sekunde anfangs leise, bei wachsender Geschwindigkeit laute Geräusche* hervorriefen. Die gleiche kritische Geschwindigkeitsgrenze der Geräuschbildung, die bei den Abstromgeräuschen so vielfach nachgewiesen worden war, wurde daher auch für die zylindrischen Hindernisse festgestellt.

Die Fortsetzung der Versuche verlangte, daß *Hindernisse* zur Verwendung kamen, die *den Sehnenfäden des Herzens ähnlicher* sind. Daher wurden

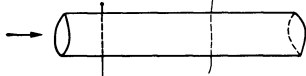


Abb. 10. Skizze von Gummischlauch mit Stecknadel und Seidenfaden.

statt der starren Nadel und Drähte *Zwirns- und Seidenfäden* quer durch den Schlauch gezogen, die durch die Schlauchwände befestigt und gespannt wurden. Immer wurde das gleiche Resultat erhalten, nämlich ein *rauhes Geräusch von strenger Lokalisation*, sobald die *Geschwindigkeit 100 cm pro Sekunde überschritten* hatte.

Diese Versuche sind auch von Bedeutung, weil sie das Unhaltbare der Stenostheorie besonders eindringlich beweisen. Bei einem dünnen Draht mit einem Durchmesser von 0,03 cm kann bei einem Durchmesser des Schlauches von 0,6 cm dieses quere Hindernis keine irgendwie nennenswerte Einengung des Querschnittes und damit Erhöhung der Geschwindigkeit bewirken. Die (berechnete) Erhöhung der Geschwindigkeit an der Stelle des queren Hindernisses beträgt etwa 1% der Geschwindigkeit im übrigen Schlauch. Die Versuche beweisen von neuem, daß eine Enge in erster Linie durch die Eigenschaft als Wirbelerzeuger für die Geräuschbildung Bedeutung erhält. Ihre Fähigkeit, die Geschwindigkeit zu erhöhen, spielt nur eine ganz sekundäre Rolle. Eine Enge kann damit allein kein Geräusch bilden, sondern nur in speziellen Fällen einmal die Geräuschbildung begünstigen.

Im Schrifttum findet man die Angabe, daß abgerissene Sehnenfäden besonders laute Geräusche hervorrufen. Läßt man innerhalb eines durchströmten Schlauches einen Zwirnsfaden flottieren, so tritt keine Geräuschbildung auf. Wird ein Zwirnsfaden so durch beide Schlauchwände gezogen, daß er nicht gespannt ist, sondern innerhalb des Schlauches girlandenförmig zwischen den Befestigungsstellen an den Wänden hängt, so ist das Geräusch nur dort zu hören, wo durch die Strömung die Kuppe der Schlinge hingezogen und gespannt wird. Diese Versuche beweisen, daß *zur Geräuschbildung das Hindernis senkrecht angeströmt* werden muß und auch, daß *es einer gewissen Starre bedarf*. Für die Notwendigkeit der möglichst senkrechten Anströmung sprechen auch Versuche mit Nadeln, die in schiefer Richtung durch den Schlauch gestochen wurden. Erst wenn der Winkel zwischen Rohrachse und Längsachse der Nadel mehr als 30° betrug, kam es zu wahrnehmbaren Geräuschbildungen.

Der von der Strömung erfaßte Teil des querstehenden Hindernisses innerhalb des Schlauches muß zur Geräuschbildung außer der möglichst senkrechten Lage zur Stromachse auch eine *gewisse Länge* besitzen. Es war bei den dünnen Drähten notwendig, daß bei dem Schlauch von 0,61 cm Innendurchmesser

wenigstens 0,3 cm Draht senkrecht in das Lumen eintauchte. Bei 0,2 cm gab es kein Geräusch mehr.

Über die Entstehung musikalischer Geräusche durch Sehnenfäden wird an anderer Stelle gesprochen.

Im allgemeinen ist die Dicke des zylindrischen Hindernisses, wenn es 0,02 cm überragt, auf die Art der Geräuschbildung ohne wesentlichen Einfluß, es entstehen immer dieselben rauhen Geräusche.

An den querstehenden Hindernissen ist Anstrom und Abstrom eng aneinandergesetzt. Nur durch die geringe Dicke des Hindernisses wird die Stelle des Anstroms von der des Abstroms getrennt. Beobachtung differenter Geräuschbildung an diesen beiden Stellen ist daher nicht möglich.

Fadengeräusche sind Geräusche, welche durch dünne, dabei genügend harte oder gespannte Hindernisse der Strömung im Lumen eines flüssigkeitserfüllten Rohres bei Strömung in Richtung der Rohrachse entstehen. Die Strömung muß möglichst senkrecht auf die Längsachse des Hindernisses hinziehen. Die Fadengeräusche besitzen dieselbe kritische Geschwindigkeitsgrenze von etwa 100 cm pro Sekunde wie die Abstromgeräusche bei Unstetigkeitsstufen der Wand. Als Entstehungsweise kann auch nur Wirbelbildung und Wirbelablösung in Betracht kommen. Die Geräusche sind auf den Entstehungsort lokalisiert [BONDI (13)].

8. Das Rohrspaltgeräusch.

Bei *Herzkrankungen* sind *Schrumpfungsprozesse* die Ursache, daß beim Klappenschluß die Ränder der Klappe nicht mehr den notwendigen Kontakt finden. Dadurch entstehen die häufigen *spaltförmigen Dehiscenzen*. Spaltartige Formen waren in den bisherigen Untersuchungen nicht inbegriffen und es war nötig, auch diese Formungen in den Kreis der Untersuchung zu ziehen.

Es handelt sich bei Spalten ebenfalls um Wandunterbrechungen. Jede einzelne Spaltbacke bildet zunächst eine größere Unstetigkeitsstufe der Wand. Der Unterschied gegen die behandelten Unstetigkeitsstufen besteht nur darin, daß bisher die Stufen die ganze Umfassung der Innenwand des Rohres gleichmäßig begleiteten. Die Unstetigkeitsstufe hatte dadurch in jedem Rohrdurchmesser die gleiche Größe. Die Höhe der Spaltbacke wechselt aber mit verschiedenem Rohrdurchmesser.

Von wichtiger Bedeutung ist die Anwesenheit der zweiten Spaltbacke. Durch die Nähe der beiden Spaltländer wird die Wirbelbildung an der einen Spaltbacke durch die Wirbelbildung an der zweiten Backe beeinflusst. Es hat sich in den Versuchen an zylindrischen Hindernissen von RUBACH und KARMAN gezeigt, daß durch gegenseitige Beeinflussung bei der Wirbelbildung und Wirbelablösung an zylindrischen Hindernissen sogar stabile Verhältnisse in den Wirbelstraßen geschaffen werden, worauf ja im hydrodynamischen Abschnitt näher eingegangen wurde. Die gegenseitige Beeinflussung durch die Nähe der beiden Spaltländer ist auch aus den Versuchen von KRÜGER über Spalttöne ersichtlich.

Bei Spaltbildungen liegt gewöhnlich An- und Abstrom ebenso wie bei zylindrischen Hindernissen einander ganz nahe. Die Spalttiefe ist gewöhnlich nur eine sehr geringe, sie ist nach physikalischen Versuchen von untergeordneter Bedeutung (KOHLELAUSCH).

Als *Modell* wurde zunächst eine Messingröhre verwendet, in deren Lumen auf einer Seite eine Spaltbacke unbeweglich befestigt war. Gegen ihren Rand

konnte durch eine Mikrometerschraube eine zweite verschiebbare Spaltbacke bewegt werden. An der Mikrometerschraube konnte die Spaltbreite abgelesen werden. Die Spaltlänge betrug 1,4 cm. Eine detaillierte Beschreibung dieses Modells findet sich in der entsprechenden Publikation und ebenso eine kurze Zeichnungsskizze [BONDI (13)].

Das Rohr mit der veränderlichen Spalte im Lumen wurde zwischen die beiden Schläuche gebracht, welche die Zufuhr und Abfuhr der Flüssigkeit besorgen. Im ersten Versuch blieb das bewegliche End-Reservoir in bestimmter Höhe dauernd eingestellt. Im ganzen Versuch bestand daher das gleiche mittlere Gefälle. Es wurde nun durchströmt und abgehört, während durch Betätigung der Mikrometerschraube die Spalte immer enger gemacht wurde. Anfangs, bei breiter Spalte, war ein Geräusch nicht wahrnehmbar, aber *von einer bestimmten Spaltbreite an* trat *Geräuschbildung* auf. Die Geschwindigkeitsregulierung bei diesem ersten Versuch geschah also ausschließlich durch die Veränderung der Spaltbreite. Die Berechnung der *Geschwindigkeiten* zeitigte das Ergebnis, welches in den bisherigen Versuchen gefunden worden war. Das Geräusch begann, hörbar zu werden, sobald bei einer bestimmten Spaltbreite der Flüssigkeitsstrom gezwungen war, die Spalte mit *100 cm pro Sekunde* zu durchströmen.

In den späteren Versuchen wurde jedesmal eine bestimmte Spaltbreite fix eingestellt und diese Spaltbreite durch Verschiebungen des beweglichen Reservoirs mit wechselnden Geschwindigkeiten durchströmt. Alle Spaltbreiten zwischen 0,05 und 0,2 cm ergaben keine Geräusche bei Geschwindigkeiten unter 100 cm, hingegen Auftreten von Geräuschen, sobald die Stromgeschwindigkeit 100 cm pro Sekunde überschritten hatte.

Wurden *engere Spaltbreiten* verwendet *als 0,05 cm*, dann war das Geräusch immer sehr leise. Es trat jetzt *ein Geräusch erst bei viel höheren Geschwindigkeiten* auf. Bei Spaltbreite 0,04 cm erst bei 130 cm, bei Spaltbreite 0,02 cm erst in der Gegend von 200 cm pro Sekunde, bei einer Spaltbreite von 0,01 cm waren die Geräusche so leise, daß ein sicheres Resultat überhaupt nicht mehr gewonnen werden konnte. Leise Geräusche, die mitunter wahrnehmbar waren, lagen hoch über 200 cm pro Sekunde. Musikalische Geräusche kamen bei sehr engen Spalten nicht zur Wahrnehmung, immerhin enthielt das Tongemisch der Geräusche viele, höhere Frequenzen.

Bei *Spaltbreiten*, die *größer* waren *als 0,2 cm pro Sekunde*, sank die *Geschwindigkeitsgrenze*, bei der Geräusche auftraten, *auf etwa 80—85 cm pro Sekunde herab*.

Die bisherigen Untersuchungen waren mit einem Spaltmodell durchgeführt worden, bei welchem die Spaltbacken aus 0,4 cm dicken Messingplatten bestanden hatten, die nach dem Anstrom zu abgeschrägt waren. Dieses Modell konnte natürlich ganz allgemein die Resultate über die Beziehung zwischen der Spaltgröße und der Stromgeschwindigkeit zur Geräuschbildung ergeben. Immerhin sind die Verhältnisse an den Herzklappen wesentlich andere. Trotz Verhärtungen der kranken Klappen durch Einlagerungen von Bindegewebe und manchmal auch von Kalk sind sie doch mit massiven Metallplatten nicht vergleichbar. Es wurde daher ein *neues Spaltmodell* gebaut, bei dem es möglich war, auch *dünne, schwingungsfähigere Materialien als Spaltbacken* zu verwenden. In diesem Modell betrug die *Spaltlänge 1,5 cm*. Der Bau einer solchen Vorrichtung ist aber recht kompliziert, da neben der leichten Verschieblichkeit der Spaltbacken während der Durchströmung auch noch auf viele andere Momente

Rücksicht genommen werden muß. Es darf nur die Spalte sein, welche Wirbel- und Geräuschbildung veranlaßt. Die Räume vor und nach der Spalte und ihre Einfügungen an die zu- und abführenden Schläuche müssen so beschaffen sein, daß nirgends Anlaß zu Wirbelbildung vorhanden ist. Auch muß das Modell so gebaut sein, daß durch Fugen nirgends Flüssigkeit ausströmen kann. Es kommt sonst auch zu Einsaugung von Luft und dadurch zum Auftreten unerwünschter Luftblasen durch die Undichtigkeiten. Auch sollte es möglich sein, daß in verschiedenen Versuchen Spaltbacken von wechselnder Dicke in dem Apparat befestigt werden konnten. Die endgültige Ausführung dieses Apparates durch das Physikalische Institut ist ebenfalls in der betreffenden Publikation im Detail beschrieben und durch eine Zeichnungsskizze erklärt [BONDI (14)].

Bei den *wichtigsten Versuchen* wurden als *Spaltbacken Messingplatten von 0,01 cm Dicke* verwendet. Es wurden *genau die gleichen Resultate* erhalten wie mit den *dicken, kaum schwingungsfähigen Spaltbacken*. Bei mittleren Spaltbreiten war die Grenzgeschwindigkeit für die Geräuschbildung bei 100 cm pro Sekunde. Sehr enge Spaltbreiten zeigten Leiserwerden der Geräusche, und es bedurfte viel höherer Geschwindigkeit, um sie zu erzeugen. Wenn auch bei den dünnen Messingplatten größere Schwingungsfähigkeit bestand und dadurch das Modell den Verhältnissen an den Herzklappen etwas ähnlicher war, so besitzen doch die kranken und verhärteten Klappen im Herzen eine viel größere Schwingungsweite. Vorläufig war es nicht möglich, in einem Modell dem Urbild des Herzens noch näherzukommen.

Angefügt seien hier noch Versuche, welche den *Einfluß verschiedener Formen von Lücken* bei Durchströmung auf die Geräuschbildung einer Betrachtung unterzogen. Bei Lücken gleicher Querschnittsfläche zeigte sich kein Unterschied, ob dieselbe spaltförmig oder rund ausgebildet war. In beiden Fällen lag die Geschwindigkeitsgrenze für das Auftreten von Geräuschen in der bekannten Höhe. Bei sehr engen Lücken war in beiden Fällen diese Geschwindigkeitsgrenze erhöht, bedeutender noch bei der spaltförmigen Lücke. Es waren das aber Lücken, die recht eng waren, so daß die Schallbildung ausnehmend leise blieb.

Die *Geräusche durch Spaltbildungen in Mitte flüssigkeitserfüllter Röhren* sind durch die Bedingungen ihres Entstehens *nicht verschieden von den Geräuschen durch andere Unstetigkeitsformen*, sei es der Wand oder des Querschnitts. Sie zeigen im allgemeinen die gleiche kritische Grenzgeschwindigkeit der Strömung für ihr Auftreten. Sehr enge Spalten zeigen ein Aufsteigen dieser Geschwindigkeit und geben sehr leise Geräusche in deutlich höherer Tonlage. Die Geräusche bleiben auf die Stelle der Spalte und ihrer nächsten Umgebung lokalisiert.

9. Die musikalischen Geräusche.

Musikalische Geräusche sind Schallerscheinungen am Herzen, die sich dadurch auszeichnen, daß sie eine hohe Lage besitzen, und ferner dadurch, daß sie wenig rauh und mehr klangähnlich erscheinen.

Die Theorie der Entstehung der musikalischen Geräusche, die sich im Schrifttum findet, wurde schon bei den Fadengeräuschen erwähnt. Sie besteht in der Annahme, daß quergespannte Sehnenfäden des Herzens in einer ähnlichen Weise zum Schwingen gebracht werden wie die Saiten der Harfe beim Zupfen. Es hatte sich aber herausgestellt, daß fadenförmige Gebilde von der Art der Sehnenfäden in Strömungen durch Bildung und Ablösung von Wirbel

Geräusche bilden (S. 341). Diese Geräusche sind nicht musikalische, sondern rauhe Geräusche. Sie waren nicht anders beschaffen als die Geräusche, die bei den übrigen Vorrichtungen erhalten wurden. Weitere Experimente untersuchten die *Geräuschbildungen mit fadenartigen Hindernissen bei immer geringer werdendem Durchmesser* derselben. Dabei zeigte es sich, daß man doch *auf diese Weise zu einer Art musikalischen Geräusch gelangen* kann. Sobald der Durchmesser der querstehenden Hindernisse *kleiner wird als 0,02 cm*, treten *sehr hohe, fast pfeifende und klangähnliche Geräusche* auf. Es wurden Stahldrähte dieses geringen Kalibers und Frauenhaare verwendet. Diese Schallbildungen werden bei einer Geschwindigkeit schon hörbar, die tief unter derjenigen liegt, bei welcher bei dickerem Durchmesser der Fäden die Bildung der rauhen Geräusche erfolgt. Man kann *schon bei 60 cm Geschwindigkeit pro Sekunde* diese hohen Geräusche wahrnehmen. Die Ursache liegt darin, daß die Empfindung des menschlichen Gehörs für hohe Töne besser ist als für tiefe. Es brauchen höhere Töne, um dem Ohr merkbar zu werden, nur geringe Bruchteile der Tonstärke, die zur Wahrnehmung tiefer Töne notwendig ist.

Aber auch die eigenen Schwingungsmöglichkeiten dieser dünnen Drähte sind in Betracht zu ziehen, zumal sie in den elastischen Gummiwänden der Schläuche ihre Befestigung fanden.

Es war aber noch eine andere Art der Bildung musikalischer Geräusche beobachtet worden, jedoch nicht in flüssigkeitserfüllten Rohren. Bei der Geräuschbildung des Freistrahls im Reservoir wurde geprüft, ob durch zunehmende Verengung der Austrittsstelle des Strahles in dem Reservoir ein Höherwerden der Geräusche zu erzielen sei. Das war nicht recht festzustellen. Hingegen trat dabei *ein eigenartiges pfeifendes Geräusch* nach Art der musikalischen Geräusche in Erscheinung, *wenn sich innerhalb des Strahles der Rand des Membranstethoskops der engen Öffnung auf 1— $\frac{1}{2}$ mm näherte*. Die engen Mündungen der Glasrohre besaßen dabei einen Durchmesser von 2 oder 1 mm. Es handelt sich hier um eine Tonbildung nach Art der Schneidetöne [BONDI (10)].

Musikalische Geräusche kommen also auf zweierlei Weise zustande, nämlich *erstens* in flüssigkeitserfüllten Rohren *als Fadengeräusche* durch senkrechte Anströmung von quergespannten Hindernissen sehr dünnen Kalibers und *zweitens* bei Ausströmung in einem Reservoir durch *Klangbildungen nach Art der Schneidetöne*. Hierbei bedarf es enger Rohrmündungen, welchen ein fester Gegenstand nahekommen muß. Bei den sehr dünnen quergespannten Hindernissen genügen geringe Geschwindigkeiten, um die musikalischen Geräusche auszulösen. Die Geräusche sind in etwas weiterem Umfang hörbar, aber mit ihrer größten Intensität sind sie auf die Entstehungsstelle lokalisiert.

10. Die Geräuschkombination¹.

Wegen der Eigenart der Innenarchitektur der Herzkammern schien es notwendig, das Verhalten der Geräuschbildung noch unter besonderen Umständen einer Prüfung zu unterziehen. Es fehlte im Rahmen der bisherigen Untersuchung die Beobachtung der *Geräuschbildung bei gegenseitiger Beeinflussung von zwei verschiedenen Unstetigkeiten*, die sich *an der gleichen Stelle im Rohrrinnern* befinden. Dieses Experiment ist leicht durchzuführen.

¹ Neue Mitteilung.

Über die offene Mündung einer Glasröhre wird längs eines Rohrdurchmessers ein Faden gespannt, dann werden die Enden des Fadens umgebogen und auf der Außenwand der Glasröhre mit Heftpflaster fixiert. Dieses Rohrende wird in einen passenden Schlauch gegeben und das Ganze unter verschiedenen Geschwindigkeiten in gewohnter Weise durchströmt. An der Außenwand des Schlauches erfolgt entsprechend der Mündung der Glasröhre im Innern die Auskultation. Die Wanddicke des Glasrohres beträgt 1 mm.

In diesem Versuche mit einer Durchströmung, die in der Richtung der für beide Rohre gemeinsamen Achse erfolgt, sind also im Rohrrinnenraum an der gleichen Stelle zwei Unstetigkeiten: eine stufenförmig an der Wand des breiten Rohres durch das Glasrohrende und eine zylindrische durch den Faden in der Rohrlichtung. Das Geräusch bei dieser Vereinigung von Rohrabstrom- und Rohrfadengeräusch trat von der gewohnten kritischen Grenze der Stromgeschwindigkeit, also von 100 cm pro Sekunde an in Erscheinung. Das Niveau der geräuschbildenden Geschwindigkeit wurde durch diese Kombination von Wirbelerzeugern nicht geändert. Das Geräusch muß als Rohrkombinationsgeräusch bezeichnet werden.

(Bei der Berechnung der Strömungsgeschwindigkeit wird natürlich der innere Rohrquerschnitt um ein Rechteck vermindert, das sich aus Fadendicke und Rohrrinnendurchmesser berechnet.)

Diese Versuche führten zu einem *weiteren Problem der Geräuschkombination*. Eine Strömung kann bald nach Austritt aus einem Rohrende, also *nach Bildung eines Rohrabstromgeräusches* auf eine Membran geraten und hier ein *Anprallgeräusch* auslösen. Die Prüfung einer gegenseitigen Beeinflussung zweier Geräuschursachen schien um so interessanter, da das Abstromgeräusch bei höherer Geschwindigkeit, das Anprallgeräusch bei niedriger Geschwindigkeit zustande kommt. In dem soeben beschriebenen Versuche sind beide Unstetigkeiten von der Art, daß jede allein bei der gewohnten kritischen Geschwindigkeit Geräusche bildet, wogegen hier das Verhalten der beiden Geräuschbildner darin verschieden ist.

Zur *Durchführung der Versuche* dient der frühere Modellapparat S. 331. Ein gerades Glasrohr von 0,6 cm Innendurchmesser gibt auf der Außenwand des weiteren Rohres entsprechend seiner Mündung das Geräusch bei der typischen kritischen Geschwindigkeit. Das Ende wurde nun bei einer Reihe gleichartiger Glasrohre kurz *abgebogen*. Das abgebogene Stück bildete mit dem geraden Rohrtail Winkel von 90, 45, 10°. Diese Glasrohre kamen nacheinander mit dem abgebogenen Ende in das weitere Gummirohr an Stelle des ursprünglichen ganz geraden Rohres. Ein austretender Flüssigkeitsstrahl hat also eine Strömungsrichtung, die mit der Achse des weiteren Rohres einen Winkel bildet.

Bei starken Rohrbiegungen von 45 und 90° zeigten sich Geräuschbildungen schon bei 40 cm pro Sekunde, die schwache Biegung von 10° ließ aber keine Abweichung von der typischen Grenzggeschwindigkeit bei geraden Rohren erkennen. Bei starken Änderungen der Stromrichtung gegenüber der Hauptachse in weiteren Rohren treten also Anprallgeräusche auf. Bei geringer Abweichung entstehen nur Abstromgeräusche.

Diese Versuche sind deshalb für die ganze Auffassung der Geräuschenstehung wichtig, weil sie die große Bedeutung der Stromrichtung unter Verhältnissen erweisen, wie sie im Herzen möglich sind. Neben der Stromgeschwindigkeit,

dem Gefälle und der Gestaltung des Innenraumes muß also auch die *Strömungsrichtung* nachdrückliche Beachtung finden unter den Komponenten, welche eine Geräuschbildung bewirken.

IV. Zur Bewertung und Deutung der Geräusche bei der Herzauskultation.

1. Die allgemeingültigen Grundlagen der Geräuschbildung durch Strömungen.

Im vorausgehenden Abschnitt wurden Versuche beschrieben, die Kenntnis von den Bedingungen geben, bei welchen *an Modellen* Geräusche nach Art der Herzgeräusche auftreten. Untersuchungen über die Geräuschbildung direkt am schlagenden *Herzen* stoßen auf große Schwierigkeiten. Genügend einfache Methoden fehlen, die gut ausgearbeiteten, aber schwierigen der Physiologie zur Messung von Druck und Geschwindigkeit sind nicht verwendbar, da die registrierenden Instrumente meist Störungen in den Blutströmungen hervorrufen.

Untersuchungen am lebenden Herzen sind jedoch nicht nötig. Die Geräusche an den Modellen sind Auswirkungen von Vorgängen, die rein gesetzmäßige sind und überall in Strömungen eintreten, wo immer diese Hindernissen begegnen. Prinzipielle Bedeutung hat es aber, daß auf diese Vorgänge das Material der die Strömung umgebenden Wände, deren geometrische Gestalt und deren physikalische Eigenschaften ohne jeden Einfluß sind. Der Querschnitt der Flüssigkeitssäule, ja selbst die physikalischen und chemischen Eigenschaften der strömenden Medien sind gleichgültig, ausgenommen spezielle kritische Zahlenwerte, die bei verschiedenen Flüssigkeiten sich etwas ändern.

In den Vorbemerkungen zur Hydrodynamik wurde ausgeführt, wie an Unstetigkeitsstellen Wirbelbildungen und Wirbelablösungen zustande kommen und dadurch auch Geräusche erfolgen. Alle diese Erscheinungen sind nur durch die Unstetigkeit im Querschnitt der Flüssigkeit bewirkt, sie sind ausschließlich und allein von der plötzlichen Änderung an der einen Stelle des Querschnittes abhängig, sie sind ganz unabhängig von allem anderen, was sich sonst vor und hinter diesem Querschnitt befindet und abspielt.

Fern vom Organismus kann man leicht ersehen, wie identische Wirbelbildungen eintreten in einem Flusse, etwa an einem Brückenpfeiler, ohne jeden Unterschied, ob er aus Holz, Eisen oder Beton errichtet wurde. Es ist auch gleichgültig, ob er sich in der Mitte oder an der Seite der Strömung befindet. Die gleichen Wirbelbildungen finden sich auch an einem Blatte, das zufällig von einem tiefen Zweige in den Wasserspiegel taucht. Die gleichen Wirbel sieht man auch an einem im Strome verankerten Schiffe und ebenso an seiner Ankerkette, und so könnte man unzählige Beispiele anführen.

Im Gegensatz zu den bisherigen Darstellungen des Schrifttums muß mit Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß alle Erschütterungen und Vibrationen der umgrenzenden Wände, ja die Bewegungsvorgänge an den Hindernissen selbst, welche Anlaß zu den Wirbelbildungen geben, rein sekundäre Erscheinungen sind und nur durch die Bewegungsvorgänge im Flüssigkeitsstrom hervorgerufen werden. Die Wandvibrationen und die Vibration der Hindernisse, im Herzen z. B. der Klappen, sind stets nur ein *Motum* und nie das *Movens*, nie die Quelle der Bewegung, nur deren Folge. Der *Ursprung* dieser Bewegungen liegt *ausschließlich in den Vorgängen innerhalb der Flüssigkeit*.

Alle Gesetze der Flüssigkeitsströmungen sind auf Strömungen von Gasen übertragbar. Es gelten auch hier die gleichen Gesetze, nur erfahren die kritischen Zahlenwerte bei Strömungen in Gasen gewisse Veränderungen.

Zur Auslösung von Vorgängen, die bei Strömungen zu Geräuschen führen, kommt es also nicht auf die chemischen und physikalischen Eigenschaften der strömenden Masse an und noch weniger auf die der sie begrenzenden ruhenden Materien oder der Strömungshindernisse, sondern nur auf die Geschwindigkeit der Strömung und das Druckgefälle und deren plötzliche Veränderung infolge einer Unstetigkeit im Querschnitt.

Die an den Modellen gewonnenen Resultate sind daher ohne weiteres auf die Strömungen des Blutes im Herzen und in den Gefäßen zu übertragen. Alle an den Modellen erhaltenen Befunde bleiben ungeändert, mit Ausnahme geringer Modifikationen gewisser kritischer Zahlenwerte. Jede Kenntnis von entsprechenden Vorgängen im Herzen kann daher mit aller Sicherheit aus Versuchen am Modell erhalten werden.

Die Modelle erlauben in viel einfacherer Weise als das Herz, die einzelnen Bedingungen festzustellen, durch welche diese Vorkommnisse und in ihrem Gefolge die Geräusche hervorgerufen werden. Dabei hat sich zunächst die *Höhe der Geschwindigkeit* als eine wesentliche Bedingung erwiesen.

Neben der Geschwindigkeit spielt aber auch die *Richtung*, die die Strömung relativ zu den umschließenden Wänden besitzt, eine wichtige Rolle. Die Art der Strömungsrichtung ändert die Größe der Geschwindigkeit, die zur Auslösung eines hörbaren Geräusches an der Außenwand des Modells gehört. Zieht die Flüssigkeit senkrecht auf eine begrenzende Wand hin, dann genügen 30—40 cm pro Sekunde. Fließt aber die Strömung in einem Rohre in Richtung der Rohrachse, also parallel zur Wand, und ohne daß ihr auf dem Wege sich Hindernisse entgegenstellen, dann treten erst bei 200 cm pro Sekunde Geräusche auf. Trifft diese Strömung ebenfalls annähernd unter rechtem Winkel auf ein Hindernis, sei es eine Stufe der Wand oder etwa ein Faden der Lichtung des Rohres, dann genügen schon 100 cm pro Sekunde, um ein an der Stelle des Hindernisses lokalisiertes Geräusch auszulösen. Selbstverständlich handelt es sich immer um restlos und gasfrei mit Flüssigkeit gefüllte Modelle.

Bei der großen Bedeutung der *Geschwindigkeitshöhe* und *Stromrichtung* für die Auslösung der Geräusche müssen die Umstände in Betracht gezogen werden, welche für Steigerung oder Herabsetzung der Geschwindigkeit und Lage der Stromrichtung die maßgebenden sind. Vor allem kommt hier die *Differenz entsprechender Drucke* in Betracht.

Faßt man also *die Bedingungen zusammen*, welche nach den Modellversuchen für die Geräuschbildung wesentliche Wichtigkeit besitzen, so gehört dazu *die Stromgeschwindigkeit und die Stromrichtung*. Beide werden verursacht durch *Größe und Lokalisation einer Druckdifferenz*. Ferner zählt hierher jede *jähre Änderung der durchflossenen Strombahn*.

2. Die Verhältnisse bei gesunden Herzen.

Sollen nunmehr am *normalen Herzen* die Ursachen und Möglichkeiten einer Geräuschbildung verfolgt werden, so muß das von den morphologischen Eigenschaften und das aus der Art der Herzfunktion beschrieben und hervorgehoben werden, was zu den mitgeteilten Bedingungen für eine Geräuschbildung in

Beziehung stehen kann. Es kommt also besonders darauf an, Anhaltspunkte zu gewinnen für die relative Größe der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes im Herzen, für die Richtungen der Strömungen, ferner für die Entstehung und Lokalisation der Druckdifferenzen, welche Geschwindigkeit und Stromrichtung bewirken. Weiter müssen die Stellen des Herzens erkannt und beschrieben werden, welche imstande sind, jähe Hindernisse und damit Störungen in der Blutströmung hervorzurufen.

Das Herz wird nicht wie ein Rohr in einem Zuge von Blut durchströmt, während jeder Herzaktion nimmt das Blut in den Herzhöhlen einen kurzen Aufenthalt. Durch den wachsenden Druck der Wände gerät hier das Blut ins Strömen und fließt nach Eröffnung der Herzklappen durch den Kanal derselben in den benachbarten Abschnitt bzw. in die Aorta. Zwei Raumteile des Herzens sind daher einer Betrachtung zu unterziehen, wieweit in ihnen Möglichkeiten gegeben sind, zur Erfüllung der Bedingungen für eine Geräuschbildung. Wegen ihrer Wichtigkeit und Einfachheit seien erst die Durchtrittsstellen in den Herzklappen, die Klappenkanäle in diese Erörterung einbezogen, dann folgen die großen Herzventrikel. Die Höhlen der Vorhöfe bleiben aus der Besprechung ausgeschaltet, da sie wenig Möglichkeiten für eine Geräuschbildung enthalten.

Die Wände in den *Klappenkanälen* sind glatt, das Blut gelangt an ihrem Ende ohne jeden Übergang in einen weiteren Raum, der Klappenrand bildet daher eine jähe Wandunterbrechung und Unstetigkeit, er ist der einzige Wirbel-erzeuger im Gebiet der Klappenkanäle. Die Richtung der Strömung ist ganz einheitlich, da sich alle Stromfäden nur in Richtung der Rohrachse bewegen. Das ganze Schlagvolumen durchzieht während einer Herzrevolution jeden Querschnitt dieses Kanals. Ursache und Anlaß für die Richtung der Strömung und für die Größe ihrer Geschwindigkeit gibt der Unterschied in den Drucken zwischen dem prä- und postvalvulären Raum. Wie im Herzen diese Druckunterschiede zustande kommen, muß daher eingehender erörtert werden.

Im Verlaufe der Diastole der großen Herzkammer tritt längs des Kanales in der venösen Klappe, der venösen Strombahn, zweimal ein größerer Druckunterschied auf. Während des Verschlusses der venösen Klappe bildet sich im Vorhof eine Ansammlung und Aufstauung des Blutes. Durch den Tonus der Wandmuskeln des Vorhofs (PAL), welche der Dehnung einen Widerstand entgegenseetzen, muß der Druck im Vorhof allmählich steigen. Am Beginn der Diastole der großen Herzkammer steht dann diesem Vorhofsdruck ein Minimaldruck in der Herzkammer gegenüber. Dadurch kommt es zur Öffnung der venösen Klappe und zur Strömung auf der venösen Strombahn. Diese erste Druckerhöhung im Vorhof wird daher nur durch hydraulische Kräfte, nicht durch Muskelkontraktion erzeugt. Eine folgende zweite Druckdifferenz auf der venösen Strombahn, am Ende der Kammerdiastole, wird im Gegensatz dazu durch die Kontraktion der Vorhofmuskulatur hervorgerufen. Diese Aktivität der Muskulatur der Vorhofwände gibt die Ursache ab für die zweite Druckdifferenz.

Die Durchströmung des arteriellen Klappenkanales erfolgt, sobald durch die systolische Aktion der Kammermuskulatur eine hohe Druckdifferenz gegenüber dem Blutdruck in der Aortenwurzel zustande gekommen ist.

Die Klappenkanäle haben in den Modellen, die in dem Abschnitt über Abstromgeräusche beschrieben wurden, ein passendes Abbild (S. 330). Die enge Röhre, welche hier die Flüssigkeit in den weiteren Raum leitet, hat wie der

Klappenkanal glatte Wände; auch ihr Ende bildet die einzige Unstetigkeitsstelle; in der Röhre herrscht eine einheitliche Strömungsrichtung im Sinn der Rohrachse. Die Druckdifferenz, welche Anlaß für die Geschwindigkeit und Richtung der Strömung in der engen Röhre gibt, wird durch willkürliche Einstellung des mittleren Gefälles hervorgerufen. Sollen nun an der Unstetigkeitsstelle Vorgänge eintreten, welche Ursache geben für ein hörbares Geräusch an der Außenwand des weiteren Rohres, dann muß, wie viele Versuche übereinstimmend zeigen, durch entsprechende Regelung des Gefälles die Geschwindigkeit auf bzw. über die kritische Grenze von 100 cm pro Sekunde an der Unstetigkeitsstelle gehoben werden.

Was aber für die Abstrommodelle festgestellt wurde — und für diese gilt —, kann an den Klappenkanälen nicht anders sein. Auch an der Unstetigkeitsstelle der Klappenkanäle kann Geräuschbildung nur eintreten, wenn hier die Blutströmung eine kritische Grenze der Geschwindigkeit für die Geräuschbildung überschritten hat.

Bei der größeren Viscosität des Blutes muß die Grenze höher liegen als die des Wassers in den Modellen. Die Untersuchungen an einer gleich viskösen Flüssigkeit haben ergeben, daß diese *Grenze etwa 20—30 cm höher* ist. Bei der allgemeinen Gültigkeit der physikalischen Gesetze über die Vorgänge in Strömungen an Hindernissen beruht auch die *Ursache der Geräuschbildung an den normalen Herzklappen nur* auf den geschilderten Umständen, also *auf Überschreitung einer kritischen Geschwindigkeit*.

Durch diese Erkenntnis werden die Beobachtungen an den Klappen des normalen Herzens in einfachster Weise in ihrem Zustandekommen aufgeklärt. Am normalen Herzen sind gewöhnlich keine Geräusche feststellbar, aber in vielen Fällen treten trotz der unveränderten Klappenapparate Geräusche auf. SAHLI verlangt, daß eine richtige Erklärung der Herzgeräusche imstande sein müsse, nicht nur das Auftreten, sondern auch das Fehlen von Geräuschen zu begründen.

Da in den Klappenkanälen die Höhe der Geschwindigkeit allein maßgebend für eine hier auftretende Geräuschbildung ist, muß der letzte Grund für diese Geräusche wieder in der Ursache für die Erhöhung der Geschwindigkeit liegen, nämlich in dem Druckunterschied, der zwischen dem prä- und postvalvulären Raum besteht.

Die Vorstellung ist berechtigt und stimmt mit dem allgemeinen Gesetze von der Rationalisierung der Kräfte im Organismus überein, daß das Übergewicht des prävalvulären Druckes über dem postvalvulären normalerweise ein relativ geringes ist. Das Übergewicht muß nur imstande sein, in der Zeit der Systole die Förderung des Blutes durch den Klappenkanal zu besorgen. Es braucht offenbar nur relativ geringer Strömungsgeschwindigkeit, um diesem Zwecke nachzukommen. So läßt sich also die *Geräuschlosigkeit der Klappendurchströmung beim normalen Herzen* in einfachster Weise erklären.

Die Geschwindigkeit bleibt so gering, daß es an den Klappenrändern nicht zu Wirbelablösungen kommt.

Eine einleuchtende Erklärung der Geräuschfreiheit des normalen Herzens war nicht möglich, solange die Stenostheorie der Geräuschbildung zur Erklärung der Geräuschphänomene herangezogen wurde. Eine Reihe von Forschern, wie CERADINI, HOCHREIN u. a., zeigten, daß während der Durchströmung die

Herzklappen sich vorbauchen, weitgehend einander nähern und nur eine dünne Rinne dem strömenden Blute übriglassen. Schon physiologischerweise besteht also an den Herzklappen eine hochgradige Stenose. Bildet die Stenose die Geräuschursache, dann bleibt die Geräuschfreiheit des normalen Herzens unerklärt. Durch die Lehre von der kritischen Geschwindigkeit der Strömung bei der Geräuschbildung sind die Dinge ganz einfach und bieten dem Verständnis keine Schwierigkeiten mehr.

Eine besonders gute Stütze für diese neue Erklärung geben nun gerade klinische Beobachtungen mit Auftreten von Geräuschen bei normalen Herzklappen. Am häufigsten sind diese *akzidentellen Geräusche an der Herzbasis* zu hören, also in der Gegend der arteriellen Klappen. Solange die Stenosentheorie herrschte, mußte hier irgendwie die Annahme für eine Stenose geschaffen werden. So erklärt auch JAGIC das systolische Geräusch an der Herzbasis bei Anämie durch mangelhafte Funktion der Semilunarklappen, die sich bei dem geringen peripheren Druck nur langsam und unvollkommen öffnen sollen. MARTINI wiederum erklärt das häufige systolische Geräusch der Jugendlichen an der Auskultationsstelle der Pulmonalis durch einen einengenden Druck der Thoraxwand auf die Pulmonararterie.

Im Lichte der vorgebrachten neuen Lehre kann bei diesen Geräuschen von allen diesen Annahmen abgesehen werden. *Es muß nur eine relative Erhöhung des prävalvulären Druckes stattfinden.* Das läßt sich aber durch klinische Befunde aufs beste begründen.

Von einer größeren Zahl von Forschern wurde mit verschiedenen Methoden gezeigt, daß *bei Anämie das Schlagvolumen beträchtlich erhöht* wird. Nach physiologischen Erkenntnissen muß aber jede Vergrößerung des Schlagvolumens den *systolischen Druck innerhalb der Herzkammer stark steigern*. Da der periphere Druck im Gefäßsystem bei Anämie herabgesetzt ist, wird so die vermehrte Steilheit des Gefälles längs der arteriellen Strombahn gut begreiflich. Bei schweren Fällen von perniziöser Anämie wird manchmal auch das Vorhandensein von *präsysistolischen* geräuschartigen Phänomenen über dem linken Herzen feststellbar. Es mag das große Schlagvolumen durch *Erhöhung des Vorhofdruckes* die Geschwindigkeit auch in dem weiteren venösen Klappenkanal stark erhöhen und selbst hier eine Geräuschbildung nach Art eines Abstromgeräusches hervorrufen.

Laute basale systolische Geräusche bei einem normalen arteriellen Klappenapparat finden sich auch überall, wo von einer *Hyperergie des Herzmuskels* gesprochen werden kann, so nach körperlicher Arbeit, bei Fieber und bei Hyperthyreosen.

Die Feststellung der Bedingungen für die Geräuschbildung bei den Modellen mit dem Abstromgeräusch gestattet daher eine ganz zwanglose und einleuchtende Erklärung der häufigen akzidentellen systolischen Geräusche an der Herzbasis. In gleicher Weise läßt sie auch verstehen, weshalb Geräusche bei der normalen Herzaktion gewöhnlich fehlen.

Sieht man nun nach den Klappenkanälen auch *die Herzhöhlen* von dem Gesichtspunkte aus an, wieweit sie für Geräuschbildungen nach Art der Geräuschbildungen in den Modellen sich eignen, so sind die Verhältnisse hier viel komplizierter. Die großen Herzventrikel zeigen in vielen Punkten ein *gegensätzliches Verhalten zu den Klappenkanälen*. Bei letzteren sind die Wände glatt und nur

das Ende stellt eine Unstetigkeit dar. Bei den Herzventrikel zeigen die Innenwände eine reiche Ausstattung mit Unstetigkeiten und Wirbelzeugern; die Herzwand besitzt durch viele vortretende Muskelzüge eine mannigfache Gliederung. Selbst die Lichtung der Herzhöhlen ist nicht leer. Zahlreiche echte und falsche Sehnenfäden durchziehen die Höhle. Sie entsprechen dünnen zylindrischen Strömungshindernissen¹.

Da für eine Bildung von Geräuschen die Innengestaltung und Form eines Raumes nicht allein maßgebend ist, sondern *nur das Verhalten der Unstetigkeiten des Querschnittes zu der Strömung*, muß die Art der Strömung des Blutes in der Herzkammer erörtert werden.

In den Klappenkanälen ist die *Strömungsrichtung* einheitlich und stimmt mit der Richtung der Rohrachse überein. Die Verhältnisse der Strömungen in der Herzkammer sind ganz andere. Es sind die gleichen, die in einem flüssigkeitserfüllten Gefäße auftreten, nachdem eine Lücke in die Wand oder in den Boden geschlagen wurde. Die Flüssigkeiten ziehen in dem Inneren des Gefäßes aus allen Richtungen des Raumes zur Öffnung hin wie die Stengel der Blumen in einem Strauße zu dem gemeinsamen Stiel. *In der Herzkammer ist also keine einheitliche Strömung vorhanden, sondern zahlreiche Teilströmungen bewegen sich zu der Öffnung in der arteriellen Klappe.* Die Teilströmungen sind untereinander nach Richtung und Größe verschieden. Es müssen daher auch Teilströmungen vorhanden sein, welche längsgerichtete und gespannte Sehnenfäden senkrecht schneiden.

Die Größe der *Geschwindigkeit* einer Strömung ist wie bei allen Unstetigkeiten, auch bei Fadengeräuschen von wesentlicher Bedeutung. *Zur Auslösung der Geräusche bedarf es des Überschreitens der kritischen Grenze.* Die Geschwindigkeit der Teilströmungen ist aber jedenfalls niedriger. Die Größe ihrer Geschwindigkeit wird diktiert von dem Unterschied der Drucke, die in der Flüssigkeit in der Nähe der Herzwände und in der Öffnung des arteriellen Klappenkanals bestehen. Die größte Geschwindigkeit besitzt die Strömung im Klappenkanal, der engsten Stelle in der Strombahn. Die Geräuschfreiheit des normalen Herzens beweist aber, daß hier die Geschwindigkeit unterhalb der kritischen Grenze liegt. Die Teilströmungen müssen dann sich noch viel langsamer bewegen, da die Strömungen in der Kammer ein weites Strombett besitzen. Trotz vieler Teilströmungen aus allen Richtungen und trotz vieler Strömungshindernisse kann es daher in der Herzkammer gewöhnlich nicht zu Geräuschbildungen kommen.

Es gibt aber klinische Erfahrungen von *rauen und lauten systolischen Geräuschen an der Herzspitze bei normalem Herzen.* Die Geräusche sind *nur in der Gegend der Herzspitze* wahrnehmbar. Daß es sich dabei manchmal nur um Schallfortleitungen handelt von Geräuschen, die in den arteriellen Klappen entstehen, ist möglich, aber doch nur in dem Falle, wenn gleichzeitig Geräusche an der Herzbasis gehört werden. Viele Fälle zeigen diese Geräusche an der Spitze ohne Begleitung von basalen Phänomenen. In sehr seltenen Fällen kann es sich um Dilatationsgeräusche (JAGIC) handeln. Hierher zählen Fälle, in welchen

¹ Nur einzelne Anteile der Herzkammer konnten im Modell auf ihre Fähigkeit, unter geeigneten Umständen Geräusche zu bilden, geprüft werden; die Darstellung eines so analogen und passenden Modells — wie bei den Klappenkanälen — ist beim Herzventrikel bisher nicht durchführbar.

bei anatomischer Intaktheit der venösen Klappe eine große Schwäche oder Atonie derjenigen Herzmuskeln besteht, welche für eine gute Adaptation der Klappenränder beim Klappenschluß zu sorgen haben. Diese Fälle entsprechen den Geräuschbildungen bei Mitralinsuffizienz infolge pathologischer Klappenveränderungen. Diese Verhältnisse sollen weiter unten ausführlich erörtert werden.

Zur *Erklärung* isolierter systolischer Geräusche an der Herzspitze, die also weder von einer Schallfortleitung noch von einer Mitralinsuffizienz herrühren, sei folgende theoretische Überlegung vorgebracht, da eine Möglichkeit für Versuche in einem geeigneten Modell des Ventrikels bisher noch fehlt.

Der Bau des Herzens ist so geartet, daß die vielen Unstetigkeiten der Sehnenfäden und Papillarmuskeln nur den Einströmungsteil erfüllen. Der Ausströmungsteil ist von diesen Strömungshindernissen frei. Während einer Herzrevolution werden diese beiden funktionell verschiedenen Teile der Herzkammer nie gleichzeitig beansprucht. Während der Einströmung durch die venöse Klappe findet in dem Ausströmungsteil keine zur Semilunarklappe hinzielende Strömung statt. Umgekehrt ist es während der Herzsystole, wo Flüssigkeitsbewegung ausschließlich in Richtung zur Öffnung in der Semilunarklappe hin stattfindet. Beim *Einfließen* des Blutes aus den Vorhöfen in der Diastole der Kammer sind die Sehnenfäden nicht gespannt, auch stimmt die Strömungsrichtung mit der Längsrichtung der meisten Sehnenfäden überein. Die Sehnenfäden können also keine Fadengeräusche bilden. Sie werden auch noch mit einer Geschwindigkeit umströmt, die weit unter der kritischen Geschwindigkeit liegt. In der Systole der Kammer hinwieder müssen sich die beschriebenen Teilströmungen im Herzen nach Geschwindigkeit und Richtung so anordnen, daß es gewöhnlich zu keiner wesentlichen Wirbelbildung an Sehnenfäden kommt.

Da sich der Querschnitt der Herzkammer während der *Systole* von der Spitze an zu verengen beginnt, geraten sukzessive immer neue Teile des Blutes in Bewegung. Je mehr sich dabei der Querschnitt der Herzkammer verringert, desto leichter kann es einmal dennoch dazu kommen, daß die Blutgeschwindigkeit in der Herzkammer an irgendeiner Stelle, etwa an einem Sehnenfaden, die kritische Geschwindigkeit überschreitet und Geräusche auftreten. Bedenkt man noch, daß die Wände zahlreiche Gruben enthalten, die durch Muskelbalken getrennt sind, so können diese manchmal wie Spritzdüsen innerhalb des Herzens funktionieren und könnten sogar einmal an einer gegenüberliegenden Stelle der Kammerwand geschwindigkeitsschwache Anprallgeräusche erzeugen. Auch können Blutteile aus diesen Herzgruben durch Naherücken der Papillarmuskeln unter Umständen eine so enge Austrittsöffnung finden, daß gebildete Teilströmungen mit erhöhter Geschwindigkeit an Sehnenfäden vorüberziehen. Bei der Bildung dieser Geräusche handelt es sich vorwiegend wohl um Rohrfadengeräusche, seltener um Anprallgeräusche. Jedenfalls kann diese neue Auffassung, besonders wenn sie durch spätere Untersuchungen eine Stützung erfährt, die Ärzte von dem häufigen diagnostischen Irrweg bewahren, der von dem Beobachten eines systolischen Geräusches an der Herzspitze zu der falschen Diagnose einer Mitralinsuffizienz führt. Die vorgebrachten, noch hypothetischen Erklärungen ermöglichen eine gewisse Vorstellung darüber, warum beim normalen Herzen Geräusche in der Kammer entstehen können und auch warum sie gewöhnlich fehlen. Geräusche können so nach ihrem Entstehungsorte in *Klappengeräusche* und *Kammergeräusche* eingeteilt werden.

3. Die Verhältnisse bei kranken Herzen.

Für die Entstehung *der Geräusche am kranken Herzen* kann ebenfalls auf Grund der Modellversuche eine Erklärung versucht werden. Bei kranken Herzen seien die Geräuschbildungen vorangestellt, die an Herklappen entstehen und bei welchen die *Blutströmung noch die normale Richtung der Strömung* bewahrt. Bei kranken Herzen sind aber Erklärungen von mehr hypothetischem Charakter noch weniger zu umgehen, da für die Mannigfaltigkeit der Geräuschphänomene der Klinik der Kreis des experimentell Feststehenden noch nicht ausreicht.

Für das Verständnis der Geräuschbildung an *kranken Herzklappen* ist die Kenntnis der physikalischen Grundlagen wichtig, da sie lehren, daß *Form und Material einer Unstetigkeit* auf Bildung und Ablösung der Wirbel *keinen Einfluß* besitzt. Dieselbe kritische Zahl für die Höhe der Geschwindigkeit der Strömung wurde in den verschiedensten Modellen erhalten. Es macht keinen Unterschied, ob in einem Rohre Stufen der Innenwand oder Fäden oder Spalten in der freien Lichtung die Unstetigkeit hervorrufen. Auch ist es belanglos, ob die Stufen aus Glas, Gummi oder Metall bestehen und ebenso ob die Fäden in der Lichtung Drähte oder Haare oder Seidenfäden sind. Hierher gehören allerdings nur Versuche, bei welchen die Strömung in Richtung der Rohrachse verläuft.

Die bisherigen Erklärungen der Geräuschbildung bei normaler Strömungsrichtung an kranken Klappen haben immer die kranken Klappen selbst als die primären Geräuschbildner betrachtet. Auf Grund der physikalischen Lehren kann aber auch bei kranken Herzklappen die primäre *Ursache* der Geräuschbildung *nicht in den Klappen* liegen. Sie können keine andere Rolle bei einer Geräuschbildung spielen wie gesunde Klappen. Die früheren Überlegungen zwingen zu der Annahme, daß auch bei kranken Klappen nur dann Geräusche entstehen, wenn das Blut an den Rändern der Klappen, den Unstetigkeitsstellen, *mit entsprechend erhöhter Geschwindigkeit* vorbeiströmt. Die Beschaffenheit der Unstetigkeitsstellen ist dabei unwesentlich. Die Frage der Geräuschursache mündet daher in die Frage, *warum bei Klappenerkrankungen das Druckgefälle zwischen dem prä- und postvalvulären Raum steigt*. Auch hier werden nur, wenn die Strömung die kritische Geschwindigkeit überschreiten kann, Geräusche ausgelöst.

Eine starke Druckerhöhung im prästenotischen Abschnitt bei richtigen und hochgradigen *Klappenstenosen* ist natürlich und bedarf keiner Erörterung. Es muß nur nochmals betont werden, daß an der Geschwindigkeitssteigerung nicht die Enge des Klappenkanals die Schuld trägt, sondern die Druckdifferenz, welche durch die Stenose zwischen den beiden Seiten der Klappenmembran entsteht. Die Fälle mit hochgradiger Stenosierung sind aber die seltenen.

Der pathologische Anatom benennt mit Stenose auch die häufigen, weniger ausgeprägten Strommengen. Dieselben kommen dadurch zustande, daß Klappenränder miteinander verwachsen und dadurch die Beweglichkeit einzelner Klappen einschränken. Die Klappenmembran ragt dann zum Teile oder auch in der ganzen Rundung des Rohres einengend in die freie Lichtung vor. Die verbleibende Öffnung in der Klappenmembran mag dabei oft weiter sein als die physiologische Klappenenge. Trotzdem sind alle anatomischen und klinischen Zeichen einer Stenose vorhanden.

Erfahrungen der Hydrodynamik lassen dieses merkwürdige Verhalten gut verstehen. Nur: „Eine allmähliche Verengung der Rohrleitung bringt keine merklichen Widerstände mit sich“ (PRANDTL). Die beschriebenen Versuche mit Anstromgeräuschen zeigen, daß eine trichterförmige Gestaltung die Anstromgeräusche, damit also die Wirbelbildungen, weitgehend unterdrückt S. 340.

Die normalen Herzklappen sind auf der Anstromseite trichterförmig. Es kann das Schlagvolumen unter sehr geringem Widerstand durch die physiologische Klappenenge hindurchziehen. Aber diese Ersparung an Druck und Kraft schwindet, wenn Krankheitsprozesse die Stromlinienform geändert und zerstört haben. Die Klappen mit unregelmäßigen oder geraden Anstromflächen bilden eine Art Wehr in der strömenden Flüssigkeit und erzeugen — auch auf der Anstromseite — einen Totraum, der mit energiezehrenden Walzen erfüllt ist. Das *Herz bedarf* zur Bewältigung seiner Aufgabe dann *einer größeren Kraftleistung*, um den höheren Widerstand zu überwinden.

In gleichem Sinne wirkt noch ein weiteres Moment. Die Krankheitsprozesse berauben nicht nur die Klappen der regulären Form, sondern ändern sie auch in der stofflichen Zusammensetzung. Gewöhnlich erfährt damit auch die Wand der Aorta eine entsprechende Veränderung in ihrem Aufbau und wird mehr oder weniger starr. Die Gewebe erleiden durch die Krankheits- und Narbenprozesse eine Herabsetzung ihrer elastischen Eigenschaften. Bekannte Experimente der Physiologie lehren, daß der Transport derselben Flüssigkeitsmenge durch zwei Rohre von gleichem Lumen und gleicher Länge *eine höhere Druckkraft bei dem Rohr erfordert, dessen Wand nicht elastisch, sondern starr und hart* ist. Deformation und Elastizitätsschwund der Herzklappen und der benachbarten Gebilde sind Momente, die eine Steigerung des Druckgefälles längs der entsprechenden die Fließstrecke hervorrufen; dazu kommt, daß entsprechend allgemein pathologischer Erfahrungen das Herz die nötige Druckleistung jedenfalls noch überkompensiert. *Nur die so bedingte Geschwindigkeitserhöhung macht die Klappenränder zu Wirbelzeugern und Geräuschbildnern.* Die kranken Klappen erschweren nicht durch die Rohreinengung, sondern durch ihre pathologischen Veränderungen die Aufgabe des Herzens und bewirken eine Vermehrung seiner Druckkraft. Bei dem früher besprochenen akzidentellen Geräusch, bei unveränderten Klappen, macht die Drucksteigerung im Herzen nicht die Klappe, sondern Zustände des Gesamtorganismus tragen daran die Schuld.

Bei *Klappenstenosen* muß auch an eine weitere Möglichkeit der Geräuschbildung gedacht werden. Die Öffnung einer durchströmten Klappe befindet sich bei unverändertem Klappenapparat genau in der Mitte, so wie die Öffnung einer Mikroskopblende. Durch unsymmetrische Klappenschumpfung kann diese genaue Zentrierung der Öffnung verändert werden. Die Achse des Klappenkanals bildet dann mit der Mittelachse der Aorta oder mit einer Achse, welche von der Mitte einer normalen venösen Klappe zur Herzspitze gedacht wird, einen mehr oder weniger großen Winkel. EUGEN KIRCH zeigte, daß bei Mitralstenose die ganze Fläche der venösen Klappenmembran eine Neigung erfährt, da die rückwärtige Kammerwand niedriger wird. Es kann dann der Flüssigkeitsstrahl aus der Klappenöffnung nicht mehr genau die Mittellinie einhalten. Er erhält die Richtung gegen eine Seitenwand. Daher können sowohl bei Mitralstenosen, aber auch bei Aortenstenosen Wandgeräusche *durch Anprall* entstehen. Bei den prä systolischen Geräuschen der Mitralstenose spricht in diesem Sinne,

daß oft nur eine eng umschriebene Stelle in der Wand der linken Herzkammer das Geräusch wahrnehmen läßt. Bei derartigen Anprallgeräuschen muß das Passieren der Flüssigkeit an den Klappenrändern nicht immer auch ein Abstromgeräusch bewirken, da die Strömungsgeschwindigkeit für Erzeugung eines Anprallgeräusches tief unter der kritischen Geschwindigkeit liegen kann, deren Überschreitung erst ein Abstromgeräusch auslöst.

Die Untersuchungen über *Geräuschkombination* lassen die notwendige Größe der Abweichung von der normalen Strömungsachse beurteilen. Nur bei Winkelgrößen von ungefähr 45° an werden diese Anprallgeräusche wahrnehmbar. Die bisherigen pathologisch-anatomischen Untersuchungen bei Aortenstenosen lassen nicht erkennen, wie groß die Abweichungen bei Aortenstenosen tatsächlich sein können.

Bei Mitralstenosen kann in dem *präsysistolischen* Geräusch neben Abstrom- und Anprallgeräusch auch ein Sehnenfadengeräusch sich verbergen. Im Moment der Vorhofkontraktion wird die Herzbasis gehoben und bringt die Sehnenfäden in Spannung. Tritt ein Blutstrom in schiefer Richtung aus der venösen Klappe hervor, so können gespannte Sehnenfäden manchmal fast rechtwinklig umströmt werden und durch Wirbelbildung eine weitere Verrauhung des präsysistolischen Geräusches hervorrufen. Doch muß der austretende Strahl die notwendige kritische Geschwindigkeitsgrenze überschreiten.

Hingegen können bei dem *diastolischen* Geräusch der Mitralstenose, das der ersten Flüssigkeitsbewegung auf der venösen Strombahn entspricht, derartige Geräusche an den Sehnenfäden nicht zustande kommen. In diesem Zeitpunkt der Herzaktion haben die Sehnenfäden noch nicht die notwendige Spannung. Das diastolische Geräusch kommt nur zustande, wenn der Druck des gestauten Blutes im linken Vorhof genügend hoch ist, um den Klappenrand mit einer Geschwindigkeit zu verlassen, deren ein Abstromgeräusch für eine Geräuschauslösung bedarf. In manchen Fällen hat dieses Geräusch eine Qualität, welche im klinischen Sprachgebrauch als hoch und glatt bezeichnet wird und das dem Charakter vieler diastolischer Geräusche bei Aorteninsuffizienz nahekommt. JAGIC erwähnt, daß bei derartigen Fällen bei der Obduktion sich stets eine besonders hochgradige Stenose findet. Dabei müssen sich die Wirbelbildungen an beiden Rändern der engen Spalte gegenseitig so beeinflussen und regulieren, daß tonartige und hohe Phänomene auftreten, ähnlich wie bei reinen Spalttönen. Für den Charakter der Geräusche, der durch eine gewisse Regelmäßigkeit der Wirbelentstehung und -ablösung zustandekommen muß, ist der Umstand von Wichtigkeit, daß der hohe Flüssigkeitsdruck allein die Blutströmung in Gang bringt. Muskuläre Kräfte, die nur unregelmäßig und absatzweise arbeiten, wirken nicht mit. Auch fehlt eine weitere Verrauhung durch Fadengeräusche infolge der Schlaffheit der Sehnenfäden in dieser Phase der Herzaktion.

Die Geräuschbildungen bei der *Stromumkehr*, wenn also die mitrale und semilunare Strecke in der Gegenrichtung durchströmt wird (*bei Insuffizienz der mitralen und semilunaren Klappe*), erscheinen in dem hier erörterten Sinne leicht erklärbar. Der Druck des sich kontrahierenden Ventrikels steht bei Mitralinsuffizienz dem drucklosen Vorhof gegenüber, bei der Aorteninsuffizienz der hohe Druck im Bulbus der Aorta der drucklosen Kammer in ihrer Diastole. In beiden Fällen ist also die Druckdifferenz zwischen beiden Seiten der Klappe eine besonders große. Die Ränder der pathologischen Lücke bilden eine

Unstetigkeitsstelle und führen bei der zwangsläufig hohen Stromgeschwindigkeit zu reichlichen Wirbelbildungen. Beide Geräusche, sowohl das der Mitralinsuffizienz als auch das der Aorteninsuffizienz wären daher in erster Linie Abstromgeräusche. Der große Qualitätsunterschied der Geräusche ist aber sehr auffallend und bedarf einer Erklärung. Das Geräusch der Aorteninsuffizienz ist oft leise, glatt und hoch. Das Geräusch der mitralen Insuffizienz ist meistens laut, rau und mehr tief.

Eine gründliche Erörterung der *Geräuschbildung bei Mitralinsuffizienz* stößt auf Schwierigkeiten, weil die Einblicke in das Detail der pathologischen Physiologie dieser Zustände noch wenig klare sind. Auch sind die Verhältnisse von Fall zu Fall bei Mitralinsuffizienz recht wechselnde.

In der Klinik kann man bei diesem Herzfehler das systolische Geräusch oft über dem ganzen Herzen hören, häufiger aber nur an der Spitze, manchmal wieder nur an der Herzbasis, in einzelnen Fällen sogar im infrascapularen Raum auf der linken Rückenhälfte. Letztere akustische Erscheinung konnte durch die oesophageale Auskultation Aufklärung finden. Im Abschnitt über Anprallgeräusche wurde darüber ausführlich berichtet und die Gründe vorgebracht, welche dafür sprechen, daß es sich um ein Anprallgeräusch an der Vorhofshinterwand handelt (S. 321).

Isolierte Geräusche an der Herzspitze könnten Fortleitung des Abstromgeräusches in der venösen Klappe sein, so ist wenigstens die bisherige Erklärung im Schrifttum.

Das braucht aber nicht immer der Fall zu sein. Entsteht das Abstromgeräusch durch eine Lücke in der Nähe der Klappenanheftungsstelle, dann wäre die Geräuschquelle von der Spitze des Herzens zu weit entfernt. Befindet sich aber die Lücke in der Nähe des Klappenrandes, also in der Gegend, wo der Klappentrichter endet, dann können nach Modellversuchen (S. 340) nur leise Geräusche entstehen. Hingegen spricht vieles dafür, daß es sich hierbei eher um ein *Kammergeräusch* handelt, das direkt gar nichts mit der Herzklappe zu tun hat. Die Möglichkeit für das Zustandekommen eines derartigen Kammergeräusches, das also in der Herzkammer selbst entsteht, wurde bei den akzidentellen systolischen Geräuschen an der Herzspitze besprochen. Die Bedingungen für das Auftreten eines solchen Kammergeräusches sind nun gerade bei Mitralinsuffizienz leicht und reichlich gegeben. Die normale Richtung der vielen Teilströmungen in der Herzkammer bei *ungeändertem* Klappenapparat hat als einziges Ziel nur die Stelle der arteriellen Klappenöffnung. Bei Mitralinsuffizienz tritt aber noch ein zweites Ziel für die Teilströmungen auf, die pathologische Lücke in der venösen Klappenmembran. Die Teilströmungen, welche dorthin zielen, fahren gewissermaßen auf einem falschen Geleise. Hier können bei der systolischen Kontraktion noch viel leichter *Fadengeräusche* (eventuell auch Anprallgeräusche) entstehen. So dürfte also das *eigentliche Charakteristikum der Mitralinsuffizienz das laute systolische Geräusch an der Herzspitze nicht immer das Abstromgeräusch der Klappenlücke sein, sondern viel häufiger ein intraventrikuläres Fadengeräusch*.

Es können aber die systolischen Geräusche an der Herzspitze bei Mitralinsuffizienz *auch Sehnenfadengeräusche* enthalten mit *anderer Entstehungsweise*. Während der Herzkontraktion nehmen die Sehnenfäden an den Bewegungen der Herzwände, wo ihre Fußpunkte liegen, mit teil. Bei der Kontraktion des

Herzens bewegen sich Sehnenfäden der lateralen Herzwand in der Richtung zur Herzscheidewand. Viele Teilströmungen des Blutes ziehen in gleicher Richtung zu ihrem Ziel, der Öffnung in der Semilunarklappe. Die Blutteilchen dieser Partialströmungen, welche mit den Wänden der Sehnenfäden in Berührung kommen, haben eine geringe Geschwindigkeit relativ zu den Sehnenfäden, da die Richtung beider Bewegungen übereinstimmt. Bei Mitralinsuffizienz kann sich die Klappenlücke einmal in einem lateralen Teil der venösen Klappenmembran befinden. Teilströmungen, deren Ziel diese pathologische Lücke ist, haben dann eine Richtung, welche dem Zug der Sehnenfäden genau entgegengesetzt ist. Blutteilchen, welche die Wand der Sehnenfäden berühren, müssen diese Stelle dann mit besonders großer relativer Geschwindigkeit passieren, da ihrer eigenen Geschwindigkeit die Geschwindigkeit der Sehnenfäden entgegengerichtet ist. Es können daher diese Teilströmungen gespannte Sehnenfäden nicht nur senkrecht treffen, sondern auch mit einer Geschwindigkeit, welche die kritische Höhe überschreitet, die zu einer Geräuschauslösung gehört.

In dem medizinischen Schrifttum wird *häufig* das auffallende Ereignis besprochen, daß *bei Mitralinsuffizienz das laute systolische Geräusch nur an der Herzbasis* zu hören ist. Zur Erklärung dient gewöhnlich NAUNYNS Ansicht. Das linke Herzohr soll die Geräusche von der mitralen Klappe nach vorne leiten. Eigene Untersuchungen müßten erweisen, ob dieses Geräusch nicht dann auftritt, wenn die pathologische Lücke sich in der Nähe des basalen Klappenringes befindet. Man könnte aber auch dem Gedanken Raum geben, daß es sich hier überhaupt nicht um ein Geräusch an der venösen Klappe handelt, trotz der Mitralinsuffizienz. Die basalen systolischen Geräusche bei Anämie konnten eine Erklärung dadurch finden, daß bei dem vergrößerten Schlagvolumen der intraventrikuläre Druck eine starke Erhöhung erfahren muß. Dadurch kommt die Vergrößerung der Druckdifferenz zwischen beiden Seiten der arteriellen Klappe zustande. Die große Erhöhung des Kammerinhaltes bei Fällen von Mitralinsuffizienz ist schon durch die eintretende Hypertrophie der Kammerwand gesichert. Bei niederem peripherem Druck müßte dann auch im arteriellen Klappenkanal die Strömung die kritische Geschwindigkeit überschreiten, welche zur Auslösung der Geräusche notwendig ist.

Bei Mitralinsuffizienz ist also eine große Reihe von Möglichkeiten für Geräuschbildungen vorhanden. Auf das systolische Anprallgeräusch an der Hinterwand des linken Vorhofs wurde hingewiesen. Immer ist Anlaß für ein rauhes Abstromgeräusch in der lädierten Klappe gegeben. Weiter können in der Kammer auch selbständige Fadengeräusche zustande kommen, vielleicht auch noch Anprallgeräusche. Ferner muß das große Schlagvolumen auch manchmal laute basale Geräusche in der arteriellen Klappe erzeugen. Jedenfalls sind die Verhältnisse bei der Mitralinsuffizienz recht kompliziert und kann im Einzelfalle nur neues Experimentieren und eingehendes Studium am pathologischen Präparat weiterführen.

Bei der *Aorteninsuffizienz* ist die Qualität des *diastolischen* Geräusches in vielen Fällen sehr auffallend. Das Geräusch ist häufig leise, nur an umschriebenen Stellen hörbar, weiter besitzt es einen auffallend hohen Charakter, es ist oft fast klangartig und ist dabei meistens glatt, so daß ihm jede Rauigkeit fehlt. Alle diese Qualitäten können durch die Untersuchungen an den verschiedenen Vorrichtungen verständlich werden. Das Leisesein ist nicht auffällig

nach den Versuchen, welche zunächst zeigen, wie ein *Anstromgeräusch* unterdrückt wird, wenn in einem Rohr eine enge Ausflußöffnung sich in der Mitte des Rohrquerschnittes befindet und dabei gleichzeitig auf der Spitze eines in das Rohr ragenden Kegels, dessen Achse mit der Rohrachse übereinstimmt. In dem der Innenseite dieses Kegels entsprechenden Trichter sind wieder die *Abstromgeräusche* auffallend leise (S. 340). So läßt also das Leisesein des Geräusches sich ohne weiteres verstehen, wenn man die aortenseitige und herzseitige Form der Aortenklappe in Betracht zieht. Die Höhe des Geräusches kommt durch ähnliche Umstände zustande, wie sie bei dem diastolischen Geräusch der Mitralstenose angeführt wurden. Der hohe Druck in der Aorta und die Form der Klappen bewirken, daß die pathologische Lücke in den Klappen oft recht schmal und spaltförmig wird. Als wirkende Kraft kommen nicht Muskelkontraktionen, sondern reine Staudrucke der Flüssigkeit in Betracht. Beide Umstände, die enge, mehr regelmäßig gebildete Spalte, die konstante Druckwirkung lassen die Wirbelbildung viel geordneter vor sich gehen. Dadurch entstehen hohe, mehr klangartige und leise Geräusche. Der ganze Ausströmungsteil des Herzens, in welchen das zurückfließende Blut aus der Aorta sich ergießt, hat glatte Wände und ist frei von Muskelbalken und Sehnenfäden, so daß sekundäre Verrauhungen des Geräusches ausbleiben. Durch die fehlende Zentrierung der pathologischen Durchtrittsöffnung kann der rückfließende Strahl sich einer bestimmten Stelle der Herzwand mehr nähern, hingegen von anderen Teilen der Wand abrücken. So ist es möglich, daß oft nur an einem der Aortenklappe fernliegenden Punkte das Geräusch hörbar wird. *Das, im Gegensatz zu dem diastolischen Geräusch, laute, rauhe, systolische Geräusch*, das nicht selten eine Aorteninsuffizienz basal begleitet, erklärt sich — in dem früher erwähnten Sinne — durch das vergrößerte Schlagvolumen.

Musikalische Geräusche, welche in der Systole des Herzens, und zwar sowohl bei gesunden wie bei kranken Herzen vorkommen, seien hier noch erörtert, da sie durch eigene Strömungsversuche beleuchtet werden können (S. 345).

Auf der Wand der flüssigkeitserfüllten Rohre mit achsenparalleler Strömung werden musikalische Geräusche wahrnehmbar, wenn fadenförmige Hindernisse, deren Durchmesser aber unter 0,02 cm liegt, in der nötigen Spannung unter nahezu rechtem Winkel angeströmt werden. Es genügen schon *geringe Geschwindigkeiten von 50—60 cm pro Sekunde*, um diese Erscheinung auszulösen. Unter den *Sehnenfäden* des menschlichen Herzens kann man immer Gebilde finden, die ein so dünnes Kaliber besitzen. Eigens für diese Zwecke angestellte Messungen an anatomischen Präparaten haben diese Tatsache kennengelehrt. Es muß nur ein so dünner Sehnenfaden einmal in eine Teilströmung geraten, die senkrecht zu seiner Längsachse gerichtet ist. Ein solches Ereignis kann eintreten, da in der Herzkammer Teilströmungen aller Richtungen vorhanden sind. Daß die zahlreichen anderen und breiteren Sehnenfäden dabei keine rauhen Fadengeräusche erzeugen, hängt damit zusammen, daß dazu viel höhere Geschwindigkeiten nötig sind. Die Stelle der höchsten Geschwindigkeit im Herzen liegt, wie schon einmal ausgeführt wurde, in dem Kanal der semilunaren Klappe. Normalerweise ist aber die Geschwindigkeit hier noch unter der kritischen Geschwindigkeit, die zu einer Geräuschauslösung an den Klappenrändern führt. Strömungen innerhalb der geräumigen Herzkammer müssen viel geringere

Geschwindigkeiten besitzen. So ist es verständlich, daß musikalische Geräusche isoliert auftreten, ohne daß ihr Charakter und ihre Art durch gleichzeitig auftretende rauhere Geräusche beeinträchtigt oder verdeckt würden.

Die systolischen musikalischen Geräusche an der Herzspitze können auch noch nach einem *anderen* Ergebnis von Strömungsversuchen erklärt werden. Mündet ein Freistrahler in ein Reservoir aus einer sehr engen Düse von $1\frac{1}{2}$ mm Durchmesser, dann entsteht, wie der Rand des Membranstethoskops der Ausströmungsöffnung auf etwa $\frac{1}{2}$ mm naherückt, ein musikalisches Geräusch ganz nach Art der Schneidetöne.

Eine Grube der Herzwand kann einmal bei der Kontraktion der Muskulatur eine spaltförmige und enge Öffnung ausbilden. Es müssen, sowie der Stamm eines Papillarmuskels auf Bruchteile eines Millimeters dieser Ausströmungsöffnung nahe kommt, Tonbildungen nach Art von Schneidetönen entstehen. Derartige Ereignisse sind bei dem Bau und der Funktion der Herzwand gut denkbar [BONDI (10)].

Die Versuche am Modell geben daher Unterlagen, um intrakardial entstehende musikalische Geräusche in einer einfachen Weise in ihrem Zustandekommen zu verstehen.

Mit den Darlegungen wurde versucht, die Ergebnisse der Versuche mit Durchströmung der verschiedenen modellartigen Vorrichtungen in Einklang zu bringen mit den klinischen Beobachtungen. Die Herzgeräusche sind dadurch vielfach in richtigerer und zweckmäßigerer Weise zu deuten, als es bisher möglich war. Es wurde mit Absicht nur das vorgebracht, was sich am einfachsten und unkompliziertesten, auch in seinen Strömungsverhältnissen, darstellen läßt.

Andere Geräuschphänomene am Herzen sollen hier nicht besprochen werden. Die mitgeteilten Beispiele genügen, um die betreffenden Erscheinungen entweder in ähnlicher Art zu deuten, oder um Hinweise zu geben auf die Richtung, in der weitere Experimente vorgenommen werden müssen. Dieser weiteren Studien bedarf es aber auch, um neue ergänzende Grundlagen zu erhalten für die hier versuchten Erklärungen der erwähnten klinischen Vorkommnisse von Herzgeräuschen. Der teilweise noch hypothetische Charakter dieser Erklärungen könnte dann eine weitere Einschränkung erfahren.

V. Schluß.

Die Einleitung berichtet, wie sich die früheren Autoren bei den Studien zur Entstehung der Herzgeräusche mit wenigen physikalischen Modellen begnügten. Durch ihre Experimente waren nach der neuen Benennung nur *Rohrabstrom-*, *Rohranstrom-* und *Rohrströmungsgeräusche* bekanntgeworden. Diese Geräusche entstehen alle bei Durchströmung von Rohren nur in der Richtung der Rohrachse und parallel zur Rohrwand. Der enge Kreis von Versuchen gab durch viele Jahrzehnte die Grundlage, von der aus die Schüler zu einem Verstehen der Herzgeräusche geführt werden sollten. Das Unzulängliche dieser Erklärungen wurde immer wieder empfunden.

Der Mangel des Wissens machte sich besonders geltend, nachdem die oesophageale Auskultation die Kenntnis von dem lauten, rauhen systolischen Geräusch an der Hinterwand des linken Vorhofs bei Fällen mit Mitralinsuffizienz vermittelt hatte. Die Genese dieses Geräusches konnte erst durch ein neues

physikalisches Modell, das auf bisher ungekannten Prinzipien beruht, klarge stellt werden. Die Strömung läuft hier nicht mehr parallel zu der Membran der Wand, sondern fließt senkrecht auf sie zu. Dieses *Anprallgeräusch* konnte auch noch in anderen Modellen dargestellt werden, so in ballonartigen Gefäßen aus Gummi oder wieder in Rohren, in welchen die Richtung einer eindringenden Strömung nicht mehr der Rohrachse folgt, sondern sie unter einem Winkel schneidet. Nicht nur das Geräusch der Vorhofhinterwand fand durch diese Versuche seine Erklärung, auch Eigenheiten des prä systolischen Geräusches an der linken Kammerwand und manche systolische Geräusche im Herzen und an der Aorta konnten jetzt besser gedeutet werden. Die neuen Modelle wiesen das erstemal darauf hin, daß im Herzen sich *Geräusche nicht nur an den Herzklappen* bilden können, *sondern auch in den Herzkammern und an den Herzwänden*. Diese *Wandgeräusche* kommen, wie die Versuche zeigen, schon durch geringe Energien und geringe Geschwindigkeit der Strömung zustande.

Außer dieser prinzipiell neuartigen Form von Geräuschen konnte auch bei den Geräuschen, die nur durch Strömungen in Richtung der Rohrachse erzeugt werden, neue Entstehungsarten gefunden werden. Durch Modelle mit der erstmaligen Darstellung des *Fadengeräusches*, des *Spaltgeräusches* und weiterer Geräusche, die bei den musikalischen Geräuschen und bei den Kombinationsgeräuschen beschrieben sind, wurden die Kenntnisse über die Möglichkeiten der Geräuschbildung erweitert. Von besonderem Interesse sind die Faden geräusche, da sie lehren, daß die Sehnenfäden auch bei Bildung der rauhen Herzgeräusche mitwirken können.

Vor allem ist es aber gelungen, durch Verbesserung der Untersuchungsmethoden und durch Verwertung der Wirbellehre der Hydrodynamik frühere Ansichten richtigzustellen und neue wichtige Kenntnisse von der Geräuschbildung zu erhalten. Diese Kenntnisse betreffen vor allem die Geräusche, die in Rohren mit Strömungen in der Richtung der Rohrachse entstehen.

Die Überwertung der *Stromgeschwindigkeit* für diese Art der Geräuschbildung, die im Schrifttum immer wiederkehrt, konnte auf das entsprechende Maß zurückgeführt werden. Die Rolle der Geschwindigkeit bei der Geräuschbildung in derartigen Rohrströmungen ließ sich beinahe zahlenmäßig festlegen. Geschwindigkeiten unter 100 cm pro Sekunde können keine Geräusche auslösen. Geschwindigkeiten über etwa 200 cm pro Sekunde führen immer zu Geräuschen, selbst in Rohren mit vollkommen glatten Wänden. Bei den Geschwindigkeiten aus dem Intervall zwischen etwa 100—200 cm konnte durch die Wirbellehre ein tieferer Einblick in das Wesen der Geräuschbildung getan werden. Diese Geschwindigkeiten geben keine Geräusche, wenn die Innenwand des Rohres glatt und seine Lichtung völlig frei und offen ist. Finden sich aber Stufen an der Wand oder Strömungshindernisse, welche den offenen Querschnitt durchziehen, so wird das ein Anlaß zur Bildung und Ablösung von Wirbeln. Auf der Außenseite derartiger Rohre kann dann an der Stelle dieser Unstetigkeit ein Geräusch bei allen Geschwindigkeiten aus diesem Intervall abgehört werden. Das Geräusch tritt in dem Momente auf, in dem die Geschwindigkeit die kritische Grenze von etwa 100 cm pro Sekunde überschreitet. Diese Studien ließen so zwei wichtige Begriffe prägen, nämlich den *Begriff der kritischen Geschwindigkeit* der Geräuschbildung und den *Begriff des Wirbelerzeugers*, welcher letzterer die verschiedensten Arten der Unstetigkeiten beinhaltet.

Die Schaffung des Begriffes der *kritischen Geschwindigkeit* erwies sich auch noch weiter als fruchtbar zur Erklärung der Geräuschenstehung bei dieser Art der Rohrdurchströmung, indem die Bedeutung *des Druckgefälles* jetzt hervortrat. Zur Erreichung der kritischen Geschwindigkeit an der Stelle des Wirbelerzeugers muß nämlich die Druckdifferenz zwischen beiden Seiten der Unstetigkeit eine gewisse Größe besitzen. Die alte Lehre, daß eine Stenose in einem Rohr nur durch Erhöhung der Stromgeschwindigkeit zu Geräuschen führt, wurde damit widerlegt. Die Stenose bildet eine Unstetigkeit, einen Wirbelerzeuger, im Innenraum des durchströmten Rohres. Der Wirbelerzeuger gibt aber nur dann Anlaß für ein Geräusch, wenn gleichzeitig das mittlere Druckgefälle zwischen prä- und poststenotischem Abschnitt die Erhöhung der Geschwindigkeit über die kritische Zahl bewirkt.

Im *Herzen* sind Strömungen nach Art der Flüssigkeitsbewegungen in Rohren, die in der Richtung der Achse ziehen, nur in den Durchtrittskanälen der venösen und arteriellen Klappen vorhanden. Das Geräusch bildet sich an der Stelle, an der die Flüssigkeit den Klappenrand verläßt und ganz un stetig in den weiteren Raum hinüberfließt. Doch muß die Druckdifferenz zwischen dem prä- und postvalvulären Raum die Geschwindigkeit dabei so erhöhen, daß sie die kritische Grenze überschreitet.

Diese neuen Kenntnisse beseitigen viele Schwierigkeiten, welche früher eine Erklärung der Geräuschbildung an *normalen Klappen* zu überwinden hatte. Bei vielen Zuständen, so bei Anämie, bei körperlicher Arbeit, bei erregter Herz-tätigkeit muß die Druckdifferenz längs des arteriellen Klappenkanals wachsen, wenn der Druck in der Herzkammer — sei es durch Vergrößerung des Schlagvolumens oder sei es durch Hyperergie des Herzmuskels — steigt. Eine Entstehung von Geräuschen an normalen Klappen hat jetzt nichts Merkwürdiges mehr an sich.

Für das Verständnis der Geräuschbildung bei *kranken Klappen*, soweit sie in physiologischer Richtung durchströmt werden, war die Aufstellung der *Begriffe Anstrom und Abstrom* nützlich. Im Modell wird damit die Lage einer Unstetigkeit zur Richtung der Strömung gekennzeichnet. Das Verhalten bei der Geräuschbildung ist bei der gleichen Unstetigkeit anders, je nachdem, ob die Strömung auf sie hinzielt oder ob sie von ihr fortführt. Die zahlenmäßig bestimmte Höhe der kritischen Geschwindigkeit gilt nur für den Abstrom und für die Unstetigkeiten, die Anstrom und Abstrom auf enger Stelle vereinigen, wie Fäden und Spalten.

Bei den *Herzklappen* sind Anstrom- und Abstromfläche nahe beieinander, doch besitzen sie ganz verschiedene Formen. Die Anstromfläche der Klappenmembran begünstigt durch ihre Stromlinienform den Flüssigkeitsdurchtritt und unterdrückt Wirbelbildung und Geräuschbildung. Die Zerstörung der natürlichen Stromlinienform bei kranken Klappen und der gleichzeitige Schwund der elastischen Eigenschaften der Gewebe muß hingegen die Arbeit des kranken Herzens bei der Beförderung des Schlagvolumens erhöhen. Nur die dadurch bewirkte Steigerung des Druckgefälles zwischen beiden Seiten der Klappenmembran erzeugt das Geräusch, indem sie die Fließgeschwindigkeit über die kritische Höhe führt. Das hohe Druckgefälle bei der Stromumkehr bei der Klappeninsuffizienz bedarf keiner weiteren Erörterung, nur sei darauf hingewiesen, daß gerade die Eigenart mancher Geräusche bei dieser Art von

Herzfehlern durch die physikalischen Modelle das erstmal besser verständlich wird, besonders die Qualität des diastolischen Geräusches der Aorteninsuffizienz.

Die Erklärung der Herzgeräusche beruht so zwar auf den alten Grundlagen, die Klinik und pathologische Anatomie bieten, aber im weitesten Sinne auch auf den neuen Grundlagen, die in den verschiedenen physikalischen Modellen zur Darstellung kommen. Vorgänge der Geräuschbildung im Herzen mit dem Geschehen in diesen Vorrichtungen in Analogie zu setzen und aus den leicht überblickbaren Verhältnissen zu erklären, dazu gibt die *Allgemeingültigkeit der physikalischen Gesetze* die Möglichkeit. Die Vorgänge in den Strömungen in Herz und Modell müssen sich nach diesen Gesetzen in gleicher Weise ordnen. Form, chemische und physikalische Eigenschaften umgrenzender und umströmter Medien, ja selbst die Art der strömenden Materie ist dabei ohne wesentlichen Einfluß. *Das gleiche Ereignis tritt immer ein, wenn eine jähe Änderung des Querschnitts mit genügender Geschwindigkeit durchströmt wird. Dieses Ereignis ist die wichtigste Ursache der Geräusche.*

Jeder angehende Arzt sollte erst die einfachen Vorrichtungen bauen, um daran nicht nur die Geräusche kennenzulernen, sondern auch Einblick zu gewinnen in die Vorgänge bei ihrer Entstehung.

In dem Abschnitt über die *Deutung der Herzgeräusche* wurde versucht, in detaillierter Weise die verschiedenen Geräusche am Herzen, die sich durch die wechselnde Phase der Herzrevolution, in der sie auftreten, und durch ihre Qualität voneinander unterscheiden, in ihrer Genese aufzuklären. Wenn auch manches und besonders das Prinzipielle der Geräuschbildung jetzt klarer wurde, so ist doch die *Erklärung vieler Einzelheiten*, welche in der Klinik zur Beobachtung kommen, *noch nicht restlos gelungen*. Die Modellversuche können nach vielen Richtungen hin noch ausgebaut werden.

Es fehlen Untersuchungen bei pulsatorischen Strömungen, obwohl kaum wesentliche Änderungen der bisherigen Resultate dadurch eintreten dürften. Auch die Versuche mit der Geräuschkombination sind fortzusetzen, so muß untersucht werden, wie sich ein Abstromgeräusch verhält, wenn dem Abstrom bald ein Anstrom folgt (analog der Abbildung mit der kugelförmigen Rohrerweiterung in SAHLIS Lehrbuch). Auch gelten die durchgeführten Versuche natürlich nur für Dimensionen, welche bisher für die Bestandteile der verschiedenen Vorrichtungen gewählt wurden. Den Größen der bisher verwendeten Rohrdimensionen lagen die Zahlen zugrunde, welche die messende Anatomie beim erwachsenen Menschen anführt. Untersuchungen an engeren Rohren in verschiedener Anordnung wären noch wegen der Verhältnisse beim kindlichen Herzen wichtig. Eine Vereinigung der beiden Forschungsrichtungen, welche mittels der Modelle, bzw. auf Grund von Schallkurven die Bildung der Herzgeräusche erklären wollen, wäre auch besonders fruchtbringend.

In der Diagnostik der Herzkrankheiten spielt die *Richtung, in der sich ein Geräusch fortpflanzt*, eine sehr große Rolle. Bei vielen Modellversuchen in ihrer bisherigen Art kann es sich gewöhnlich nur um Fortpflanzungen des Schalles in der Richtung des durchströmten Rohres handeln. Aber selbst diese Aufgabe, die einer Längenbestimmung entspricht, ist schwierig, weil die Grenze zwischen dem gut hörbaren und dem schon unhörbaren Schall immer verwaschen und zumindest von individuellen Eigenschaften des Horchers abhängig ist. Doch wurde bei den Arbeiten darauf Rücksicht genommen und in den speziellen

Kapiteln über die einzelnen Geräusche einiges darüber mitgeteilt. Genauere Untersuchungen, die für die Klinik verwertbar wären, müßten die einzelnen Vorrichtungen noch unter Verhältnisse bringen, welche die Umgebung des Herzens und seine Bedeckung nachahmen.

In dieser Arbeit ist auf Grund einfacher, hydrodynamischer Experimente, die immer messend durchgeführt wurden, zum erstenmal eine mehr einheitliche Erklärung der Herzgeräusche ermöglicht worden. Sie eignet sich für die meisten Fälle der Geräuschbildung an normalen und kranken Herzen, ohne daß neue Hilfshypothesen, wie vielfach bei den früheren Autoren, erdacht werden müssen. Viele Arten von Geräuschen, die im Herzen oder in der Aorta entstehen, und im weiteren Umfang viele Schallphänomene, welche im Körper durch das Strömen von flüssigen und auch gasförmigen Körper gebildet werden, erscheinen in ihrem Zustandekommen viel klarer durch die einheitliche Theorie von der Bildung und Ablösung der Wirbel oberhalb einer kritischen Geschwindigkeit.

Bildung und Ablösung von Wirbeln kann eben zur Folge haben, daß in den Säulen der strömenden Materie Geschwindigkeitsänderungen (bei Gasen Druckänderungen) eintreten, die unter günstigen Umständen zu Schallvorgängen im umgebenden Medium Anlaß geben.

Obwohl bei den Untersuchungen vieles noch weiterer Durcharbeitung harret, so konnten damit doch wesentliche Grundzüge der Schallbildung im Herzen endgültig festgestellt werden. Vor allem konnte die Auffassung, welche zuerst und schon im Jahre 1854 von HEYNSIUS verfochten wurde, nach der der Schall der Geräusche mit der Wirbelbildung in der Flüssigkeit in Zusammenhang steht, restlos zum Durchbruch kommen. Es konnte auch die Frage beantwortet werden, die im Jahre 1870 NOLET noch unlösbar erschien, wie nämlich Wirbelbildung und hörbarer Schall dabei zusammenhängen. Die Wirbellehre zeigt, daß durch Bildung und Ablösung der Wirbel Oszillationen von Druck und Geschwindigkeit ganz primär und nur in der Flüssigkeit entstehen. Der Ursprung der Herzgeräusche liegt also tatsächlich innerhalb der Flüssigkeit, wie schon HEYNSIUS annahm und was in späteren Jahren auch von NOORDEN wieder gelehrt hatte. Erst die Oszillationen der Flüssigkeit bewirken die Vibration der Gefäßwand. Diese kann dadurch Schallwellen in die Umgebung ausstrahlen. Natürlich sind Schallvorgänge in der Flüssigkeit etwas anderes als in der gasförmigen Luft. In einem gasförmigen Medium bestehen Schallwellen aus einer regelmäßigen oder unregelmäßigen Aufeinanderfolge von Verdichtungen und Verdünnungen, was aber in einer inkompressiblen Flüssigkeit unmöglich ist. Ob man in einer Flüssigkeit bei Schallvorgängen von zeitlich und räumlich einander folgenden Schwankungen des Druckes oder von Schwankungen der Geschwindigkeit spricht, ist gleichgültig. Dichteänderungen wie im gasförmigen Medium sind in der inkompressiblen Flüssigkeit ausgeschlossen. Bei gleichen Kräften können auch im schwereren und dichteren Medium der Flüssigkeit nur kleinere Bewegungsamplituden erfolgen. Das *Leisesein des Herzschalles* wäre auch damit erklärbar. Die mitgeteilten Arbeiten die Strömungen mit Richtung senkrecht oder parallel zur Rohrwand umfassen, sind also imstande, der Lehre von den Herzgeräuschen eine feste und sichere Grundlage zu geben, auf der sich weitere Forschungen aufbauen können.

Ein dem Herzgeräusch nahestehendes Problem wäre etwa die Erforschung der Geräuschphänomene, die bei der *Blutdruckmessung* nach KOROTKOW

wahrgenommen werden. Der erlangte Einblick in das Wesen der Herzgeräusche gibt auch Anknüpfungspunkte für Studien über andere, unwillkürliche und willkürliche Schallsendungen des menschlichen oder tierischen Organismus. Tropfbar flüssige und gasförmige Medien folgen bei Strömungen denselben physikalischen Gesetzen. Die mitgeteilten Feststellungen erlauben daher auch Anwendungen für die Darmgeräusche, die durch Strömungen von Flüssigkeit und Gasen entstehen. Es muß dabei nur auf die elastischen Eigenschaften der Gase Rücksicht genommen werden. Ebenso bei den Erklärungen der Atemgeräusche. (A. WINKLER).

Wichtige Beziehungen führen auch zu dem Forschungsgebiet der *Stimm- und Sprachbildung*. Nach dem hier Mitgeteilten handelt es sich bei der Stimmbildung im Kehlkopf zunächst um ein Rohrspaltgeräusch in einem Rohr mit Strömung eines gasförmigen Mediums in Richtung der Rohrachse. Das Geräusch entsteht nur im Abstrom, da die Anstromfläche der Stimmritze, wie die der normalen Herzklappen, stromlinienförmig ausgebildet ist. Von der Geräuschbildung an den Herzklappen unterscheidet sich die Schallbildung im Kehlkopf dadurch, daß die Stimmbänder geradlinige Begrenzung besitzen und ferner, daß sie willkürlich einander genähert und entfernt werden können. In dem Gemisch der Frequenzen, die bei dem Durchströmen mit Luft entstehen, sind bei enger Stimmritze höhere Frequenzen vorherrschend, bei weiter Stimmritze sind es tiefer liegende Frequenzen.

Durch beliebig variable Inanspruchnahme von verschiedenen Resonatoren, wie sie besonders in Mund und Nasen-Rachenraum gebildet werden können, lassen sich Schallphänomene bestimmten Charakters aussondern und damit auch reine Klänge erzeugen [BONDI (12)].

Die Stimmbildung hat so eine hohe Vollendung erreicht. Mit gewissem Recht kann man die Herzgeräusche als eine Art Sprache des Herzens betrachten, doch wäre diese Sprache dann auf einer recht tiefen Stufe der Entwicklung stehengeblieben, es fehlt ihr die Möglichkeit einer willkürlichen Einflußnahme auf die Spaltbreite und die Möglichkeit der Wahl geeigneter Resonatoren. So mag vom Studium der Herzgeräusche aus noch manch anderes Problem der Schallsendung des lebenden Organismus eine Förderung erfahren.

VIII. Das rekurrierende Erbrechen mit Acetonämie¹.

Von
K. WALLIS-Wien.

Inhalt.		Seite
Literatur		367
I. Einleitung		373
II. Klinik des rekurrierenden Erbrechens mit Acetonurie		377
1. Verbreitung und Volkszugehörigkeit		377
2. Geschlechtsverteilung		378
3. Familienanamnese		378
4. Das Krankheitsbild und sein Ablauf		379
5. Die Diagnose und Differentialdiagnose.		393
6. Therapie		398
III. Pathologische Anatomie		405
IV. Die Theorien über die Pathogenese		406
1. Die Auffassung des rekurrierenden Erbrechens als bloßen Symptomenkomplex		406
2. Das rekurrierende Erbrechen als Konstitutionsanomalie		407
3. Rekurrierendes Erbrechen als Ausdruck einer chronischen Erkrankung des Magen-Darmtraktes bzw. einer intestinalen Intoxikation		407
4. Rekurrierendes Erbrechen — eine primäre Störung der Leber, insbesondere ihres Kohlehydrat-Stoffwechsels		409
5. Rekurrierendes Erbrechen — eine primäre Fettstoffwechselstörung		421
6. Endokrines System und rekurrierendes Erbrechen		423
7. Das rekurrierende Erbrechen als anaphylaktisches Symptom		424
8. Die neurogenen Theorien		425

Literatur.

- AAKERÉN, Y.: Über vorübergehende Hyperglykämie bei Inanitionszuständen bei Kindern. *Acta paediatr.* (Stockh.) **10**, 421 (1931).
- ABRAMOVITSCH, H.: L'ictère et le rôle du foie dans le syndrome vomissement à répétition de l'enfance. Thèse de Paris **1911**, No 136. Ref. ZADE.
- ANSELMINO, K. J. u. F. HOFFMANN: Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens, II. Stoffwechselwirkungen und Regulationen des Hormons. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2383.
- BESSAU, G.: Zur Frage des acetonämischen Erbrechens. *M Schr. Kinderheilk.* **49**, 90 (1931).
- BIEDERMANN, H.: Zur Problematik der Stoffwechselvorgänge beim kindlichen acetonämischen Erbrechen. II. Mitt. Acetonämisches Erbrechen und Kohlehydratstoffwechsel. *Z. Kinderheilk.* **55**, 613 (1933).
- u. DUKEN: Zur Problematik der Stoffwechselvorgänge beim kindlichen acetonämischen Erbrechen. I. Mitt. Acetonämisches Erbrechen und Hypochlorämie. *Z. Kinderheilk.* **55**, 602 (1933).
- BIX, H.: Über zerebral bedingte Acetonurie. *Wien. klin. Wschr.* **1930 I**, 778.
- BLOCH: Über periodisches Erbrechen und Acetonausscheidung bei Kindern. *Hosp.tid.* (dän.) **1910**, Nr 23. Ref. ZADE.

¹ Aus der Kinderabteilung der Allgemeinen Poliklinik, Wien. Vorstand: Professor Dr. L. JEHLÉ.

- BONDY, L.: Über das periodische Erbrechen mit Acetonämie bei Kindern. *Przegl. pediatr.* **4**, 109 (1912). Ref. *Arch. Kinderheilk.* **59**, Suppl., 58 (1913).
- BRINCHMANN: Discuss. *Acta paediatr.* (Stockh.) **17**, Suppl. **1**, 278 (1935).
- BRÜCKNER: Über das sogenannte azetonämische Erbrechen der Kinder. *Med. Klin.* **1930 II**, 1031.
- BRUNARD et DUFOUR: Un cas de vomissements récurrents (vomissements cycliques avec acétonémie) d'origine hystérique. *Clin. Hôp. Bruxelles* **1911**, No 2, 21. Ref. *ZADE*.
- BURN, J. H. and H. W. LING: The effort of insulin on acetonuria. *J. of Physiol.* **65**, 191 (1928).
- BURRAGE, J. T.: Recurrierendes Erbrechen mit Acetonurie. *J. amer. med. Assoc.*, 18. Dez. **1909**. Ref. *Arch. Kinderheilk.* **227**, 57 (1912).
- CAMERA, U.: La base anatomique de vomissements cycliques réside-t-elle en une sténose extrinsèque congénitale du duodénum? *Arch. Méd. Enf.* **33**, 583 (1930). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **25**, 55 (1931).
- CAMERON, H. C.: Ketonaemia cyclical vomiting and some nervous disturbances in children. *Arch. Dis. Childh.* **2**, 55 (1927).
- CÉARD: Essai sur le vomissements avec acétonémie. Thèse de Paris **1904**. Ref. *MISCH*.
- CENDRA, T. M.: Le traitement des vomissements acétonémiques de l'enfance par l'insuline. *Arch. Méd. Enf.* **28**, 487 (1925).
- COLAS: A propos de quelques cas d'acétonurie chez les enfants. *Arch. génér. Méd.* **1904**. Ref. *MISCH*.
- COLLETT, A.: Periodiske braekninger med acetonuri. *Med. Rev. (norw.)* **40**, 9 (1923). Ref. *SALOMONSEN* (1).
- COMBY, J.: Vomissements cycliques chez les enfants. *Arch. Méd. Enf.* **12**, 721 (1909). Ref. *Arch. Kinderheilk.* **57**, 221 (1912).
- COZZOLINO, A.: Intorno alla interpretazione ed alla prognosi dei vomiti ricorrenti o periodici nell'infanzia. *Pediatria* **16**, 434 (1908).
- CREVELD, S. VAN: Chronische hepatogene Hypoglykämie im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **52**, 299 (1932).
- CURSCHMANN, H.: Über die Beziehungen des periodischen azetonämischen Erbrechens zur Migräne. *Arch. Verd.gskrhk.* **47**, H. 5/6 (1930).
- CZERNY, A. — A. KELLER: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. *Handbuch* (2. Aufl., 1928), Bd. 2, S. 421.
- DAVIS, O. C. M.: A study of two types of vomiting associated with acetonuria. *Arch. Dis. Childh.* **3**, 49 (1928). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **22**, 26 (1929).
- DORLENCOURT, H.: Mort au cours d'une crise de vomissements avec acétonémie. *Soc. Péd.*, 15. Nov. 1921, p. 281. Ref. *NOBECOURT-BABONNEIX* und *Zbl. Kinderheilk.* **13**, 64 (1923).
- DUKEN: Diskussion. *Zbl. Kinderheilk.* **26**, 24 (1932).
- ELIAS, H.: Zur Frage der Acidose beim zyklischen Erbrechen. *Wien. med. Wschr.* **1921 II**, 1151.
- ENGEL, D.: Über intermittierende coxitisartige Erscheinungen im Verlaufe eines Falles von rekurrerendem (azetonämischen) Erbrechen. *Dtsch. Z. Chir.* **184**, 181 (1924).
- EVING: Studies from the departement of pathology. *Public. Cornell Univ. Med. College*, Aug. **1908**. Ref. *MELLANBY: Lancet* **1911 II/1**, 8.
- FANCONI, G.: (1) Die nicht diabetischen Glykonurien und Hyperglykämien des älteren Kindes. *Jb. Kinderheilk.* **133**, 251 (1931).
— (2) Über acetonämische Krämpfe im Kindesalter. *Bedeutung der Hypoglykämie. Jb. Kinderheilk.* **142**, 1 (1934).
- FEER: Zit. *PFAUNDLER, M. v.: Lehrbuch der Kinderheilkunde* von FEER, S. 179. Jena 1930.
- FEUCHTWANGER, A. u. M. LEDERER: Zur Frage der Entstehung von Harnzylindern bei Säuglingen. *Jb. Kinderheilk.* **112**, 7 (1926).
- FISCHL, R.: Rekurrerendes Erbrechen mit Acetonämie. *PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde*, 2. Aufl., Bd. 3, S. 175. 1910.
- FREISE, R. u. H. BOEHRINGER: Zur Frage der Insulinwirkung auf die Ketonämie beim Kinde. *Mshr. Kinderheilk.* **32**, 269 (1926).
— u. K. CHOREMIS: Insulinstudien am Kinde. *Mshr. Kinderheilk.* **31**, 1 (1926).
- FREUDENBERG: Diskussion. *Zbl. Kinderheilk.* **26**, 25 (1932).

- FRÖLICH: Periodiske braekninger med acetonaemi. Norsk. Mag. Laegevidensk. **1916**, 519.
Ref. SALOMONSEN (1).
- FURNO, A.: Sulle crisi acetoniche dell'infanzia. Riv. Clin. pediatr. **21**, 257 (1923).
- GEELMUYDEN, H. CHR. (1): Om fedtvandring. Norsk Mag. Laegevidensk. **1920**, 479.
— (2) Über Fettwanderung. Acta med. scand. (Stockh.) **54**, 147 (1921).
- GEHRT: Zur Pathogenese des periodischen Erbrechens bei Kindern. Z. Kinderheilk. **35**, 51 (1923).
- GENOESE, G.: Vomiti ciclici e sifilide. Pediatr. Riv. **39**, 426 (1931). Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 576 (1931).
- GOEBEL, F.: (1) Zit. WOLFF: Jb. Kinderheilk. **130**, 253 (1931).
— (2) Über die Ursache des Todes bei acetonämischem Erbrechen. Arch. Kinderheilk. **97**, 144 (1932).
- GÖPPERT u. JANSSON: Zit. L. LICHTWITZ: Diabetes mellitus in MOHR-STAEHELIN.
- GREEN, C. R.: Calcium lactophosphate in acetonemic vomiting. Arch. of Pediatr. **43**, 548 (1926). Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 188 (1927).
- GREER, D.: Observations on the treatment of acute cyclic vomiting of childhood with glucose solution and insulin. South. med. J. **18**, 395 (1925). Ref. Zbl. Kinderheilk. **19**, 113 (1926).
- GRIFFITH and MITCHELL: The diseases of infants and children. Philadelphia and London 1927. Ref. SALOMONSEN (1).
- GRUND, G.: Till kändedom om periodiska kräkningar med acetonaemi. Forh. 2. nord. Kongr. Paediatr. **1922**, 136. Ref. SALOMONSEN (1).
- HAMBURGER, F.: Periodisches Erbrechen oder periodische Acetonämie? Münch. med. Wschr. **1918 II**.
- HECKER, R.: Periodisches Erbrechen mit Acetonämie. Erg. inn. Med. **7**, 242 (1911).
- HEYMANN, W.: (1) Beitrag zur Pathogenese des acetonämischen Erbrechens der Kinder. Z. Kinderheilk. **48**, 230 (1929).
— (2) Über das acetonämische Erbrechen der Kinder. Klin. Wschr. **1931 II**, 1697.
- HEUBNER, O.: Lehrbuch der Kinderheilkunde, 3. Aufl., Bd. 2, S. 421. 1911.
- HILL, L. W.: Glucose a. insulin in the treatment of recurrent vomiting. Med. Clin. N. Amer. **10**, 1329 (1927). Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 876 (1927).
- HILLIGER: Über periodisches Erbrechen mit Acetonämie. Jb. Kinderheilk. **80**, 1 (1914).
- HIRSCHHORN, S. u. L. POLLAK: Über den Einfluß des Adrenalins auf die Acetonausscheidung in verschiedenen Krankheitszuständen. Z. klin. Med. **105**, 371 (1927).
- HODGES, R. H.: Sudden death from cyclic vomiting. Brit. med. J. **1932 II**, 672.
- HOWLAND, J. and A. N. RICHARDS: Some possible etiological factors in the recurrent vomiting of children. Arch. of Pediatr. **1907**, 401.
- HUTINEL, V. et PAISSEAU: Les maladies des enfants, Tome 4, p. 272. Ref. SALOMONSEN u. BJELKE.
- ISAAK, S.: Die klinischen Funktionsstörungen der Leber und ihre Diagnose. Erg. inn. Med. **27**, 423 (1925).
- ISELIN, H.: Periodisches Erbrechen der Kinder mit Acetonämie. Schweiz. med. Wschr. **1922 I**, 340.
- JACOBI, W.: Zur Frage des rekurrierenden Erbrechens mit Acetonämie. Arch. Kinderheilk. **83**, 215 (1928).
- JONES: Report of a case of fatal vomiting (recurrent type) in a child. Arch. of Pediatr. **1909**, 446. Ref. ZADE.
- JOSEPHS, H.: Recurrent vomiting. Amer. J. Dis. Childr. **31**, 657 (1926).
- KERLEY, CH. G.: One hundred and forty-one cases of recurrent vomiting in private practice. Amer. J. Dis. Childr. **8**, 292 (1914).
— and L. TH. LE WALD: Digestive disturbances in infants a. children. Bd. 3 der Annales of Roentgen. New York: Paul Hoeber. Ref. UFFENHEIMER.
- KLEBE, E.: Beitrag zur Behandlung des azetonämischen Erbrechens der Kinder. Med. Klin. **1931 I**, 536.
- KLEINSCHMIDT, H.: Rekurrierendes Erbrechen mit Acetonämie. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 3, S. 352.
- KLINKE, K.: Acetonämisches Erbrechen. 42. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Dresden 1931. Zbl. Kinderheilk. **26**, 24 (1932).

- KNOEFFELMACHER, W.: (1) Untersuchungen über das periodische Erbrechen mit Azetonurie. *M Schr. Kinderheilk.* **21**, 241 (1921).
 — (2) Periodisches Erbrechen der Kinder mit Azetonämie. *Wien. med. Wschr.* **1921 II**, 1151.
- KOEHN, E.: Über gehäuftes Auftreten von azetonämischem Erbrechen gelegentlich eines grassierenden Infektes. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1672.
- KORYBUT-DASZKIEWICZ, B.: Über sogenanntes periodisches Erbrechen bei Kindern. *Przegl. pediatr.* **4**, 169. *Ref. Arch. Kinderheilk.* **59**, Suppl., 58 (1913).
- KOSTYÁL, L. v.: Das azetonämische Erbrechen mit besonderer Rücksicht auf das Scharlachproblem. I. Mitt. Das Problem des azetonämischen Erbrechens. *Arch. Kinderheilk.* **99**, 72 (1933).
- KÜPPERS, K.: Acetonämisches Erbrechen bei erwachsenen Geisteskranken und dessen Bedeutung. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 661.
- KUGELMANN, B.: Das Verhalten der Adrenalin-Blutzuckerkurven bei Erkrankungen des Leberparenchyms. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 264.
- LANGMEAD, F.: The acetonemic conditions of children. *Brit. med. J.* **2/1**, 819 (1907).
- LANGSTEIN, L. u. L. F. MEYER: (1) Die Acidose im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **61**, 454 (1905).
 — (2) Die Acidose der Säuglinge. *Jb. Kinderheilk.* **63**, 30 (1906).
- LEHNDORF: Diskussion. *Zbl. Kinderheilk.* **26**, 25 (1932).
- LEREBoullet, P. et A. BOHN: Le vomissements périodiques avec acétonémie. P. NOBÉ-COURT et L. BABONNEIX: *Traité Méd. Enf.* **3**, 731 (1934).
- LESNÉ: *Traité de Pathologie Méd. et de Thérap. Appliquée*, Tome 24. *Pédiatrie. Article vomissements cycliques*, 1923. *Ref. LEREBoullet et BOHN.*
- LEVEN, M. G.: Vomissements périodiques avec ou sans acétonémie des enfants. *Pathogénie et thérapeutique nouvelles.* *Paris méd.* **1928 II**, 388. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **22**, 706 (1929).
- LEVINE, WILSON and RIVKIN: The respiratory metabolism in infancy a. in childhood. *Amer. J. Dis. Childr.* **31**, 323, 496 (1926).
- LICHTENSTEIN: Diskussion. *Acta paediatr. (Stockh.)* **17**, Suppl. **1**, 277 (1935).
- LICHTWITZ, L.: Diabetes mellitus. *Handbuch der inneren Medizin von MOHR-STAEHELIN*, Bd. 4/I, S. 767 und 709. 1928.
- LINDBERG, G.: Über den Blutzuckerspiegel der Säuglinge im Hunger. *Z. Kinderheilk.* **15**, 71 (1917).
- LÖVEGREN: Diskussion. *Acta paediatr. (Stockh.)* **17**, Suppl. **1**, 277 (1935).
- MANN, FR. C. u. TH. B. MAGETH: Die Wirkungen der totalen Leberexstirpation. *Erg. Physiol.* **23 I**, 212 (1924).
- MARAÑON: Les acidoses hypoglycémiques. *Presse méd.*, 24. Dez. **1930**. *Ref. LEREBoullet et BOHN.*
- MARCY: *Internat. Clin.*, IX. s. **3**, 127 (1900). *Ref. SHAW u. TRIBE.*
- MARFAN, A. B.: (1) Les vomissements périodiques avec acétonémie. *Arch. Méd. Enf.* **24**, 5, 73 (1921). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **11**, 81 (1921).
 — (2) Les vomissements périodiques avec acétonémie. *Paris 1926.* *Ref. SALOMONSEN (1).*
 — (3) Diagnostic des vomissements périodiques avec acétonémie et des vomissements à rechute par sténose duodénale. *Arch. Méd. Enf.* **34**, 397 (1931).
 — (4) Signification de l'acétonémie dans les vomissements périodiques. *Arch. Méd. Enf.* **35**, 505 (1932).
- MAYERHOFER, E.: Das azetonämische Erbrechen im Kindesalter und seine Behandlung mit Azetonchloroform (Chloreton mit Koffein in Form von Nautisansuppositorien). *Wien. klin. Wschr.* **1932 II**, 1193.
- MELLANBY, E.: A short chemical study of a case of cyclic vomiting with some remarks on creatinuria and acidosis. *Lancet* **1911 II/1**, 8.
- MEYER, L. F. u. K. BAMBERG: Über das periodische (rekurrierende) azetonämische Erbrechen der Kinder und seine Behandlung mit Insulin. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 I**, 1100.
- MILLER, R.: An address on so-called acidosis in children. *Brit. med. J.* **1933**, Nr 3806, 1103.
- MIRALBELL, M.: Behandlung des acido-acetonischen Erbrechens des Kindes. *An. Hosp. Cruz. y Pablo Barcelona* **2**, 276 (1928). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **22**, 706 (1929).

- MISCH, P.: Zur Kenntnis des periodischen Erbrechens im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **61**, 532 (1905).
- MODIGLIANI, E.: Il lattato di sodio nella cura dell'intossicazione acetonica dell'infanzia. *Riv. Clin. pediatr.* **20**, 129 (1922).
- MOGWITZ, G.: Über den Blutzucker der Säuglinge. *Mschr. Kinderheilk.* **12**, 569 (1914).
- MOSER, E.: Zur pathologischen Anatomie des periodischen Erbrechens mit Acetonämie. *Frankf. Z. Path.* **23**, 56 (1920).
- MYERS, A. W.: A case of vomiting, with acetonuria and fatty metamorphosis of the liver. *Arch. of Pediatr.* **24**, 914 (1907).
- NARBESHUBER, K.: Acetonämisches Erbrechen bei Hyperthyreosen. *Wien. klin. Wschr.* **1930 I**, 233.
- NITSCHKE: Diskussion. *Zbl. Kinderheilk.* **26**, 24 (1932).
- NOBÉCOURT: Encephalo-meningeale Formen des acetonurischen Erbrechens bei Kindern. *Trib. méd. espain.* **1**, 82 (1924). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **18**, 157 (1925).
- D'OELSNITZ: Deux cas mortels de vomissements periodiques avec acétonémie. Ref. LEREBoullet-BOHN.
- ORRICO, J.: Schwere und tödliche epidemisch auftretende Formen des periodischen Erbrechens mit Acetonämie. *Semana méd.* **34**, 938 (1927). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **20**, 876 (1927).
- ORTNER, N.: Differentialdiagnostik innerer Krankheiten, S. 383. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1928.
- PACCHIONI, D.: Forme cliniche e patogenesi della intossicazione acetonica nei bambini. *Riv. di Pediatr.* **12**, 160 (1914).
- PFAUNDLER, M. v.: FEERS Lehrbuch der Kinderheilkunde, S. 179. Jena 1930.
- PICARD, M. S.: Epidemic vomiting in children. *New Orleans med. J.* **77**, 159 (1924).
- PIERSON, E. L.: Aceton and diacetic acid as a cause of persistent recurrent vomiting of children. *Arch. of Pediatr.* **20**, 505 (1903).
- POYNTON: Acetonemia and volvulus of the small intestine in childhood. *Lancet* **1924 I**, 1045.
- RAAB, W.: Das hormonal nervöse Regulationssystem des Fettstoffwechsels. *Z. exper. Med.* **49**, 179 (1926).
- RAVENNA, A.: Vomiti recidivanti con aceturia e appendicite. *Atti Congr. pediatr. ital.* **1928**, 594. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **23**, 714 (1930).
- RITTER, G. v.: Über die klinische Verwendbarkeit der Acetonreaktion in der Kinderpraxis. *Jb. Kinderheilk.* **77**, 146 (1913).
- ROEMCKE, O.: Über zentral bedingte Acetonurie. *Wien. klin. Wschr.* **1930 II**, 1373.
- ROSS, S. G. u. H. W. JOSEPHS: Observations on the metabolism of recurrent vomiting. *Amer. J. Dis. Childr.* **28**, 447 (1924).
- RUMPF, F.: Über den Blutzucker im Hunger und über die glykämische Reaktion nach kleinen Dosen Zucker beim Säugling und Kleinkinde. *Jb. Kinderheilk.* **105**, 321 (1924).
- RUSELL: A case of cyclic or recurrent vomiting associated with hypertrophic stenosis of the pylorus. *Brit. J. Childr. Dis.* **1910**, 48, 191. Ref. ZADE.
- SALDUN, M. L., M. A. JAUREGUY u. W. AYALA: Hohe Alkalireserve infolge Hypochlorämie in einem Falle von azetonämischen Erbrechen. *Arch. Pediatr. Uruguay* **4**, 346 (1933). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **29**, 14 (1934).
- SALOMONSEN, L.: (1) Periodisches Erbrechen und Ketonämie bei Kindern. *Acta paediatr.* (Stockh.) **9**, Suppl., 1 (1929).
- (2) Periodisches Erbrechen und Ketonämie beim Kinde. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **91**, 833 (1930). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **24**, 795 (1930).
- (3) Effects of insulin and epinephrine on the blood acetone in fasting children. *Amer. J. Dis. Childr.* **40**, 718 (1930).
- (4) Über das azetonämische Erbrechen der Kinder. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 581.
- (5) Diskussion. *Acta paediatr.* (Stockh.) **17**, Suppl. I, 277 (1935).
- u. H. BJELKE: Über Klinik und Pathogenese des azetonämischen Erbrechens. *Z. Kinderheilk.* **53**, 66 (1932).
- SCHIFF, E.: (1) Ketonämisches Erbrechen (Rekurrierendes oder rezidivierend-azetonämisches Erbrechen). KRAUS-BRUGSCH' Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, 2. Erg.-Bd. S. 59, 101. 1928.
- (2) Ketonämisches Erbrechen und Insulintherapie. *Mschr. Kinderheilk.* **42**, 429 (1929).

- SCHLOSS, J.: Über „azetonämisches Erbrechen“ bei Erwachsenen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **168**, 347 (1930).
- SCHLOSS, O. M.: Acetone Body Acidosis in Children. *Med. Clin. N. Amer.* **2**, 1 (1918). Ref. WEYMULLER u. SCHLOSS.
- SECKEL, H.: (1) Zur Pathogenese azidotisch-toxischer Exsikkosen im Kindesalter. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 2316.
- (2) Über azidotisches Erbrechen beim Kinde. *Münch. med. Wschr.* **74**, 1227 (1927).
- SEDGWICK: Studies of recurrent or periodical vomiting. *Amer. J. Dis. Childr.* **3**, 209 (1912).
- SHAW, H. B. and R. H. TRIBE: Recurrent vomiting in children. *Brit. med. J.* **1905 I/1**, 347.
- SHERMANN, W. H. and E. C. KOENIG: Concerning causes of cyclic or recurring vomiting in children and the prevention of the attacks. *Acta paediatr. (Stockh.)* **11**, 391 (1930).
- and H. R. LOHNER: Acidosis - a faulty diagnosis. *Arch. of Pediatr.* **40**, 776 (1923).
- SIEGL, J.: Periodisches Erbrechen mit Acetonämie. *Wien. med. Wschr.* **1934 II**, 1208, 1241.
- SIWE, ST. A.: (1) Zur Kenntnis des periodischen Erbrechens im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **56**, 98 (1934).
- (2) Diskussion. *Acta paediatr.* **17**, (Stockh.) Suppl. **1**, 276 (1935).
- SPÖTTER, G.: Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen dem „azetonämischen Erbrechen der Kinder“ und der „Hyperemesis gravidarum“. *Diss. Freiburg i. Br.* 1931. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **27**, 688 (1933).
- STOLTE: Diskussion. *Z. Kinderheilk.* **26**, 24 (1932).
- STROEBE, F.: Ketonämie bei Leberschädigungen. *Z. klin. Med.* **118**, 507 (1931).
- STRÖM, J.: (1) Kann azetonämisches Erbrechen bei Kindern provoziert werden? *Acta paediatr. (Stockh.)* **17**, Suppl. **I**, 272 (1935).
- (2) Periodisches Erbrechen mit Ketonämie bei Kindern. *Acta paediatr. (Stockh.)* **18**, Suppl. **3** (1935).
- TALBOT, F. B., E. SHAW and M. MORIARTY: Hypoglycemia and acidosis. *J. Amer. med. Assoc.* **83 III**, 91 (1924).
- TANNHAUSER, S. J. u. H. FITZER: Über experimentelle Hyperglykämie beim Menschen durch intravenöse Zuckereinjektion. *Münch. med. Wschr.* **1913**.
- TAYLOR, A. E.: On creatinuria. *J. of Biol. Chem.* **21**, 663 (1915).
- TERRIEN: Sur l'origine surrénale de vomissements dits acétonémiques. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* Feber **1913**. Ref. LEREBoullet-BOHN.
- UFFENHEIMER, A.: Zum Krankheitsbild des periodischen (azetonämischen) Erbrechens im Kindesalter. *Münch. med. Wschr.* **1927 II**, 1741.
- UMANA, C. T.: Gravité et fréquence de certains états acétonémiques essentiels chez les enfants de Bogota. *Bull. Soc. Péd. Paris* **22**, 300 (1924). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **18**, 42 (1925).
- UNGAR, R.: Zur Therapie des rekurrierenden Erbrechens mit Acetonämie im Kindesalter. *Kinderärztl. Praxis* **4**, 11 (1933).
- VALLERY-RADOT, P.: Vomissements périodiques avec acétonémie. (Étude clinique et thérapeutique.) *Bull. méd.* **1932**, 916. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **27**, 718 (1933).
- VITRY, G. et H. LABBÉ: Un cas de vomissements périodiques chez l'enfant. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1914**, 1007.
- WALD, L. T. LE: „Cyclic vomiting“ in infants and children including an analysis of the occurrence of vomiting in two hundred children examined roentgenologically. *Radiology* **7**, 410 (1916).
- WALLIS, K.: Zur Frage des „Recurrierenden Erbrechens mit Acetonämie“. *Wien. med. Wschr.* **1936** (im Erscheinen).
- WEBER, F. P.: A case of severe cyclic vomiting shown sixteen years ago — result. *Proc. roy. Soc. Med.* **26**, 148 (1932).
- WEICHSEL, M.: Zur Pathogenese des azetonämischen Erbrechens. *Mshr. Kinderheilk.* **58**, 9 (1933).
- WERTHEIMER, E.: Stoffwechselregulationen. *Pflügers Arch.* **213**, 262 (1926).
- WEYMULLER, CL. A. u. O. M. SCHLOSS: Nondiabetic ketosis in children. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 549 (1927).
- WILSON, J. R., S. LEVINE and H. RIVKIN: The respiratory metabolism in infancy and in childhood. *Amer. J. Dis. Childr.* **31**, 335 (1926).

- WOLFF, S.: Das azetonämische Erbrechen mit besonderer Berücksichtigung seiner Prognose. Jb. Kinderheilk. **130**, 253 (1931).
- ZADE, H.: Kritische Studie über das mit Acetonurie einhergehende periodische (cyclische, rekurrierende) Erbrechen im Kindesalter nebst dem Versuch einer ätiologischen Erklärung der Krankheit. Arch. Kinderheilk. **63**, 1 (1914).
- ZERBINO, V.: Forme grave tétanoïdo-comateuse des vomissements avec acétonémie. Arch. lat.-amer. Pédiatrie **19**, 1177 (1925). Ref. LEREBoulLET-BoHN.

Bezüglich der vor dem Jahre 1911 erschienenen Literatur, soweit sie nicht im vorstehenden Verzeichnis angeführt ist, sei auf HECKERs Monographie verwiesen.

I. Einleitung.

Es sind nun gerade 25 Jahre her, seit HECKER in den Ergebnissen seine Monographie über das „Periodische Erbrechen mit Acetonurie“ veröffentlichte. Die große Zahl der seither über diesen Gegenstand erschienenen Arbeiten mit ihren neuen Gesichtspunkten sowie das starke Interesse, das die Pädiatrie gerade in den letzten Jahren dieser eigenartigen Krankheit des Kindesalters entgegenbrachte, rechtfertigen heute wieder den Versuch, die Forschungsergebnisse des letzten Vierteljahrhunderts auf diesem Gebiete zusammenzufassen. Aber eben die Fülle der einschlägigen Arbeiten, die oft von recht verschiedenen Voraussetzungen ausgehen und auch zu ganz entgegengesetzten Resultaten führen, erschweren die Bearbeitung des Themas ganz besonders. Man kann ruhig sagen, daß auch nicht ein einziger Punkt des Krankheitsbildes des rekurrierenden Erbrechens mit Acetonämie bei den verschiedenen Autoren eine einheitliche Beurteilung erfährt. Dies gilt allein schon von der Auffassung der Stellung der Krankheit selbst. Von der gänzlichen Ablehnung des rekurrierenden Erbrechens mit Acetonämie als selbständiges Krankheitsbild überhaupt bis zu einer mehr als weitherzigen Auffassung, nach der fast jedes erbrechende oder acetonurische Kind hierher gerechnet wird, finden wir alle Übergänge. Und dies macht auch die obenerwähnten weitgehenden Divergenzen in den Forschungsergebnissen und den aus ihnen gezogenen Schlüssen zum guten Teil verständlich. So hat man oft den Eindruck, daß die Autoren aneinander vorbeireden, da jeder unter dem „Rekurrierenden Erbrechen mit Acetonurie“ bzw. einem Synonym etwas anderes versteht. Es ist daher nach unserer Auffassung vor allem nötig, festzustellen, was in den nachfolgenden Ausführungen eigentlich unter der Bezeichnung „Rekurrierendes Erbrechen mit Acetonämie“ gemeint wird.

Wir verstehen darunter eine Krankheit des Kindesalters, die durch oftmalige, in mehr oder weniger großen Zwischenräumen wiederkehrende Attacken von unstillbarem Erbrechen bei gleichzeitiger schwerer Störung des Allgemeinbefindens und Ausscheidung von Aceton durch die Atemluft sowie Ketonkörpern durch den Harn charakterisiert ist. Den Brechanfällen liegt dabei kein anatomisch nachweisbares äquivalentes Substrat zugrunde. In den Zwischenräumen zwischen den einzelnen Anfällen sind die betreffenden Kinder anscheinend völlig gesund.

Die Namensgebung ist auch heute noch keine einheitliche. HECKER führt folgende, auch jetzt noch gebräuchliche Synonyma an: persistierendes Erbrechen (ROTCH), cyclisches Erbrechen (EDSALL), rekurrierendes Erbrechen mit Acetonämie (GILIBERTI), Vomissements à réchutes (MORRICHANT-BEAUCHANT), Nevrose gastrique (SNOW), periodisches Erbrechen mit Acetonämie (MARFAN,

HUTINEL). HECKER selbst schlägt den Namen „periodische Acetonämie der Kinder“ vor. Dazu kommen noch in der neueren angelsächsischen Literatur die Bezeichnungen „Ketosis“ oder „Acidosis der Kinder“, in der deutschen „acetonämisches Erbrechen“ usw. Wir möchten mit KLEINSCHMIDT, dem Bearbeiter dieses Kapitels im Handbuch von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN (4. Auflage) dem Namen „Rekurrierendes Erbrechen mit Acetonämie“ (im folgenden auch kurz „rekurrierendes Erbrechen“) den Vorzug geben, da dieser allerdings etwas langatmige Ausdruck die drei wesentlichsten Eigenschaften der Krankheit wiedergibt, nämlich das Erbrechen, die oftmalige Wiederkehr der Anfälle und die begleitende Acetonämie. Mit diesem präzisen Ausdruck wird auch manches ähnliche, aber nicht hiehergehörige Krankheitsbild von selbst ausgeschlossen.

Die Frage der Selbständigkeit des Krankheitsbildes. Es gibt auch heute noch Stimmen, allerdings meist aus nichtpädiatrischem Lager kommend, die mit mehr oder weniger großer Bestimmtheit das rekurrierende Erbrechen als selbständiges Krankheitsbild überhaupt leugnen und es nur als Symptomenkomplex, dem die mannigfaltigsten Grundursachen zugrunde liegen können, anerkennen wollen (KERLEY-LE WALD, SHERMANN-KOENIG, SHERMANN-LOHNER, LE WALD usw.). Wenn man diese Ansicht auch gewiß nicht teilen kann, so erhebt sich doch die Frage, wieso es möglich ist, daß manche Autoren noch in der jüngsten Zeit die Selbständigkeit des rekurrierenden Erbrechens als eigene Krankheit ablehnen können. Und da muß man gerechter Weise zugeben, daß die Schuld offenbar an der pädiatrischen Literatur selbst gelegen ist. Viele Autoren versuchen, aus der zweifellos nicht häufigen Krankheit eine alltägliche zu machen. Anders wäre es auch gar nicht möglich, daß z. B. COMBY über 100 und KERLEY über 141 selbst beobachtete Fälle berichten konnte. Man darf ruhig sagen, daß bei Durchsicht der Literatur nur ein auffallend kleiner Teil der mitgeteilten Fälle einer kritischen Überprüfung der Diagnosenstellung standhält, soweit nicht überhaupt nur sehr summarisch über die betreffenden Fälle berichtet wird. Diese immer größer werdende Weitherzigkeit in der Diagnosenstellung bringt aber — und das kann ja weiter nicht wundernehmen — manchen kritischen Beobachter dazu, schließlich das rekurrierende Erbrechen als selbständiges Krankheitsbild überhaupt anzuzweifeln. So protestieren SHERMANN und LOHNER ganz entschieden gegen den Mißbrauch des Namens „Acidose“ (d. i. ein sehr häufiges Synonym in der anglosächsischen Literatur für rekurrierendes Erbrechen), da Acidosis ein bloßer Symptomenkomplex und keine Krankheit sei. Sie meinen daher, man solle den Namen „Acidosis“ als *Diagnose* gar nicht mehr gebrauchen. Würden sie bei diesem Protest nicht das Kind mit dem Bade ausschütten und das rekurrierende Erbrechen als selbständige Krankheit überhaupt leugnen, so könnte man sich ihrer Mahnung nur anschließen.

Welche sind nun aber die Ursachen, die den Begriff des „Rekurrierenden Erbrechens“ zu einem so verschwommenen werden ließen? Wir finden vor allem zwei: die erste ist die Einführung der sog. „atypischen Fälle“ oder „*formes frustes*“. Es ist ja außerordentlich wahrscheinlich, daß auch beim rekurrierenden Erbrechen wie bei vielen anderen Krankheiten Abortivfälle, also solche mit ganz leichtem Verlauf vorkommen. Aber sie sind jedenfalls deswegen so schwer zu fassen, da es sich beim rekurrierenden Erbrechen, wie wir noch sehen werden, nach unseren bisherigen Kenntnissen um eine rein funktionelle Krankheit handelt, der eine greifbare anatomische Grundlage fehlt, und bei der auch die

Laboratoriumsuntersuchungen bisher keine sicheren spezifischen Ergebnisse zeitigten. So ist es begreiflich, daß man ins Uferlose gerät, sobald man vom typischen Bild des rekurrierenden Erbrechens absieht. Weder das Erbrechen noch die Ketonurie sind eindeutige spezifische Symptome. Erst das Mosaik der verschiedenen Symptome ergibt als Ganzes das Krankheitsbild des rekurrierenden Erbrechens. Wir möchten daher Fälle, bei denen *nur* sog. kleine, atypische Attacken auftreten, vorläufig lieber nicht mit Sicherheit zum rekurrierenden Erbrechen rechnen, geben dabei aber gerne die Möglichkeit zu, daß sich der eine oder andere Fall bei Auftreten eines typischen Anfalles dann *doch* als hiehergehörig erweisen kann. Mit diesem Standpunkt stellen wir uns allerdings bewußt in Gegensatz zu manchen früheren Autoren, wie z. B. HECKER, der meint, daß *formes frustes* sicher recht häufig seien, aber nur wenig beobachtet werden.

HECKER gibt als Charakteristica dieser atypischen Fälle an: hartnäckiges und schwer beeinflussbares Erbrechen, das aber nicht nach jeder Mahlzeit und nicht in gleicher Intensität erfolgt wie bei voll ausgebildeten Fällen. Der Inhalt des Erbrochenen enthält Speisereste, ist nicht schleimig, gallig oder blutig. Die Kinder sind schwer im Gesamtzustand alteriert (Abmagerung, Blässe und Trockenheit der Haut, halonierte Augen), es besteht hartnäckige Obstipation, der Atemgeruch ist schlecht, zersetzt, sauer oder aromatisch, aber nicht nach Aceton riechend. Die Zunge ist belegt, der Urin enthält regelmäßig Aceton, Acetessigsäure, zuweilen auch Indican. Fieber ist meist besonders im Beginn des Anfalles vorhanden. Der Anfall selbst dauert ein bis zwei Tage, kann aber manchmal auch mehrere Wochen (!) dauern. HECKER selbst führt als Beispiele 6 eigene „atypische“ Fälle und 2 von MISCH an. Wir können von ihnen nur Fall 1 und 3 anerkennen.

Die Fälle von MISCH sind nach der Meinung vieler anderer Autoren und auch unserer eigenen zu den rein symptomatischen Acetonurien zu rechnen (ein Fall mit fieberhafter Bronchitis, zwei Fälle mit Angina und ein Fall mit Ikterus und Angina) und daher scharf vom Krankheitsbegriff des rekurrierenden Erbrechens abzutrennen. Von eigenen Fällen führt HECKER als einen solchen „atypischen Fall“ seinen Fall 4 an, der nie Erbrechen, sondern nur gelegentliche Acetonausscheidung aufwies; bei der Häufigkeit der Acetonurie aus ganz verschiedenen Ursachen im Kindesalter kann von einer eindeutigen Diagnosenstellung dabei gewiß nicht die Rede sein. Fall 5 litt öfters an Fieber, verbunden mit Kopfschmerzen, essigsauerm Mundgeruch und Acetonurie. Nur einmal wurde Erbrechen vermerkt. Fall 7 zeigte anlässlich einer Angina follicularis einen Tag Erbrechen und Acetonurie. Über frühere Anfälle dieser Art war nichts bekannt.

Diese „atypischen“ Fälle HECKERS gehören offenbar zu den dem Pädiater jetzt wohlbekanntem Acetonurien bei Infekten.

Schließlich ist z. B. auch neuropathisches Erbrechen im Kindesalter so häufig, daß man kaum von einem „atypischen Fall“ sprechen kann (wie es gelegentlich geschieht), wenn ein solches neuropathisches Kind von Zeit zu Zeit ein bis zweimal ohne ersichtlichen Grund erbricht. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß alle bisherigen Laboratoriums- und andere Behelfe es nicht gestatten, eine sichere Diagnose zu stellen. Solange wir beim rekurrierenden Erbrechen allein auf die Klinik angewiesen sind, werden wir wohl „*formes frustes*“ vermuten, aber kaum je mit Sicherheit diagnostizieren können. In ein ganz anderes Kapitel gehören die kleinen Anfälle, die *gelegentlich* bei den Kindern mit *schweren Attacken alternieren*. Hier ist wohl nicht die gleiche Strenge der Beurteilung am Platz. Wir werden auf diese „kleinen Anfälle“, deren Vorkommen wir durchaus anerkennen, noch später zu sprechen kommen.

Die zweite Ursache für die Verschwommenheit des Ausdruckes „rekurrierendes Erbrechen“ scheint uns die Einführung der Begriffe „*primäre*“ und

„sekundäre Form des rekurrierenden Erbrechen“ (HUTINEL) zu sein, gegen die sich auch schon andere Autoren (DAVIS, KLEINSCHMIDT, ZADE usw.) aussprechen. Während unter der „primären Form“ sozusagen das essentielle rekurrierende Erbrechen verstanden wird, handelt es sich bei der „sekundären Form“ um Fälle, die bei allen möglichen Anlässen, besonders aber bei Infektionskrankheiten Erbrechen mit Ketonurie zeigen. Wenn wir nun aber diese „sekundäre Form“ als zu Recht bestehend anerkennen, dann können wir ruhig einen Großteil aller Kinderkrankheiten in den Begriff des rekurrierenden Erbrechen einreihen. Sind doch Erbrechen und Acetonurie im Kindesalter als Begleitsymptome aller möglichen Krankheiten derartig häufig, daß man hier überhaupt keine Grenzen mehr ziehen könnte. Leidet daher ein Kind häufiger an Infekten oder an der Exacerbation einer chronischen Erkrankung, bei der es zum Erbrechen und zur Ketonurie kommt, so müßte man diesen Fall dann ohne weiteres in das große Sammelbecken „rekurrierendes Erbrechen“ einverleiben. Nun ist es gewiß richtig, daß ein Infekt bei einem Kind mit „richtigem“ rekurrierenden Erbrechen einen Anfall auslösen kann. Es werden aber bei demselben Kind auch Anfälle ohne Infekt auftreten. Es kann weiters auch ruhig zugegeben werden, daß es für den Arzt oft — ohne Kenntnis der Vorgeschichte — oder, wenn es sich um den ersten Anfall handelt, unmöglich ist, im Augenblick zu entscheiden, ob es sich um „echtes“ rekurrierendes Erbrechen handelt, oder nur um ein symptomatisches Erbrechen mit gleichzeitiger Acetonurie. Diese diagnostischen Schwierigkeiten gestatten aber nicht, zwei Krankheitsbilder, deren Zusammengehörigkeit bisher durch nichts erwiesen ist, miteinander zu vermengen, ebensowenig wie es etwa gestattet ist, den Gelegenheitskrampf der Kleinkinder bei Infekten mit der genuinen Epilepsie in einen Topf zu werfen. Wir können uns daher in keiner Weise der Meinung KOSTYÁLS anschließen, der den Unterschied zwischen „cyclischem, genuinem, periodischem“ und „sekundärem acetonämischem Erbrechen“ (bei fieberhaften Erkrankungen, Toxikosen und Infektionen) nur darin sieht, daß man bei letzterem die auslösenden Momente kennt und bei ersterem nicht. Für diese Ansicht ist bisher kein Beweis erbracht und gerade die Klinik dieser beiden Gruppen unterscheidet sich, falls man nur typische Fälle von rekurrierendem Erbrechen gelten läßt, sehr wesentlich voneinander.

Die Gründe, derentwegen wir uns so scharf gegen eine Verwässerung des Begriffes rekurrierendes Erbrechen wenden zu müssen glauben, sind teils theoretischer, teils praktischer Natur. Prognosenstellung sowie Therapie hängen in weitgehendem Maße von der richtigen Diagnosenstellung ab. Es hat daher gar keinen Wert, eine chronische Appendicitis oder einen chronischen Volvulus hier einreihen zu wollen, bloß weil anlässlich der Exacerbationen auch Erbrechen und Acetonurie bestehen. Der Ausdruck „sekundäres rekurrierendes Erbrechen“ kann aber manchen Arzt dazu verführen, sich mit dieser zweifelhaften Diagnose zufriedenzustellen und darüber prognostische und therapeutische Fehler zu begehen. Gerade die sog. *formes frustes* des rekurrierenden Erbrechen werden sich auch öfters als etwas ganz anderes herausstellen.

Unsere Forderung, daß alle experimentellen Arbeiten über rekurrierendes Erbrechen nur typische Fälle, nicht aber symptomatische behandeln, ist aus theoretischen Gründen ohne weiteres zu verstehen. Denn nur solche Fälle erscheinen beweiskräftig genug zur Herbeiführung einer Klärung der Patho-

genese, solange nicht die Einheitlichkeit der Pathogenese von „primärer“ und „sekundärer“ Form des rekurrierenden Erbrechens bewiesen ist. Es müssen daher alle Arbeiten, die sich offensichtlich auf die „sekundäre“ Form des rekurrierenden Erbrechens stützen, ferner solche, die sich auf die vage Form der sog. Abortivfälle gründen, in vorliegender Arbeit unberücksichtigt bleiben. Schließlich sind auch solche Resultate mit Vorsicht zu bewerten, die bei Fällen mit erstmaliger Attacke gewonnen werden. Denn wenn auch rein *klinisch* nach Ausschluß aller anderen Ursachen mit einiger Wahrscheinlichkeit ein „primärer acetonämischer Anfall“ diagnostiziert werden kann, so wird man doch für *wissenschaftliche* Fragen aus Sicherheitsgründen den Bericht über die Wiederkehr der Anfälle, also eine besonders typische Eigenschaft des rekurrierenden Erbrechens mit Acetonämie, verlangen müssen. Wenn durch diese Einschränkungen die Resultate einer Anzahl von Arbeiten, die sonst für die Erforschung der Acidose und der Ketonkörperausscheidung bei kindlichen Krankheiten durchaus wertvoll sein mögen, in dieser Monographie nicht berücksichtigt oder nur gestreift werden können, so liegt das unseres Erachtens nach im Interesse der Klärung der Materie.

Neben der uns zugänglichen Literatur liegen dieser Arbeit auch die Erfahrungen an zwei schweren Fällen, die der Verfasser seinerzeit während seiner fast fünfjährigen Tätigkeit am Karolinen-Kinderspital — damals unter Leitung von Professor KNOEFFELMACHER, der sich besonders für die Frage des rekurrierenden Erbrechens interessierte und dem Verfasser manche wertvolle Anregung gab — zu beobachten Gelegenheit hatte, und an einem leichteren Fall der Privatpraxis, zugrunde. Besonders bei dem einen schweren Fall J. M., der Monate lang in unserer klinischen Beobachtung stand und dessen Krankengeschichte an anderer Stelle mitgeteilt wird, wurden zahlreiche Versuche gemacht, die auch in vorliegender Arbeit verwertet werden.

Betreffs des *Geschichtlichen* können wir auf die Darstellung HECKERS verweisen, aus der nur erwähnt sein soll, das AINSLIE (1753), WARBURG (1770) und GRUÉRE (1838—41) sich als erste mit dem rekurrierenden Erbrechen beschäftigten.

II. Klinik des rekurrierenden Erbrechens mit Acetonämie.

1. Verbreitung und Volkszugehörigkeit.

Aus den meisten Kulturländern sind sichere Fälle bekannt. Allerdings hat man nach der Anzahl der Arbeiten und der darin besprochenen Fälle bei oberflächlicher Betrachtung den Eindruck, daß bei bestimmten Völkern das rekurrierende Erbrechen häufiger vorkommt als bei anderen. Doch dürfte es sich hier wenigstens in den meisten Fällen nicht um wirkliche Differenzen handeln. Vor allem mag eine Rolle spielen, daß das Krankheitsbild in bestimmten Ländern (Frankreich, Amerika usw.) anscheinend früher und besser bekannt war als in anderen, wodurch auch die häufigere Diagnosenstellung zum Teil erklärlich erscheint. Andererseits muß auch berücksichtigt werden, daß in zahlreichen Arbeiten unter dem Namen „Rekurrierendes Erbrechen“ bzw. von Synonymen Fälle mitgeteilt werden, die zum Teil sicher nicht hierher gehören (COMBY, KERLEY, UMANA, LE WALD usw.). Nicht ganz klar scheint hier auch die skandinavische Literatur; während man nämlich aus den meisten skandinavischen Arbeiten den Eindruck besonderer Häufigkeit gewinnt, meint z. B. BRINCHMANN, daß in Norwegen sehr häufig die Diagnose fälschlicherweise bei Infektionskrankheiten und Hungeracetonurie gestellt wird. Nach LÖWEGREN ist das

Krankheitsbild in Finnland überaus selten. So läßt sich wenig über eine besondere Disposition bestimmter Völker sagen. Die von PACCHIONI aufgestellte Behauptung einer besonderen Bevorzugung der semitischen Rasse erscheint schon deswegen wenig glaubwürdig, als gerade in seiner Arbeit z. B. eine typische Encephalitis postmorbillosa als „meningeale Form des rekurrierenden Erbrechens“ angeführt wird.

Manche Autoren haben den Eindruck, daß sich die Fälle von rekurrierendem Erbrechen in der letzten Zeit häufen (STOLTE u. a.).

2. Geschlechtsverteilung.

Im allgemeinen wird von den Autoren eine besondere Bevorzugung des einen oder anderen Geschlechtes geleugnet. Nach COMBY (ref. HECKER), BONDY u. a. allerdings soll eine größere Prädisposition des weiblichen Geschlechtes bestehen. Wir selbst konnten uns nach der in der Literatur mitgeteilten Kasuistik von der Bevorzugung eines Geschlechtes mit Sicherheit nicht überzeugen.

3. Familiengeschichte.

Die Familienanamnese ist insofern aufschlußreich, als sich nach der Mitteilung vieler Autoren meist eine erbliche Belastung in bestimmter Richtung nachweisen läßt. Insbesondere die französischen Autoren (DORLENCOURT, COMBY, HUTINEL usw.) verweisen auf die Häufigkeit des sog. *Neuro-Arthritismus* in der Aszendenz hin, jene in der französischen Literatur eine große Rolle spielende Konstitutionsanomalie, die Migräne, Asthma, Gicht, Steinleiden, Fettsucht, Neurasthenie und Hysterie umfaßt. Auch Forscher anderer Länder (BONDY, CURSCHMANN, HECKER, KOSTYÁL, PFAUNDLER usw.) konnten Ähnliches beobachten, bzw. betonen den Zusammenhang mit der im deutschen Schrifttum populäreren *exsudativen Diathese*.

Öfters wird die Behauptung aufgestellt, daß das rekurrierende Erbrechen besonders in begüterten und intellektuellen Kreisen anzutreffen ist (BRÜCKNER, FISCHL, HECKER, MAYERHOFER usw.), womit auch die relativ größere Häufigkeit des rekurrierenden Erbrechens in der Privatpraxis im Vergleich zur Spitalspraxis erklärt wird. Allerdings blieben diese Behauptungen nicht unwidersprochen.

Nicht selten wird in der Literatur *Familiarität* des rekurrierenden Erbrechens selbst erwähnt, besonders unter Geschwistern (COMBY, DORLENCOURT, HECKER, HUTINEL, MARFAN). Bei unserem Fall J. M. litt der Vater — über seine Kindheitsanamnese ist nichts bekannt — mehrere Jahre als Erwachsener an nervösem Erbrechen, das sich nach den Schilderungen der Kindesmutter in ähnlichen Anfällen wie beim Kinde selbst geäußert haben soll. Auch die Großmutter väterlicherseits soll an einem nicht näher bekannten nervösen Magenleiden laboriert haben.

Lues congenita scheint bei den Kindern mit rekurrierendem Erbrechen selten zu sein, jedenfalls in der Regel kaum eine wesentliche Rolle zu spielen. Nur nach GENOËSE befanden sich unter seinen 10 Fällen 8 kongenital luische Kinder, weswegen er der Syphilis eine „wichtige Rolle bei dieser neuro-arthritischen Krankheit“ zuweist. Der Fall von GEHRT stammte von paralytischen Eltern und war selbst Wassermann-positiv, der Großvater des Falles von DORLENCOURT starb an Lues.

4. Das Krankheitsbild und sein Ablauf.

Das rekurrende Erbrechen ist durch Brechattacken, die sich in verschiedenen langen Zwischenräumen wiederholen, charakterisiert.

Der **erste Anfall** erfolgt nach den meisten Autoren gewöhnlich im Kleinkindes- bzw. vorschulpflichtigen Alter. Allerdings sollen bei vereinzelt Fällen die ersten Brechattacken bereits im Säuglingsalter vorgekommen sein. So erwähnen MELLANBY, RACHFORD und MARFAN Fälle, bei denen angeblich der erste Anfall bald nach der Geburt bzw. mit 2 und 6 Monaten auftrat. Immerhin wurde ein solch früher Beginn des rekurrenden Erbrechens von anderer Seite angezweifelt.

In den meisten Fällen erfolgt der Anfall spontan aus voller Gesundheit, öfters aber werden auch *Prodromi* in den letzten Tagen vor dem Anfall beobachtet (psychische Verstimmung, Eßunlust, Müdigkeit, Obstipation usw.). Darüber, daß Anfälle bei den disponierten Kindern durch äußere Momente provoziert werden können, kann kein Zweifel bestehen. Hieher gehören die Infekte jeder möglichen Art, besonders des Nasen-Rachenraums (CZERNY-KELLER usw.), psychische Momente (FISCHL, HECKER, HEUBNER usw.), Anstrengungen (CAMERON), Aufnahme ungewohnter Speisen u. a. Entsprechend unserem früher schon dargelegten Standpunkt betreffs des sog. „sekundären“ Typs des rekurrenden Erbrechens möchten wir in diesem Zusammenhang nochmals betonen, daß wir nur solche Fälle hieher rechnen, bei denen wohl gelegentlich ein Infekt einen Anfall provozieren kann, außerdem aber auch Anfälle ohne solchen äußeren Anlaß sicher vorkommen. Was die künstliche Provokation durch ketogene Kost betrifft, so kommen wir wegen der großen Bedeutung dieser Tatsache auf sie noch später zu sprechen.

Der typische Anfall selbst: Das erste Erbrechen kann sowohl am Tag wie des Nachts erfolgen. Dem Brechakt geht gewöhnlich keine Nausea bevor, das Erbrechen erfolgt gußweise, fast wie bei cerebralem Erbrechen und ohne Anstrengung. Nach mehr oder weniger kurzer Zeit folgt neuerliches Erbrechen und dann erbricht das Kind in verschiedenen großen Zeitintervallen zuerst die zuletzt genommenen Speisen, später farblosen Schleim und Magensaft. Dauert das Erbrechen bereits längere Zeit, so kann man auch schwarze Blutmassen im Erbrochenen finden, die offenbar aus der durch die Magenkontraktionen hyperämischen Schleimhaut stammen. Ganz zum Schluß ist das Erbrochene öfters gallig gefärbt, was nach GLIBERTI das baldige Ende des Brechanfalles anzeigen soll. Die Anzahl der Brechattacken an einem Tag differiert bei den verschiedenen Fällen und einzelnen Attacken sehr. Zum typischen Bild gehört jedenfalls das sehr häufige Erbrechen, das auch in der Nacht nur durch kurze Schlafpausen unterbrochen wird. Unser Kind J. M. erbrach z. B. in den ersten 24 Stunden einer Attacke allein 79mal. Zumal am Höhepunkt des Anfalles erbrechen die Kinder gewöhnlich sofort alles, was ihnen dargereicht wird. Jeder Löffel aufgenommener Flüssigkeit löst alsbald unverweigerlich neuerliches Erbrechen aus. Doch erfolgt Erbrechen auch ohne Nahrungsaufnahme.

Wenn auch in leichteren Fällen ein Anfall nur 24 Stunden dauern mag, so ist das jedenfalls nicht die Regel. Gewöhnlich dauert der Anfall mehrere Tage, wobei allerdings die täglichen Brechakte immer seltener werden und an Heftigkeit abnehmen, so daß die Kinder bereits löffelweise Nahrung zu sich nehmen können. Schließlich erbrechen sie noch ein- bis zweimal täglich

und der Anfall hört dann von selbst auf — gewöhnlich auch ohne irgendwelche Therapie. Anfälle, die länger als eine Woche dauern, sind sicher ungewöhnlich.

Weitere Symptome des schweren Brechanfalles. Charakteristisch ist während des Anfalles die überaus große *Hinfälligkeit* der Kinder, die ja durch die große physische Anstrengung des Erbrechens selbst, ferner aber auch durch andere, später zu erörternde Umstände genügend erklärt ist. Die Kinder sind blaß, machen einen *fast moribunden* Eindruck. Die *Atmung* ist öfters *vertieft, acidotisch* (EDSAL usw.). Die Extremitäten sind kalt, das Gesicht eingefallen, die Nase spitz, die Augen haloniert, mit einem Wort, die Kinder bieten das Bild einer *Facies Hippokratris*. Die *Zunge* ist nach längerer Anfallsdauer mehr oder weniger *trocken, öfters belegt*.

Die *Atemluft* zeigt schon manchmal vor (KNOEPELMACHER u. a.), jedenfalls während des Anfalles den charakteristischen, obstartigen Geruch des Acetons. — COMBY bezeichnet die Atemluft auch als ausgesprochen sauer, ähnlich einer Chloroform-Essigsäuremischung. Bisweilen ist der Geruch der Atemluft eher ranzig und faulig (HECKER). Die Acetonausscheidung durch die Atemluft hört gewöhnlich gleichzeitig mit dem Anfall auf.

Der *Puls* ist meist frequent (110—160), gibt aber im *allgemeinen* (bei gut ausgehenden Anfällen) keinen Anhaltspunkt für Besorgnisse. Wenn GEHRT bei seinem Fall Bradykardie vorfand, so dürfte diese wohl mit ein Folgezustand der vorhergegangenen Lumbalpunktion sein. Der *Blutdruck* wird manchmal etwas erniedrigt gefunden (CURSCHMANN, LESNÉ), doch gehört das, abgesehen von den letzten Stadien deletär ausgehender Fälle, nicht zur Regel (s. SALOMONSEN-BJELKE, WALLIS).

Bisweilen, aber nicht immer, bestehen *Kopfschmerzen*, die manchmal sogar *migräneartigen* Charakter annehmen können, oder auch *Abdominalschmerzen*. Da letztere eventuell in der Appendixgegend lokalisiert werden, können sie auch zu diagnostischen Irrtümern Anlaß geben (ISELIN). Doch fehlt jedenfalls die typische Defense musculaire, auch der rectale Befund ist natürlich negativ. Ebenso fehlt die charakteristische Vorwölbung der Blinddarmgegend. Die Bauchdeckenreflexe sind erhalten. Im Gegensatz zu der Peritonitis diffusa nach Appendixdurchbruch ist das Abdomen nicht aufgetrieben, sondern kahnförmig eingezogen. Es besteht also in dieser Hinsicht eher Ähnlichkeit mit der Peritonitis diplococcica oder einer vorgeschrittenen Meningitis tuberculosa.

Obstipation während des acetonämischen Anfalles gehört zur Regel, wie ja überhaupt Kinder mit rekurrerendem Erbrechen auch im Intervall zur Obstipation neigen. Nur bei wenigen sicheren Fällen des rekurrerenden Erbrechens in der Literatur wird das *gelegentliche* Vorkommen von *Diarrhöen* und auch von *Colitis mucosa* angegeben. Es mag dahingestellt bleiben, ob nicht manche der diesbezüglichen Fälle nur der „sekundären Form des rekurrerenden Erbrechens“ zuzuzählen sind, also nach unserer Meinung überhaupt nicht hieher gehören. HECKER u. a. geben an, daß mit den gewöhnlichen Dosen von Abführmitteln bei den Kindern während des Anfalls kein Stuhl zu erzielen ist.

Großer Wert wird aus theoretischen Gründen von verschiedenen Autoren auf die auch in vivo bisweilen nachweisbare *Lebervergrößerung* gelegt (CAILLÉ, HUTINEL, LAMACQ-DORMOY, RICHARDIÈRE usw.), die aber wohl immer in mäßigen Grenzen bleibt und meist erst am Ende der Attacke beobachtet wird. In ganz seltenen Fällen scheint es besonders nach der älteren Literatur auch zu *Icterus*

zu kommen (ABRAMOVITSCH, COMBY, GILBERT-LEREBoullet, MYERS usw.). Allerdings muß auch bei diesen Fällen an die Möglichkeit einer Verwechslung mit primären Erkrankungen der Leber oder der Gallenwege gedacht werden.

Sehr ausgesprochen ist der große *Durst* sowie andere *Exsiccose*-Erscheinungen. Der *Hautturgor* ist infolge des starken Flüssigkeitsverlustes bedeutend *herabgesetzt*, die *Harnmengen* sind meist sehr *gering*. Die *Exsiccose* wird von den meisten Autoren als Folge des großen Flüssigkeitsverlustes durch das Erbrechen einerseits und der Unmöglichkeit der oralen Wasseraufnahme andererseits aufgefaßt. SECKEL (1) allerdings hält den Wasserverlust für ein den übrigen Erscheinungen des Erbrechens koordiniertes Symptom, indem er annimmt, daß die Kinder mit rekurrendem Erbrechen auf dem Standpunkt hydrolabiler Säuglinge mit ihrer Neigung zu raschen Flüssigkeitsverlusten beharren. SECKEL kommt zu diesem Schluß auf Grund von Versuchen mit ketogener Kost bei einem Kind mit rekurrendem Erbrechen und *einem* normalen Kontrollkind. Er findet bei ersterem einen rascheren und stärkeren Gewichtssturz als bei letzterem und sucht die Ursache der *Exsiccose* nicht in der entwässernden Wirkung der Acidose, sondern in einer hormonalen Störung (besonders des Thymus). Bisher wurden diese Anschauungen SECKELs von keiner Seite bestätigt. Die Untersuchungen SALOMONSENs (1) bei Verwendung einer viel größeren Anzahl von Kontrollkindern weisen vielmehr darauf hin, daß sich diese bei ketogener Kost auch bezüglich des Gewichtes nicht anders verhalten wie Kinder mit rekurrendem Erbrechen. So müssen wir vorläufig annehmen, daß der Wasserverlust bei rekurrendem Erbrechen ein sekundärer ist, wenn auch nicht geleugnet werden soll, daß der Anfall bei den hier in Betracht kommenden vasolabilen Kindern besonders rasch *Exsiccose*erscheinungen hervorruft. Die Frage allerdings, wodurch die *Exsiccose* selbst unmittelbar ausgelöst wird, bleibt bestehen. Daß nicht nur die mangelnde Flüssigkeitszufuhr Schuld an ihr trägt, betonen bereits SALOMONSEN und BJELKE, denn sie finden, wie übrigens auch andere Autoren, daß trotz reichlicher rectaler und parenteraler Flüssigkeitszufuhr bis zum Abschluß des Anfalles die *Exsiccose* weiter bestehen bleibt und vermuten daher, daß ihre letzte Ursache in einer tiefersitzenden Stoffwechselstörung liegt. Wir möchten dieser Ansicht ohne weiteres beipflichten. Die chemischen Veränderungen während des Anfalles, so relativ spärlich sie bisher noch bekannt sind (s. später), weisen auf schwere Störungen des Kohlehydrat- und Mineralstoffwechsels hin, beides Faktoren, die zweifellos nahe Beziehungen zu dem Wasserhaushalt haben. Inwieweit noch andere, insbesondere hormonale Ursachen vorliegen, entzieht sich bisher unserer Kenntnis.

Im allgemeinen ist die *Körpertemperatur* während des Anfalles normal oder subfebril. Falls ein Anfall durch einen Infekt hervorgerufen wird, so findet man natürlich auch die diesem entsprechenden Temperaturen. Interessanter erscheint jedenfalls das höhere Fieber, das man gelegentlich am Ende des Anfalles antrifft, besonders bei letal ausgehenden Fällen. Dieses Fieber wurde früher meist auf hinzugetretene Infekte zurückgeführt (WOLFF usw.), während neuerdings mehr die Wahrscheinlichkeit eines *Exsiccose*fiebers [GOEBEL (2), SIEGL u. a.] oder cerebralen Fiebers (BIEDERMANN und DUKEN) erwogen wird.

Sehr auffallend sind die in der Literatur mitgeteilten Fälle, bei denen man während des Brechanfalles *tetanische Krämpfe* beobachten konnte. Allerdings

scheinen sie nicht ganz so häufig wie man nach oberflächlicher Beurteilung der Literatur meinen möchte, da mehrere der unter diesem Titel mitgeteilten Fälle sicher nicht hierher gehören, andere aber zweifelhaft sind.

So beschreibt ORRICO ein „epidemieartiges Auftreten von periodisch-acetonämischem Erbrechen“ mit hoher Mortalität (42 Todesfälle!) in Cordoba (Argentinien); zwei Fälle hätten typisch tetanische Symptome gezeigt. Der Verfasser selbst denkt bei dieser Epidemie an verdorbene Nahrungsmittel (besonders Fett) als Ursache. Nach dem uns vorliegenden Referat dieser Arbeit kann es sich aber jedenfalls nicht um das handeln, was *wir* unter periodischem, acetonämischem Erbrechen oder rekurrerendem Erbrechen verstehen. Der Fall 2 von T. CENDRA ist unklar, nicht nur weil die Diagnose „Rekurrerendes Erbrechen“ nach unserem Erachten unsicher ist, sondern weil auch noch begründeter Verdacht besteht, daß bei dem Tode des Kindes eine durch Insulin hervorgerufene Hypoglykämie von wesentlicher Bedeutung war. Der Fall von UFFENHEIMER bot schon klinisch nicht das typische Bild eines rekurrerenden Erbrechens. Während des einen beobachteten Anfalles erbrach das Kind an drei aufeinanderfolgenden Tagen nur je einmal. Es bestanden heftige Bauchschmerzen und der röntgenologisch sichergestellte Krampf der Pylorusmuskulatur dürfte neben den übrigen tetanischen Erscheinungen (Chvostek- und Peroneus-Phänomen, elektrische Übererregbarkeit der Muskulatur usw.) die Diagnose UFFENHEIMERS (Tetanie der Pylorusmuskulatur) sicherstellen, damit aber auch unseres Erachtens den Fall aus dem Krankheitsbild des rekurrerenden Erbrechens ausschließen.

Immerhin gibt es wohl in ganz seltenen Fällen von sicherem rekurrerendem Erbrechen Tetanie-Symptome während des Anfalles (Fall GEHRT 4 Tage nach Beginn, Fall WEICHSEL 3 Tage nach Beginn). Der Fall KNOEFFELMACHERS, bei dem am 2. Tag nach Beginn einer kohlehydratarmen Kost ein schwerer Tetanieanfall (Carpopedal-Spasmen) ohne Brechanfall beobachtet wurde, zeigt, daß der Zusammenhang zwischen rekurrerendem Erbrechen und Tetanie nicht ganz durchsichtig ist. Man kann jedenfalls für diesen Fall die Erklärung nicht in der Annahme einer anorganischen Alkalose suchen, wie sie KLINKE und auch GEHRT als Ursache der Tetanieanfalle während der Brechattacken aufstellen. Die Meinung von ELIAS, daß bei rekurrerendem Erbrechen die Tetanie auf die Acidose zurückzuführen ist, steht geradezu in diametralem Gegensatz hiezu, kann aber nach den heute im allgemein geltenden Anschauungen noch weniger Anspruch auf allgemeine Anerkennung erheben.

Der *neurologische* Befund ist meistens recht gering. Eine gewisse Somnolenz, manchmal vorhandene starke Kopfschmerzen (eventuell migräneartig), das leicht ohne Nausea erfolgende Erbrechen und der Kahnbauch können gewiß den Arzt anfänglich an eine Meningitis denken lassen (s. später Differentialdiagnose). Nackensteifigkeit, Kernig und Pyramidenzeichen gehören nicht zum Bild des rekurrerenden Erbrechens, ebensowenig schwere Bewußtlosigkeit, die aber gelegentlich vorkommt, und zwar besonders im Endstadium deletärer Fälle. Selten sind die manchmal beschriebenen allgemeinen klonisch-tonischen Krämpfe [GOEBEL (1), WOLFF Fall I]. NOBÉCOURT meint, daß bei bestimmten Fällen nervöse Symptome in den Vordergrund treten, entweder als konvulsive (meist bei kleinen Kindern) oder als somnolente oder als meningeale Formen. Wenn das auch zuzugeben ist, müssen wir uns aber doch fragen, ob nicht manches, was besonders die französischen, aber auch die amerikanischen Autoren öfters als „encephalo-meningeale Formen“ u. dgl. bezeichnen, überhaupt zum rekurrerenden Erbrechen gehört.

Hier nur einige Beispiele davon. Der von JOSEPHS beschriebene Fall 1 zeigte nur Konvulsionen, kein Erbrechen und wird von dem Autor bloß wegen der infolge guter Ansprechbarkeit auf intravenöse Zuckerdarreichung supponierten Hypoglykämie hierher

gerechnet. Ebenso leidet Fall 1 (über 3 Jahre alt) von ROSS und JOSEPHS seit seinem 11. Lebensmonat an zeitweisen katarrhalischen, fieberhaften Infekten, die mit Erbrechen, Konvulsionen und Acetonurie einhergehen. Der Fall von MARFAN (1) fällt ganz aus der Reihe: ein 18 Monate altes Kind, das früher nie Anfälle hatte, zeigt am 4. Krankheitstag Krämpfe mit Somnolenz, zeitweises Koma und dabei Urticaria sowie flüchtiges Ödem. Nachher findet sich eine schlaffe Lähmung, das Kind kann nicht sprechen. In der Folge treten „typische Anfälle von periodischem Erbrechen“ auf, ohne jede Komplikation. Es ließe sich noch eine Reihe von ähnlichen in der Literatur mitgeteilten Fällen anführen. Wir möchten aber sehr stark an der Identität solcher Fälle mit dem rekurrierenden Erbrechen zweifeln. Viel eher dürfte es sich hier um wiederholte Gelegenheitskrämpfe bei Fieber, ferner um encephalitische Erkrankungen (s. auch den als meningeale Form beschriebenen typischen Fall einer Encephalitis postmorbillosa von PACCHIONI), vielleicht auch um die von FANCONI beschriebenen „acetonämischen Krämpfe im Kindesalter“ usw. handeln. Ob auch nur eine Verwandtschaft dieser Krankheitsbilder mit dem rekurrierenden Erbrechen besteht, können wir nach unserem bisherigen Wissen nicht sagen und tun wohl gut daran, solche Fälle vorläufig getrennt zu behandeln.

Mehrfach wurden als Begleitsymptome der Brechanfälle Erscheinungen beschrieben, die man wohl als *allergische* betrachten muß. So berichten FRÖLICH und KOSTYÁL über urtikarielle Exantheme, FRÖLICH und SALOMONSEN-BJELKE über QUINCKESCHES Ödem. Auch Asthmaanfälle während der Attacken kommen vor (HUTINEL, MARFAN, PAISSEAU usw.). Besonders die französischen Autoren stehen auf dem Standpunkt, daß solche allergische Symptomenkomplexe auch als Äquivalente für typische Anfälle des rekurrierenden Erbrechens auftreten können (MARFAN, VALERY-RADOT usw.).

Ausgang der einzelnen Anfälle. Manchmal — besonders bei kurzdauernden Anfällen — sistiert das Erbrechen wohl plötzlich. Gewöhnlich aber hört der Anfall mehrere Tage nach Überschreiten des Höhepunktes allmählich auf (s. S. 379). Die *Rekonvaleszenz* setzt sofort oder alsbald ein, das Kind beginnt mit gutem Appetit zu essen, trinkt reichlich und ist bald wieder guter Laune. Der oft mehrere Kilogramm betragende, hauptsächlich auf Flüssigkeitsabgabe zurückzuführende Gewichtsverlust wird in Kürze wieder eingebracht, und das Kind ist bis zum nächsten Anfall völlig gesund.

Während dieser günstige Ausgang des Brechanfalls (auch bei schweren Attacken) durchaus die Regel darstellt, kennen wir doch aus der Literatur eine Anzahl von Fällen, bei denen die Attacke *letal* endigte. Allerdings muß man von diesen eine größere Zahl als nicht hierher gehörend oder unsicher von vornherein ausscheiden.

Nach ZADE (1914) kam es bei nachstehenden Fällen der Literatur zum Tode: bei 1 Fall von GORDON, HOLT, JONES, MYERS und RUSELL, bei 2 Fällen von GRIFFITH und je 3 Fällen von COMBY und LANGMEAD. ZADE, dem wir uns durchaus anschließen, scheidet aber von diesen Fällen folgende mit Sicherheit aus: Fall GORDON (mesenterialer Ileus) und RUSELL (hypertrophische Pylorusstenose). Unsicher erscheinen ihm die Fälle MYERS (Meningitis tuberculosa? nach unserer Meinung eventuell Encephalitis?), JONES (keine Acetonurie, Konvulsionen und meningeale Symptome), HOLT (Anfälle 7 Wochen dauernd), die Fälle 57 und 88 von COMBY (Appendicitis) und SWAIN (ebenfalls nicht sichergestellte Diagnose).

Es bleiben nach der Meinung von ZADE nur 6 sichere (bis 1914 publizierte) Fälle zurück, wobei *uns* allerdings auch der dritte Fall von COMBY als unsicher erscheint (Skarlatiniformes Exanthem nach dem Ref. von FURNO).

Auch ein großer Teil der in der späteren Literatur erwähnten, tödlich ausgegangenen Fälle muß hier abgelehnt werden: so der Fall von FURNO (unsicher, da über vorhergehende Anfälle nichts bekannt ist), Fall 2 von MOSER (hatte ein einziges Mal während der ganzen Erkrankung erbrochen; der Fall erinnert viel eher an Zöliakie und wird auch von MOSER

nur als „rudimentärer“ aufgefaßt). Ferner die 42 Todesfälle von ORRICO (ebenfalls nicht hierher gehörendes andersartiges Krankheitsbild). Der Fall CERBINO dürfte eher — soweit nach dem uns zur Verfügung stehenden Referat zu schließen ist — als Tetanie aufzufassen sein.

Immerhin wird auch in der neueren Literatur eine Reihe von Fällen mit tödlichem Ausgang angeführt, bei denen die Diagnose sichergestellt erscheint. Wir erwähnen hier die Fälle von CURSCHMANN, DORLENCOURT, FEER, GOEBEL, HEYMANN (2), HODGES, WOLFF (die Fälle von D'OELSNITZ sind uns nur im Referat zugänglich, so daß wir zu ihnen nicht Stellung nehmen können).

Ausführlicher muß der Fall ISELIN (von MOSER als Fall 1 pathologisch-anatomisch verwertet) hier besprochen werden, da er immer wieder in der neueren Literatur sozusagen als Paradigma angeführt wird. Schon rein klinisch erscheint er uns zweifelhaft. Das betreffende Kind war bis zur tödlichen Erkrankung im allgemeinen gesund und hatte nur an zeitweisen Störungen (Verstimmung, Obstipation, Diarrhöen, dabei *selten* Erbrechen) gelitten. In der Anamnese fehlt jeder Anhaltspunkt für die Annahme von vorhergegangenen typischen Anfällen. Die tödliche Erkrankung erinnert wohl zweifellos in ihrer Symptomatik an einen Anfall von rekurrerendem Erbrechen, ist aber immerhin — was den deletären Verlauf betrifft — stark durch die Folgen der vorgenommenen Operation bzw. Narkose beeinflusst. Nun zeigt die Obduktion, abgesehen von einer offenbar jüngeren diffusen Verfettung der Leber, eine beginnende Cirrhosis hepatis. Wir müssen daher auch diesen Fall zumindest als sehr unsicher ablehnen, da sonst nie etwas darüber bekannt wurde, daß das rekurrierende Erbrechen jemals zu Lebercirrhose führt.

Es gibt zweierlei Arten, auf welche die Kinder bei den Anfällen zugrunde gehen können. Bei der einen kommt es nach Aufhören des eigentlichen Brechanfalles zu starkem Temperaturanstieg, zu Gefäßkollaps, Koma, eventuell zu allgemeinen Krämpfen (GOEBEL, IBRAHIM zit. nach BIEDERMANN-DUKEN, WOLFF) und schließlich zum Tod. Andere Fälle sterben während der Brechattacke selbst unter dem Bilde des Kollapses bei völlig erhaltenem Bewußtsein (HODGES, WOLFF, Fall 2). Besonders schlecht scheinen die Kinder die aus falscher Diagnosenstellung vorgenommene Laparotomie bzw. die dabei verwendete Allgemeinarkose zu vertragen, wie der im Anschluß daran unter Konvulsionen und im Koma gestorbene Fall 5 von LANGMEAD zeigt.

Der Fall von MEYER-BAMBERG, der unter dem Verdacht einer Appendicitis laparotomiert wurde, verfiel ebenfalls in schwerstes, zwei Tage lang dauerndes Koma bei hohem Fieber und konnte erst durch umfangreiche therapeutische Maßregeln (intraperitoneale Bluttransfusionen, parenterale Zuckerzufuhr und Insulinverabreichung) gerettet werden.

Die Anschauungen über die unmittelbare Todesursache beim rekurrerenden Erbrechen gehen auseinander. WOLFF u. a. führen den Tod auf die shokartige Wirkung eines sekundären Infektes bei Kindern, die tagelang gehungert und gedurstet haben, zurück. Infolge dieses Shoks komme es zu Resorptionsstörungen im Darm, zu Störungen des Kohlehydratstoffwechsels und dadurch wieder zur Verschlimmerung des Durst- und Hungerzustandes (Circulus vitiosus). GOEBEL wieder vertritt die Meinung, daß bei den Todesfällen die Exsiccation eine wesentliche Rolle spielt und hält auch das begleitende Fieber für ein reines Exsiccationsfieber. Auch SALOMONSEN und BJELKE nehmen eine sekundäre Kreislaufstörung infolge der Exsiccation als Todesursache an. BIEDERMANN und DUKEN denken am ehesten an ein hypochlorämisches Koma

infolge der Verluste an Chloriden durch das häufige Erbrechen. Sie meinen, daß das rekurrende Erbrechen vielleicht deswegen in jüngster Zeit häufiger zum Tode führt, weil man jetzt aus theoretischen Gründen nicht wie früher Kochsalz-, sondern bloß Traubenzuckerlösungen den Kindern infundiert. Einen vermittelnden Standpunkt nimmt FREUDENBERG ein, der die Todesfälle während des Anfalles auf Exsiccose, die nach Ablauf des Anfalles aber auf sekundäre Infekte zurückführt.

Unserer Ansicht nach hat die Annahme einer hypochlorämischen Urämie jedenfalls bei den während des Anfalles gestorbenen Fällen große Wahrscheinlichkeit für sich, wenn auch die bisherigen chemischen Untersuchungen (s. später), insbesondere was die Blutchloride und den Reststickstoff betrifft, noch nicht eindeutig sind. Daß die Exsiccose eine gewisse Rolle spielt, ist ebenfalls sicher nicht von der Hand zu weisen. Bezüglich der erst nach Aufhören des Anfalles selbst aufgetretenen Todesfälle erscheint die Annahme eines sekundären Infektes bisher nicht bewiesen. Es käme hier wohl auch die Möglichkeit einer trotz nunmehr vorgenommenen Flüssigkeits- und Kochsalzzufuhr noch vorhandenen irreparablen Leberschädigung als Todesursache in Betracht. Dafür scheinen auch die spärlichen Obduktionsbefunde zu sprechen.

Die sog. kleinen Anfälle. Wir haben unseren Standpunkt betreffs der Fälle, die stets *nur* „atypische“ Attacken zeigen, bereits in der Einleitung präzisiert und wollen daher an dieser Stelle nicht mehr näher darauf eingehen. Es sollen hier daher nur jene „kleinen Anfälle“ behandelt werden, die bei manchen Kindern gelegentlich mit „großen“ (typischen) Anfällen alternieren. Hierher gehören vor allem Brechanfälle mäßigen Grades und kürzerer Dauer ohne Begleitacetonurie (KNOEFFELMACHER usw.). Zweifelhafte muß die Würdigung zeitweise auftretender Acetonurie ohne Erbrechen und ohne auffallende äußere Ursache bei Kindern mit rekurrendem Erbrechen (HECKER, MARFAN) bleiben. Prinzipiellerweise müssen wir jedenfalls, wenn wir die Acetonurie als ein vom Erbrechen primär unabhängiges Begleitsymptom (s. später) auffassen, auch die Möglichkeit solcher nur in Acetonurie bestehenden atypischen Anfälle zugeben.

Besonders schwierig erscheint die Entscheidung, was nach künstlicher Provokation mit ketogener Kost als wirklicher Anfall bezeichnet werden darf und was nicht. Hier gehen die Anschauungen sehr weit auseinander.

Während beispielsweise SECKEL (1) zweimaliges Erbrechen, verbunden mit Ketonurie usw. (bei Fall 2) nach Beginn der ketogenen Kost bereits als Anfall bezeichnet, setzt dem SALOMONSEN seine Resultate entgegen, nach denen dieselben Erscheinungen auch bei neuropathischen Kindern ohne rekurrendes Erbrechen durch ketogene Kost erzielt werden können. Er leugnet daher, daß es sich hier (und in ähnlichen Fällen anderer Autoren) wirklich um einen provozierten Anfall des rekurrenden Erbrechens handelte. Da die Frage, inwieweit die Provokation eines echten Anfalles von rekurrendem Erbrechen durch bestimmte Diätformen möglich ist, von außerordentlichem Interesse erscheint, werden wir noch ausführlicher auf diesen Gegenstand zurückkommen (s. S. 412). Jedenfalls möchten wir aber auch schon hier vorwegnehmen, daß wir diesbezüglich eher der Meinung SALOMONSENS zuneigen. Um irgendwelche theoretische Schlüsse ziehen zu dürfen, darf man nur einen durchaus typischen Anfall von rekurrendem Erbrechen nach Provokation mit ketogener Kost als beweiskräftig annehmen.

Sehr häufig trifft man, besonders in der französischen Literatur, die Ansicht vertreten, daß es neben Brechanfällen auch zu sog. *Äquivalenten* kommen kann. MARFAN (1) u. a. bezeichnen als solche: Asthmaanfalle, Fieberattacken von ein- oder mehrtägiger Dauer mit starker Begleitacetonurie, komatöse Schlafsucht

mit starker Acetonurie sowie Anfälle mit wiederholten Krämpfen, soporartigen Zwischenstadien und meningealen Zeichen, aber ohne Erbrechen. VALLERY-RADOT nennen als weitere Äquivalente noch Urticaria und Erytheme, SIWE Diarrhöen. LEREBoullet-BOHN betonen das Auftreten von Strophulus, Prurigo und Ekzemen in den Intervallen. ENGEL betrachtet eine ursprünglich traumatisch bedingte, intermittierende Erkrankung des Hüftgelenkes bei einem Kinde mit rekurrerendem Erbrechen, das übrigens daneben auch einmal an einer nervösen asthmaartigen Bronchitis litt, als durch dieselben „Toxine“ bedingt, wie die Attacken selbst. Unseres Erachtens nach kann die Stellung aller dieser sog. „Äquivalente“ schwer präzisiert werden. Zum guten Teil scheint es sich doch um interkurrente Erkrankungen zu handeln, die zufälligerweise bei Kindern mit rekurrerendem Erbrechen auftreten. Inwieweit man die übrigbleibenden als tatsächliche „Äquivalente“ oder aber als Parallelscheinungen bei besonders disponierten (exsudativen usw.) Kindern bezeichnen will, dürfte wohl zum Teil eine Sache der Nomenklatur sein.

Das Verhalten der Kinder im anfallsfreien Intervall. Die Kinder werden übereinstimmend als intelligent, lebhaft, nervös und leicht erregbar geschildert. Sie entsprechen völlig dem wohlbekannten Typus des neuropathischen, vasolabilen Kindes, mit seinen lebhaften Sehnenreflexen, der mechanischen Übererregbarkeit der Muskulatur usw. Die manchmal im anfallsfreien Stadium beobachteten allergischen Symptome (Urticaria, Asthma usw.) werden von einigen Autoren als Äquivalente des Brechanfalles gedeutet (s. oben). Die von mancher Seite (SIWE u. a.) als Besonderheit vermerkte Vorliebe für Fett bzw. Abscheu gegen Kohlehydratnahrung läßt sich wohl nicht verallgemeinern.

Im übrigen erfreuen sich die Kinder in der anfallsfreien Zeit, die Wochen oder auch mehrere Monate dauern kann, völliger Gesundheit.

Die Prognose des rekurrerenden Erbrechens. Was die Prognose der einzelnen Attacken betrifft, so glauben wir, bereits früher das Nötige gesagt zu haben. Gewöhnlich ist die Aussicht auch bei einem schweren Anfall (besonders bei entsprechender Therapie) eine gute, doch muß immerhin in seltenen Fällen auch einmal mit dem letalen Ausgang gerechnet werden (s. S. 383).

Es erhebt sich die Frage, was aus den Kindern mit rekurrerendem Erbrechen späterhin wird. Im allgemeinen geht die Ansicht der Autoren dahin, daß die Brechanfälle meist in der Pubertätszeit — ähnlich gewissen kindlichen Nervenkrankheiten, wie z. B. der Pyknolepsie — von selbst aufhören. Immerhin muß man wohl annehmen, daß die neuropathische und eventuell die allergische Konstitution sich für das weitere Leben erhält.

So berichtet WEBER über eine 23jährige Patientin, die er 12 Jahre beobachtete und die seit dem 21. Lebensjahr frei von Attacken war. Sie ist jetzt organisch völlig gesund, leidet aber an gelegentlichen Aufregungszuständen, Schwindel mit Zittern der Hände und Füße.

Auch über das spätere Auftreten von Migräneanfällen bei Patienten, die früher an rekurrerendem Erbrechen litten, wurde berichtet.

Manche (allerdings vereinzelte) Beobachtungen aus der Erwachsenen-Pathologie stimmen allerdings bezüglich der Prognose etwas vorsichtig, so die Mitteilungen von KÜPPERS, der bei erwachsenen Geisteskranken (zwei Epileptikern und sechs Schizophrenen) Zustände vorfand, die dem rekurrerenden Erbrechen der Kinder auffallend ähnelten. Er stellt daher die Frage, ob sich bei Kindern mit rekurrerendem Erbrechen nicht gelegentlich später Epilepsie

und Schizophrenie entwickelt. J. SCHLOSS, der ebenfalls derartige Anfälle bei geistig gesunden, neuropathischen Erwachsenen beobachten konnte, erhielt allerdings von ihnen keine anamnestic Angaben über rekurrierendes Erbrechen in ihrer Kindheit. Wenn es also auch durchaus nicht ausgemacht ist, daß die erwähnten Krankheitsbilder von SCHLOSS und KÜPPERS tatsächlich als identisch mit dem kindlichen rekurrierenden Erbrechen anzusehen sind, wäre es doch zur Klärung der Tatsachen wünschenswert, weitere Beobachtungen an Patienten, die als Kinder an rekurrierendem Erbrechen litten, in Erwachsenenalter anzustellen. Leider dürften solche Nachuntersuchungen für den Pädiater aus äußeren Gründen nur schwer möglich sein.

Ergänzend muß noch erwähnt werden, daß STÖTTER unter 26 Schwangeren mit Hyperemesis gravidarum *katamnestic* einmal rekurrierendes Erbrechen in der Kindheit nachweisen zu können glaubt. Auch hier steht noch größeres Material aus.

Das beim Morbus Basedow gelegentlich beobachtete „acetonämische Erbrechen“ (NARBESHUBER) ist wegen seiner Ähnlichkeit mit dem kindlichen rekurrierenden Erbrechen wohl außerordentlich interessant, hat aber jedenfalls trotz mancher identischer Punkte eine vollkommen andere Pathogenese.

Laboratoriumsbefunde beim rekurrierenden Erbrechen. *Der Harn.* Die *Ketonkörperausscheidung*. Die Acetonurie gehört mit Ausnahme weniger „kleiner Anfälle“ zu den obligaten Erscheinungen des Anfalls. Seitdem MARFAN die Acetonkörperausscheidung durch den Harn beim rekurrierenden Erbrechen entdeckte, stellte sie den Mittelpunkt der Untersuchungen vieler Autoren dar.

Die Frage, ob die Acetonurie als eine Folge des Erbrechens bzw. der Inanition aufzufassen ist oder das Erbrechen eine Folge der Ketonämie darstellt, beschäftigte lange Zeit die Forscher. Heute wissen wir, daß die Acetonurie entweder der Brechattacke oft auch mehrere Stunden vorausgehen (BESSAU, BIEDERMANN, HECKER, HOWLAND und RICHARDS usw.) oder aber folgen kann (HAMBURGER, MELLANBY, MILLER usw.). Wir müssen daher wohl annehmen, daß Erbrechen und Acetonurie im gewissen Sinne wenigstens *primär* voneinander unabhängige Symptome sind. Denn wollte man annehmen, daß das Erbrechen die Ursache der Acetonurie ist, so wären die Fälle, bei denen die Acetonurie dem Erbrechen vorhergeht, unverständlich. Umgekehrt kann man aber auch die Acetonämie nicht als Ursache des Erbrechens anschildern, wie die Fälle zeigen, bei denen die Acetonurie der Brechattacke folgt. Die These, daß Erbrechen und Ketonämie nur zwei Begleitsymptome einer Krankheit sind, wurde schon 1904 von CÉARD vertreten und neuerdings von BESSAU (s. S. 426) in präzise Formen gebracht. Dabei meint BESSAU sicherlich berechtigterweise, daß es sekundär wohl auch zu einer Einwirkung dieser beiden Symptome im Sinne eines Circulus vitiosus kommen kann; das Erbrechen wird einerseits durch Ketonkörperbildung begünstigt, andererseits beschleunigt häufiges Erbrechen den Kohlehydratverlust des Organismus und damit die Ketonkörperbildung.

Von den meisten Autoren wurde das während der Anfälle ausgeschiedene Aceton nur qualitativ bestimmt. So liegen relativ nur wenige Angaben über die Quantität der Acetonurie bei Spontanfällen vor: Bei einem Fall von VITRY-LABBÉ wurden 0,46 und 0,43 g Aceton an den ersten zwei Tagen eines Anfalles und 2,23 g am vierten Tag einer zweiten Attacke im Harn ausgeschieden. FANCONI (1) stellte bei einem Fall 216 und 201 mg-% Aceton (am dritten bzw. vierten Anfallstag) im 24 Stunden-Harn fest. Unser Fall I. M. schied am vierten Tag eines Spontanfalls 242 mg-% Aceton (bei 140 ccm Harn) aus.

Bei SIWES Fall 3 wurden am vierten Anfallstag 720 mg-%, am fünften 440 mg-%, ferner am ersten Rekonvaleszenztag 150 mg-% und am zweiten kein Aceton im 24 Stunden-Harn gefunden. Im allgemeinen nimmt die Acetonausscheidung — wie die qualitativen Proben zeigen — anfangs an Menge schnell zu, um dann allmählich abzusinken und etwa 1—2 Tage nach dem Ende des Erbrechen vollkommen aufzuhören (HECKER).

Neben Aceton wird im Harn öfters Acetessigsäure festgestellt [FANCONI (1), GOEBEL (1), HECKER, KORYBUT-DASZIEWICZ usw.]. Acetessigsäure kann aber (wie bei unserem Fall) auch trotz schwerster Attacken im Harn fehlen. Nach HECKER hört die Acetessigsäureausscheidung im Harn meist einen Tag vor der des Acetons auf.

β -Oxybuttersäure wird ebenfalls öfters nachgewiesen, so von HECKER, SECKEL (bis 3,07 g am dritten Tag nach Brechbeginn), VITRY-LABBÉ (1,7 g, 0,51 g, 3,25 g pro Liter an einzelnen Tagen verschiedener Krisen).

Die Gesamtketonkörperausscheidung belief sich während der Attacke eines Falles von SALOMONSEN-BJELKE am zweiten, dritten, vierten, sechsten und siebenten Tag auf 2,9, 1,573, 0,330, 0,239 und 0,344 g, am ersten Rekonvaleszenztag auf 0,251, am zweiten auf 0 g.

Alkaptonurie als Ausdruck des Inanitionszustandes bzw. des Mangels an Leberglykogen wurde einmal von STRÖM (2) während eines Anfalls beobachtet.

Reichliche Kohlehydratzufuhr während der Anfälle hat öfters reichliche *Glykosurie* zur Folge [FANCONI (1), STRÖM (2), WALLIS usw.].

Die *Reaktion des Harnes* ist immer sauer (KORYBUT-DASZIEWICZ, LEREBOULLET-BOHN, VITRY-LABBÉ u. a.), sofern keine therapeutischen Maßregeln zur Alkalisierung getroffen werden.

Die Menge der durch den Harn ausgeschiedenen organischen Säuren steigt nach SIWE noch einen Tag weiter an, nachdem die Acetonkörperausscheidung bereits ihr Maximum erreicht.

VITRY-LABBÉ bestimmten die Acidität des Harnes während verschiedener Anfälle und fanden folgende Werte: am ersten Anfallstag 2,36 g, am zweiten 2,19, am vierten 1,23 g, am ersten Rekonvaleszenztag 1,12 g, am zweiten 1,34 g Säuren (per Liter, verglichen mit Schwefelsäure). Bei einem anderen Anfall: am ersten Anfallstag 0,12 g, am zweiten 1,40, am dritten 1,79, am vierten 2,42 g, am ersten Rekonvaleszenztag 1,62 und am zweiten 0,28 g Säuren pro Liter. An 2 Tagen des anfallsfreien Intervalles lauteten die entsprechenden Zahlen 0,93 bzw. 0,64 g.

Das *spezifische Gewicht des Harnes* beträgt nach KORYBUT-DASZIEWICZ 1010—1025, ist aber nach anderen Autoren und unserer eigenen Erfahrung meist viel höher gestellt (bis über 1033).

Die *Harnsäureausscheidung* durch den Urin ist während des Anfalles fast stets vermehrt (KORYBUT-DASZIEWICZ, VITRY-LABBÉ u. a.).

Die *Ammoniakausscheidung* durch den Harn. HILLIGER fand bei einem (durch ketogene Kost provozierten) Anfall 848 mg NH_3 im Harn (gegen etwa 200 mg während des anfallsfreien Intervalles). Ähnliches wurde auch von anderen Autoren bei Spontanfällen beobachtet (SECKEL, VITRY-LABBÉ u. a.). VITRY-LABBÉ stellten z. B. bei einem Spontanfall an verschiedenen Tagen folgende Ammoniak-Stickstoffwerte im Harn fest: 850, 1090, 880 und 290 mg-%. Im anfallsfreien Intervall wurde keine Ammoniakausscheidung beobachtet. Diese Beobachtungen sprechen jedenfalls für das Vorhandensein einer Acidose während der Anfälle.

Die *Gesamtstickstoffausscheidung* bleibt während des Anfalles nach VITRY-LABBÉ die gleiche wie im Intervall (etwa 6 g pro Tag), was auf starken Körper-eiweißzerfall während des Anfalles hinweist, da ja praktisch den Kindern kaum stickstoffhaltige Nahrung zugeführt wird. Ähnlich lauten die Mitteilungen von SALOMONSEN-BJELKE.

Der *Indicangehalt* des Harns ist während des Anfalles nach SECKEL stark vermehrt (bis 8 mg täglich bei einem 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Mädchen).

Eine Erhöhung der *Kreatinausscheidung* während des Anfalles (von 0,071 bis 0,245 g im Intervall auf 0,7 g pro 24 Stunden während des Anfalles) und somit ein Ansteigen des Kreatin-Kreatininfaktors beschreibt MELLANBY. Mit dem Absinken der Acetonurie und dem Aufhören des Anfalles fällt dann wieder die Kreatinausscheidung und der Kreatin-Kreatininfaktor wird somit kleiner. Ähnliches beobachtete SEDGWICK, der das nach ihm normalerweise bei Kindern nicht vorhandene Kreatin sowohl im Intervall als auch während des Anfalles vorfand und dementsprechend auf eine schwere Störung des Eiweiß-Stoffwechsels schließt (neuere Untersuchungen zeigen allerdings, daß Kreatinurie bei Kindern physiologisch ist).

Eiweiß im Harn fehlt gewöhnlich bei den Anfällen, ist aber gelegentlich in Spuren (KNOEPFELMACHER, SIWE u. a.), manchmal sogar in größeren Mengen [CURSCHMANN, FANCONI (1), WOLFF usw.] nachweisbar. Der *Sedimentbefund* des Harnes ist dabei im allgemeinen entweder negativ oder zeigt nur spärliche Zylinder (HECKER, KNOEPFELMACHER usw.). Gelegentlich trifft man aber auch ausgesprochene nephritische Harnbefunde, nämlich weiße und rote Blutkörperchen, sowie hyaline und granulierte Zylinder im Sediment [CURSCHMANN, FANCONI (1), KORYBUT-DASZKIEWICZ usw.]. Der Harn kann dann schon makroskopisch ähnlich sein wie bei einer akuten Glomerulonephritis. Bei den Fällen mit reichlichem Erythrocyten- und Zylindergehalt des Harnes muß wohl bereits eine begleitende toxische Nephritis angenommen werden. Für das Zustandekommen der bloßen Cylindrurie wird gewöhnlich die organische Acidose, entsprechend den Erfahrungen beim diabetischen Koma und den experimentellen Untersuchungen von FEUCHTWANGER und LEDERER über das Entstehen der Harnzylinder bei Säuglingen, oder aber die Exsiccose verantwortlich gemacht.

Die Veränderung im Blut. Seit HILLIGER 1914 am Beginn eines durch kohlehydratarme Kost provozierten Anfalles eine mäßige *Hypoglykämie* vorfand (70 mg-%), berichteten andere Autoren (BESSAU, CAMERON, MARAÑON, MEYER-BAMBERG, SECKEL u. a.) über Ähnliches bei Beginn von Spontananfällen.

Die öfters zitierten Zahlen von ROSS-JOSEPHS sind zum größten Teil hier nicht wertbar, da uns die Diagnose nicht einwandfrei erscheint („sekundäre Form des rekurrenden Erbrechens“). WEILL-HALLÉ und CHABAINER [ref. MARFAN (4)] fanden bereits einen Tag vor Ausbruch der Brechattacken Hypoglykämie, eine Beobachtung, die bisher sonst nicht gemacht wurde.

Spätere Autoren konnten aber die Angaben über das regelmäßige Vorkommen einer Hypoglykämie bei den Brechattacken nicht durchwegs bestätigen.

CURSCHMANN fand bei drei verschiedenen Anfällen eines Kindes folgende Nüchternwerte etwa 24 Stunden nach Anfallsbeginn: 156, 170 und 150 mg-%. HEYMANN (1): anlässlich eines Provokationsversuches mit ketogener Kost (bei gleichzeitiger Adrenalininjektion 1 Stunde vor Beginn des Anfalles) 85 und 102 mg-% (gegen 70 und 80 mg-% im anfallsfreien Stadium). SALOMONSEN und BJELKE am zweiten Brechtage: 183, 149, 170, 174 mg-%,

am dritten 122 und 136 mg-%, am vierten 117 mg-% usw., d. h. also, die anfangs stark erhöhten Blutzuckerwerte fielen gegen Ende des Anfalles immer mehr ab.

SIWE beobachtete während der Anfälle normale oder etwas erniedrigte Blutzuckerwerte, nur einmal ausgesprochen hypoglykämischen Wert (60 mg-%). Der Fall von WEICHSEL zeigte einen Blutzuckerwert von 116 mg-%. Wir selbst stellten am dritten Tag eines schweren Spontananfalles einen Blutzuckergehalt von 82 mg-% (gegen 85—120 an verschiedenen Tagen im Intervall) fest.

AAKERÉN fand (am dritten Tag bzw. vierten Tag nach Beginn des Anfalles, nachdem das Erbrechen allerdings schon aufgehört hatte) Nüchternwerte von 152, 138 und 139 mg-%.

FANCONI (1) erklärt diese scheinbaren Widersprüche zwischen den Angaben der einzelnen Autoren mit den verschiedenen Stadien des Anfalles, in denen das Blut zwecks Blutzuckerbestimmung abgenommen wurde. Er fand bei seinen Fällen während der Attacke ein anfängliches hypoglykämisches Stadium und ein späteres hyperglykämisches; wenn in letzterem Stadium Zucker den Kindern zugeführt wird, steigt der Blutzucker bis zu 260 mg-% und eventuell tritt auch gleichzeitig Glykosurie auf. Doch stimmt diese Stadieneinteilung nicht durchwegs (s. die gerade gegensätzlichen oben zitierten Angaben von SALOMONSEN und BJELKE). Vorläufig muß man daher noch die scheinbar regellosen Schwankungen des Blutzuckers von hypoglykämischen bis hyperglykämischen Werten als gegeben annehmen.

Blutketonkörper. MIRALBELL findet auch im anfallsfreien Intervall bei den Kindern mit rekurrerendem Erbrechen eine Erhöhung der Ketonkörper, insbesondere der β -Oxybuttersäure. Diese Mitteilung wurde bisher von keiner Seite bestätigt und steht insbesondere zu den Beobachtungen SALOMONSENs in Widerspruch. SALOMONSEN stellt bei einem Fall während des Anfalles folgende Blutacetonewerte fest: am zweiten Brechtage 305—436, am dritten 474—274, am vierten 111, am fünften 136 mg-%. Am ersten Rekonvaleszenztag 126, am zweiten 77 und am dritten 5 mg-%.

Das *Serumeiweiß* ist nach SECKEL während des Anfalles leicht erhöht (9,36%).

Verminderung der *Alkalireserven* während des Anfalles erwähnen MIRALBELL, NITSCHKE und SECKEL (2) (35 bzw. 49 Vol.-% CO_2 am ersten bzw. am dritten Anfallstag). Der Fall 6 von JOSEPHS¹ zeigte während zweier Attacken ebenfalls herabgesetzte Blutalkalireserven (30 Vol.-% CO_2).

Die Angaben von ROSS-JOSEPHS erscheinen uns hier zum Teil nicht verwertbar (sekundäre Form des rekurrerenden Erbrechens).

SALOMONSEN-BJELKE hingegen fanden am zweiten Brechtage normale Werte (48,5 Vol.-%), über eine Erhöhung der Alkalireserven (CO_2 60—80 trotz bestehender Acidose) berichten SILDUN-JAUREGUY-AYALA. Mit dem Aufhören der Anfälle sanken hier die Alkalireserven (auf 49—50 CO_2).

Die Frage einer Verminderung oder Erhöhung der Alkalireserven während des Anfalles ist also bisher nicht einheitlich entschieden.

Der p_{H} -Gehalt des Blutes wurde von MIRALBELL als vermindert gefunden. Auch SILDUN-JAUREGUY-AYALA stellten das Bestehen einer Blutacidose fest. Nach KLINKE hingegen sind die Werte des p_{H} normal. Er meint daher, daß wohl sicherlich beim Anfall eine organische Acidose besteht, diese aber durch die anorganische Alkalose (Chlorverluste) kompensiert wird, weswegen gewöhnlich keine Verschiebung der Blutreaktion nachweisbar ist.

¹ Der Fall 6 scheint uns der einzige unter den Fällen von JOSEPHS zu sein, bei dem die Diagnose eines *echten* rekurrerenden Erbrechens sichergestellt ist.

Auch SCHIFF (1) betont, daß rein theoretisch beim rekurrenden Erbrechen mit einer antagonistischen Beeinflussung des Säurebasengleichgewichtes zu rechnen ist: Hunger und Wasserverarmung führen zur Acidose, heftiges Erbrechen aber zur Alkalose (infolge der Säureverluste). Die Gleichsetzung von Ketonämie und Acidose, wie sie bis vor kurzem allgemein üblich war, muß daher durchaus nicht stimmen.

KLINKE, STRÖM (2) und WEICHSEL fanden Erniedrigung des *Gesamtchlors* im Blut während des Anfalles, NITSCHKE hingegen normale Chlorwerte. SALDUN-JAUREGUY-AYALA beobachteten bei dem Anfall eines 4jährigen Kindes Verminderung des Gesamtchlors im Blut sowie des Plasmachlors, während der Erythrocytenchlor erhöht war (Erhöhung des Koeffizienten von Erythrocyten-Plasmachlor). Bei Rückkehr zur Norm erhöhte sich der Gesamtchlor, blieb aber dennoch einige Zeit unternormal.

Der *Reststickstoff*. WOLFF fand am dritten Krankheitstag einen Wert von 39,2 mg-%, SIWE von 47 mg-%, wir selbst einen von 27,3 mg-% (5 Tage nach Sistieren eines Anfalles in voller Rekonvaleszenz). STRÖM (2) beobachtete Rest-N-Erhöhdungen (meist gleichzeitig mit Hypochlorämie).

Der *Blutharnstoff* war bei einem Fall von SALOMONSEN-BJELKE auf 0,96 g-% erhöht (am sechsten Brechtage, bei gleichzeitiger Anurie) und ging 2 Tage später (am ersten brechfreien Tage) auf 0,41 g-% zurück.

Es ist schade, daß Reststickstoff und Blutharnstoff nicht öfters während der Anfälle untersucht werden, da ihre Höhe wegen der Frage des eventuellen Bestehens einer hypochlorämischen Urämie bei deletär ausgehenden Fällen von Wichtigkeit erscheint.

Das morphologische Blutbild. Entsprechend der Exsiccose fanden CURSCHMANN und WOLFF bei ihren Fällen hohe Erythrocytenzahlen während der Anfälle: ersterer einen Tag nach Beginn der tödlich verlaufenen Attacke 5 512 000 Erythrocyten (99 SAHLI), letzterer am dritten Anfallstag 5 860 000 Erythrocyten.

Die *Leukocyten*. Besonderes Augenmerk wurde seit HECKERs Arbeiten dem Leukocytenbild zugewandt. HECKER fand nämlich bei seinen Fällen eine Leukopenie und Lymphocytose, was er als typisch für das rekurrende Erbrechen erklärte. Diese Annahme wurde später von zahlreichen Autoren als feststehend übernommen und gleichsam als pathognomonisch erklärt [s. auch MARFAN (1)]. Nach der uns zur Verfügung stehenden Literatur müssen wir aber das regelmäßige Vorkommen von Leukopenie und Lymphocytose bei rekurrendem Erbrechen leugnen, ja sogar das Gegenteil behaupten.

Die von HECKER selbst angeführten Beispiele sind zum Teil nicht einwandfrei. Sein Fall 2 mit der mehrere Wochen (!) andauernden typhusartigen Erkrankung, Fall 6, der nie Erbrechen zeigte, und Fall 7, ein atypischer Fall mit zeitweisem Erbrechen in einem Zeitraum von 10 Tagen, scheinen uns in der Diagnosenstellung zumindest unsicher. Außerdem können die relativ hohen Lymphocytenwerte bei manchen Fällen von HECKER durch das Alter der Kinder allein erklärt werden. So zeigte das Blutbild von Fall 3 (einem dreijährigen Knaben) ein Leukocyten-Lymphocyten-Verhältnis von 35:62 und das Blutbild von Fall 5 (einem 5jährigen Mädchen) ein Verhältnis von 43,6:45,6. Unseres Erachtens entsprechen diese Zahlen noch durchaus der Norm, wie wir sie in diesem Alter anzutreffen gewohnt sind.

Fast in allen Arbeiten anderer Autoren ist, soweit genauere Zahlen angeführt werden, von einer regelmäßigen Leukopenie und Lymphocytose beim rekurrenden Erbrechen keine Rede.

So fanden während des Anfalles: AAKERÉN 7700 Leukocyten, CURSCHMANN während der drei beobachteten Anfälle bei einem Kind 43555, 11333 (3 Tage vor Ausbruch von Masern, die bekanntlich selbst Leukopenie hervorrufen) und 26400 Leukocyten, FANCONI (1) bei 3 Kindern während des Anfalles 12000, 6400 und 13000; KNOEPFELMACHER bei 2 Kindern (während des Anfalles?) 7200 bzw. 12400, WOLFF 28600 und *wir* selbst 10000 (2. Brechtag) und 9000 (im anfallsfreien Stadium).

Die Differentialzählung ergab bei CURSCHMANN (8jähriger Knabe): während des ersten klinisch beobachteten Anfalles 57 polyn., 27 stabk. Leukoc., 8 Lymphoc., 7 Monoc., 1 Metamyeloc., während des zweiten Anfalles 60 polyn., 18 stabk. Leukoc., 19 Lymphoc., 3 Monoc., während des dritten Anfalles (mit tödlichem Ausgang) 89 Polyn., 4 Stabk., 7 Lymphoc.

FANCONI (1) Fall 1 82 polyn. Leukoc., 18 Lymphoc., 1 Monoc.; Fall 2 79 polyn. Leukoc., 11,7 Lymphoc., 9,3 Monoc.; Fall 3 50 polyn. Leukoc., 25 Lymphoc., 2 Plasmaz., 23 Monoc. KNOEPFELMACHER: Fall 1 55 polyn. Leukoc., 40 Lymphoc., 4 Monoc., 1 Eosinoph.; Fall 3 60 polyn. Leukoc., 35 Lymphoc., 5 Monoc. WOLFF: 60 polyn. Leukoc., 25 stabk. Leukoc., 2 Myeloc., 3 Lymphoc., 1 Monoc. WALLIS: im Anfall 84 polyn., 1 stabk. Leukoc., 13 Lymphoc., 2 Monoc.; im Intervall 54 polyn. Leukoc., 9 stabk. Leukoc., 32 Lymphoc., 4 Eosinoph., 1 Monoc.

Aus obigen Zahlen läßt sich im Gegensatz zu HECKER ersehen, daß folgende Veränderungen des weißen Blutbildes während der Anfälle anscheinend zur Regel gehören: 1. Mehr oder weniger beträchtliche Vermehrung der weißen Blutkörperchen. 2. Starkes Ansteigen der Zahl der segmentkernigen neutrophilen Leukocyten bei häufiger Linksverschiebung. 3. Meistens eine relative Lymphopenie und 4. eine Aneosinophilie oder zumindest Abfall der Zahl der Eosinophilen (Fall 1 von KNOEPFELMACHER im Anfall?)

CURSCHMANN, der diesen Veränderungen im Leukocytenbild bereits Bedeutung zumißt, führt sie auf die die Anfälle provozierenden fieberhaften Infekte zurück. Da aber auch bei Anfällen ohne Fieber (u. a. auch unser Fall) Leukocytose, Linksverschiebung und Aneosinophilie zu beobachten sind, erscheint uns das als keine ausreichende Erklärung — zumindest für die fieberlos verlaufenden Attacken. Es wäre unseres Erachtens vielleicht auch hier an Einflüsse des vegetativen Nervensystems (Sympathicus) zu denken.

Liquor cerebrospinalis. Der morphologische und Eiweißbefund der Lumbalflüssigkeit ist bei echtem rekurrerenden Erbrechen normal. Über bedeutende Steigerung des Liquorzuckers (mehr als 150 mg-%) während eines Anfalles berichtet DUKEN; ein Fall von Migräne mit starkem Erbrechen hatte hingegen bloß 70—80 mg-% Liquorzucker. TORRES-UMANA, MURATET und GENOESE (zit. LEREBoullet-BOHN) fanden während der Anfälle in der Liquorflüssigkeit Aceton.

Die chemische Untersuchung des Mageninhaltes. Öfters werden während eines Anfalles ganz bedeutende Mengen von Magenflüssigkeit erbrochen. So erbrach z. B. KNOEPFELMACHERs einer Fall 3—5 Liter Flüssigkeit während einer Attacke. KNOEPFELMACHER spricht daher auch von einem durch abnorme Vagusreizung verursachten Magensaftfluß, der sich aber nicht bei allen Fällen findet. Erbrochen werden zuerst Speisereste, später ist der Inhalt des Erbrochenen schleimig-wässerig und enthält am Ende (schwerer) Anfälle oft auch Blut- und Gallebeimischungen. Die Säurewerte sind anfänglich normal oder aber auch (besonders bei den Fällen mit Magensaftfluß nach KNOEPFELMACHER) erhöht. So gibt KNOEPFELMACHER folgende Werte an den verschiedenen Tagen eines Anfalles an: 100/120, 41/63, 72/83 n/10 Salzsäure pro 100 ccm. KNOEPFELMACHER und auch zahlreiche andere Autoren (u. a. auch *wir*) konnten bei den Anfällen beobachten, daß die Salzsäurewerte im Erbrochenen während eines

Anfalles allmählich immer mehr und schließlich oft auf Null absinken. Dieses Verhalten erscheint auch durchaus erklärlich, da aus dem häufigen Erbrechen zweifellos beträchtliche NaCl-Verluste des Organismus resultieren.

Funktionsprüfungen der Organe. Bezüglich der Belastungsprüfungen mit verschiedenen Zuckerarten verweisen wir hier, da sie mehr von theoretischem Interesse sind, auf später (s. S. 420). Die üblichen Untersuchungen des vegetativen Nervensystems mittels der speziell auf dieses wirkenden Pharmaca (Adrenalin, Atropin und Pilocarpin) ergaben, soweit sie durchgeführt wurden (FURNO, KNOEFFELMACHER, WALLIS usw.), stets eine besondere Ansprechbarkeit, bald in vago-, bald in sympathicotoner Richtung, bald in beiden.

Die *Röntgenuntersuchung* des Magen-Darmtraktes zeigt beim rekurrenden Erbrechen keine abnormen Befunde (MARFAN, KNOEFFELMACHER). STRÖM (2) beobachtete allerdings während der Anfälle abnorme Evakuierungsbedingungen des Magens (manchmal Hyper-, meist aber Hypotonie mit schwacher Peristaltik, stets Pylorusokklusion), die er auf Störungen des Innervationszustandes im vegetativen Nervensystem zurückführt.

5. Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Diagnose des rekurrenden Erbrechens mit Acetonämie stützt sich vor allem auf die drei in seinem Namen enthaltenen Punkte: 1. die Anfälle von unstillbarem Erbrechen ohne anatomisch nachweisbare adäquate Ursache, 2. häufige Wiederkehr dieser Anfälle und 3. begleitende Acetonurie bzw. Ketonämie. Um die Diagnose „rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie“ mit Sicherheit zu stellen, müssen wir verlangen, daß bei dem betreffenden Fall alle 3 Punkte tatsächlich vorhanden sind. Ebenso wenig wie wir beispielsweise die Diagnose „Morbus Basedow“ auf Grund eines einzigen klinischen Symptomes — Kropf *oder* Exophthalmus *oder* Schwitzen *oder* Tremor usw. — stellen dürfen, ebensowenig dürfen wir die Diagnose rekurrendes Erbrechen aus den Einzelsymptomen (Acetonämie oder einmaliger Brechanfall oder gelegentliches Vorkommen von wenigen Brechakten) allein stellen. Wir müssen vielmehr daran festhalten, daß zu einer sicheren Diagnose *alle* Kardinalsymptome gehören. Allerdings bestehen in praxi gegenüber dieser Forderung gewisse Schwierigkeiten. Was Punkt 1 betrifft, so können wir nur zu oft schwer beurteilen, inwieweit eine anscheinend das Erbrechen auslösende Ursache als adäquat bezeichnet werden darf. Manchmal werden wir erst später eine anatomische Ursache auffinden können, die wir zuerst nicht entdecken konnten. Das „acetonämische Erbrechen“ wird sich dann als rein symptomatisch herausstellen (z. B. eine beginnende Meningitis tuberculosa). Wir stehen ferner gewissen Schwierigkeiten gegenüber bei Fällen, die anlässlich von Infekten oder fieberhaften Erkrankungen Erbrechen aufweisen. Wenn auch gewisse Anfälle von echtem rekurrenden Erbrechen durch Infekte ausgelöst werden können, so werden wir doch bei einem solchen Fall mit der Diagnose so lange zurückhalten, bis wir davon überzeugt sind, daß Anfälle auch ohne Infekte bei dem Kinde vorkommen. Übrigens zeigen solche Anfälle von „sekundärem rekurrenden Erbrechen“ kaum jemals die gleiche Heftigkeit der Erscheinungen, wie wir sie vom „echten“ rekurrenden Erbrechen kennen. Punkt 2 bereitet in jenen Fällen Schwierigkeiten, bei denen es sich möglicherweise um den ersten beobachteten Anfall

handelt. Auch hier ist besondere Vorsicht am Platz, und es wird immer vonnöten sein, einen Fall, der anscheinend ein noch so typisches Bild des rekurrierenden Erbrechens bietet, mit allen Mitteln der Diagnostik dahin zu untersuchen, ob es sich nicht doch um ein *symptomatisches* acetonämisches Erbrechen handelt. Erst der eventuelle zweite Anfall wird volle Gewißheit bringen. Was Punkt 3 betrifft, so ist Ketonämie bzw. Acetonurie ein so häufiges Ereignis im Kindesalter, daß sie allein selbstverständlich die Diagnose „Rekurrierendes Erbrechen“ nie rechtfertigen.

Neben den obengenannten Kardinalpunkten kann uns im *positiven* Sinne bei der Diagnose des rekurrierenden Erbrechens nur noch das klinische Bild der Anfälle überhaupt helfen, wie wir es früher ausführlich zeichneten. Der Versuch, einen Anfall von rekurrierendem Erbrechen durch ketogene Kost zu provozieren, darf bei positivem Ausfall diagnostisch verwertet werden, ein negativer spricht *nicht* gegen die Diagnose des rekurrierenden Erbrechens. Das Laboratorium läßt uns überhaupt bei der Diagnose mehr oder weniger im Stich: Blutzucker und Ketonkörperbestimmung, Nachweis einer Acidose, die Funktionsprüfungen verschiedener Art, das Leukocytenbild usw. ergeben keine sicheren spezifischen Befunde, sondern höchstens im Verein mit dem klinischen Bild gewisse Hinweise.

Aus diesen Gründen müssen wir, um die Diagnose rekurrierendes Erbrechen bei zweifelhaften Fällen zu stellen, vor allem im negativen Sinne arbeiten, d. h. jede Möglichkeit eines symptomatischen acetonämischen Erbrechens ausschließen. Schwierigkeiten der Differentialdiagnostik bestehen in mannigfacher Richtung. Die wichtigsten mögen im nachfolgenden behandelt werden.

Neurologische Erkrankungen. Die *Meningitis tuberculosa* im ersten Stadium, solange bei ihr keine sicheren neurologischen Symptome vorhanden sind, kann nach den Erfahrungen verschiedener Autoren vor allem durch folgende Symptome rekurrierendes Erbrechen vortäuschen: Leichte Teilnahmslosigkeit, schlechte Laune, häufiges Erbrechen von cerebralem Charakter, Kopfschmerzen, eventuelle Acetonurie und leichte Temperatursteigerungen. Selbst Nackensteifigkeit und KERNIGSches Symptom können — wenn auch selten — bei rekurrierendem Erbrechen vorkommen. Der Kahnbauch bereitet nur selten differentialdiagnostisch Schwierigkeiten, da er ja bei der Meningitis tuberculosa nur in den Spätstadien gefunden wird und eine Verwechslung des rekurrierenden Erbrechens mit einer fortgeschrittenen Meningitis tuberculosa wohl kaum in Betracht kommt. *Differentialdiagnostisch* spricht für eine Meningitis tuberculosa incipiens folgendes: Fehlen einer entsprechenden Anamnese (wiederholte Anfälle!), allmählicher, meist nicht akuter Beginn, der Ausfall der Tuberkulinreaktion (bei jungen Kindern), Pulsirregularität und Bradykardie, Veränderungen im Augenhintergrund (Tuberkel) und vor allem der Liquorbefund. Der weitere Verlauf der Erkrankung in den nächsten Tagen klärt aber jedenfalls die Sache auf.

Raumbeengende Prozesse des Schädelinneren (Hydrocephalus, Hirntuberkel, Tumoren) können ebenfalls (s. z. B. die Beobachtung von BIEDERMANN und DUKEN) zu Irrtümern Anlaß geben (Erbrechen, Kopfschmerzen, eventuell Acetonurie). Hier kommt differentialdiagnostisch hauptsächlich in Betracht: Fehlen neurologischer Herdsymptome bei rekurrierendem Erbrechen (mit Ausnahme von bisweilen vorkommendem leichten Meningismus während des Anfalles oder den seltenen allgemeinen Krämpfen am Ende), ferner der Augen-

befund, die Pulsbeschaffenheit, das Schädelröntgenbild, eventuell die Encephalographie; außerdem dürften richtige, einige Tage dauernde Brechanfälle, denen klinisch freie, längere Intervalle folgen, bei den oben genannten Erkrankungen zu den Seltenheiten gehören.

Für *Encephalitis*, die gelegentlich ebenfalls in Frage kommt, sprechen besonders das Fehlen vorhergegangener Brechattacken, ein positiver neurologischer (Herdsymptome) und ophthalmologischer Status (Einschränkungen s. oben), der Lumbalpunktionsbefund und die Anamnese.

Beträchtlichere differentialdiagnostische Schwierigkeiten können schwere Migräneanfälle bereiten. Tatsächlich kommen *Migräne* und rekurrendes Erbrechen einander so nahe, daß, wie wir hören werden, verschiedene Autoren (z. B. CURSCHMANN) sie als wesensverwandt bezeichnen. Immerhin sprechen gegen rekurrendes Erbrechen und für Migräne: das besondere Hervortreten des Kopfschmerzes (speziell des einseitigen, eventuell mit vasomotorischen Störungen verbundenen) unter den Anfallssymptomen, ferner die Familienanamnese (Familiarität der Migräne); weiter dürfte es auch bei den heftigsten Migräneanfällen kaum jemals zu dem Bilde der schweren Exsiccose kommen, wie wir es vom rekurrenden Erbrechen kennen. Ebenso gehören zur Migräne nicht die Leukocytose und Aeosinophilie, sondern viel häufiger die Leukopenie und Eosinophilie.

Beim *neuropathischen Erbrechen* finden wir nie die unstillbaren Brechanfälle mit ihren schweren Folgezuständen und Allgemeinstörungen, sondern nur 1—2maliges Erbrechen, auch fehlt wohl meist die Acetonurie. Wie die Polemik HEYMANN (2)-SALOMONSEN (4) aber zeigt, scheinen auch hier Übergänge zu bestehen, die zweierlei Deutung zulassen. Im allgemeinen neigen wir jedoch eher der Ansicht zu, daß nur schwere Brechanfälle als rekurrendes Erbrechen bezeichnet werden dürfen. Der Provokationsversuch mit kohlehydratarmer Kost, der nach HEYMANN differentialdiagnostisch unter Umständen entscheiden soll, ist jedenfalls nur im positiven Fall verwertbar.

Erkrankungen des Magen-Darmtraktes. Gegen *akute Appendicitis* sprechen folgende Symptome: Fehlen eines spontanen Abdominalschmerzes, massenhaftes, unstillbares Erbrechen (bei Appendicitis nur dann vorhanden, wenn sie sehr foudroyant verläuft, eventuell nach Perforation), der flache, eingezogene Leib (keine Vorwölbung der Appendixgegend), das Nichtverschwinden der Leberdämpfung, das Vorhandensein aller Bauchdeckenreflexe, das Fehlen der circumscribten typischen Druckpunkte, der Defense sowie eines positiven Rectalbefundes. Das Urinieren ist nicht schmerzhaft; es fehlen eventuelle Schmerzen beim Anziehen des rechten Beines. Auch die Anamnese ist oft entscheidend. Acetonurie und Leukocytose ist in keiner Richtung verwertbar.

Für *chronische Appendicitis*, die wegen ihrer Rezidive manchmal zu Verwechslungen Anlaß gibt, und *gegen* rekurrendes Erbrechen spricht: die Lokalisation der Abdominalschmerzen, der rectale Tastbefund und die Tatsache, daß gewöhnlich, wenn auch nicht immer, bei Appendicitis chronica im Intervall zwischen den einzelnen Exacerbationen ebenfalls Beschwerden bestehen, während beim rekurrenden Erbrechen die Kinder im Intervall völlig beschwerdefrei sind. Zwischen den einzelnen Anfällen kann auch die Röntgenuntersuchung (Bariumfüllung per rectum) von Wert sein. Bei akuten Rezidiven ist die Differentialdiagnose jedenfalls viel leichter.

Die akute *Perforationsperitonitis* scheint nach der Literatur nur selten differentialdiagnostische Schwierigkeiten zu bieten. Der Lokalbefund (aufgetriebenes, gespanntes Abdomen, die außerordentliche diffuse Schmerzhaftigkeit desselben, Fehlen der Bauchdeckenreflexe, eventuell nachweisbare Flüssigkeit im Abdomen usw.), sowie die entsprechende Anamnese bei Peritonitis dürfte Irrtümer wohl meistens ohne weiteres ausschließen. Mit *Pneumokokkenperitonitis* scheint das rekurrierende Erbrechen noch nie verwechselt worden zu sein.

Hingegen können *dyspeptische* Erkrankungen hie und da dem rekurrierendem Erbrechen ähneln. Für entzündliche Magen-Darmerkrankungen akuter Natur sprechen: das Fehlen der Vorgeschichte von regelmäßig wiederkehrenden Brechanfällen, ferner der Nachweis eines wenn auch nicht immer vorangegangenen Kostfehlers, die Erleichterung nach dem Erbrechen, der andersartige Charakter des Brechaktes (Fehlen der Nausea bei rekurrierendem Erbrechen), die Beeinflussbarkeit durch Diät und Laxantien (HECKER), die eventuell bestehenden Diarrhöen (bei rekurrierendem Erbrechen gewöhnlich Obstipation, nur manchmal Colica mucosa und sehr selten Diarrhöen).

In dasselbe Kapitel gehören auch die Prodromalia des *Icterus catarrhalis*. Das anscheinend unmotivierte, oftmalige Erbrechen (allerdings oft von Diarrhöen begleitet) kann manchmal den Eindruck eines erstmaligen Anfalles von rekurrierendem Erbrechen vermitteln, zumal es auch hier unter den entsprechenden Umständen zu einer Acetonurie kommen kann. Außerdem findet sich hier die Leberschwellung, die beim rekurrierenden Erbrechen allerdings gewöhnlich erst später auftritt. Die starke Schmerzhaftigkeit der Lebergegend spricht gegen rekurrierendes Erbrechen. Jedenfalls wird aber die Situation mit dem Eintritt des Ikterus und aller seiner Folgezustände (Stuhl, Harn usw.) bald geklärt. Es ist durchaus möglich und wahrscheinlich, daß mancher sog. Fall von rekurrierendem Erbrechen, der in Ikterus ausging, auch tatsächlich kein wirkliches rekurrierendes Erbrechen darstellte (s. KLEINSCHMIDT u. a.).

Pylorospasmus älterer Kinder (bei Säuglingen kommt ja rekurrierendes Erbrechen in praxi kaum vor) kann ebenfalls manchmal ein ähnliches Bild wie rekurrierendes Erbrechen bieten. Der Fall von UFFENHEIMER, auf *Tetanie* der Pylorusmuskulatur beruhend, zeigte wohl im Brechanfall Acetonurie, unterschied sich aber doch in wesentlichen Punkten von rekurrierendem Erbrechen.

Während eines dreitägigen Anfalles wurde im ganzen nur 3- oder 4maliges Erbrechen beobachtet, ein anderer Anfall dauerte die für rekurrierendes Erbrechen ungewöhnlich lange Zeit von mindestens 11 Tagen; ferner waren auffallend die starke Magenperistaltik und Auftreibung der Magengegend, sowie die spastischen Leibscherzen. Das Röntgen zeigte auch das Vorhandensein des Pyloruskrampfes. Das Vorhandensein der elektrischen Übererregbarkeit der Muskulatur wäre allerdings bei sehr heftigem Erbrechen nicht unbedingt gegenüber rekurrierendem Erbrechen beweisend gewesen, da ja hier Tetanie als Folge, wenn auch nicht als Ursache des Erbrechens vorkommen kann. Von wesentlicherer Bedeutung wäre aber der Gehalt an Ca und P im Blute gewesen, der von UFFENHEIMER nicht mitgeteilt wird. Auch der Erfolg der Therapie (Calcium) hätte vielleicht differentialdiagnostische Winke geboten.

In ähnlicher Weise sind die auf nichttetanischer Grundlage basierenden Fälle von *Pylorospasmus* vom rekurrierenden Erbrechen zu unterscheiden (Vorwölbung der Magengegend, lebhaft Peristaltik der Magenmuskulatur, Röntgen usw.).

Die Fälle von Gastropse mit öfters wiederkehrendem Erbrechen, die KERLEY, SHERMANN, LE WALD und LOHNER fälschlich zu rekurrierendem

Erbrechen rechnen, unterscheiden sich von diesem durch das viel seltenere Erbrechen, das nie so gesetzmäßig in Attacken vorkommt, das Fehlen eines völlig beschwerdefreien Intervalles sowie durch den röntgenologischen Nachweis einer hochgradigen Gastropse und endlich ex iuvantibus (Bauchbinde usw.).

Auch eine chronische *Duodenalstenose*, die sich periodisch verstärkt, kann gelegentlich mit rekurrendem Erbrechen verwechselt werden.

CAMERA fand bei der Laparotomie eines Falles: Magenerweiterung, Stauung der Dünndarmschlingen, Schlingelung und variköse Erweiterung der Venen, des Mesenteriums und des Mesocolons und deutliche Strangulation des Duodenum durch den Mesenterialstiel. — CAMERA meint, daß bei rekurrendem Erbrechen eine Duodenalstenose oberhalb der Papilla Vateri vorkommen kann, doch hat nach der Meinung von MARFAN (3) und auch unserer das besprochene Bild nur eine gewisse Ähnlichkeit mit rekurrendem Erbrechen, ohne aber mit ihm identisch zu sein.

MARFAN führt als differentialdiagnostisch wichtige Symptome an: Appetitlosigkeit und Verdauungsstörungen bei der rezidivierenden Duodenalstenose, auch im Intervall, ferner die Acetonurie, die beim rekurrenden Erbrechen oft dem Anfall vorausgeht, und gewisse Äquivalente des rekurrenden Erbrechens (Koma oder Krämpfe); im Zweifelsfall ist die Röntgenuntersuchung (während des Anfalles besser als im Intervall) entscheidend.

POYNTON, der ähnliche, unter der Maske des rekurrenden Erbrechens zum Teil tödlich verlaufende Fälle (Volvulus bei ungewöhnlich langem Mesenterium des Dünndarms usw.) beobachten konnte, schließt seine Arbeit mit der zutreffenden Bemerkung, man dürfe Acetonurie im Kindesalter nie als Krankheit, sondern immer nur als Symptom betrachten. Man soll sich besonders bei jungen Kindern mit Anfällen von Schmerzen und zum Teil mit Obstipation trotz Acetonurie und negativem physikalischen Befund nie mit der Diagnose Acetonämie zufrieden geben oder, wie wir hinzufügen möchten, oft erst nach völligem Aufwand aller zur Verfügung stehenden Hilfsmittel. Die gleiche Lehre können wir auch aus dem Fall JACOBI (Volvulus bei Mesenterium commune) ziehen. Ein differentialdiagnostischer Irrtum wird leider bei diesen seltenen Abdominalerkrankungen noch immer bis zu einem gewissen Prozentsatz im Bereiche der Möglichkeiten bleiben.

Die Tatsache, daß beim rekurrenden Erbrechen sich häufig Komazylinder, manchmal aber auch leicht nephritische Harnveränderungen (Albumen, Erythrocyten und Zylinder verschiedener Art) vorfinden, lassen auch Verwechslungsmöglichkeiten mit *Nephritis* zu, zumal ja Erbrechen, eventuelle Kopfschmerzen, die acidotischen Erscheinungen, leichte Somnolenz und die (allerdings bei rekurrendem Erbrechen seltenen) Krämpfe unter Umständen an urämische Symptome (Pseudo- und echte Urämie im Sinne VOLHARD'S) denken lassen können.

Für eine akute *hämorrhagische Glomerulonephritis* spricht: Die Anamnese (Erstmaligkeit des Anfalles, Auftreten der Erkrankung nach vorausgegangener Scarlatina, Angina usw. mit dazwischen liegendem Intervall), ferner das Vorhandensein von Ödemen, der pathologische Augenbefund, die Reststickstoff-erhöhung im Blut (?), die Hypertonie, die Pulselerität, die Massigkeit des Harnbefundes und im allgemeinen auch das Auftreten einer Eklampsie.

Für eine *chronische Nephritis* und gegen rekurrendes Erbrechen können folgende Symptome verwertet werden: Herzvergrößerung, Blutdruckerhöhung, Pulsveränderung, Retinitis albuminurica, stärkere Reststickstoff-erhöhung, die Erhöhung des Blut-P und Erniedrigung des Blut-Ca-Spiegels. Weiter ist der Zustand einer chronischen Urämie von wesentlich längerer Dauer, sie beginnt auch nicht schlagartig wie das rekurrende Erbrechen. Das eventuelle Bekanntsein eines bereits vorher in der anfallsfreien Zeit bestandenen Nierenleidens

bzw. pathologischen Harnbefundes spricht unbedingt für eine chronische Nephritis, da bei rekurrerendem Erbrechen der pathologische Harnbefund stets mit dem Anfall kommt und schwindet.

Nach FANCONI (1) und STRÖM (2) bestehen gelegentlich auch differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber dem *Coma diabeticum* (Somnolenz, Acetonurie, sowie Blutzuckererhöhung und Glykosurie nach Zuckertherapie). Hier ist wohl vor allem die Anamnese ausschlaggebend.

6. Therapie des rekurrerenden Erbrechens.

Die im Verlauf der Zeiten bei rekurrerendem Erbrechen vorgeschlagenen therapeutischen Maßregeln spiegeln auch, wie nicht anders zu erwarten, die Anschauungen über die Pathogenese wieder, der die jeweiligen Autoren eben huldigen. Und auch heute differieren die Angaben der einzelnen Forscher noch ziemlich wesentlich, je nach deren Anschauungen über die Pathogenese. Wir können unter den vorgeschlagenen Maßregeln therapeutische und prophylaktische unterscheiden.

Die therapeutischen Maßregeln während der Attacken bekämpfen, solange wir uns nicht über die Pathogenese des rekurrerenden Erbrechens völlig im klaren sind, vor allem die Hauptsymptome, nämlich die Ketonämie (bzw. die Glykogenarmut der Leber), das eventuelle Chlordefizit des Körpers infolge des häufigen Erbrechens, die Exsiccose und das Erbrechen.

Alle Autoren, die als hauptsächliches Symptom bzw. als Ursache des rekurrerenden Erbrechens die organische Acidose auffassen, betrachten deren Bekämpfung als wichtigste Aufgabe. Besonders in früheren Zeiten kam da vor allem die *Alkalienuzufuhr* in irgendeiner Form in Betracht (BONDY, COMBY, DAVIS, KERLEY, MARFAN, MIRALBELL, ZADE usw.).

So empfiehlt EDNAL die Verabreichung großer Dosen von Natrium bicarbonicum (6,5 g mehrmals täglich per os), bis der Harn alkalisch wird, HECKER sah gute Erfolge von häufigen kleineren Dosen (2,5 g), HEUBNER vom Karlsbader Mühlbrunnen. GÖPPERT und JANSON geben neben Zuckerklysmen (10% Dextrose- oder 20% Nährzuckerlösung) den Kindern per os innerhalb von 5—10 Minuten 250—300 ccm warmen Karlsbader Mühlbrunnen oder Lullusbrunnenwasser mit oder ohne Zuckerzusatz. VITRY-LABBÉ empfehlen Magenlavagen mit Eau de Vichy. UNGAR gibt den Kindern in den ersten Stunden des Brechanfalles 150—250 ccm körperwarmen Mühlbrunnen plus 5% Traubenzuckerlösung. Bei weiterem Anhalten des Erbrechens wird nach einer Viertelstunde dieselbe Dosis nochmals verabfolgt, jedenfalls aber nach 1—2 Stunden. Später werden Zuckerstückchen, in Mühlbrunnen getaucht, gereicht. In 6 Fällen, bei denen UNGAR trotz dieser Kur keine Erfolge sah, wurde Magnesiumperhydrat 0,25 bis 0,5 in Zuckerwasser (Eßlöffel) in einstündigen Intervallen verabreicht. MODIGLIANI lobt als besonders gut verträglich Natriumlaktat (bis 30 g pro die).

So begeistert manche Autoren, deren Aufzählung hier zu weit führen würde, bezüglich der praktischen Erfolge der Alkalientherapie sich aussprechen, geben andere es anscheinend nur aus theoretischen Gründen oder aber „ut aliquid fieri videatur“. Besonders die modernen Pädiater stehen im allgemeinen dieser Therapie recht skeptisch gegenüber. Uns scheint diese Skepsis aus folgenden Gründen wohl am Platz: 1. ist die perorale Zufuhr bei wirklich schweren Anfällen, bei denen allein die eventuell vorhandene Acidose tatsächlich behandelenswert ist, besonders gleichzeitig mit größeren Flüssigkeitsmengen kaum durchführbar. Mitgeteilte therapeutische Erfolge bei leichten Attacken sind nichts weniger als beweisend, da sie noch mehr als schwere Anfälle sehr oft zu plötz-

lichen Spontanheilungen neigen. Das post und propter hoc ist hier kaum zu unterscheiden. 2. Theoretisch muß man sagen, daß die Alkalitherapie heute, da eine primäre Acidose als Ursache des rekurrierenden Erbrechens kaum mehr in Betracht kommt, bestenfalls als eine rein symptomatische Therapie aufzufassen ist. Die Acidose, die übrigens auch durchaus nicht immer, selbst bei schwersten Attacken, nachweisbar ist, wird durch die Ketokörper hervorgerufen und kann dementsprechend nach unseren jetzigen Ansichten viel ökonomischer durch Zuckertherapie bekämpft werden. Wir glauben daher nicht, daß die Alkalitherapie heute noch sehr viel Berechtigung hat.

Die *Zuckertherapie* ist heute wohl die meist angewandte Behandlungsart des rekurrierenden Erbrechens. Die orale Verabreichung von Zucker (als Zuckerswasser, eventuell als kohlehydratreiche Breikost) kommt wohl nur bei ganz leichten Anfällen bereits anfänglich (BRÜCKNER, HEUBNER, HILLIGER, MELLANBY, MIRALBELL u. a.) in Frage, da hier nicht jeder Schluck aufgenommener Nahrung oder Flüssigkeit sogleich Erbrechen auslöst. Bei schwereren Anfällen kann man Zucker in Form von Trauben- oder Nährzucker am Beginn nur mittels Einläufen als etwa 5% -Lösung (BRÜCKNER, GOEPPERT-JANSON, HILLIGER, KNOEPFELMACHER, ROSS-JOSEPHS u. a.) oder parenteral [FANCONI (1), HEYMANN (1), HILLIGER, STRÖM u. a.] zuführen.

Die Zuckertherapie erscheint uns als solche beim rekurrierenden Erbrechen theoretisch gut begründet. Die parenteral oder rectal zugeführten Kohlehydratmengen kommen rein kalorisch wohl als Nahrungsersatz kaum in Betracht, sind auch als solche nicht sehr wichtig. Von wesentlicherer Bedeutung ist hingegen bei schweren Anfällen zweifellos die ausreichende Zufuhr isotonischer Zuckerlösungen zur Bekämpfung der Exsiccose. Allerdings werden wir hören, daß wegen des gleichzeitigen Ersatzes der durch das Erbrechen verursachten Chlorverluste eine Kombination von Zucker- und Salzlösung vorzuziehen ist.

Als wichtigste Aufgabe des zugeführten Zuckers wird aber die Bekämpfung der Leberglykogenverarmung, deren Vorhandensein man besonders aus der Ketonämie schließt, angesehen. In diesem Sinne wird die Zuckertherapie von den Anhängern der primären Kohlehydratstoffwechselformel nicht nur als symptomatisch, sondern auch als ätiologisch wirksames Heilmittel betrachtet. Gerade diese Auffassung der Kohlehydrattherapie veranlaßt aber manche Anhänger anderer Theorien (z. B. SALOMONSEN), gegen die Zuckertherapie als solche Stellung zu nehmen. Wir glauben nicht, daß dies richtig ist. Auch die wohl heute allgemein übliche Zuckertherapie bei parenchymatösen Leberkrankheiten wurde nicht mit der Begründung, daß es sich bei diesen Krankheiten um primäre Kohlehydrat-Stoffwechselstörungen handelt, eingeführt. Vielmehr ging man von der Anschauung aus, daß eine Anreicherung der Leberzellen mit Glykogen eine Schädigung derselben verhüten bzw. heilen könne. Mit ganz der gleichen Begründung können wir auch die Zuckertherapie beim rekurrierenden Erbrechen rechtfertigen. Dabei ist es ganz gleichgültig, ob wir die autoptisch vorgefundenen Leberschädigungen beim rekurrierenden Erbrechen als primär oder sekundär ansehen. Wir können ferner auch nicht an der anti-ketogenen Wirkung des Zuckers zweifeln, wobei es wieder in praktischer Beziehung ziemlich irrelevant ist, wie wir die Ketonämie rein pathogenetisch werten. Eine Frage bleibt allerdings offen, ob nämlich der Organismus während eines Anfalles von rekurrierendem Erbrechen überhaupt imstande ist, den

zugeführten Zucker auch zu Leberglykogen umzuwandeln und dementsprechend therapeutisch zu wirken. Beobachtungen von FANCONI (1), HEYMANN (1) usw. scheinen zumindest bei einem Teil der Fälle dagegen zu sprechen. Vielleicht ist dies auch die Ursache, daß sich manche auf dem Gebiete des rekurrierenden Erbrechens durchaus erfahrene Autoren, wie z. B. SALOMONSEN und GREER, im Gegensatz zu begeisterten Anhängern der Zuckertherapie sehr skeptisch über sie aussprechen. Wir sind von einer Überschätzung der Zuckertherapie weit entfernt. Wenn manche Autoren, wie z. B. KOEHN, glauben, daß die prompte Ansprechbarkeit auf Zuckertherapie sozusagen ein Kriterium für die Richtigkeit der Diagnose „Rekurrierendes Erbrechen“ darstellt, so ist das zweifellos unrichtig. Aber falls man nicht von der Zuckerezufuhr eine sofortige Beeinflussung des Erbrechens und — übrigens auch ohne zwingenden Grund — ein Verschwinden sämtlicher Symptome verlangt, so ist eine günstige Beeinflussung der primären oder sekundären Leberschädigung und eine Verminderung des zweifellos bestehenden Kohlehydratmangels des Organismus samt seinen Folgezuständen (organische Acidose usw.) durch diese Therapie sehr wahrscheinlich oder immerhin möglich. Wir möchten daher die reichliche Kohlehydratzufuhr keinesfalls als Universalmittel, wohl aber als sehr zweckmäßige Teiltherapie des rekurrierenden Erbrechens bezeichnen.

Als eine recht erfolgverheißende Unterstützung der Kohlehydrattherapie betrachten wir die gleichzeitige *Insulin*verabreichung bei schweren Attacken. Die Insulintherapie hat sich eine ganze Anzahl von Anhängern erworben (BIEDERMANN, CENDRA, CURSCHMANN, GREER, HILL, LEREBoullet-BOHN, MEYER-BAMBERG, MIRALBELL u. a.), die mehr oder weniger prompte Erfolge von ihr sahen. Allerdings fehlt es nicht an Gegenstimmen, nach denen die Insulinverabreichung *ohne* gleichzeitige Kohlehydratzufuhr als gefährlich, *mit* dieser aber zumindest als unnötig, jedenfalls aber theoretisch unbegründet anzusehen ist [BRÜCKNER, CZERNY-KELLER, HEYMANN (1), KLEINSCHMIDT, SCHIFF (1) u. a.].

Auch wir glauben, daß das Insulin in wirksamen Dosen ohne gleichzeitige Kohlehydratzufuhr nicht indiziert ist bzw. gefährlich werden kann. Von einem primären Manko an Pankreasinkret kann ja im allgemeinen beim rekurrierenden Erbrechen nicht gut die Rede sein. FANCONI (1) konnte zwar zeigen, daß bei seinen Fällen gegen Ende der Attacken eine gewisse (vielleicht nur relative) Hypofunktion des Pankreas im Sinne eines Hungerdiabetes vorhanden zu sein schien. Doch dürften die beiden Stadien FANCONIS (hypo- und hyperglykämisches) einerseits in praxi ohne fortlaufende Blutzuckerbestimmung kaum auseinanderzuhalten sein (sofern sie überhaupt immer bestehen, siehe Fall SALOMONSEN-BJELKE), andererseits scheint uns die Notwendigkeit einer aktiven Therapie gerade beim Ausklingen des Anfalles (also im hyperglykämischen Stadium FANCONIS) nicht mehr sehr gegeben zu sein.

Wie mehrfach nachgewiesen, wirkt bei Kohlehydratmangel des Organismus, insbesondere aber der Leber, Insulin nicht nur nicht antiketogen, sondern im Gegenteil ketokörpervermehrend (CZERNY-KELLER, BOEHRINGER, FREISE-CHOREMIS, BURN und LING). Nehmen wir beim rekurrierenden Erbrechen eine Kohlehydratverarmung — sei es aus welchen Gründen immer entstanden — an, so erscheint daher die alleinige Insulintherapie ohne Kohlehydratzufuhr als nicht begründet.

Ganz anders aber ist die mit Kohlehydratzufuhr kombinierte Insulintherapie zu werten. Wir brauchen zu ihrer theoretischen Begründung durchaus nicht die Hypothese einer primären Kohlehydratstoffwechselstörung als Ursache des rekurrierenden Erbrechens. Wir können diese Therapie vielmehr aus der gleichen Anschauung heraus anwenden, wie dies bei den parenchymatösen Lebererkrankungen geschieht: Das Insulin soll die Umwandlung des zugeführten Zuckers in Leberglykogen und damit seine Heilwirkung (Verhinderung einer Schädigung der Leberparenchymzellen, Bekämpfung der Ketose) fördern.

Gegen diese Auffassung können theoretische Einwände kaum erhoben werden, wie man dies (mit Recht) gegenüber den Anschauungen tat, die sich durch die Insulintherapie die Aufhebung einer hypothetischen primären Stoffwechselstörung versprochen. Zwei praktische Einwände sind allerdings gegen die Insulintherapie berechtigt: Auch Berichte über plötzliches Sistieren eines Anfalles sind für die Wirksamkeit einer Therapie bei rekurrierendem Erbrechen nicht unbedingt beweisend, da ja die Anfälle manchmal spontan aufhören. Es konnten ferner viele Autoren (u. a. auch wir) feststellen, daß die Attacken durch die Insulin-Zuckertherapie öfters *nicht* coupiert wurden. Aber auch hier gilt, was wir von der alleinigen Kohlehydrattherapie sagten. Wenn wir uns nicht auf den extremen Standpunkt stellen, daß die Glykogenverarmung der Leber den Anfall allein auslöst, so dürfen wir gar nicht erwarten, daß das Insulin auch bei gleichzeitiger Kohlehydratzufuhr alle Erscheinungen des Anfalles, insbesondere das Erbrechen zum Verschwinden bringt. Was wir mit dem Insulin erreichen wollen, ist ja nur, eine oder die andere der vielen Schädigungen einer Brechattacke zu vermindern bzw. hintanzuhalten. In diesem Sinne hat die Insulintherapie nach unserer Meinung zweifellos ihre Berechtigung.

Die Bekämpfung der *Exsiccose*, die eines der auffallendsten und gefährlichsten Symptome des rekurrierenden Erbrechens darstellt, wird wohl von allen Autoren für besonders wichtig gehalten. So weit als möglich kommt die orale Darreichung von Flüssigkeiten (nach BESSAU am wirksamsten), in schweren Fällen die parenterale, weniger aber (wegen der dadurch oft provozierten Diarrhöen) die rectale in Frage. Die reichliche parenterale Wasserzufuhr kann auf subcutanem oder intravenösem Wege erfolgen, in Form von Dextrose- oder physiologischen Kochsalzlösungen, am besten aber wohl als Mischung der beiden. Besteht doch durch den Cl-Verlust infolge des häufigen Erbrechens sowohl die Gefahr eines hypochlorämischen Komas als auch einer Magentetanie (anorganische Alkalose). Auf die Wichtigkeit der in der letzten Zeit unter dem Eindruck der Kohlehydrattherapie etwas vernachlässigten Zufuhr von Kochsalz haben vor allem BIEDERMANN und DUKEN sowie WEICHSEL hingewiesen. Die von KLINKE aus theoretischen Gründen erfolgte Empfehlung der Zufuhr von Cl in Form von peroralen Gaben von Salzsäure gab wohl hierzu besonderen Anlaß. Entsprechend den im Anschluß an den Vortrag von KLINKE geäußerten Bedenken der Diskussionsredner (die peroral in Form von Salzsäure gegebenen Chlormengen wurden als viel zu geringfügig hingestellt) erscheint jedenfalls die reichliche Zufuhr von Kochsalzlösungen in Form von Injektionen ökonomischer.

Soweit man nicht die Zuckerverarmung des Organismus oder andere Stoffwechselstörungen als primäre Veranlassung des Erbrechens annimmt, kommt eine Beeinflussung desselben hauptsächlich wohl vom Nervensystem aus in Betracht.

Über gute Beeinflußbarkeit des Erbrechens durch Suggestion berichten BRINCHMANN, BRUNARD-DUFOUR, FISCHL, HEYMANN (1) u. a. Wir selbst sahen einen schweren Anfall wenigstens eine Zeitlang nach einer entsprechenden psychischen Beeinflussung schwächer werden, später allerdings auch neuerlich wieder mit voller Kraft einsetzen. Wenn auch zweifellos viele unserer rein somatisch gedachten therapeutischen Maßregeln — dies gilt besonders von denjenigen, bei welchen über „schlagartige“ Erfolge berichtet wird — nur als Suggestiva wirken (FISCHL), so können wir uns doch keineswegs immer oder auch nur in den meisten Fällen auf Suggestivmittel als alleinige Therapie verlassen. Immerhin wird, wie übrigens bei so vielen anderen Krankheiten der Kinder, eine psychische Beeinflussung beim rekurrierenden Erbrechen stets sein Gutes haben.

Sehr zahlreich sind die angegebenen Medikamente, die spezifisch das Nervensystem im Sinne der Herabsetzung der Brechneigung beeinflussen sollen.

Hier sind vor allem die peripher wirkenden Mittel zu nennen. So wird das Atropin von PFAUNDLER, HEYMANN (1) u. a. empfohlen. Ferner sah MAYERHOFER, falls die Anfälle mit Darmspasmen und lebhafter pylorospastischer Magenperistaltik einhergingen, eine gute Wirkung vom Papaverin (in Dosen von 0,001, 0,01 und 0,02 zwei- bis dreimal täglich bei jüngeren Kindern und von 0,02 bis 0,03 bei älteren Kindern).

Eine Erhöhung der Papaverinwirkung erzielte er entsprechend den Vorschlägen von JANUSCHKE durch Beigabe kleiner Pyramidondosen. Auch die Kombination von Papaverin, Atropin, Pyramidon bewährte sich ihm gut. In der Spitalpraxis gibt MAYERHOFER das Papaverin als Injektion, in der Außenpraxis als Suppositorium.

Von viel ausgesprochenerer Wirkung als die peripher wirkenden Mittel sind aber bei wirklich schweren Anfällen diejenigen Pharmaca, die die Gehirnzentren beeinflussen. Hier ist vor allem das *Morphium* zu nennen, das NORTHRUP bereits 1904 empfiehlt, und das auch BONDY als gut wirksam ansieht. KNOEFFELMACHER konnte allerdings einen durch ketogene Kost provozierten Anfall durch Morphium nicht verhindern. Wir selbst vermochten bei unserem schweren Fall J. M., durch eine subcutane Injektion von Modiskop „stark“, d. i. einer Kombination von *Skopolamin*, *Dionin* und *Morphium*, den Anfall mehrere Stunden zu unterbrechen. Vielleicht hätte man durch fortgesetzte Gaben den Anfall auch vollständig unterdrücken können.

Wegen der Ähnlichkeit des rekurrierenden Erbrechens mit der Seekrankheit versuchte MAYERHOFER auch das *Nautisan*.

Nach MOLITOR wirkt das *Nautisan* selektiv lähmend auf das Brechzentrum in der Medulla oblongata, wobei das Coffein die Aufnahme des Acetonchloroform-Trichlorpseudobutylalkohols im Zwischenhirn erleichtert, die Großhirnrinde anregt und so eine isolierte Narkose des Zwischenhirnes ermöglicht.

MAYERHOFER begründet diese Therapie damit, daß es sich bei den schwersten Fällen von rekurrierendem Erbrechen unverkennbar um zentrales Erbrechen handelt, und sah auch verblüffende Erfolge bei der Darreichung der Baby-Nautisan-Suppositorien (0,05 Acetonchloroform-Trichlorpseudobutylalkohol pl. Coffein. natriobenzoicum 0,015). Wir selbst erzielten ebenfalls einen ziemlich prompten Erfolg mit Nautisansuppositorien (dreimal täglich $\frac{1}{2}$ Erwachsenensuppositorium bei dem mäßig schweren Anfall eines etwa 5jährigen Mädchens), hingegen versagte das *Nautisan* bei einem anderen sehr schweren Fall.

Neuerdings hat sich die von BESSAU eingeführte, zur Beruhigung der vegetativen Zentren dienende Luminalthherapie sehr gut bewährt [HEYMANN (2), MAYERHOFER, SALOMONSEN (5), WEICHSEL und *eigene* Erfahrungen] und scheint zu *der* Therapie des rekurrierenden Erbrechens überhaupt geworden zu sein.

Es erübrigt sich, noch kurz über die *Gefäßunterstützungsmittel* zu sprechen. Ähnlich wie es beim Coma diabeticum auch nach dessen erfolgreicher Coupierung durch Insulin zu einem Versagen des vasculären Apparates und damit zum Tode kommen kann, wenn scheinbar schon alles gerettet ist, kann das Gefäßsystem auch beim rekurrierenden Erbrechen versagen, wenn der eigentliche Anfall schon vorüber ist. Wie CURSCHMANN, SALOMONSEN-BJELKE und WOLFF zeigen konnten, ist daher die Verabreichung von Gefäßmitteln bei schweren Anfällen neben der übrigen Therapie manchmal von ausschlaggebender Bedeutung.

Eine eigenartige Stellung nimmt noch die Adrenalintherapie ein, die von KNOEPFELMACHER (1) aus theoretischen Gründen (s. S. 426) als eventuell ätiologisch wirksam versucht wurde. KNOEPFELMACHER selbst konnte mit Adrenalin allerdings keine Erfolge erzielen, ebensowenig nachher andere Autoren und wir selbst.

Neuerdings empfiehlt wieder SWE Adrenalin als Therapie beim rekurrierenden Erbrechen. Er meint, daß damit in einigen Fällen die Behebung der Stoffwechselstörung anscheinend erzielt werden konnte. Er reicht das Adrenalin allerdings hauptsächlich zur Beseitigung der psychischen und physischen Prostration.

Nach unseren heutigen Kenntnissen erscheint uns die Erhöhung einer etwa bei einem Anfall von rekurrierendem Erbrechen bestehenden Hypoglykämie durch Adrenalin nicht sehr wichtig, bzw. haben wir andere Mittel (Zuckerzufuhr), um diese zu beheben. Ferner müssen die vereinzelt Fälle, bei denen während des Adrenalineffektes eine Attacke begann, bedenklich stimmen. Wenn das Adrenalin zu einer Zeit, da nachweisbar der Höhepunkt seiner pharmakologischen Wirksamkeit erreicht ist, den Beginn einer Brechattacke nicht verhindern kann, so spricht das schon rein praktisch nicht sehr für einen günstigen Einfluß auf das rekurrierende Erbrechen.

Theoretisch läßt sich aber gegen die Verwendung des Adrenalins folgendes anführen: Es ist heute bekannt, daß Adrenalininjektionen bei Glykogenarmut der Leber bzw. mangelhafter Mobilisierbarkeit des Leberglykogens die Acetonämie steigern [MANN u. MAGEH, RAAB, SALOMONSEN (3) usw.]. Wenn wir annehmen, daß während der acetonämischen Anfälle (aus irgendeinem Grunde) ein Kohlehydratmangel des Organismus besteht, wäre das ein wichtiges Argument gegen die Anwendung der Adrenalintherapie. Denn es würde durch sie gerade das Gegenteil von dem erzielt werden, was wir erreichen wollen, nämlich eine Verstärkung der Ketonämie. Wir glauben daher nicht, daß das Adrenalin noch eine Berechtigung als Therapie des rekurrierenden Erbrechens hat; es erhebt sich sogar die Frage, ob es nicht direkt kontraindiziert ist.

Bezüglich der praktischen Durchführung der Therapie während der Attacken ergibt sich aus obigen kritischen Darlegungen folgendes: Bei *leichten* Anfällen sind zur Unterdrückung des Brechreizes Atropin, Papaverin, Extractum Belladonnae oder Nautisan in den bei Kindern der betreffenden Altersklassen üblichen Dosen (am besten in Form von Suppositorien) zu empfehlen. Außerdem werden wir möglichst viele Kohlehydrate (in kleinen Einzelmengen als Zuckerswasser, ferner als dicken Grießbrei, als Schokolade usw.) oral zuzuführen versuchen. Bei mittelschweren Fällen kommen auch Klysmen mit 10% Dextrose- oder Nährzuckerlösung in Frage.

Bei einem *schweren* Anfall von rekurrierendem Erbrechen werden wir zur Bekämpfung vor allem des Brechreizes entsprechend den Vorschlägen BESSAUS Luminalnatrium geben. BESSAU spritzt kleinen Kindern sofort subcutan 0,1 bis

0,125, Schulkindern 0,15—0,2 Luminalnatrium; nach 6 Stunden wird eventuell nochmals die gleiche Dose gegeben. — Zur Bekämpfung der organischen Acidose verabreichen wir am zweckmäßigsten Kohlehydrate, wenn irgendwie angängig oral in Form von stark gezuckerten Fruchtsäften, Grießbrei usw. Meist wird dies jedoch bei schweren Anfällen im Anfang nicht möglich sein und wir werden zur parenteralen Verabreichung schreiten müssen. Kohlehydrate durch Klyisma zuzuführen, erschien uns im allgemeinen wenig erfolgreich und verursachte außerdem bei öfterer Durchführung unangenehme Diarrhöen. Besonders zweckmäßig ist die intravenöse Verabreichung von 6% Traubenzuckerlösung (wir vermieden hochprozentige Dextroselösungen wegen ihrer diuretischen und daher entwässernden Wirkung), und zwar selbstverständlich in größeren Mengen (250—500 ccm täglich). Bei technischen Schwierigkeiten kommt natürlich auch die subcutane und intramuskuläre Injektion in Betracht. Da auch die Zufuhr von Chloriden von Bedeutung ist, verabreichen wir aber jetzt statt einer reinen Dextroselösung lieber eine Kombination dieser mit physiologischer Kochsalzlösung (Dextrose 6% und physiologische Kochsalzlösung ää), um Ketonämie bzw. Glykogenverarmung der Leber, Chlordefizit des Organismus und Exsiccose gleichzeitig zu bekämpfen.

Entsprechend den Erfahrungen bei der alimentären Intoxikation der Säuglinge wäre bei schweren Formen des rekurrierenden Erbrechens wohl auch die intravenöse Dauertropfinfusion nach Präparation einer Vene zu versuchen, da so die dauernde Zufuhr der obigen Lösung in großen Tagesmengen (entsprechend dem Alter der Kinder bis 800 ccm und mehr) möglich ist. Leider verfügen wir und anscheinend auch die anderen Autoren noch über keine Erfahrungen über Erfolge der Dauertropfinfusion bei rekurrierendem Erbrechen.

Was die Insulintherapie, die unseres Erachtens (s. oben) durchaus nicht zu verwerfen ist, anbetrifft, so würden wir den Vorschlägen HILLS folgen, der auf 3 g zugeführter Glucose eine Einheit Insulin gibt. Doch möchten wir besonders betonen, daß nur parenteral zugeführte Glucose als Deckung des Insulins gelten darf, da durch orale bzw. rectale Zufuhr von Kohlehydrat eventuell gefährliche hypoglykämische Zustände nicht verhindert werden könnten (Erbrechen, Diarrhöen).

Gefäßmittel sind bei schweren Fällen unbedingt anzuwenden. Es kommen die auch sonst gebräuchlichen in der gewöhnlichen Dosierung in Frage (Coramin, Cardiazol, Strychnin, Coffein usw.).

Noch kurz ein Wort über die allgemeine Therapie: allgemeine Ruhe, Bekämpfung des Durstgefühles durch Eispillen, Nahrungskarenz am Anfang des Anfalles, Stuhlregelung bei starker Obstipation u. dgl. verstehen sich wohl von selbst. Daß die psychische Beeinflussung der Kinder durch suggestive Maßnahmen manchmal von überraschendem Erfolg begleitet sein kann, wurde bereits gesagt.

Geht der Anfall zu Ende, so werden wir entsprechend den Vorschlägen der meisten Autoren anfangs vor allem kohlehydratreiche, fettarme Kost in kompendiöser Form geben, um eine Kohlehydratanreicherung des Organismus und damit eine Verminderung der Ketose zu erzielen.

Therapie im anfallsfreien Intervall. An Vorschlägen bezüglich der Behandlung der Kinder mit rekurrierendem Erbrechen in der anfallsfreien Zeit gebricht es durchaus nicht. Aber soweit sie eine Verhinderung der Wiederkehr von Anfällen bezwecken, müssen sie nach unserer und vieler anderer Autoren

Erfahrung alle mit mehr oder weniger Skepsis betrachtet werden. Die Mehrzahl dieser Vorschläge basieren auf zum Teil unbewiesenen theoretischen Voraussetzungen. Wir möchten hier nur die ständige Alkalienzufuhr (auch in Form von Mineralwässern), die kohlehydratreiche, fettarme Kost, die Behandlung mit Purgantien (soweit nicht tatsächlich habituelle Obstipation besteht) usw. erwähnen. Alle diese Maßregeln sind wohl kaum geeignet, wirklich Anfälle zu verhindern. Und soweit dies behauptet wurde, möchten wir eher entweder an spontanes Aufhören der Anfälle (diese können ja auch ohne Therapie oft längere Zeit aussetzen, um später wieder zu kommen) oder an eine falsche Diagnose („sekundäres rekurrierendes Erbrechen“) denken. Höchstens haben obige Maßregeln den Wert eines „ut aliquid fieri videatur“ gegenüber den Eltern der Kinder. Wesentlicher erscheint uns eine allgemeine Kräftigung und psychische Behandlung (eventuell Milieuwechsel) der meist stark neuropathischen Kinder, ohne daß man sich allerdings große Hoffnungen auf Verhinderung weiterer Anfälle machen darf.

Die von mancher Seite vorgeschlagenen, sozusagen palliativen Operationen wie Appendektomie, Tonsillektomie und Adenotomie (COMBY, O. M. SCHLOSS, SEDGWICK, SHERMANN usw.) sowie gewisse therapeutische Maßregeln gegenüber Enteroptose usw. (KERLEY) können wohl nur in solchen Fällen wirken, bei denen es sich um die „sekundäre“ Form des rekurrierenden Erbrechens handelt. Beim *echten* rekurrierenden Erbrechen wird wohl kaum ein Erfolg damit zu erzielen sein. Gerade bei den wegen einer falschen Diagnose appendektomierten Fällen von rekurrierendem Erbrechen zeigte sich der Appendix als völlig normal [KNOEPFELMACHER (1), MARFAN, ORTNER usw.]. Eine Tonsillektomie bei echtem rekurrierenden Erbrechen kommt nur dann in Frage, wenn häufige Anginen oder dgl. eine auch sonst gültige Indikation darstellen, kann aber sicherlich nicht als gegen das rekurrierende Erbrechen ätiologisch wirksam bezeichnet werden. Bestenfalls werden gelegentlich von Anginen provozierte Anfälle verhindert.

Der von CURSCHMANN aus theoretischen Überlegungen heraus geforderte Versuch einer eventuellen Desensibilisierung der Kinder ist unseres Wissens noch nicht durchgeführt worden.

Aus all dem Gesagten geht hervor, daß es bisher nicht möglich erscheint, das Rezidivieren der Attacken zu verhindern.

III. Pathologische Anatomie.

Wir stellten bereits oben (S. 383) fest, daß nur ein relativ geringer Teil der tödlich verlaufenen Fälle diagnostisch absolut sichergestellt ist. Dementsprechend sind auch nur die wenigen nachstehenden Obduktionsbefunde mit Sicherheit zu verwerten.

Fall 4 von LANGMEAD (vierjähriges Mädchen, gestorben 6 Tage nach Beginn des Anfalles im Koma). Magen: Desquamation des Drüsenepithels, zwischen den tieferen Drüsenportionen erweiterte Gefäße, hier und da Lymphzellenansammlungen. Nieren: Kongestion, Schwellung der Zellen, keine fettige Degeneration. Leber: diffuse fettige Degeneration, trübe Schwellung der Zellen, keine Nekrosen. Milz: Kongestion, diffuse Vergrößerung der MALPIGHISCHEN Körperchen, große Felder von Keimzentren. Nebennieren: trübe Schwellung der Rinde, Vakuolisierung und fettige Degeneration des Marks.

Fall 5 von LANGMEAD (4¹¹/₁₂jähriges Mädchen, wegen fälschlicher Annahme einer Peritonitis unter Chloroformnarkose laparotomiert, Exitus unter Schlafsucht und Konvulsionen, 26 Stunden nach der Narkose und 4 Tage nach Beginn des Anfalles). Leber makroskopisch: kanariengelb; mikroskopisch: intensive fettige Veränderung des Organs, das äußere Drittel der Läppchen dabei wenig alteriert. Zwischen äußerem und mittlerem Drittel Zone von Nekrosen. Nieren: trübe Schwellung, hie und da Nekrosen, fettige Degeneration der Tubuli contorti, aber geringer als in der Niere. Nebennieren: trübe Schwellung und Nekrosen. Magen: einige follikuläre Ulcera der Magenschleimhaut.

Die beiden Fälle von GRIFFITH zeigten parenchymatöse Veränderungen in Pankreas, Milz und Nieren, nebst Fettinfiltration der Leber; bei einem Fall waren auch Nekrosen der Magen- und Darmschleimhaut zu sehen.

Von den in der modernen Literatur angeführten sicheren Fällen mit tödlichem Ausgang liegt, soweit wir sie überblicken können, nur beim Fall HODGES ein Obduktionsbefund vor. Dieser (7¹/₂jähriges Kind, gestorben 36 Stunden nach Brechbeginn) zeigte bei der Obduktion hypertrophische Tonsillen, einen persistierenden Thymus und Aceton im Blaseninhalt. Der übrige Befund war negativ.

So gering an Zahl auch die pathologisch-anatomischen Befunde von sichergestellten Fällen sind, so dürfen wir dennoch aus ihnen entnehmen, daß es sich um keine spezifischen Veränderungen der Organe handelt. Alle Veränderungen scheinen vielmehr sekundärer (degenerativer) Natur zu sein, wie wir sie auch sonst bei alimentärer Intoxikation, bei hochgradigen Inanitions- und Exsiccosezuständen u. dgl. vorzufinden gewohnt sind. Auf die Veränderungen der Leber, die neben den bezüglichen Laboratoriumsbefunden aus theoretischen Gründen besondere Beachtung finden, wollen wir später noch zurückkommen.

IV. Die Pathogenese.

Die Auffassung über das Wesen des rekurrierenden Erbrechens war schon zur Zeit HECKERs nichts weniger als einheitlich. Diese Tatsache hat sich bis heute noch nicht geändert. Allerdings scheinen sich in neuerer Zeit doch vor allem zwei Richtungen in der Beurteilung der Pathogenese des rekurrierenden Erbrechens herauszukrystallisieren, nämlich die neurogene und die Stoffwechselltheorie. Beide verdienen daher hier die eingehendste Besprechung, während die anderen, besonders die älteren Hypothesen hier nur kürzer behandelt werden sollen, zumal ja bereits in HECKERs Darstellung das Nötige darüber mitgeteilt wurde.

1. Die Auffassung des rekurrierenden Erbrechens als bloßen Symptomenkomplex.

An dieser Stelle soll noch einmal kurz die Auffassung erwähnt werden, nach der das rekurrierende Erbrechen nicht ein eigenes Krankheitsbild darstellt, sondern nur einen Symptomenkomplex. So kann nach LE WALD das rekurrierende Erbrechen verschiedene Ursachen haben und wird durch eine Reflexstörung, gewöhnlich verbunden mit krankhaften Veränderungen in irgendeinem Teil des Verdauungstraktes (Erweiterung des Colon, Dilatation und Ptosis des Magens, in selteneren Fällen Appendicitis chronica), hervorgerufen. SHERMAN und KOENIG führen als Ursache bei ihren 50 Fällen an: Infektionen, besonders der oberen

Luftwege (inklusive Adenoide und Tonsillen), Gastroenteroptosen, latente Appendicitis, Refraktionsanomalien, Stoffwechselstörungen, die mit Hypoglykämie einhergehen, Labilität des Nervensystems (s. auch BONDY, COZZOLINO, SHERMANN und LOHNER usw.). Wir haben schon an anderer Stelle ausführlich gegen diese Auffassung Stellung genommen, die vor allem auf einer viel zu weit gehenden Diagnosenstellung des rekurrierenden Erbrechens beruht. Wir möchten daher nicht weiter dabei verweilen, sondern uns den Theorien zuwenden, die von der einheitlichen Stellung des rekurrierenden Erbrechens ausgehen.

2. Das rekurrerende Erbrechen als Konstitutionsanomalie.

Über den engen Zusammenhang des rekurrierenden Erbrechens mit gewissen Konstitutionsanomalien herrscht unter fast allen Autoren seit jeher eine seltene Einigkeit. Viele klinische Zeichen, die wir früher bereits besprochen, deuten in diese Richtung, wie die Familienanamnese, das häufige Vorkommen von allergischen Symptomen der Kinder, die Neuropathie usw. Es tut dabei wenig zur Sache, ob die einzelnen Forscher (oft entsprechend ihrer Nationalität) Zusammenhänge mit der exsudativen Diathese und der Hydrolabilität der deutschen Literatur, dem Neuroarthritismus der Franzosen oder anderen Konstitutionsanomalien annehmen. Als *alleinige* Erklärung der Pathogenese genügt aber die Hinzuzählung des rekurrierenden Erbrechens bzw. der Hinweis auf die Zusammenhänge mit diesen bekannten Konstitutionsanomalien natürlich nicht. Immer wieder wird betont, daß sich die ganze Krankheit wohl auf dieser Grundlage abspielt, aber außerdem noch andere bedeutende Faktoren hinzukommen müssen, um das rekurrerende Erbrechen hervorzurufen. So kann man auch sagen, daß fast sämtliche Theorien über das rekurrerende Erbrechen sich mit einer besonderen Konstitutionspathologie des rekurrierenden Erbrechens beschäftigen.

3. Rekurrierendes Erbrechen als Ausdruck einer chronischen Erkrankung des Magen-Darmtraktes bzw. einer intestinalen Intoxikation.

Zu den ältesten Theorien über das rekurrerende Erbrechen gehören diejenigen, die seine Ursache in einer chronischen Erkrankung des Magen-Darmtraktes suchen.

Die Fälle, die angeborene oder erworbene Passagestörungen des Magen-Darmtraktes (CAMERA Duodenalstenose, COMBY Magendilatation, RUSSELL Pylorusstenose, UFFENHEIMER Pylorospasmus auf tetanischer Grundlage usw.) zeigten und zur Erklärung wenigstens eines Teiles der Fälle mit rekurrierendem Erbrechen herangezogen wurden, haben sicherlich, wie wir bereits früher darlegten, klinisch und pathogenetisch mit dem „wirklichen“ rekurrierenden Erbrechen nichts zu tun und dürfen von vornherein zu Erklärungsversuchen des rekurrierenden Erbrechens nicht verwendet werden [s. auch JACOBI, MARFAN (4), POYNTON usw.). Dasselbe gilt auch von Fällen mit chronischer Appendicitis (BROCA, COMBY, RAVENNA u. a.), mit hochgradiger Gastroptose (KERLEY und LE WALD) und allen anderen auf anatomischer Basis beruhenden Krankheiten und Abnormitäten des Magen-Darmtraktes. Auch die Annahme einer Aerophagie als Ursache (LEVEN) ist abzulehnen, da es sich hier um eine bekannte Form der Hysterie handelt, die mit echtem rekurrierenden Erbrechen nichts zu tun hat.

Übrig bleiben daher nur diejenigen Theorien, nach denen eine funktionelle Störung im Magen-Darmtrakt die Grundlage des rekurrierenden Erbrechens bilden soll. So denkt COMBY an einen primären intestinalen Infekt mit sekundärer Autointoxikation, MERY an

eine sekundäre Autointoxikation als Folge der Obstipation oder einer Schleimkolik, GRIFFITH an ein intestinales oder Stoffwechselfgift, das nach Erreichen einer gewissen Reizschwelle zum Anfall führt, NORTHRUP sucht die Ursache in dem giftigen Produkt eines mangelhaften Stoffwechsels bzw. in der unvollkommenen Eliminierung der Stoffwechselschlacken, die daher in den Geweben angehäuft werden und ein schon schwer erschüttertes Nervensystem mit niedriger Toleranzgrenze antreffen. LANGMEAD ebenso wie MELLANBY nehmen ein im Intestinaltrakt erzeugtes Gift an, das nach der Absorption in den Portalkreislauf gelangt, die Leber angreift und nachher eine fettige Infiltration derselben und damit eine allgemeine Säurevergiftung verursacht. Neuerdings macht auch MILLER eine intestinale Toxämie (entsprechend der nach ihm öfters beim rekurrierenden Erbrechen vorkommenden Obstipation, dem Meteorismus, den stinkenden Stühlen usw.) neben einer intensiven Lebervergiftung (gelegentlich helle Stühle) und einer verminderten Glykogenreserve in der Leber für das rekurrierende Erbrechen verantwortlich. Durch den Glykogenmangel der Leber soll dabei das Entgiftungsvermögen der Leber geschädigt sein.

Schließlich ist noch die Theorie MARFANS (4) zu nennen, der ein durch eine Stoffwechselveränderung entstandenes, in seiner Wirkung dem Chloroform ähnelndes Gift als auslösende Ursache der Brechattacke annimmt. Dieses Gift soll einerseits Erbrechen hervorrufen und andererseits durch Zersetzung von Fett und Eiweißkörpern eine akute Überproduktion und Anhäufung von Fettsäure und Aminosäuren verursachen. Die organischen Säuren würden dann nach der Theorie MARFANS das Blut passieren, in die Leber gelangen und dort in Ketokörper umgewandelt werden. Die von der Leber in Übermaß abgegebenen Ketokörper könnten aber wegen des reichlichen Angebotes in den Organen und Geweben nicht mehr genügend zerstört werden, so daß es zur Acetonämie und Ketokörperausscheidung käme.

Allen diesen Theorien läßt sich vor allem entgegenhalten, daß Darmerscheinungen wie Obstipation, Colica mucosa usw. wohl recht häufig bei rekurrierendem Erbrechen anzutreffen sind, aber auch fehlen können (HECKER). Ferner ist die gelegentliche Auslösung eines Anfalles von rekurrierendem Erbrechen vom Magen-Darmtrakt aus gewiß zu beobachten, stellt bei den meisten Anfällen aber zumindest nicht die Regel dar. Weiter hat das Erbrechen durchaus den Charakter eines cerebralen (Fehlen der Nausea). Es erscheint auch die Frage ungelöst, warum der Magen-Darmtrakt in den Intervallen anscheinend mehr oder weniger normal funktioniert, während der Anfälle aber zu Erscheinungen führen soll, die man sonst bei Magen-Darmkrankheiten nicht oder nur bei schwersten Formen zu sehen gewohnt ist. Neben dem zeitweisen Versagen des Verdauungsapparates müßte man daher noch eine oder die andere Nebenursache annehmen, die eben dieses plötzliche Versagen eines bisher anscheinend gesunden Organsystemes herbeiführt. Tatsächlich wurden ja auch von den meisten Autoren solche Hilfshypothesen herangezogen (Konstitutionsanomalien usw.). Die speziell von MARFAN (4), aber auch von anderen Autoren angenommenen Stoffwechselfgifte müssen als rein hypothetisch betrachtet werden und können daher weder bewiesen noch widerlegt werden.

Von älteren Autoren (EDSALL, VALLAGUSSA usw.) wird manchmal beim rekurrierenden Erbrechen eine primäre Säurevergiftung des Körpers angenommen, doch ist diese Auffassung heute in der alten Form nicht mehr aufrecht zu erhalten; denn abgesehen davon, daß es durch Darreichung von Säuren nicht gelingt, bei den Kindern Anfälle zu erzeugen [KNOEPFELMACHER (1)], kommt es bei Acidosen aus anderer Ursache (Coma diabeticum usw.) nie zu Brechattacken wie beim rekurrierenden Erbrechen. Wir sind heute auch über die Natur der organischen Acidose beim rekurrierenden Erbrechen genügend orientiert, um eine solche „allgemeine Säurevergiftung“ ablehnen zu dürfen. Schließlich ersehen wir noch aus den experimentellen Untersuchungen (s. S. 416), daß eine allgemeine „Neigung zur Acidosis“ bei den zum rekurrierenden Erbrechen disponierten Kindern bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte.

4. Rekurrendes Erbrechen — eine primäre Störung der Leber bzw. ihres Kohlehydratstoffwechsels.

Bereits in der älteren Literatur wird öfters als Ursache des rekurrenden Erbrechens eine primäre Leberinsuffizienz angenommen. Diese älteren Theorien stützen sich vor allem auf folgende Punkte: Gelegentliches Auftreten von Gallen- und Leberleiden in der Familie der Kinder; das Vorkommen von Leberschwellungen und (ganz selten) Gelbsucht während der Anfälle; die Acetonurie und Eiweißstoffwechselstörungen; die Obduktionsbefunde (Fettleber).

Die Leberinsuffizienz soll entweder vererbt oder durch Verdauungsstörungen erworben sein und sich in einer mangelhaften Zerstörung bzw. in einer Modifikation der normalen Stoffwechselfoxine äußern (ABRAMOVITSCH, GILBERT, CAILLÉ, HUTINEL, LAMACQ-DORMOY, LEREBoulLET, RICHARDIÈRE usw.). Nach GILBERT und LEREBoulLET ist die Leber bei den Kindern infolge einer arthritischen Anlage zur Zerstörung normaler Toxine nicht mehr fähig, außerdem sollen allerdings auch noch das Nervensystem und wahrscheinlich auch speziell intestinale Gifte eine große Rolle spielen. Ähnlichen Gedankengängen folgen auch EVING, der neben einer Vergiftung durch intestinale Fäulnisprodukte noch eine Leberfunktionsstörung im Sinne einer mangelhaften Fettverbrennung annimmt, und NOBÉCOURT, der die Ursache des rekurrenden Erbrechens in einer Leberstauung infolge einer Vergiftung mit Polypeptiden in Betracht zieht. LEREBoulLET-BOHN genügen die Lebertheorien allein nicht, nach ihrer Meinung kommen noch Anomalien der Pankreas- und vielleicht auch der Nierenfunktion dazu. Nach LESNÉ bestehen im Anfall Zeichen von Insuffizienz der proteolytischen Funktion der Leber (Leukopenie? Mononukleose? Hypotension), begleitet von einer relativen oder absoluten Pankreasinsuffizienz. Diese Drüseninsuffizienz komme allerdings nur intermittierend zum Vorschein: Kleine gelegentliche Ursachen erzeugen dann das Erscheinen einer alimentären Anaphylaxie unter dem Bilde des rekurrenden Erbrechens.

Wenn auch die Lebertheorien in dieser Form heute kaum mehr vertreten werden, so ist doch eine große Anzahl von modernen Forschern der Ansicht, daß die Leber beim Anfall primär beteiligt ist, und zwar vor allem im Sinne einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels. Allen diesen Theorien ist gemeinsam, daß sie die Anfälle des rekurrenden Erbrechens entweder auf eine latente, zeitweise sich verstärkende oder aber auf eine akut entstehende Armut an verwertbarem Leberglykogen zurückführen. Es scheint dabei von geringerer Bedeutung zu sein, ob die einzelnen Autoren deren Ursache in einem tatsächlichen quantitativen Mangel an Leberglykogen oder bloß in einer zu geringen Mobilisierbarkeit bzw. Inaktivität des Leberglykogens suchen. Nachstehend mögen einige der wichtigsten derartigen Hypothesen angeführt werden.

FRÖLICH glaubt, daß es den Kindern an einem Reservevorrat von Leberglykogen infolge einer angeborenen Anomalie fehlt, die besonders die Fähigkeit der Leber, Glykogen abzulagern, betrifft; doch kann nach FRÖLICH selbst diese Theorie allein das plötzliche Auftreten der Anfälle mitten aus völliger Gesundheit heraus nicht erklären, sondern es dürften sich nach seiner Meinung noch Anomalien im Fettstoffwechsel als solchem oder im gegenseitigen Verhältnis zwischen Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel vorfinden.

J. SCHLOSS, der allerdings nur über Erfahrungen an Erwachsenenmaterial verfügt, MILLER und MEYER-BAMBERG denken ebenfalls an eine primäre Glykogenarmut der Leber. Letztere halten auch einen Mangel der nervösen Kohlehydratmobilisierung für möglich. Nach GELMUYDEN (2) besteht beim rekurrenden Erbrechen das Syndrom der Fettwanderung und Ketonurie in reiner Form, wobei letztere Zeichen der mangelhaften Zuckerneubildung bzw. der Glykogenarmut der Leber sei. Die Glykogenarmut bedinge eine Fettwanderung von der Peripherie zur Leber, um dieser Material zur Zuckerneubildung zu verschaffen. Da aber die Zuckerneubildung aus Fett zu langsam vor sich gehe, bleibe dieses größtenteils in der Leber liegen, ohne daß es zu einer genügenden Umbildung zu Zucker komme. Wahrscheinlich bestehe auch ein inniger Zusammenhang zwischen Fettwanderung und Erbrechen.

HEYMANN nimmt an, daß der Oxydationsprozeß der Kohlehydrate in der Leber durch eine ihrer Natur nach unbekannt Noxe gestört wird. Die hypothetische Leberschädigung

löst andererseits aber auch das Erbrechen aus, das ebenfalls zu Kohlehydratmangel und damit zu einer neuerlichen Leberschädigung führt.

SCHIFF (2) erwägt zwei Möglichkeiten, nach denen es entweder durch rezidivierend einsetzende Insulinüberproduktion oder durch rezidivierende Blockierung, eventuell auch durch Erschöpfung der disponiblen Kohlehydrate im Organismus zu den Anfällen kommen soll. MARAÑÓN denkt an eine Insuffizienz der Bildung oder Fixation des Leberglykogens, wodurch Hypoglykämie und mangelnde Ketolyse bedingt sind.

Auf welchen Grundlagen beruht nun die Auffassung des rekurrierenden Erbrechen als primäre Kohlehydratstoffwechselstörung der Leber?

Eine ganz wesentliche Bedeutung wird der beim rekurrierenden Erbrechen sozusagen obligaten *Aceton-* bzw. *Ketonämie* zuerkannt.

Man stützt sich hier vor allem auf Erfahrungen, die aus der allgemeinen pathologischen Physiologie bekannt sind.

Wenn wir hier der Darstellung STROEBES folgen wollen, so werden als Muttersubstanzen der Ketokörper heute Fette (MAGNUS-LEVI) und einige Aminosäuren wie Leucin, Phenylalanin und Tyrosin (TANNHAUSER und MARKOVICS) angesehen. Die Ketokörper entstehen dabei durch Abbau von höheren Fettsäuren mit geraden Kohlehydratatomten mittels β -Oxydation sicher in der Leber, vielleicht auch *nur* in dieser. Der weitere Abbau der Ketokörper findet zwar auch in Lungen und Muskeln statt, doch scheint auch hier die Leber die wichtigste Rolle zu spielen. Ein erhöhter Blutketonspiegel weist daher auf eine Störung in der Leber hin. Zur regelrechten Oxydation der Ketokörper ist eine entsprechende Menge verwertbaren Leberglykogens nötig; dabei ist nicht nur die absolute *Größe* des Leberglykogendepots, sondern auch die *Mobilisierbarkeit* und *Abbaugeschwindigkeit* des *Glykogens* von Bedeutung. Das Muskelglykogen ist keine antiketogene Substanz und stellt im Sinne von MOURIQUAND und LEULLIER ein „statisches“ Glykogen dar (im Gegensatz zu dem „dynamischen“ Glykogen der Leber). Wie STROEBE betont, ist der Mangel an Leberglykogen und die Unfähigkeit der Leber, dieses aus etwa zugeführten Kohlehydraten zu bilden, Voraussetzung der Störung der Fettsäurenverbrennung. Doch gehen Mangel an verwertbarem Leberglykogen und Ketonämie miteinander *nicht* parallel. Bei Icterus simplex und Lebercirrhosen beispielsweise ist viel häufiger der Mangel an Leberglykogen mit den verschiedensten Methoden nachweisbar als eine Ketonämie. So stellt die Kohlehydratstoffwechselstörung der Leber nach STROEBE wohl eine Bedingung, nicht aber eine restlose Erklärung der Ketonämie dar, zu der noch andere Faktoren gehören (Menge und Art des zur Leber transportierten Fettes? Störung des Eiweiß-Stoffwechsels?).

Es ist durchaus plausibel, wenn die aus den oben in Kürze wiedergegebenen mehr oder weniger anerkannten Grundsätzen der allgemeinen pathologischen Physiologie (die allerdings nicht durchwegs unwidersprochen blieben: MARFAN (4) bezweifelt z. B. die ketolytische Fähigkeit der Leber) auch auf das rekurrierende Erbrechen bezogen werden. Es kann darüber auch kein Zweifel bestehen, daß das durchaus mit Recht geschieht.

Die Acetonurie bei rekurrierendem Erbrechen wird nun auf Grund obiger Tatsachen von den Anhängern der primären Kohlehydratstoffwechseltheorie als Beweis der Verarmung der Leber an verwertbarem Glykogen angesehen, durch dessen Mangel es einerseits zum Erbrechen, andererseits zur Ketonämie kommt.

Gegen diese Auffassung wurde eine Anzahl von Argumenten angeführt. Vor allem steht die Frage offen, was eigentlich das Erbrechen auslösen soll: die (durch den Mangel an dynamischem Glykogen) gestörte Leberfunktion an sich oder etwa die Übersättigung des Organismus mit Ketokörpern. Beide Möglichkeiten wurden behauptet und beide mit guten Gründen gelegt. Daß eine gestörte Leberfunktion gelegentlich Erbrechen erregt, ist gewiß richtig. Doch kommt es selbst bei den schwersten parenchymatösen Lebererkrankungen

nur sehr selten zu ähnlichen unstillbaren Brechattacken wie beim rekurrenden Erbrechen. Falls man aber den Mangel an „dynamischem“ Leberglykogen als Brechursache anschuldigt, dann müßte man ähnliche Bilder wie beim rekurrenden Erbrechen bei einer Krankheit erwarten, die zwar nicht auf Mangel an Leberglykogen überhaupt, wohl aber auf einem solchen an verwertbarem, dynamischem Leberglykogen basiert, nämlich bei der Glykogenspeicherkrankheit. Bei dieser, in den letzten Jahren gut bekanntgewordenen kindlichen Erkrankung sind aber gerade Brechattacken nur äußerst selten beobachtet worden (ein Fall von CREVELD), sie gehören also jedenfalls nicht zur Regel.

Die Annahme, daß etwa das Aceton selbst bzw. die Ketokörper brecherregend wirken, wie man früher öfters glaubte, wurde bereits von MARFAN auf Grund von experimentellen Untersuchungen und nach ihm noch von verschiedenen anderen Autoren scharf zurückgewiesen. Tatsächlich können wir heute, nachdem wir die außerordentliche Verbreitung der Ketonurie im Kindesalter bei den verschiedensten Anlässen kennengelernt haben, die Ketonämie schon rein klinisch kaum als nennenswerten Faktor der Brechattacken in Betracht ziehen, da ja auch bei dem sonstigen Vorkommen von Ketonämien im Kindesalter Erbrechen durchaus nicht zur Regel gehört.

Aber abgesehen davon, daß wir uns die Entstehung der *Brechattacken* auf Grund einer primären Kohlehydratstoffwechselstörung nur schwer vorstellen können, bleibt noch die Frage der Wertung der Acetonämie überhaupt offen. Im allgemeinen wird wohl von den meisten Autoren anerkannt, daß die Acetonämie der Ausdruck eines Mangels an aktiven Leberkohlehydraten während des Anfalles ist. Immerhin fehlt es auch hier nicht an Stimmen, die dies leugnen und in der Acetonämie nur eine Störung des Fett- und Eiweißstoffwechsels sehen (s. S. 421). Der zweite, wichtigere Einwand ist der, daß die Acetonurie beim rekurrenden Erbrechen nichts anderes sei wie die wohlbekannte, bei Kindern so häufige sekundäre Acetonurie infolge Hungers und Erbrechens. Wir haben nun bereits an anderer Stelle (s. S. 387) gezeigt, daß alle jene Fälle, bei denen die Acetonurie der Brechattacke vorausgeht, einen Beweis dagegen darstellen, daß es sich beim rekurrenden Erbrechen um eine rein sekundäre Acetonurie (HAMBURGER u. a.) handelt. Außerdem wäre es nicht verständlich, warum die Ausscheidung von Ketokörpern beim rekurrenden Erbrechen gewöhnlich am Anfang des Anfalles am stärksten ist, um allmählich abzusinken. Denn bei einer reinen Hungeracetonurie müßte man im Gegenteil ein Ansteigen der Ketonurie während des Anfalles erwarten. Wenn aber auch die Auffassung der Acetonurie als sekundäre aus obigen Gründen nicht haltbar erscheint, so sprechen doch wiederum jene Fälle, bei denen die Acetonurie dem Brechanfall folgt, auch gegen die Annahme einer *primären* Verarmung an verwertbaren Kohlehydraten, als deren Ausdruck ja die Ketonämie aufgefaßt wird. Wir müssen daher der insbesondere von BESSAU präzisierten These (s. S. 426) beipflichten, daß Acetonämie und Erbrechen *primär* wenigstens unabhängig voneinander verlaufende Symptome darstellen. Aus diesem Grunde können wir auch nicht sagen, daß die Ketonurie einen Beweis für die das ganze Krankheitsbild beherrschende Stellung einer Kohlehydratverarmung darstellt.

Von den Anhängern der Theorie der primären Kohlehydratstoffwechselstörung wurden als weitere Beweise noch verschiedene experimentelle und kasuistische Untersuchungen herangezogen.

Vor allem wurde den bei den Anfällen gefundenen *Blutzuckerwerten* große Bedeutung zuerkannt. Die ursprünglich gefundenen niedrigen Werte beim Anfallsbeginn wurden als Ausdruck der primären Kohlehydratverarmung des Organismus gedeutet. In der letzten Zeit wurde aber von vielen Seiten gezeigt, daß Hypoglykämie durchaus nicht ein obligates Symptom des rekurrierenden Erbrechens darstellt (s. S. 389), ja daß öfters sogar Hyperglykämie bei Spontanfällen vorkommt. Wenn auch ein niedriger Blutzuckerstand noch lange nicht — und darauf hat bereits HILLIGER hingewiesen — eine Glykogenarmut der Leber beweist, so fällt doch damit ein Argument, das immer wieder im Sinne der Kohlehydratmangeltheorie gebraucht wurde, weg. Ebenso sprechen aber auch die hyperglykämischen Werte, die manchmal selbst am Beginn eines Anfalles beobachtet wurden, gegen die Annahme einer primären Insulinüberproduktion (im Sinne von SCHIFF).

Die Meinung mancher Autoren, daß die *Hypoglykämie* den acetonämischen Anfall auslöst, insbesondere der z. B. von SCHIFF (2) geäußerte Gedanke der Möglichkeit eines Hyperinsulinismus veranlaßte uns zu dem Versuch, bei unserem Kind J. M. einen Anfall durch *Insulin* zu *provizieren*.

Wir injizierten zu diesem Zwecke das eine Mal 12 Einheiten, das andere Mal 15 Einheiten dem etwa 20 kg schweren Kind früh morgens in nüchternem Zustande. Bei dem Versuch mit 15 Einheiten fiel der Blutzucker von 106 mg-% (Nüchternwert) nach einer halben Stunde auf 76 mg-% und betrug dann nach je einer weiteren halben Stunde 96, 94 und 92 mg-%. — Bei beiden Versuchen waren weder irgendwelche subjektive noch objektive Zeichen einer Hypoglykämie noch irgendein anderes Symptom zu beobachten. Im Gegenteil fiel uns das völlige Wohlbefinden des Kindes auf, was auch mit den Angaben mancher anderer Autoren bezüglich einer relativen Unempfindlichkeit der Kinder mit rekurrierendem Erbrechen gegenüber dem Insulin übereinstimmt.

Da wir bei demselben Kind während eines wirklichen Anfalles wesentlich höhere Blutzuckerwerte antrafen, scheinen uns unsere negativ ausgefallenen Versuche durchaus gegen die Annahme zu sprechen, daß die Hypoglykämie bzw. ein Hyperinsulinismus in der Auslösung eines Anfalles irgendeine wesentliche Rolle spielt. Man könnte höchstens gegen diese Versuche einwenden, daß der Hyperinsulinismus zu kurz dauerte, um zur Provokation auszureichen.

Mit obigen Worten soll natürlich nicht gesagt werden, daß die beobachteten Schwankungen des Blutzuckergehaltes während der Anfälle nicht letzten Endes auf relative oder absolute Störungen der nervösen und endokrinen Blutzuckerregulation zurückzuführen sind. Diese Funktionsmängel scheinen aber entweder sekundärer Natur zu sein oder höchstens den übrigen Störungen beim rekurrierenden Erbrechen parallel zu laufen.

Als weitere Beweise für die Kohlehydratmangeltheorie werden von deren Anhängern die geglückten *Provokationsversuche* mit *ketogener* (d. h. kohlehydratarmer) Kost bzw. mit *Hungerdiät* angesehen.

MELLANBY versuchte wohl als erster, durch den Entzug oder die Verminderung der Kohlehydrate in der Nahrung bei disponierten Kindern einen Anfall von rekurrierendem Erbrechen hervorzurufen, nachdem er selbst und andere wie z. B. BECKER, durch bloße Darreichung von reichlichen Fettgaben ohne Einschränkung der Nahrungskohlehydrate vergebliche Provokationsversuche unternommen hatte. Während MELLANBY auch durch den Kohlehydratentzug Anfälle nicht erzeugen konnte, gelang dies zum erstenmal HILLIGER. Dieser gab einem 6jährigen Mädchen mit rekurrierendem Erbrechen als Nahrung pro Tag 75 g Kohlehydrate bei sonst gedecktem Calorienbedarf. Der Harnacetongehalt stieg am selben Tag auf 133,5 mg, am nächsten Tag, an dem der typische Anfall erfolgte, auf 640 mg, um nachher trotz der durch die Attacke bedingten Inanition wieder langsam abzusinken. HILLIGER konnte bei dem Kinde auf diese Weise dreimal typische Anfälle auslösen; an den

Tagen, an denen durch die Diät Brechattacken erzeugt wurden, fiel dabei der Blutzucker bis auf 70 mg-%.

Die Versuche HILLIGERS wurden von verschiedenen Autoren nachgeprüft. KNOEFFEL-MACHER (1) gab einem 11jährigen Mädchen als Tageskost 46 g Eiweiß und 27 g Kohlehydrate bei insgesamt 1800 Cal. Im Harn fanden sich am 2. Versuchstag Spuren von Aceton, am 3. 0,077 g Aceton (an diesem Tag erfolgte eine Attacke mit 15maligem Erbrechen), am 4. Versuchstag (kein Erbrechen mehr) 1,4 g Aceton und 4 g β -Oxybuttersäure und am 5. Tag Spuren Aceton. — Ein zweiter Provokationsversuch bei demselben Kind verlief ebenfalls positiv. Hier wurde am 1. Versuchstag eine geringe Spur von Aceton im Harn gefunden, der Blutzucker belief sich auf 100,7 mg-%, am 2. Versuchstag wurde 0,163 g Aceton durch den Harn ausgeschieden, es bestand Übelsein, aber kein Erbrechen, am 3. Versuchstag erbrach das Kind 23mal (im ganzen 3200 g Flüssigkeit), die Acetonmenge im Harn belief sich auf 0,313 g, der Blutzucker war auf 78,9 mg-% gefallen. Am 4. Versuchstag erfolgte kein Erbrechen mehr, der Blutzucker stieg wieder auf 82,7 mg-%. — Ein 3. Provokationsversuch zeitigte nur etwas Brechreiz, der 4. verlief negativ.

Ein Versuch GRUNDS (zit. STROEM) bei einem 6jährigen Kind verlief ebenfalls positiv, es erfolgte am 2. Tag ein typischer Anfall (leider stehen uns nach dem Referat keine genauen Daten zur Verfügung).

ROSS und JOSEPHS erzielten bei einem 3 $\frac{1}{2}$ jährigen Knaben mittels fettreicher Diät (16% Sahne) nach 8 Stunden Erbrechen, das die ganze Nacht andauerte. Die Bemerkung allerdings, daß am nächsten Tag mit dem Aufhören der Diät das Erbrechen sistierte, ist wenig geeignet, an das Vorhandensein eines sicheren Anfalles zu glauben, da bei typischen Anfällen ja anfänglich die Nahrungsaufnahme überhaupt unmöglich ist. (Der Fall gehört übrigens nach der ganzen Krankengeschichte zu den „sekundären“ Formen des rekurrenden Erbrechens).

SECKEL (1) beobachtete bei einem 7 $\frac{1}{4}$ jährigen Mädchen 24 Stunden nach Beginn der ketogenen Kost zweimaliges Erbrechen gleichzeitig mit Ketonurie. Doch erscheint uns ebenso wie SALOMONSEN (1) der Ausfall dieses Versuches, den SECKEL als positiv bezeichnet, nicht eindeutig. Zweimaliges Erbrechen kann ja auf ketogene Kost auch beim normalen Kind vorkommen.

HEYMANN konnte einen zweifelsfreien Anfall bei einem 7jährigen Mädchen provozieren. Der Anfall begann nach einem Gemüsetag (300 g Bouillon, 3 Eier, 50 g Fett, 300 g Gemüse). 16 Stunden vor Anfallsausbruch war bereits Aceton im Harn und in der Atemluft nachweisbar. Der Versuch ist aber deswegen nicht ganz rein, weil eine Stunde vor dem Brechanfall $\frac{1}{2}$ ccm einer 1 $^{0}/_{00}$ -Adrenalinlösung subcutan injiziert worden war. Der Blutzucker stieg dabei von 60 mg-% (Nüchternwert) auf 100—110 mg-% nach der Adrenalininjektion, und gerade auf dem Höhepunkt deren Wirkung erfolgte der Brechanfall.

SIWE (1) erzeugte bei einem Fall nach PETRÉN-Diät eine typische Brechattacke. Das Kind erbrach in diesem Fall bereits zu Mittag des ersten Versuchstages, nachdem, wie SIWE betont, das Kind die ketogene Kost nur mit deutlichem Abscheu zu sich genommen hatte.

STROEM (1) versuchte die Provokation bei 4 Kindern, indem er sie zuerst hungern ließ und dann ketogene Kost gab. Fall 1 (8 $\frac{1}{2}$ jähriges Mädchen) erbrach bereits nach eintägiger Nahrungskarenz und 33 Stunden nach Beginn der ketogenen Kost 4mal. Bei einem zweiten Versuch erfolgte 26 $\frac{1}{2}$ Stunden nach Beginn einer allgemeinen Nahrungskarenz 33maliges Erbrechen, der Anfall dauerte zwei Tage (insgesamt 6 Liter Erbrochenes). — Bei den Fällen 2 und 3 erfolgte 23 Stunden bzw. 16 Stunden nach Beginn der Nahrungskarenz 3maliges bzw. 4maliges Erbrechen. — Bei Fall 4 (einem 6 $\frac{1}{2}$ jährigen Knaben) wurde nach 2 Hungertagen und 51 Stunden ketogener Kost ein Anfall ausgelöst, der 7 Tage lang dauerte und bei dem das Kind im ganzen 28mal erbrach (an einem Tag allein 10maliges Erbrechen)¹.

Wir konnten bei unserem eigenen Fall ebenfalls einen schweren Anfall provozieren. Wir gaben dem Kind zum Frühstück 200 g Tee mit Saccharin, zum 2. Frühstück 20 g Semmel, 30 g Speck und 15 g Butter. Das Kind nahm diese fettreiche Kost mit äußerstem Widerwillen zu sich. Mittags wurden noch 20 g Fleisch und etwas Gemüse gegeben, worauf

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Da die zweite, größere Arbeit STRÖMS mir erst nach Vollendung des Manuskriptes vorlag, kann auf sie hier wie auch an anderen Stellen dieser Monographie leider nicht mehr ausführlich eingegangen werden. Ich muß mich daher damit begnügen, nur die wichtigsten Ergebnisse der Arbeit STRÖMS (2) zu besprechen.

ein typischer Anfall begann. Das Kind erbrach an diesem Tag 79mal, am 2. Tag 13mal, am dritten 6mal und am vierten einmal. Der Gewichtsverlust während dieser 4 Tage belief sich auf 1,8 kg (von 20,4 auf 18,6 kg). Interessant war es, bei diesem Fall den Verlauf der Ketonurie zu verfolgen. Aceton war überhaupt erst im Nachharn (12 Stunden nach Beginn der ketogenen Kost) positiv, während die Acetonprobe am Nachmittag noch jedesmal negativ ausfiel. Der provozierte Anfall hatte also zu einem Zeitpunkt (mittags) eingesetzt, da die ketogene Kost noch in keiner Weise als solche gewirkt haben konnte und von einer Kohlehydratverarmung des Organismus auch wohl noch keine Rede sein konnte. Die quantitative Untersuchung des Harnes ergab folgende Werte: 1. Versuchstag 0,454 g Aceton pro Liter (bei 210 ccm Harn), Acetessigsäure in Spuren. 2. Versuchstag 0,222 g Aceton pro Liter (bei 300 ccm Harn), Spuren von Acetessigsäure. 3. Versuchstag 0,116 g Aceton pro Liter (200 ccm Harn), Spuren Acetessigsäure. 4. Versuchstag Spuren Aceton, keine Acetessigsäure. 5. Versuchstag kein Aceton, keine Acetessigsäure. β -Oxybuttersäure war die ganze Zeit nicht nachweisbar, der Nüchternblutzucker belief sich am 2. Versuchstag auf 99 mg-%.

Wir gaben oben die positiv verlaufenden Provokationsversuche, die in der Literatur mitgeteilt sind, wieder und möchten nur erwähnen, daß nach allen zitierten Autoren die provozierten Anfälle in ihrer ganzen Symptomatik und mit ihren Allgemeinerscheinungen völlig analog einem typischen Spontananfall verliefen.

Nun fehlt es allerdings nicht an Stimmen von Autoren, die nie einen Anfall hervorzurufen vermochten. Schon den oben zitierten Forschern gelang es durchaus nicht in allen Fällen, ja nicht einmal stets beim gleichen Kind, durch ketogene Kost einen Anfall zu provozieren.

So mißglückte z. B. der 3. und 4. Versuch bei obenerwähntem Fall KNOEPFELMACHERS und SIWE (2) konnte von 11 Fällen nur zwei positiv reagierende Kinder verzeichnen.

Andere Autoren [SALOMONSEN (1), SCHLOSS bei Erwachsenen und WEICHSEL] konnten bei zahlreichen Fällen *nie* eine Attacke provozieren.

SALOMONSEN (1) gab den 6 von ihm untersuchten Kindern eine Diät mit einer Zusammensetzung von Kohlehydrat: Eiweiß: Fett wie 1:1,8:5 g. Er meint demzufolge: „Wenn auch nicht bestritten werden kann, daß eine plötzliche Reduktion der Kohlehydratzufuhr ebenso wie eine Reihe anderer Einwirkungen verschiedener Art möglicherweise das den Anfall auslösende Moment bilden kann, lassen sich doch keine Tatsachen dafür vorbringen, daß dieses Verhalten irgendwie den Charakter einer festen Regel trägt“. Zu ähnlichen Resultaten kommen neben SALOMONSEN auch andere Forscher, wie z. B. SIWE. Die Meinung SALOMONSENS stieß auf Widerspruch, insbesondere von seiten HEYMANNs (2), der 1. daran zweifelt, daß es sich bei allen 6 Kindern SALOMONSENS um echtes rekurrendes Erbrechen handelte und 2. meint, daß SALOMONSEN zu viel Kohlehydrate bei seinen Versuchen gab (20—30 g Kohlehydrat pro die). Er verlangt, daß man den Kindern zu Provokationsversuchen die Kost von Diabetiker-Gemüsetagen gibt. Dagegen polemisiert SALOMONSEN (4), indem er 1. an der Diagnose seiner Fälle festhält und 2. darauf hinweist, daß beispielsweise HILLIGER bei seinen Versuchen 25 g Kohlehydrate, KNOEPFELMACHER 27 g Kohlehydrate, er selbst aber nur 17,5 g bis 27,3 g Kohlehydrate pro Tag darreichte. Übrigens wäre bei zwei neuerlich publizierten Fällen (SALOMONSEN-BJELKE), deren genaue Krankengeschichte mitgeteilt wird, der Versuch mit reinen Gemüse-Buttertagen ebenfalls negativ verlaufen.

Wir wollen hier nicht weiter auf diese Polemiken eingehen. Wir möchten vielmehr folgende feststehende Tatbestände bezüglich der Provokation durch ketogene bzw. Hungerkost feststellen: 1. Es sind zweifellose Fälle von Provokation bekannt. 2. Es muß aber zugegeben werden, daß in manchen, vielleicht auch in den meisten Fällen, die Provokation *nicht* gelingt; ja manchmal gelingt beim selben Fall die Provokation das eine Mal und das andere Mal nicht [siehe Fall KNOEPFELMACHER (1)]. 3. Die Hoffnung HEYMANNs, neuropathische

Brecher von Kindern mit rekurrendem Erbrechen durch den positiven Ausfall eines Provokationsversuches unterscheiden zu können, dürfte deswegen nur dahin erfüllbar sein, daß positive Ergebnisse, nicht aber negative diagnostisch verwertet werden können. 4. Man muß unbedingt nach den zahlreichen überzeugenden Versuchen SALOMONSEN^s an normalen Kindern fordern, daß als gelungener Provokationsversuch nur ein solcher gewertet werden darf, der einen typischen Anfall zur Folge hat. Auch nach unserer Meinung kann man daher beispielsweise das beobachtete Resultat von SECKEL, bei dem es nur zu zweimaligem Erbrechen kam, nicht als gelungenen Versuch bezeichnen.

Wie sind aber die Versuche der Erzeugung eines Anfalles von rekurrendem Erbrechen durch kohlehydratarmer bzw. durch Hungerdiät vom theoretischen Standpunkt aus zu werten? Gewöhnlich wird von den Anhängern der primären Kohlehydratmangeltheorie angenommen, daß die positiven Resultate durch den Entzug bzw. durch die starke Herabsetzung der Nahrungskohlehydrate erzielt werden. So erzeuge man künstlich, was bei den Spontanfällen aus irgendwelcher unbekannter Ursache heraus geschieht, nämlich die Kohlehydratverarmung des Organismus, die Ketonämie und damit auch den Anfall selbst. Dieser Ansicht muß man aber folgendes entgegenhalten: Wenn tatsächlich die Kohlehydratverarmung des Körpers den Anfall hervorruft, so müßte man bei jedem zum rekurrenden Erbrechen disponierten Kind mit nahezu mathematischer Sicherheit einen Anfall durch entsprechende Kost hervorrufen können (s. auch SALOMONSEN). Dies ist aber, wie wir sahen, durchaus nicht der Fall. Es ist nach obiger Ansicht völlig unverständlich, warum bei einem und demselben Kind bald durch Kohlehydratmangel eine Attacke provoziert wird und bald nicht. Unerklärt muß es ferner auch bleiben, warum z. B. bei unserem Fall ein typischer Anfall bereits bald nach Beginn der Verabreichung einer ketogenen Kost ausgelöst wurde, obzwar von einer Kohlehydratverarmung des Körpers noch gar keine Rede sein konnte (die Acetonurie, die als Zeichen des Leberglykogenmangels gedeutet wird, setzte erst mehrere Stunden später ein).

Gibt es nicht andere, plausible Erklärungsmöglichkeiten für die positiv ausfallenden Provokationsversuche? Wir glauben doch. Unser Fall, der mit sichtlicher Abscheu die ketogene Kost nahm, sowie Fall 2 von SIWE deuten in eine ganz andere Richtung. Bei dem Patienten SIWE^s erfolgte einmal ein typischer Brechanfall nach PETRÉN-Diät, die dem Kinde nicht behagte, bereits nach wenigen Stunden. Ein anderes Mal erhielt dasselbe Kind 5 Tage lang große Fettmengen (nur mit Gemüse als Beilagen), die Nahrung wurde ohne besonderen Widerwillen angenommen und es erfolgte keine Brechattacke, obwohl der Blutzucker bis auf 50 mg-% sank und die tägliche Acetonausscheidung durch den Harn auf 0,85 g stieg.

Der Ausfall dieser beiden Experimente deutet darauf hin, daß hier bei der Hervorrufung der *Brechattacken* die Kohlehydratverarmung des Körpers eine sehr geringe, die nervöse Erregung aber eine sehr große Rolle spielt (s. auch SALOMONSEN).

Vielleicht sind die Differenzen in den Versuchsergebnissen an den verschiedenen Stellen auch in dieser Richtung zu deuten: Neben der individuellen Vorliebe bzw. Ablehnung fettreicher und kohlehydratarmer Kost bei den verschiedenen Kindern wäre u. a. noch als Voraussetzung wichtig, welchen Standpunkt die betreffende Klinik, an der das Experiment vorgenommen wird, gegenüber der Frage der Pathogenese des rekurrenden Erbrechens einnimmt. Es läßt sich ganz gut denken, daß dort, wo man einen positiven Ausfall des

Versuchs erwartet, durch die unwillkürlich einsetzende vorherige Suggestion (entsprechende Vorbereitungen, Gespräche der Ärzte und Schwestern usw.) andere Resultate beobachtet werden als dort, wo man den Versuch mit mitleidigem Lächeln (der Vollständigkeit halber) durchführt, in der sicheren Erwartung, daß er negativ ausfallen wird.

Fassen wir die Ergebnisse der Provokationsversuche in Kürze zusammen, so müssen wir feststellen, daß sie bisher keinesfalls einen eindeutigen Beweis in der Richtung der Kohlehydratmangeltheorie lieferten.

Als weiteres Beweisstück für eine primäre Kohlehydratstoffwechselstörung der Kinder mit rekurrierendem Erbrechen wird von manchen Autoren die angeblich besondere *Reaktionsart* und *-geschwindigkeit* auf *ketogene* Kost bzw. *Hungerdiät* angeführt (abgesehen von der eventuellen Provokation eines Anfalles).

Nach WEYMULLER-SCHLOSS scheiden Kinder mit „nicht diabetischer Ketosis“ bei fettreicher Kost größere Mengen organischer Säuren und Aceton aus als normale. 48stündiges Fasten nach kohlehydratreicher Kost verursacht aber keine Acetonurie und keine merkliche Blutzuckerherabsetzung, was nach Angabe der Autoren zeigt, daß verschlechterte Glykogenspeicherung oder Zuckermobilisierung keine konstanten ätiologischen Faktoren bei der Ketosis darstellen. Da bei den 7 Versuchskindern von WEYMULLER-SCHLOSS nur die „sekundäre Form“ des azetonämischen Erbrechens als Diagnose in Betracht kommt, sind die Versuche der Autoren hier nicht verwertbar. Dasselbe gilt von den Arbeiten von JOSEPHS sowie von ROSS-JOSEPHS, die bei Kindern mit „rekurrierendem Erbrechen“ 16—18 Stunden nach Beginn einer Fastenperiode einen rapideren Blutzuckerabfall als bei normalen beobachteten.

HILLIGER fand, daß Kinder mit rekurrierendem Erbrechen auf ketogene Kost mit einer schnelleren und intensiveren Blutzuckersenkung bzw. Acetonurie reagieren als normale Kinder: Auch HEYMANN (1) stellte bei seinem Patienten bereits 8 Stunden nach Beginn des Gemüsetages Acetonurie fest, bei *einem* Kontrollkind aber erst nach 18 Stunden. Er meint daher, daß dies u. a. für eine funktionelle Leberschädigung spreche, da die Leber wahrscheinlich das einzige ketonkörperbildende Organ sei.

Nach GRUND bestand bei 6 Kindern mit rekurrierendem Erbrechen bei reiner Eiweiß-Fettdiät eine bedeutend stärkere Ketonkörperausscheidung als bei 6 entsprechend gehaltenen normalen Kindern.

SECKEL (1) schließlich fand folgende Reaktionsbesonderheiten des Kindes mit rekurrierendem Erbrechen auf ketogene Kost: Vor allem folgte dem Einsetzen der ketogenen Kost bei ihm unverzüglich ein initialer Gewichtssturz (also vor dem Erbrechen), was bei dem gesunden Kontrollkind nicht der Fall ist. Ferner traten Ketonurie und Sinken der Blutalkalireserven beim Kinde mit rekurrierendem Erbrechen sehr viel rascher und früher auf als beim gesunden Kontrollkind. Allerdings war der früher oder später erreichte Grad der Blutacidose beim Kontrollkind nur wenig geringer oder sogar höher als beim Patienten. SECKEL nimmt auf Grund seiner Versuche eine beschleunigte Acidoseeignung und erhöhte Acidoseempfindlichkeit des Brechmechanismus bei Kindern mit rekurrierendem Erbrechen an.

Während oben zitierte Autoren also wichtige Reaktionsunterschiede zwischen normalen und zu rekurrierendem Erbrechen disponierten Kindern zu beobachten meinten, behaupten andere Autoren, daß ein solcher Unterschied nicht bestünde.

So bestreitet KNOEPELMACHER (1) ganz entschieden, daß sich die Kinder mit rekurrierendem Erbrechen durch ein rascheres Auftreten der Ketonurie bei ketogener Kost gegenüber normalen Kindern auszeichnen. Ebensowenig konnten WILSON, LEVINE und RIVKIN Unterschiede zwischen normalen Kindern

und solchen mit rekurrendem Erbrechen bezüglich des Verhaltens von Blutzucker, Alkalireserven und Ketonurie nach Verabreichung von ketogener Kost feststellen. Nach WEICHSEL sowie SIWE sinken die Blutzuckerwerte von normalen und zu rekurrendem Erbrechen disponierten Kindern bei ketogener Kost bzw. Hunger gleich schnell und zu gleich tiefen Werten ab.

In die Wirrnis der scheinbar unüberbrückbaren Widersprüche, die sich in oben wiedergegebenen Angaben dokumentieren, brachten die Mitteilungen SALOMONSEN^s (1) einiges Licht.

Schon frühere Autoren [LANGSTEIN-MEYER (1), (2), LINDBERG, MOGWITZ, RUMPF, TALBOT-SHAW-MORIARTY usw.] betonen, daß gesunde Kinder (besonders junge) auf Hunger rascher und intensiver mit Hypoglykämie bzw. Ketonurie als Erwachsene antworten. SALOMONSEN (1) machte ausgedehnte Versuche an Kindern mit rekurrendem Erbrechen sowie an zahlreichen normalen Kindern, indem er sie Hunger- und kohlehydratarmen Diäten aussetzte. Es ist dabei sein wesentlichstes Verdienst, auf die besonders große Variationsbreite der Reaktionen auch bei normalen Individuen hingewiesen zu haben.

So fand er bei gesunden Kindern, die er nach kohlehydratreicher Vordiät 2—3 Tage hungern ließ, ganz wesentliche individuelle Schwankungen des Blutchemismus, wenn auch alle bereits nach 24 Stunden Hunger tiefgreifende Stoffwechselstörungen zeigten: Der Blutzucker fiel nach 10 Stunden durchschnittlich von 95 auf 66 mg-%, nach 24 Stunden auf 54 mg-%. Dabei variierte die Blutzuckerhöhe bei den einzelnen (gesunden) Kindern nach 10 Stunden Fasten zwischen 47 und 97 mg-%, nach 24 Stunden zwischen 31 und 70 mg-%. Gleichzeitig stieg der Blutacetongehalt von durchschnittlich 15 mg-% nach 10stündigem Hungern auf 69 (19—121) mg-%, nach 24 Stunden auf 149 (63—225) mg-%. Fast identische Werte zeigten auch unter gleichen Verhältnissen die Kinder mit rekurrendem Erbrechen.

SALOMONSEN gab ferner 12 normalen Kindern eine *ketogene* Versuchskost (Kohlehydrate: Eiweiß: Fett wie 1 : 1,8 : 5 g). Bei robusten Kindern war die Reaktion darauf nur leicht, erst am 2. Tag wurde 1 g Ketokörper durch den Harn ausgeschieden; es stellte sich kaum eine Störung des Allgemeinbefindens ein.

Es gab aber auch stark reagierende Kinder, die sich meist durch Schwächlichkeit, Sensibilität, Zartheit und Ängstlichkeit auszeichneten. Diese stark reagierenden Kinder waren bei der ketogenen Kost blaß, reizbar, durstig und schläfrig und erbrachen wohl 1—2mal. Es kam bei ihnen zu einer Leberschwellung, zu Gewichtsabfall und starker Blutzuckersenkung (bis 50 mg-%). Der Harn enthielt Komazylinder, die Ketonurie stieg rasch an (bis 7,1 bzw. 8,55 g bei einem 5jährigen Kind). In den Morgenharnportionen war die Ketokörperkonzentration bei schwerer Reaktion relativ größer als im 24-Stunden-Harn, das umgekehrte Verhältnis fand sich bei leichter Reaktion.

Das Verhalten dieser gesunden Kinder mit schwerer Reaktion auf ketogene Kost entspricht nach SALOMONSEN — abgesehen vom Erbrechen — dem der Kinder mit rekurrendem Erbrechen während einer Attacke, sowohl was die subjektiven wie was die chemischen Befunde anbetrifft. In beiden Fällen handelt es sich also um einen akut einsetzenden Kohlehydratmangel. Die bei normalen Kindern gefundene Reaktionsvariabilität führt SALOMONSEN auf Variationen in der Größe der Glykogendepots und auf individuelle Unterschiede in der Verbrauchsgeschwindigkeit des Zuckers bzw. der Geschwindigkeit der Neubildung aus Fetten zurück.

Versuche bei Kindern mit rekurrendem Erbrechen ergaben, daß sie sich bei ketogener Kost weder in der Art noch in der Intensität der klinischen und chemischen Reaktion von den normalen Kontrollkindern mit starker Reaktion unterschieden.

SALOMONSEN weist auf Grund seiner Untersuchungen die Angaben über eine stärkere und raschere Blutzuckersenkung (HILLIGER, ROSS-JOSEPHS) sowie ein rascheres und intensiveres Auftreten der Ketonurie (GRUND, HILLIGER, SECKEL, WEYMULLER-SCHLOSS) bei Kindern mit rekurrendem Erbrechen zurück. Er vermutet, daß alle abweichenden Resultate der verschiedenen Autoren auf einer zu kleinen Anzahl von Kontrollversuchen beruhen bzw. auf verschieden starken individuellen Ausschlägen des normalen Stoffwechsels.

Es wurde SALOMONSEN gewiß von mancher Seite [HEYMANN (2)] der Vorwurf gemacht, daß es sich bei seinen Kindern mit rekurrierendem Erbrechen bloß um neuropathische Brecher handle. Ohne auf diese Streitfrage hier näher eingehen zu wollen, glauben wir doch, daß der Wert der Arbeit SALOMONSEN's weniger in der Untersuchung dieser pathologischen Kinder als in der der Normal-kinder liegt. Denn er konnte ja zeigen, daß die scheinbaren Besonderheiten der Kinder mit rekurrierendem Erbrechen, wie sie in der Literatur (s. oben) hervorgehoben werden, noch in den Bereich des Normalen gehören. *Somit müssen wir auch hier wieder sagen, daß das Verhalten der Kinder mit rekurrierendem Erbrechen bei ketogener und Hungerdiät ebenfalls keinen Beweis für einen primären abnormen Kohlehydratstoffwechsel bzw. eine primäre Funktionsstörung der Leber (im Sinne HEYMANN's) darstellt*¹.

Das Verhalten der *Blutzuckerkurve* nach *Adrenalininjektion* erscheint ebenfalls von besonderem Interesse.

Nach den heute meist geltenden Anschauungen ist ja die Blutzuckererhöhung nach einer Adrenalineinspritzung vor allem auf die Mobilisierung des Leberglykogens zurückzuführen. Ein etwaiger Kohlehydratmangel der Leber müßte daher in einer Besonderheit der Blutzuckerkurve aufscheinen. Man nimmt gewöhnlich an, daß ein normaler Ausschlag der Blutzuckerkurve nach Adrenalininjektion für einen genügenden Glykogengehalt der Leber spricht, während es bei herabgesetztem Leberglykogengehalt zu einem geringen oder pathologischen Verlauf der Blutzuckerkurve kommen soll.

Die Blutzuckerkurven nach Adrenalininjektion sind bei Kindern mit rekurrierendem Erbrechen während des Intervalles (nach Normalkost) normal [SALOMONSEN (1), WALLIS].

HEYMANN (1) fand wohl bei seinem Fall im Intervall eine Blutzuckerkurve, die durch ihre besondere Flachheit (Blutzucker steigt nur von 80 auf 90 mg-% an) auffällt. Doch fehlen hier leider mehrfache Kontrolluntersuchungen, es ist daher auch — wie von einer Seite gemeint wurde — an die Möglichkeit zu denken, daß verdorbenes Adrenalin bei dem Versuch verwendet wurde.

Vier Tage nach Beginn der ketogenen PETRÉN-Diät erhielt SIWE (1) nach Adrenalininjektion (1 mg) 2 Blutzuckerkurven, bei denen der aufsteigende Schenkel weniger steil war, was immerhin für eine gewisse Glykogenarmut des Organismus sprechen soll.

¹ Neuerdings, glaubt wieder STRÖM (2), bei Kindern mit rekurrierendem Erbrechen ein abweichendes Verhalten im Hungerzustand nachweisen zu können. Während ein *sicherer* Unterschied gegenüber normalen Kindern bezüglich der Blutzuckerwerte nicht feststellbar war, fand STRÖM höhere Durchschnittswerte des *Blutacetons* und des im *Harn* ausgeschiedenen *Acetons* bei den Kindern mit rekurrierendem Erbrechen. Doch läßt sich den mathematisch errechneten Resultaten STRÖM's folgendes entgegenhalten: SALOMONSEN (1) zeigte, daß es unter den *normalen* Kindern stark und schwach reagierende Individuen gibt; erstere kommen in ihrer Reaktionsweise den Brechkindern sehr nahe. Sieht man daraufhin die Tabellen STRÖM's nach, so findet man tatsächlich, daß der Blutacetongehalt verschiedener Kontrollkinder sich von dem der Patienten kaum unterscheidet. Aus den diesbezüglichen Versuchen STRÖM's geht also wohl hervor, daß sich unter seinen Kontrollkindern relativ viele schwach reagierende Individuen befanden. Unbewiesen bleibt aber unseres Erachtens eine *spezifische* Bereitschaft der Brechkinder zur erhöhten Blutacetose. — Eindrucksvoller sind die von STRÖM mitgeteilten Harnacetonzahlen. Hier hat man den Eindruck, daß sich die Brechkinder durch besonders hohe Harnacetommengen auszeichnen, obzwar einzelne Kontrollkinder ihnen auch diesbezüglich nur wenig nachstehen. Es muß weiteren Untersuchungen überlassen bleiben, wie die abweichenden Resultate insbesondere beim Kontrollmaterial von SALOMONSEN und STRÖM zu erklären sind.

Auch während der *Anfälle* konnten SALOMONSEN und BJELKE bei einem Kind (3. Anfallstag), SIWE bei mehreren Fällen und *wir* selbst bei unserem Fall (18 Stunden nach Anfallsbeginn) normale Blutzuckerkurven feststellen.

Eine pathologische Blutzuckerkurve wurde nur von HEYMANN (1) beobachtet. Nach einem Gemüsetag (300 g Bouillon, 3 Eier, 50 g Fett, 300 g Gemüse) bewirkte die Adrenalininjektion einen Anstieg des Nüchternwertes (60 mg-%) auf 100—110 mg-%; auf diesem Niveau blieb der Blutzuckerwert auch während der ganzen Beobachtungsdauer (insgesamt 3 Stunden). Die Kurve ist um so bemerkenswerter, da eine Stunde nach der Adrenalinverabreichung fast auf dem Höhepunkt ihrer Wirkung die Brechattacke einsetzte.

ROSS-JOSEPHS sowie SCHLOSS fanden bei Anfällen nur geringe Blutzuckererhöhungen nach Adrenalininjektion. Doch sind die Fälle von ROSS-JOSEPHS in ihrer Diagnose (sekundäre Ketonurien) nicht einwandfrei und SCHLOSS hatte nur Erwachsene als Material zur Verfügung. Es ist aber bisher nicht erwiesen, daß die „azetonämischen Anfälle“ bei Erwachsenen mit dem rekurrierenden Erbrechen der Kinder identisch sind. Die Untersuchungen von ROSS-JOSEPHS und SCHLOSS scheinen uns daher wenig beweiskräftig zu sein.

Was besagen nun vorgehend mitgeteilte Befunde? Die normalen Blutzuckerkurven, die SALOMONSEN, SIWE und *wir* fanden, scheinen vor allem zumindest bei den betreffenden Fällen gegen eine Glykogenarmut der Leber während der Anfälle zu sprechen. SIWE meint, daß die normale Steigerung des Blutzuckers um 100% des Ausgangswertes das *Vorhandensein des Leberglykogens* beweist, da der Blutzuckerwert zu schnell anstieg, als daß man etwa eine Beschleunigung der Umbildung von Fett in Zucker annehmen könnte.

Nach den in der Literatur meist geäußerten Meinungen muß man tatsächlich annehmen (Literatur s. KUGELMANN, STROEBE u. a.), daß der erhöhte Blutzuckergehalt nach Adrenalininjektionen vor allem aus dem Leberglykogen stammt. Allerdings darf auch nicht verschwiegen werden, daß experimentell gelegentlich bei praktisch leberglykogenfreien Tieren (WERTHEIMER u. a.) starke Hyperglykämie nach Adrenalininjektion beobachtet wurde.

Ferner sprechen die Versuche, wie schon HEYMANN hervorhebt, *gegen* die *Annahme einer Leberglykogensperre* in irgendeiner Form bzw. einer mangelhaften Mobilisierbarkeit der Leberkohlehydrate, ähnlich wie *wir* sie etwa von der Glykogenspeicherkrankheit kennen. Denn diese zeichnet sich ja u. a. gerade durch die kaum vorhandene Blutzuckererhöhung nach Adrenalinverabreichung aus.

Übrigens zeigten auch die Respirationsversuche von LEVINE, WILSON und RIVKIN, daß von einer mangelnden Glykogenolyse bei rekurrierendem Erbrechen keine Rede sein kann.

Was die pathologische Blutzuckerkurve bei HEYMANNS Fall betrifft, so steht sie, wie *wir* nochmals hervorheben möchten, in der Literatur vereinzelt da. Sie kann daher — wenigstens vorläufig — keinen Anspruch auf Verallgemeinerung erheben. HEYMANN hält die lange Dauer der Hyperglykämie bei seinem Fall mit großer Wahrscheinlichkeit für den Ausdruck einer Leberschädigung (ISAAK, TANNHAUSER und FITZER).

Die Blutzuckerkurve wurde aber nicht am Beginn eines Spontananfalles, sondern bei Ausbruch einer durch ketogene Kost provozierten Attacke gewonnen. Es wäre zu bedenken, ob nicht solche Kurven gelegentlich nach kohlehydratarmer Kost (ganz unabhängig vom acetonämischen Brechanfall) zustande kommen. Daher können *wir* das Ergebnis des Versuches von HEYMANN bestenfalls als Ausdruck einer Schädigung der Leber durch die vorhergehende ketogene

Kost anerkennen; *keinesfalls* aber scheint sie uns einen Beweis für eine *primäre Leberschädigung* bei *Spontananfällen* des rekurrenden Erbrechen darzustellen.

Schließlich noch als letzter Punkt: die *Unabhängigkeit* des *Anfalles vom Adrenalin*. Nach SIWE, bei dessen einem Fall ebenfalls — wie beim Fall HEYMANN — auf dem Höhepunkt der Adrenalin-Blutzuckerkurve (210 mg-%) eine Brechattacke auftrat, spräche dieser Vorfall für eine *gewisse* Unabhängigkeit des Blutzuckerniveaus vom Erbrechen. Doch ließe sich deswegen nicht eine völlige Unabhängigkeit behaupten. Denn, falls das Adrenalin (bzw. die Blutzuckererhöhung) nicht sehr schnell den Brechmechanismus beeinflussen sollte, müßte der relativ schnell vorübergehende Adrenalineffekt nicht notwendigerweise die ganze Störung beheben. HEYMANNS Schluß, daß der Adrenalinmangel deswegen nicht die Ursache der Anfälle sein könne, da sie sogar bei Adrenalinzufuhr i. e. Blutzuckersteigerung auftreten könnten, sei daher nicht zwingend.

Nach unserer Meinung spricht — im Sinne HEYMANNS — die Tatsache, daß eine ausgesprochene Hyperglykämie einen Anfallsausbruch nicht einmal verzögern kann, doch sehr gegen eine wesentliche pathogenetische Bedeutung der Hypoglykämie beim rekurrenden Erbrechen; übrigens steht diese Tatsache völlig mit anderen neueren Erfahrungen, die wir bereits früher darlegten, im Einklang.

Was die Adrenalinwirkung als solche — vom Blutzucker abgesehen — betrifft, so könnte man sogar an einen kausalen Zusammenhang der Gleichzeitigkeit von Adrenalininjektion und Anfallsbeginn bei den Fällen von SIWE und HEYMANN denken.

Denn wenn man überhaupt den Anfall des rekurrenden Erbrechen als durch Glykogenverarmung der Leber entstanden auffaßt, so wäre es immerhin möglich, daß das Adrenalin eine weitere Entglykogenisierung der durch die ketogene Kost ohnedies glykogenärmeren Leber hervorruft. Diese Hypothese scheint allerdings kaum durch weitere Versuche der Literatur gestützt und muß daher vorläufig als durchaus unbewiesen gelten.

Jedenfalls geht aus obigen Darlegungen hervor, daß auch die Adrenalinversuche bisher keine sichere Stütze für die Leber- bzw. Kohlehydratmangeltheorien lieferten.

Dasselbe gilt auch für die *Belastungsprüfungen mit Zucker*. Während des anfallsfreien Intervalls fand SECKEL eine normale Blutzuckerkurve nach *einmaliger Dextroseverabreichung*. SIWE (1) konnte bei einigen Fällen zwar nach Glykosebelastung nur einen unbedeutenden Anstieg des Blutzuckers und nachher ziemlich beträchtliche hypoglykämische Phasen beobachten. Doch kommt das, wie er selbst betont, auch bei Kindern mit nervös funktionellen Störungen vor.

Ähnlich negativ fielen die Versuch HEYMANNS (1) und *unsere* eigenen bei *dreimaliger Dextrosegabe* (STAUB-TRAUGOTT) aus.

FANCONI (1) fand bei einem Fall 10 Tage nach einem Anfall ein normales Resultat der Blutzuckerbelastungsprüfung der Leber, bei einem anderen Fall allerdings fehlte der Staubeffekt. *Wir* selbst sahen bei unserem Fall 10 Tage nach einem sehr heftigen Anfall eine normale STAUB-TRAUGOTTSche Kurve. FANCONIS Befund kann, wie er selbst meint, als Folge des Hungers (Analogon zum Hungerdiabetes), also als sekundäre Schädigung betrachtet werden. STRÖM (2) konnte neuerdings ebenfalls nach Anfällen Herabsetzung der Kohlehydrattoleranz (bei einmaligen Glykosegaben) feststellen.

HEYMANN fand nach kurzer Kohlehydratkarenz langsames Absinken des Blutzuckers nach einmaliger Dextrosegabe.

Die *Galaktoseprüfung* fiel bei unserem Fall J. M. im anfallsfreien Intervall normal aus.

Auf Grund der Belastungsprüfungen mit Zucker können wir mit Sicherheit ein normales Funktionieren der Kohlehydratstoffwechselregulation während des Intervalles annehmen. Was die Versuche betrifft, die unmittelbar nach den Anfällen durchgeführt wurden, so beweisen diese bei manchen Fällen nur eine sekundäre Insuffizienz der Kohlehydratstoffwechselregulation oder evtl. eine sekundäre Leberschädigung.

Die therapeutischen Erfolge der Zuckertherapie als Beweis der Kohlehydratmangeltheorie. Dis bisweilen beobachtete prompte Wirkung einer enteralen oder parenteralen Zuckertherapie wurde von bestimmten (besonders amerikanischen Autoren) als Beweis für die Richtigkeit der Kohlehydratmangeltheorie des rekurrierenden Erbrechens angesehen. Diese Ansicht wurde von anderer Seite ebenso scharf bekämpft. Hier sollen nur die schlagendsten Gegenbeweise wiedergegeben werden.

Vor allem kann von einer zuverlässig prompten Wirkung der Zuckertherapie auf das Erbrechen durchaus nicht immer die Rede sein (s. S. 399). Ferner muß man beim rekurrierenden Erbrechen stets auch ohne Therapie ein plötzliches Aufhören des Erbrechens erwarten, so daß nie mit Sicherheit zu entscheiden ist, ob der Anfall wirklich infolge der momentanen Therapie zum Abschluß gelangte. Man muß weiter auch mit der suggestiven Wirkung einer parenteralen Zuckertherapie stets rechnen. Schließlich kann aber auch derjenige, der die primäre Kohlehydratstoffwechseltheorie ablehnt, erwarten (s. Kapitel über die Therapie), daß sich bestimmte Symptome des rekurrierenden Erbrechens durch die Zuckertherapie bessern lassen. Deshalb kann man diese Erfolge keinesfalls als gültige Beweise für die eine oder andere Theorie ansehen.

Obduktionsbefunde. Die gelegentlich autoptisch vorgefundene Leberschädigung (Verfettung) wurde wohl als Beweis für eine primäre Beteiligung der Leber beim Anfall aufgefaßt, doch geschieht es nach unserer und vieler anderer Autoren Meinung mit Unrecht. Denn fettige Degeneration oder Fettinfiltration der Leber sind mit viel größerer Wahrscheinlichkeit als rein sekundäre Veränderungen aufzufassen (Fetteinwanderung nach Kohlehydratverarmung oder degenerative Veränderungen infolge Exsikkose usw.).

Fassen wir nun alles das zusammen, was bisher an Argumenten und Gegenargumenten zur Theorie der Entstehung des rekurrierenden Erbrechens auf Grund einer primären Kohlehydratstoffwechselstörung bzw. einer primären Leberstoffwechselstörung vorgebracht wurde, so müssen wir feststellen, daß kein endgültiger Beweis für diese Theorie bisher erbracht wurde. Es wurden im Gegenteil sehr gewichtige Einwände gegen sie erhoben. Immerhin muß man sagen, daß die Frage noch nicht ganz geklärt ist, wenn auch in dem Streite der Theorien sich in den letzten Jahren die Waagschale eher zuungunsten der Stoffwechseltheorie zu neigen scheint.

5. Rekurrierendes Erbrechen — eine primäre Fettstoffwechselstörung.

In der Acetonurie sahen besonders frühere Autoren den Ausdruck einer primären Fettstoffwechselstörung. So hält vor allem HECKER Erbrechen und Acetonämie für die Manifestationen einer Störung im Abbau des Fettes, wobei

er als Basis eine besondere Disposition der Kinder annimmt (Infantilismus gewisser Organsysteme oder Zellgruppen, die zur Fettverdauung in besonderen Beziehungen stehen).

Er versucht diese These mit folgenden Argumenten zu begründen: 1. Empfindlichkeit der Kinder gegen gewisse Nahrungsfette, 2. die Entstehung der Acetonkörper aus Fett und Eiweiß überhaupt, 3. Beziehung der Acetonkörperausscheidung zum Nahrungsfett, 4. Sektionsprotokolle (fettige Leberdegeneration), 5. Blutbefunde: Lymphocytose besonders im Anfall (Rückständigkeit in der Entwicklung des weißen Blutbildes, Beziehungen der Lymphocyten zum Fettstoffwechsel). — Die Kinder mit rekurrerendem Erbrechen stehen nach der Meinung HECKERs dauernd an oder nahe der Toleranzgrenze für Fettverdauung, bei deren Überschreitung es zum Anfall kommt (Säurevergiftung?). Die Theorie HECKERs, der verschiedene andere Autoren (FURNO, MIRALBELL, MOSER, PACCHIONI u. a. m.) beipflichteten oder ähnliche zur Seite setzten, ist heute in ihrer Beweisführung nicht mehr zwingend. Empfindlichkeit der Kinder gegen gewisse Nahrungsmittel mag wohl vereinzelt bestehen, ist aber sicher nicht die Regel. Gerade der Versuch, durch besonders große Fettmengen (falls nicht gleichzeitig die Kohlehydrate eingeschränkt wurden) Anfälle zu erzeugen, mißglückte stets. Daß die Acetonkörper vorzüglich Tochttersubstanzen des Fettes sind, ist wohl zweifellos, doch beweist es in keiner Weise, daß es sich beim rekurrerenden Erbrechen deswegen um eine *primäre* Störung der Fettverbrennung handeln muß (s. S. 410). Die bei Obduktionen gefundene fettige Degeneration der Leber ist nach unseren heutigen Anschauungen nur eine sekundäre Veränderung. Was schließlich die von HECKER behauptete regelmäßige Lymphocytose bei Anfällen betrifft, so konnten wir (S. 391) zeigen, daß zahlreiche neuere Untersuchungen diese Regel nicht bestätigen konnten. Wenn ferner MIRALBELL als weiteren Beweis der Theorie einer primären Fettstoffwechselstörung die Vermehrung der Blutketokörper (besonders der β -Oxybuttersäure) auch im Intervall anführt, so stehen bisher positive Resultate von Nachprüfern in dieser Richtung aus. SALOMONSENs großes Reihenmaterial zeigt jedenfalls das Gegenteil.

WEYMULLER und SCHLOSS beobachteten, daß normalerweise der ketogene Einfluß einer fettreichen Diät durch Ablenkung des absorbierten Fettes vom Stoffwechsel und seine Deponierung in den Geweben verringert wird, was auch den Beobachtungen anderer Autoren entspricht. WEYMULLER und SCHLOSS meinen nun, daß bei Kindern mit „Neigung zur Ketosis“ diese Ablenkung des Fettes vom Stoffwechsel weniger deutlich sei als bei normalen Kindern. Sie sehen daher in einer größeren Tendenz der „prädisponierten Kinder“, eingeführtes oder Körperfett zu verbrennen, einen möglichen Faktor der abnormen Disposition zur Ketose. Ähnlich lauten die Mitteilungen von WILSON, LEVINE und RIVKIN über ihre Beobachtungen an *einem* Kinde mit rekurrerendem Erbrechen. Dazu ist zu bemerken, daß die Beobachtungen WEYMULLERs und SCHLOSS' gerade an Kindern gewonnen wurden, die durchwegs sekundäre Ketosen anlässlich von Infekten aufwiesen, so daß auch die Schlußfolgerungen für das rekurrerende Erbrechen vorläufig nicht zwingend sind. — Die Mitteilungen von WILSON, LEVINE und RIVKIN bedürfen, da sie nur einen einzigen Fall betreffen, noch der Überprüfung.

6. Endokrines System und rekurrendes Erbrechen.

Daß die Drüsen mit innerer Sekretion beim Zustandekommen des Krankheitsbildes des rekurrenden Erbrechens sekundär beteiligt sind, wird von einer Reihe von Autoren angenommen und ist recht wahrscheinlich. So nennen ZADE neben anderen Störungen eine gleichzeitige Inkretstörung des Thymus und LEREBoullet-BOHN neben der Leberinsuffizienz auch eine solche des Pankreas. FANCONI denkt, wie wir bereits früher (s. S. 390) ausführten, im „2., hyperglykämischen“ Stadium an eine Unterfunktion der Pankreasinkretion (entsprechend dem Hungerdiabetes).

Es gibt aber auch eine Anzahl von Autoren, die als *primäre* Ursache des rekurrenden Erbrechens eine Störung der Inkretion ins Auge fassen: Nach SCHIFF (2) und KÜPPERS kommt Hyperinsulinismus in Frage. Nach der Meinung von HILLIGER und TERRIEN können die Nebennieren nicht jene Stoffe bilden, die normalerweise die Leber zur Abgabe des Glykogenvorrates als Zucker für das Blut veranlassen. SIWE zieht eine nervöse Hemmung der Adrenalinzufuhr und eine dadurch herbeigeführte Hemmung der Glykogenolyse in der Leber in Betracht. BIEDERMANN wieder hält im Gegenteil einen dauernden Hyperadrenalismus bei neuropathischer Konstitution für wahrscheinlich. Der dauernde Hyperadrenalismus würde eine gewisse Glykogenarmut der Leber bewirken; diese Glykogenarmut würde bei akuten Anlässen verstärkt und hätte vermehrte Fetteinwanderung in die Leber und Ketokörperbildung zur Folge.

Eine ins Detail gehende Besprechung der Drüsentheorien können wir uns an dieser Stelle deswegen versagen, da sie an entsprechender Stelle (Kohlehydratstoffwechseltheorien bzw. neurogene Theorien) behandelt werden. Es möge hier nur erwähnt sein, daß eine *sekundäre* Beteiligung mancher Drüsen mit innerer Sekretion (besonders des Pankreas) bei rekurrendem Erbrechen möglich ist (s. das Kapitel über Blutzucker S. 390, über die Zuckerbelastungsprüfungen S. 420 usw.). Eine *primäre* Störung der Pankreasinkretion erscheint uns unwahrscheinlich (Fehlen einer konstanten Hypo- oder Hyperglykämie während der Anfälle, die Unmöglichkeit, Anfälle durch Insulin zu provozieren, negativer Ausfall der Zuckerbelastungsproben im Intervall usw.).

Auch auf die Annahme einer *primären* Nebenniereninsuffizienz (Hypofunktion) wurde eigentlich zum Teil bereits im Kapitel über primäre Kohlehydratstoffwechselstörungstheorien eingegangen. Schon die oft beobachteten normalen und übernormalen Blutzuckerwerte während der Anfälle sowie das Versagen der Adrenalintherapie (auch prophylaktisch) sprechen gegen die Theorie einer rezidivierenden Nebennierenunterfunktion, die auch sonst in keiner Weise experimentell gestützt ist. Es fehlen vor allem alle Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz während der Anfälle, wie wir sie beim Morbus Addison häufig antreffen: Die Veränderungen des Blutbildes (Eosinophilie, Lymphocytose, Verminderung der Neutrophilen), eine wesentliche Herabsetzung des Blutdruckes, die Herabsetzung der Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems (auf Adrenalin, Pilocarpin und Atropin), hohe Toleranz auf Zuckerezufuhr usw.

Was die Annahme eines Hyperadrenalismus betrifft, so wird bei den neurogenen Theorien auf sie noch eingegangen.

Schließlich führen noch ANSELMINO und HOFFMANN die Anfälle von rekurrendem Erbrechen (ebenso wie die Hyperemesis gravidarum) auf eine Überproduktion des von ihnen entdeckten Stoffwechselformons des Hypophysen-

vorderlappens zurück. Dieses Hormon soll die Fettverbrennung im Körper regulieren und bei Überproduktion u. a. eine pathologische Acetonurie hervorrufen. Die Diskussion über dieses Hormon erscheint noch nicht abgeschlossen. Aber wenn man auch die Wirksamkeit dieses Hormons annimmt, wäre damit das Geschehen bei rekurrerendem Erbrechen als Ganzes noch nicht geklärt, besonders was die *Brechanfälle* betrifft.

7. Das rekurrerierende Erbrechen als anaphylaktisches Symptom.

Die Möglichkeit, daß die Anfälle von rekurrerendem Erbrechen ihre besondere Ursache in einer Überempfindlichkeit der Kinder gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln hat, wurde früher öfters erwogen. So denken PACCHIONI, FURNO u. a. an eine besondere Überempfindlichkeit gegenüber Nahrungsfetten.

Eine solche ist aber schon deswegen wenig wahrscheinlich, weil die Anfälle ja (bei Spontananfällen) gewöhnlich bei der gleichen Nahrung auftreten, die auch während des anfallsfreien Intervalles gegeben wurde. Man müßte daher annehmen, daß die Kinder zeitweise gegen bestimmte Nahrungsmittel überempfindlich sind und zeitweise nicht. Kostveränderungen, die in einer besonderen Erhöhung der Nahrungsfette im Verhältnis zu den Kohlehydraten bestehen und bisweilen Anfälle provozieren, beruhen meist nur auf quantitativer, nicht aber qualitativer Veränderung. Solche durch ketogene Kost provozierte Anfälle können daher auch nicht eine Fettüberempfindlichkeit im Sinne einer Allergie beweisen. Als wichtigstes Argument aber gegen die Annahme einer Fettüberempfindlichkeit kann man anführen, daß bisher keine präzise Beobachtung bekannt geworden ist, nach der bei Kindern mit rekurrerendem Erbrechen auf Darreichung ganz bestimmter Nahrungsfette Anfälle auftraten. Ebenso wenig konnte man bisher Auftreten von Anfällen dadurch verhindern, daß bestimmte Nahrungsfette *nicht* gegeben wurden.

Auch CURSCHMANN meint, daß der Anfall bei rekurrerendem Erbrechen anaphylaktisch bedingt sei.

Nach ihm stellt das rekurrerierende Erbrechen eine eigenartige Form bzw. Folge von infantilen abdominalen Migräneäquivalenten dar, wofür bei seinem Fall die Migräneheredität und ferner die seit 4 Jahren vorausgegangenen leichten Anfälle von Kopf- und Magenschmerzen (verbunden mit Erbrechen und Durchfall) sprächen. Nach der Auffassung CURSCHMANNs sind abdominale Äquivalente der Migräne im Kindesalter die Regel und werden später zu echter Migräne. Wahrscheinlich gehören noch exogene und endogene Faktoren, besondere Neigung zur Acetonämie infolge irgendwelcher Stoffwechselstörungen, starke Reaktion der Kreislauforgane auf Acetonämie, fieberhafte Infekte usw.) dazu, um die Migräne des Kindes zum rekurrerierenden Erbrechen zu steigern. Entsprechend seiner Auffassung vom Wesen der Migräne zählt CURSCHMANN auch das rekurrerierende Erbrechen zu den allergischen Erkrankungen.

Die Annahme der Verwandtschaft von Migräne und rekurrerendem Erbrechen als „vegetativ-nervöse“ Erkrankungen im Sinne von CURSCHMANN ist durchaus nicht von der Hand zu weisen. Solche Zusammenhänge wurden bereits früher von anderen Autoren (COMBY, JOSEPHS, RACHFORD) in Erwägung gezogen, von mancher Seite (HECKER) aber bezweifelt. Darüber, daß Kinder mit rekurrerendem Erbrechen später an Migräne leiden, wurde unseres Wissens in der Literatur nur ganz vereinzelt berichtet.

Die Auffassung des rekurrerierenden Erbrechens als allergische Erkrankung könnte wohl auch noch eine gewisse Stütze erhalten durch die Berichte über

gewisse allergische Symptome mancher Fälle während der Attacken und im Intervall (s. S. 383).

Immerhin läßt sich der Anaphylaxiethorie des rekurrenden Erbrechens folgendes entgegenhalten: Beim rekurrenden Erbrechen ist während der Anfälle meist eine Aneosinophilie vorhanden, während man bei einer allergischen Erkrankung eine Eosinophilie erwarten müßte. Wenn CURSCHMANN die Aneosinophilie bei seinem Fall auf die gleichzeitig bestehenden Infekte zurückführt, so gilt dies nicht für jene Fälle der Literatur, bei denen kein fieberhafter Infekt und trotzdem Aneosinophilie bestand (s. S. 392).

Ferner konnte weder CURSCHMANN noch jemand anderer den Nachweis von das rekurrende Erbrechen erzeugenden Allergenen bisher führen. — Schließlich spricht auch die Unbeeinflussbarkeit des rekurrenden Erbrechens durch Adrenalin (nur *SRWE glaubte* manchmal einen Effekt von Adrenalin zu sehen) nicht gerade für eine allergische Genese.

Wir müssen also vorläufig wenigstens die Allergietheorien des rekurrenden Erbrechens als durchaus unbewiesen ansehen; soweit es sich bis jetzt beurteilen läßt, scheinen die Zusammenhänge mit Migräne und allergischen Erkrankungen doch mehr allgemeiner Natur zu sein (Erkrankungen bei vegetativ-neurotischen Individuen).

8. Die neurogenen Theorien.

Die Tatsache, daß, wie bereits oben ausgeführt, ein endgültiger Beweis für eine primäre Leber-, Magen-, Darm- oder andere Stoffwechselstörung als pathogenetische Grundlage des rekurrenden Erbrechens aussteht, macht es begreiflich, daß sehr viele Autoren in einer rein funktionellen Störung des Nervensystems seine Ursache suchen. Dies um so mehr, als tatsächlich eine ganze Reihe von Momenten in diese Richtung zu weisen scheinen.

Von FISCHL wird das rekurrende Erbrechen als ausgesprochene monosymptomatische *Hysterie* aufgefaßt.

Er führt für diese These folgende Gründe an: häufiges Vorkommen der Erkrankung in begüterten Kreisen und oftmals gleichzeitiges in einer Familie (Geschwister). Ferner plötzliches Entstehen der Anfälle ohne nachweisbare Ursachen, enorme Intensität der Erscheinungen, Rezidivieren (mitunter in bestimmten Intervallen), plötzliches Aufhören der Anfälle und momentane Wiederkehr der vollen Gesundheit, Auftreten der Attacken nach Aufregungen oder nach geistiger und körperlicher Erschöpfung und schließlich die guten Heilerfolge mit nicht ätiologisch wirkenden (suggestiven) Maßregeln.

Ähnliche Meinungen äußern BLOCH, BRINCHMANN, CARIÈRE und DONCOURT u. a.

So bestechend die Auffassung des rekurrenden Erbrechens als *Hysterie* zu sein scheint, so sind doch die obigen Argumente FISCHLS nicht durchaus zwingend. Die Bevorzugung begüterter oder intellektueller Kreise, die übrigens von anderer Seite bestritten wird (ZADE), finden wir auch bei sonstigen, durchaus nicht auf hysterischer Basis entstehenden Krankheiten (Diabetes, Pylorospasmus usw.). Das plötzliche Entstehen des Anfalles ohne greifbare Ursache spricht nur für unsere Unkenntnis der Ätiologie und das Auftreten der Attacken nach psychischer Erregung u. dgl. muß ebenfalls nicht unbedingt für *Hysterie* sprechen, wenn wir nur z. B. an die große Beeinflussbarkeit einer so sicher auf

anatomischer Basis beruhenden Krankheit wie des Diabetes mellitus durch psychische Erregung denken. Das plötzliche Aufhören der Attacke und die spontane Wiederkehr der Gesundheit sind auch nicht immer zu verzeichnen (s. z. B. die Todesfälle nach Ablauf des eigentlichen Anfalles). Daß schließlich unbestrittenermaßen das rekurrierende Erbrechen durch Suggestivmittel weitgehendst beeinflußt werden kann, muß ebenfalls keinen Beweis für die hysterische Genese darstellen. Lassen sich doch auch sonst bei Kindern durch Suggestivmaßregeln oft Symptome beeinflussen, denen sicherlich anatomisch bedingte Erkrankungen zugrunde liegen.

Viel größer ist das Lager der Autoren, die nicht Hysterie als Ursache des rekurrierenden Erbrechens ansuldigen, sondern mehr allgemein eine neuropathische oder ähnliche Grundlage annehmen (BRÜCKNER, CZERNY-KELLER, HEUBNER, KOSTYÁL, LOEVEGREN, SALOMONSEN u. a.). Die heute führende neurogene Theorie, die die Ursache des rekurrierenden Erbrechens im vegetativen Nervensystem sucht, wurde wohl zum erstenmal von KNOEPFELMACHER (1, 2) formuliert. Man könnte nach ihm annehmen, daß bei den Kindern auf angeborener, oft familiärer Grundlage ein erhöhter Vagustonus bestehe, während das Sympathicus-Adrenalinsystem abnorm leicht erschöpfbar wäre. Durch dieses leichte Überwiegen des Vagussystems bzw. durch die Unterfunktion des Sympathicus-(Adrenalin-) Systems käme es bei den Anfällen zu einer Glykogensperre der Leber, d. h. das Glykogen der Leber bleibt in dieser fixiert, während der Blutzuckergehalt sinkt. Eine fernere Folge wäre dann die Ketonämie und das Erbrechen. Während wir nach unseren heutigen Kenntnissen an eine mangelhafte Funktion des Adrenalinsystems (s. S. 423) sowie an die (nichtkonstante) Hypoglykämie als Ursachen des rekurrierenden Erbrechens nicht mehr recht glauben können, ist es doch das wesentliche und bleibende Verdienst KNOEPFELMACHERS, auf das vegetative Nervensystem in diesem Zusammenhang aufmerksam gemacht zu haben.

Bereits ELIAS meint in der Diskussion zu KNOEPFELMACHERS Vortrag in der Wiener Gesellschaft für Kinderheilkunde, daß als Erklärung die Annahme einer peripheren Übererregbarkeit im autonomen Nervensystem allein genüge. Später hebt GEHRT die Wichtigkeit des vegetativen Nervensystems als Ursache des rekurrierenden Erbrechens hervor und schließlich setzte sich für diese Theorie neuerdings insbesondere BESSAU ein. Nach ihm muß man beim rekurrierenden Erbrechen zwei Symptomengruppen unterscheiden: 1. die Ketonkörperbildung und Hypoglykämie infolge der Glykogenverarmung der Leber und 2. das Erbrechen. Was die erstere Gruppe betrifft, so nimmt BESSAU die Ketonkörperbildung und die Hypoglykämie als erwiesen an. Die Glykogenverarmung der Leber erschließt BESSAU aus den seltenen Obduktionsbefunden (Fettleber), aus den Blutzuckerkurven nach Adrenalininjektion (SCHLOSS, ROSS-JOSEPHS) sowie aus der Ketonurie. Die akute Kohlehydratausschüttung beim Anfall muß aber nach BESSAU durchaus nicht der Ausdruck einer Stoffwechselstörung sein, sondern dürfte hier durch einen zentral-nervösen Reiz, wahrscheinlich auf dem Wege des Sympathicus, erfolgen. BESSAU stützt sich dabei u. a. auf die Arbeiten von BIX, der eine zentral verursachte Acetonurie ohne Glykogenverarmung der Leber auf Grund seiner Beobachtungen von Gehirnblutungen annimmt, und RÖMCKE, der die gleichen Beobachtungen machen konnte, die Ketonurie aber als Folge einer nervös bedingten akuten Ausschüttung

der Leberglykogenreserve (ähnlich wie bei einer Piqûre) auffaßt. Die Ketonämie ist also nach BESSAU nicht eine Folge des Erbrechens und der Inanition, sondern wird durch die (auf nervösem Wege herbeigeführte) Glykogenverarmung der Leber verursacht.

Das Erbrechen wird nach BESSAU nicht etwa durch die momentane Kohlehydratverarmung des Körpers oder die Ketonämie, sondern ebenfalls durch einen nervösen (parasymphatischen) Reiz ausgelöst.

Nach BESSAU handelt es sich also beim rekurrierenden Erbrechen um zwei Symptomenreihen, die durch verschiedene vegetativ-nervöse Reize herbeigeführt, parallel miteinander gehen.

Dementsprechend sind bei den Kindern mit rekurrierendem Erbrechen manchmal je nach dem momentanen Hervortreten des einen oder anderen Reizes auch Anfälle von Acetonurie ohne Erbrechen und solche von Erbrechen ohne Acetonurie zu beobachten. Allerdings kann es *sekundär* auch zu einer gegenseitigen Einwirkung dieser Symptome kommen. Das Erbrechen wird durch die Ketobildung begünstigt, vorhandenes Erbrechen aber beschleunigt wieder durch den Kohlehydratverlust die Ketokörperbildung („circulus vitiosus“).

BESSAUS Auffassung, daß es sich beim rekurrierenden Erbrechen um eine zentrale Erregung der vegetativen Zentren (meist ausgelöst durch Infekte) handelt, stimmen eine Reihe von Autoren mehr oder weniger zu (SIWE, KOSTYÁL, LEHDORF, WEICHSEL, STOLTE usw.), wobei mehrfach die Möglichkeit eines Umweges über gewisse Drüsen mit innerer Sekretion (besonders Nebennieren, Pankreas) erwogen wird.

Es muß allerdings zugegeben werden, daß einzelne Punkte, auf die sich BESSAU stützt, keine allgemeine Gültigkeit haben. Dies gilt vor allem von der Hypoglykämie, die gewiß nicht als ständiges Symptom des rekurrierenden Erbrechens gelten darf. Auch die von BESSAU als Beweis für die Glykogenverarmung der Leber herangezogenen Adrenalin-Blutzuckerkurven nehmen durchaus nicht immer den von SCHLOSS und ROSS-JOSEPHS beschriebenen Verlauf (s. S. 418).

Dazu kommt noch, daß es sich bei den Fällen von SCHLOSS um Erwachsene und bei denen von ROSS-JOSEPHS zum großen Teil um „sekundäre Formen“ des rekurrierenden Erbrechens handelt, weswegen diese Untersuchungen nur wenig beweiskräftig sind.

Immerhin bleiben mehrere Punkte, die für das Vorhandensein einer Leberglykogenverarmung während des Anfalles sprechen: die Obduktionsbefunde (Fettleber), die Ketonämie, für die bisher wenigstens keine bessere Erklärung existiert; schließlich zeigen die Versuche bei normalen Kindern, daß eine künstlich herbeigeführte Kohlehydratverarmung des Organismus bei ihnen (abgesehen von den Brechanfällen) u. U. völlig analoge Geschehnisse herbeiführt, wie wir sie von den Spontanfällen beim rekurrierenden Erbrechen kennen. Normale und übernormale Blutzuckerwerte während der Anfälle müssen nicht unbedingt gegen eine Glykogenverarmung der Leber sprechen, wenn man u. a. die mangelnde Glykogenspeichermöglichkeit einer geschädigten (Fett-) Leber in Betracht zieht. Das gleiche gilt von den normalen Adrenalin-Blutzuckerkurven bei rekurrierendem Erbrechen (s. Versuche WERTHEIMERS, der zeigen konnte, daß auch unter Umständen, zumal während einer Acidose, trotz glykogenfreier Leber normale Blutzuckerkurven nach Adrenalininjektion beobachtet werden können). Vielleicht kommt aber, wie FREUDENBERG meint, die Ketonämie gar nicht

über dem Umweg einer Glykogenverarmung der Leber, sondern direkt durch eine Störung der fettregulierenden vegetativen Gehirnzentren zustande (s. die Arbeiten WERTHEIMERS u. a.). Ebenso könnte man sich auch die Entstehung der Eiweißstoffwechselstörung und zum Teil wenigstens die anfänglichen Temperatursteigerungen bei den Anfällen durch vegetativ-nervöse Störungen erklären.

Für die Auffassung des rekurrierenden Erbrechens als vegetative Neurose spricht jedenfalls eine Anzahl von Punkten: Unbestrittenermaßen handelt es sich bei allen Fällen von rekurrierendem Erbrechen um vegetativ stigmatisierte Kinder. Das Erbrechen hat beim rekurrierenden Erbrechen ausgesprochen cerebralen Charakter. Die Tatsache, daß der einzelne Anfall durch die verschiedensten Ursachen (nicht nur Infekte, sondern auch psychische Traumen, Erschöpfungszustände usw.) ausgelöst werden kann, stimmt mit der erfahrungsgemäß starken Beeinflußbarkeit des vegetativen Nervensystems durch alle möglichen Reize überein. Daß es trotz völliger Funktionstüchtigkeit aller in Betracht kommenden Erfolgsorgane — bisher wurden mit Sicherheit immer nur Funktionsstörungen während oder unmittelbar nach einem Anfall beobachtet, weswegen man sie wohl als sekundär bedingt auffassen muß — zu den Anfällen kommt, spricht ebenfalls für die neurotische Genese; schließlich stellt auch der Umstand, daß vor allem auf vegetative Zentren wirkende Beruhigungsmittel nach neueren Erfahrungen die beste und sicherste Therapie des rekurrierenden Erbrechens sind, einen weiteren Beweis für die neurogene Theorie dar. Gewiß, die Theorie einer vegetativ-neurotischen Genese kann auch in der Formulierung BESSAUS noch als keine endgültige Lösung des Problems aufgefaßt werden. Vieles, wie die eventuelle Annahme eines ständigen Hyperadrenalismus (BIEDERMANN), die Beteiligung des Pankreasinselapparates und anderer Drüsen mit innerer Sekretion usw. scheint heute noch auf völlig hypothetischem Grunde zu stehen. Dementsprechend wird auch die Theorie der vegetativ-nervösen Genese des rekurrierenden Erbrechens noch manche Modifikation und Umstellung durch weitere Untersuchungen erfahren müssen. Immerhin steht sie aber heute doch mit den bisher bekannten Tatsachen am besten in Einklang.

IX. Über Indikation und Anwendung von Schlafmitteln.

Von

RUDOLF SCHOEN-Leipzig.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.	Seite
Literatur	429
Einleitung	434
I. Über die Physiologie des Schlafes	435
II. Über die Pathologie des Schlafes	441
1. Cerebrale Schlafstörungen	442
2. Psychogener und körperlich bedingter Schlafmangel	444
III. Schlafmittelbehandlung	447
1. Klinische Gesichtspunkte für die Anwendung von Schlafmitteln	448
a) Pharmakologische Voraussetzungen	448
b) Klinische Anzeigestellung	454
c) Spezielle Schlafmittelbehandlung	457
2. Nebenwirkungen und akute Vergiftung	466
3. Chronischer Schlafmittelmißbrauch	474
Schluß	477

Literatur.

- ALDAY-REDORMNET, T.: Contribution à l'étude pharmacodynamique et toxicologique de Somnifène. Arch. internat. Pharmacodynamic **30**, 321 (1925).
- BACHEM, C.: Luminal-Vergiftungen. Slg Vergiftgsfälle **3**, 14 (1932).
- BALÁZS, J.: Tödliche Paraldehyd-Vergiftung. Slg Vergiftgsfälle **2**, 151 (1931).
- Allonal- und Veramonvergiftung. Slg Vergiftgsfälle **2**, 135, 139 (1932).
- Adalinvergiftung. Slg Vergiftgsfälle **4**, 1 (1933).
- Noctalvergiftung. Slg Vergiftgsfälle **4**, 183 (1933).
- Sedormidvergiftung. Slg Vergiftgsfälle **4**, 179 (1933).
- Veramonvergiftung. Slg Vergiftgsfälle **4**, 181 (1933).
- Vergiftungsstatistik aus Ungarn. Slg Vergiftgsfälle **4**, 263 (1933).
- Schlafmittelvergiftungen. Slg Vergiftgsfälle **5**, 91 (1934).
- BARLOW, J.: The relative efficiency of a series of analectics to sublethal and lethal dosages of Pentobarbitur, Chloralhydrate and Tribrommethanol. J. of Pharmacol. **51**, 1 (1935).
- BENNHOLD, H.: Über gezielte Transporte verschiedener Medikamente vom Injektionsort zum Erfolgsorgan. Verh. Ges. inn. Med. **1934**, 378. — Med. Welt **1933**, Nr 4. Zit. nach POHLISCH u. PANSE.
- BLUM, E.: Die Bekämpfung epileptischer Anfälle und ihrer Folgeerscheinungen mit Prominal. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 696.
- BONSMANN, M. R.: Über Gewöhnungs- und Cumulationserscheinungen unter der Wirkung von Narcotici beim Hunde. Arch. f. exper. Path. **165**, 659 (1932).
- Über Gewöhnungs- und Cumulationserscheinungen. II. Versuche mit Phanodorm, Luminal, Prominal. Arch. f. exper. Path. **171**, 612.

- BONSMANN, M. R.: Über Gewöhnungs- und Cumulationserscheinungen. III. Mitt. zur Frage der Vertretbarkeit einzelner Barbitursäurederivate. Arch. f. exper. Path. **172**, 645 (1933).
- BORBÉLY, F.: Über intracystemale Schlafmittelwirkung. Arch. f. exper. Path. **179**, 483 (1935).
- BRÜNNING, A.: Noctalvergiftung. Slg Vergiftgsfälle **3**, 203 (1932).
- BRUNN, F.: Experimentelles zum Lungenödem. Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 262.
- BÜRGER, H.: Beitrag zur Ätiologie und Symptomatologie exogener Vergiftungen. Mschr. Psychiatr. **72**, 295 (1929).
- BÜRGER-PRINZ, H.: Über das Zwischenhirnsyndrom und das Problem des Schlafes. Mschr. Psychiatr. **85**, 304 (1933).
- BÜSSOW, H.: Phanodorm Delir. Nervenarzt **1935**, 362.
- CHRISTIANI, E.: Chronische Bromuralsucht. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 95.
- CLAPARÈDE: Arch. de Psychol. **21**, 113 (1928). Zit. nach WEESE.
- CLOETTA, M., H. FISCHER u. M. R. v. D. LOEFF: Die Biochemie von Schlaf und Erregung mit besonderer Berücksichtigung der Bedeutung der Kationen. Arch. f. exper. Path. **174**, 589 (1934).
- u. THOMANN: Chemisch-physikalische Untersuchungen zur Theorie der Narkose. Arch. f. exper. Path. **103**, 260 (1924).
- CROHN, W. H.: Schlafmittelvergiftungen und ihre Behandlung mit Coramin. Slg Vergiftgsfälle **4**, 187 (1935).
- DEMOLE, V.: Pharmakologisch-anatomische Untersuchungen zum Problem des Schlafes. Arch. f. exper. Path. **120**, 229 (1927).
- Zur Pharmakologie des Allylisopropylacetylcarbamid. Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1166.
- Discussion on the uses and dangers of hypnotic drugs other than alcaloids. Proc. roy. Soc. Med. **27**, 489 (1934).
- DÖRRIES, H. u. A. LANGELÜDDEKE: Weitere Beobachtungen über Phanodormpsychosen und Phanodormsucht. Z. Neur. **154**, 659 (1936).
- DOST, H.: Zur Physiologie und Pharmakologie des Schlafes. I. Methodik der Schlafmittelprüfung an Vögeln. Arch. f. exper. Path. **175**, 727 (1934).
- Zur Physiologie und Pharmakologie des Schlafes. II. Vegetative Gifte und Schlafwirkung. Arch. f. exper. Path. **176**, 478 (1934).
- DOX, H. W. and B. HOUSTON: J. amer. chem. Soc. **46**, 252 (1924). Zit. nach WEESE.
- ECONOMO, v.: Schlaftheorie. Erg. Physiol. **28**, 312 (1929).
- Der Schlaf als Lokalisationsproblem. Jkurse ärztl. Fortbildg, Mai **1929**.
- EHRHARDT, G.: Die hypnophore Gruppe. Medizin und Chemie II, 1934. S. 356.
- ENDRES, G.: Über Gesetzmäßigkeiten in der Beziehung zwischen wahrer Harnreaktion und alveolarer CO₂-Spannung. Biochem. Z. **132**, 220 (1922).
- Atmungsregulation und Blutreaktion im Schlaf. Biochem. Z. **142**, 3 (1923).
- Erregbarkeitszustand des Atemzentrums und Blutreaktion. Pflügers Arch. **203**, 80 (1924).
- Die physikalisch-chemische Atmungsregulation bei winterschlafenden Warmblütern. Z. exper. Med. **48**, 311 (1924).
- ENGBRETSSEN, R.: Über den Schlaf. Med. Rev. **51**, 289 (1934).
- EWEN, J. H.: Sleep and its relationship to Schizophrenia. J. of Neur. **14**, 247 (1934).
- FELDNER, A.: Zwerchfelltonus und Schlafstörung. Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 1076.
- FISCHER, H.: Über die akute Schlafmittelvergiftung und ihre Therapie. Schweiz. med. Wschr. **1935 I**, 441.
- FISCHER, R. u. O. REISCH: Die Nachweisbarkeit von Schlafmitteln in verschiedenem Untersuchungsmaterial, namentlich Liquor und Blut. Z. exper. Med. **95**, 739 (1935).
- FISCHER, R. u. H. SALZER: Besteht ein Unterschied in der pharmakologischen Wirkung von Veramon und dem Gemenge seiner Komponenten? Arch. f. exper. Path. **179**, 327 (1935).
- FLURY, F.: Schlafmittelmisbrauch. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1155.
- FORSGRÉN, E.: Über die Rhythmik der Leberfunktion, des Stoffwechsels und des Schlafes. Stockholm 1935.
- FORTANIER, A. H.: Sedormidvergiftung. Z. Neur. **152**, 494 (1935).

- FRETWURST, F., J. HALBERKANN u. F. REICHE: Über Dormalgin und Pernocton und über den Abbau ihrer Barbitursäurekomponente im menschlichen Körper, 1930, 1573.
— — — Phanodorm und seine Wiederausscheidung mit dem Harn. Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1429.
— u. H. VOSS: Blut und Liquorbefunde bei Barbitursäurevergiftungen. Klin. Wschr. **1936 I**, 126.
- FREY, E.: Über Sedativa. Münch. med. Wschr. **1934 I**, 743.
- FUHRY, H.: Klinische Untersuchungen über ein neues Schlafmittel. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 754.
- GAAL, A. v.: Schlafmittelvergiftung und ihre Behandlung. Slg Vergiftsfälle **3**, 257 (1932).
- GAMPER, E.: Bau und Leistungen eines menschlichen Mittelhirnwesens. Z. Neur. **104**, 117 (1926).
— u. H. HORN: Klinische Erfahrungen mit dem tempierten Schlafmittel „Profundol“. Klin. Wschr. **1933 II**, 1690.
- GERHARTZ, H.: Adalin-Vergiftung. Slg Vergiftsfälle **3**, 147 (1932).
- GIELEN, M.: Eldoral, ein neuartiges Hypnoticum. Münch. med. Wschr. **1936 I**, 93.
- GIRNDT, O.: Ermittlung der Wirkungsstärke von Schlafmitteln. Schmerz, Narkose u. Anästh. **1930**, H. 3, 81.
— Zur Einteilung der Hypnotica in Großhirn- und Hirnstammittel. Verh. dtsh. pharmakolog. Ges. **1932**, 90.
— Die Ermittlung der Wirkungsstärke von Schlafmitteln mit Hilfe der Körperstellungs- und Labyrinthreflexe. I. Mitt. Arch. f. exper. Path. **164**, 118 (1932).
- GLATZEL, H. u. F. SCHMIDT: Akute Somnifenvergiftung. Arch. f. exper. Path. **174**, 111 (1933).
- GOLDSCHIEDER, A.: Die nichtmedikamentöse Behandlung der Schlafstörungen. Z. physik. Ther. **45**, 247 (1933).
- GOLDSTEIN: Über die Neuroregulation. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1931**, 9.
- GRAUBER, W.: Chronischer Sedormidgebrauch als Ursache hämorrhagischer Diathese. Slg Vergiftsfälle **5**, 161 (1934).
- GROS, O.: Über Eldoral. Münch. med. Wschr. **1936 I**, 94.
- HAGGARD, H. W. and L. GREENBERG: Antidotes for Strychnine poisoning. J. amer. med. Assoc. **98**, 1133 (1932).
- HALBERKANN, J. u. F. REICHE: Über die Ausscheidung einiger viel verwendeter Barbitursäureverbindungen mit dem Urin. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1450.
- HAMPEL u. HELLER: Die Ausbreitung intracysternal injizierter Stoffe im Liquorraum. Arch. f. exper. Path. **173**, 283 (1933).
- HATTINGBERG, H. v.: Seelische Ursachen der Schlaflosigkeit. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1280.
- HAUPTMANN: Luminal bei Epilepsie. Münch. med. Wschr. **1912 II**, 1907.
- HENDRYCH, F.: Veramonvergiftungen. Slg Vergiftsfälle **5**, 77 (1934).
- HENNING, N. u. L. NORPOTH: Die Magensekretion während des Schlafes. Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, 558 (1932).
- HERMANN, S.: Die Anwendung des Temperierungsprinzips zur Verlängerung der Wirkungs- dauer der Schlafmittel. Klin. Wschr. **1933 II**, 1689.
- HESS, W. R.: Die Funktionen des vegetativen Nervensystems. Klin. Wschr. **1930 I**, 22.
— Lokalisatorische Ergebnisse der Hirnreizversuche mit Schlafeffekt. Arch. f. Psychiatr. **88**, H. 5 (1930).
— Der Schlaf. Klin. Wschr. **1933 I**, 129.
— Beiträge zur Physiologie des Hirnstammes. I. Die Methodik der lokalisierten Reizung und Ausschaltung subcorticaler Hirnabschnitte. Leipzig 1933.
- HOCHREIN, M.: Der Koronarkreislauf. Berlin 1933.
- HOFF, H. u. P. WERMER: Über psychovegetative Schaltungen und ihre Beeinflussung. Klin. Wschr. **1928 I**, 346.
- HONDELINK, H.: Schlafmittelversuche an Finken. Arch. f. exper. Path. **163**, 662 (1932).
- HOPEWELL, ARCH. E.: Treatment of insomnia in nervous u. mental disorders. Brit. J. physic. Med. **9**, 39 (1934).
- HORST, v. D.: Zit. nach FOSTANIER.
- HUCKZERMAYER, K.: Ein Fall von tödlicher Phanodormvergiftung. Med. Klin. **1935 I**, 551.

- HUSSA, R.: Pernocton als Schlaf- und Beruhigungsmittel. *Med. Klin.* **1935 I**, 587.
- ITALIE, L. VAN u. A. J. STEENHAUER: Dial-Vergiftung. *Slg Vergiftgfsfälle* **3**, 141 (1934).
- KÄER, E. u. S. LOEWE: Die Wirkungsvariationen in Allylisopropyl-Barbitursäure-Pyramidongemischen. *Schmerz, Narkose u. Anaesth.* **1929**, 323.
- KAPLINSKI, M. S. u. E. D. SCHELMAN: Über die periodische Schlafsucht. *Acta med. scand. (Stockh.)* **85**, 107 (1935).
- Über die periodische Schläfrigkeit und periodische Schlafanfälle. *Acta med. scand. (Stockh.)* **85**, 346 (1935).
- KESER, E. u. J.: Über den Nachweis von Coffein, Morphin und Barbitursäurederivaten im Gehirn. Beitrag zum Schlafproblem II. *Arch. f. exper. Path.* **127**, 230 (1928).
- Die Bedeutung der Sublimation für die Erforschung pharmakologischer Fragen. *Arch. f. exper. Path.* **147**, 360 (1930).
- KILLIAN, H.: Pharmakologie und Anwendung der Kreislaufanaleptica. *Arch. f. exper. Path.* **181**, 105 (1936).
- KLEITMANN, N.: Studies on the physiology of sleep VIII. *Amer. J. of Physiol.* **104**, 444 (1933).
- KLÜBER u. KOLKMANN: Ist fortgesetzte Anwendung von Bromural gefährlich? *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 177.
- KNOTT: Zur Behandlung der nervösen Schlafstörungen mit Lubrokal. *Münch. med. Wschr.* **1933 II**, 1475.
- KOHLHOFF: Experimentelle Untersuchungen über Coramin. *Arch. f. exper. Path.* **136**, 331 (1928).
- KOHN, R. u. M. JACOBI: Qualitative und quantitative Beziehungen zwischen Schlafmitteln und Analeptica. *Arch. f. exper. Path.* **179**, 448 (1935).
- KOPPANYI, R., J. M. DILLE und St. KROP: Studies on barbiturates. VIII. Distribution of barbiturates in the brain. *J. of Pharmacol.* **52**, 121 (1934).
- KRAL, A.: Erscheinungsbild der akuten Barbitursäurevergiftung. *Arch. f. Psychiatr.* **100**, 275 (1933).
- Zur Pathophysiologie der Comotio cerebri. *Med. Klin.* **1935 II**, 876, 910.
- KRAUS, F.: *Allg. Z. Psychiatr.* **1933**, 101. Zit. nach POHLISCH u. PANSE.
- KROLL, F. W.: Über das Vorkommen von übertragbaren schlafzeugenden Stoffen im Hirn schlafender Tiere. *Z. Neur.* **146**, 208 (1933).
- LENDRE, R. u. H. PIÉRON: *Z. allg. Physiol.* **14**, 235 (1912). Zit. nach WEESE.
- LEHR, F.: Belladonal bei Kreislaufkrankungen unter Berücksichtigung konstitutioneller Faktoren. *Med. Klin.* **1935 I**, 214.
- LENDLE, R.: Untersuchungen über den verschiedenen Angriffspunkt einiger Narkotica im Zentralnervensystem. *Arch. f. exper. Path.* **143**, 108 (1929).
- LESCHKE, E.: Fortschritte in der Erkennung und Behandlung der wichtigsten Vergiftungen. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1439.
- LOEWI, O.: Über humorale Übertragbarkeit der Herz-Nerven-Wirkung. *Pflügers Arch.* **189**, 239 (1921).
- MAGNUS, R.: Die Körperstellung. Berlin 1924.
- Contributions to the Pharmacology of posture and of labyrinth reflexes. XIX. Pyramidon, Veramon and Veronal. *J. of Pharmacol.* **39**, 35 (1926).
- MALINIAC, St.: Observation sur la mobilité dans le sommeil. *Arch. de Psychol. Genf.* **25**, 177 (1934).
- MALONY, A. H.: A comparative Study of the antidotal action of picrotoxin, strychnine and cocaine in acute intoxication by the barbiturates. *J. of Pharmacol.* **49**, 133 (1933).
- MARINESCO, SAGER u. KREINDLER: Experimentelle Untersuchungen zum Problem des Schlafmechanismus. *Z. Neur.* **119**, 277 (1929).
- MAUTNER: Zit. nach POETZL. *Wien. klin. Wschr.* **1890 I**, 445.
- MERKEL, H.: Adalin-Vergiftung. *Slg Vergiftgfsfälle* **2**, 155 (1931).
- MEYER, ERNST: Das Schlafproblem, Prophylaxe und Behandlung der Schlaflosigkeit bei Nervenschwachen. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1339, 1364.
- MEYER, F. M.: Einige zahlenmäßige Ergebnisse an 90 Morphinkranken. *Z. Neur.* **154**, 499 (1936).
- MEYER, J.: Beitrag zur chronischen Bromuralsucht. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 535.
- MINGAZZINI, G.: Klinischer, anatomisch-pathologischer Beitrag zum Studium der Encephalitis epidemica. *Z. Neur.* **63**, 199 (1921).

- MÖRCHEN, F.: Die öffentliche Behandlung der Schlafmittelfrage. *Med. Welt* **1935**, Nr 43.
- MOLLITOR, H. u. E. PICK: Über die zentrale Regulation des Wasserwechsels. III. Mitt. *Arch. f. exper. Path.* **1926**, 112, 113.
- — Verstärkte Schlafmittelwirkung durch gleichzeitige Beeinflussung verschiedener Hirnteile. *Arch. f. exper. Path.* **115**, 318 (1926).
- MORAWITZ, P.: Langdauernder Abasingsgebrauch als Ursache einer hämorrhagischen Diathese. *Slg Vergiftsfälle* **2**, 71 (1931).
- MOSBACHER, F.: Luminalvergiftung. *Slg Vergiftsfälle* **3**, 143 (1932).
- MÜLLER, L. R.: Rhythmik der Lebensvorgänge. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 3.
- Über Ermüdung und über Müdigkeit, über Schlaf und über Erholung. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 613.
- Die Lebensnerven, 3. Aufl. Berlin 1931.
- NAUMANN: Sedormid als Beruhigungs- und Einschlafmittel. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, 1166.
- NAWRATIL: Klinische Erfahrungen mit Phanodorm, einem neuen Schlafmittel. *Münch. med. Wschr.* **1926 II**, 1359.
- OETTEL, H.: Schlafmittelbestimmung im Harn, insbesondere bei Schlafmittelsüchtigen. *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 580.
- PAWLOW: *Skand. Arch. Physiol.* (Berl. u. Lpz.) **44**, 42. Zit. nach HESS.
- PIÉRON: *Le problème physiologique du sommeil.* Paris 1913.
- PICK, E.: Über Schlaf und Schlafmittel. *Wien. klin. Wschr.* **1927 I**, Sonderh. 23.
- PILLING, W. E. u. H. KIRCHNER: Schlafstörungen und ihre Behandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 945.
- PINKUSSEN, L.: Bemerkungen zu der Arbeit von F. HOLTZ u. CHR. ROGGENBAU. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1412.
- POETZL, O.: Schlafzentrum und Träume. *Med. Klin.* **1926 I**, 1877.
- POHLISCH u. PANSE: *Schlafmittelmißbrauch* Leipzig 1934.
- POPPER, L.: Vergiftungsstatistik der Jahre 1921—1931 aus Wien. *Slg Vergiftsfälle* **4**, 261 (1933).
- PURVES-STEWART, J. and W. WILLCOX: Cisternal drainage in coma from barbiture poisoning. *Lancet* **1934 I**, 500.
- REGELSBERGER, H.: Zur Technik der Schlaftiefenmessung und Schlafmittelprüfung. *Z. klin. Med.* **126**, 395 (1934).
- Das Elektrodermatogramm und die Nahrungsreflexe des Menschen. *Erg. inn. Med.* **48**, 125 (1935).
- RENNER, A.: Über Schlafmittel und ihre Wirkungen. *Erg. inn. Med.* **23**, 234 (1923).
- RIEBELING: Veronalvergiftung. *Slg Vergiftsfälle* **2**, 157 (1931).
- ROHR, K.: Aktuelle Agranulocytose-Probleme. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 460.
- ROMINGER: Die Anwendung von Beruhigungs- und Schlafmitteln im Kindesalter. *Soz. Med.* **1933**, Nr 2.
- ROTHLIN: Zur Pharmakologie vegetativer Störungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1498.
- ROWE, ST. N.: Localisation of the sleep mechanism. *Brain* **58**, 21 (1935).
- SALMON, A.: Le attuali vedute sul somno. *Zit. Zbl. Neur.* **72**, 342 (1935).
- SCHNEIDEGGER, S.: Luminalvergiftung. *Slg Vergiftsfälle* **5**, 111 (1934).
- SCHOEN, R.: Beiträge zur Pharmakologie vegetativer Störungen. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1498.
- XXIII. Mitt. Die antagonistische Beeinflussung der Narkose durch Erregungsmittel. *Arch. f. exper. Path.* **113**, 275 (1926).
- Neuere Kreislaufmittel und ihre Anwendung bei lebensbedrohlichen Zuständen. *Erg. Chir.* **21**, 338 (1928).
- Über die Anwendung analeptischer Mittel bei bedrohlichen Zuständen. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1360.
- Schlafmittel-Therapie. Klinisches Correferat. *Verh. dtsch. pharmak. Ges.* **1935**. *Arch. f. exper. Path.* **181**, 62 (1936) u. *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 12, 51.
- u. S. KOEPPEN: Untersuchungen über den Angriffsort des Calciums bei der Magnesiumnarkose. *Arch. f. exper. Path.* **154**, 115 (1930).
- u. G. LEMMEL: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Analepticum Icoral. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 816.
- SCHULTZ, J. H.: Wachen und Schlafen. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1827.

- SIMONSON, E.: Der heutige Stand der Theorie der Ermüdung. *Erg. Physiol.* **37**, 299 (1935).
- SKINODA, H.: Beitrag zur Kenntnis der Schlafmiosis. *Zit. Zbl. Neur.* **72**, 175 (1935).
- STARKENSTEIN: Die Toxizität des Veramons, gemessen an seiner Wirkung auf die Atemgröße. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 114.
- STEINITZER, K.: Versuche mit Schlafmittelkombinationen. *Arch. f. exper. Path.* **132**, 172 (1928).
- STRAUB, H.: Über Schwankungen in der Tätigkeit des Atemzentrums, speziell im Schlaf. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **117**, 397 (1915).
- TAEGER, H.: Pyrazolon und Barbitursäurederivate als Ursache primärer Agranulocytose? *Slg Vergiftgsfälle* **5**, 61 (1934).
- THEISEN: Lubrokal bei Hyperemesis gravidarum. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 918.
- TOURNAY, A.: *Sémiologie du sommeil. Essai de Neurologie appliquée.* Paris 1934.
- TRÖMMER, E.: Schlaffunktion und Schlaforgan. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **105**, 191 (1928).
- URBAN, H.: Wirkung von Schlafmitteln beim Menschen durch Suboccipitalstich. *Arch. f. exper. Path.* **179**, 498 (1935).
- VARTAINEN, A.: Nirvanol-Vergiftung. *Slg Vergiftgsfälle* **2**, 55 (1931).
- VERSTEEGH: Zur Pharmakologie der Körperstellung und der Labyrinthreflexe IV. Der Einfluß des Alkohols auf die Stellreflexe. *Acta oto-laryng. (Stockh.)* **4**, 394 (1922).
- VOGT, M.: Die Verteilung von Arzneistoffen auf verschiedene Regionen des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zu ihrer quantitativen Mikro-Bestimmung im Gewebe. 5. Mitt. Barbitursäurederivate. *Arch. f. exper. Path.* **178**, 603 (1935).
- WAGNER, K.: Tödliche Pyramidonvergiftung. *Slg Vergiftgsfälle* **2**, 113 (1933).
- Phanodormvergiftung. *Slg Vergiftgsfälle* **2**, 159 (1931).
- WAGNER u. BUNBURY: Incidence of bromide intoxication among psychotic patients. *J. amer. med. Assoc.* **1930**, 95.
- WALKER: Sandoptalvergiftung. *Slg Vergiftgsfälle* **6**, 91 (1935).
- WEESE, H.: Moderne Schlafmitteltherapie und Basisnarkose. *Verh. dtsch. pharmak. Ges.* **1935**. *Arch. f. exper. Path.* **181**, 46 (1936).
- u. BLUM: Zur Pharmakologie des Prominal. Die Bekämpfung epileptischer Anfälle und ihrer Folgeerscheinungen mit Prominal. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 I**, 696.
- u. W. SCHARPF: Evipan, ein neuartiges Einschlafmittel. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 I**, 1205.
- Pharmakologie des intravenösen Kurz-narkoticums Evipan-Na. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 47.
- WEICHARDT, W.: Über Ermüdungsstoffe. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 II**, 1313.
- WEISS, R.: Hypnotica und Sedativa bei Erkrankungen des Kreislaufs. *Med. Klin.* **1935 II**, 1628.
- WEIZSÄCKER, v.: Über die Neuregulation. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1931**, 13.
- WICHMANN, D.: Das vegetative Syndrom und seine Behandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1500.
- WILLCOX, W.: The uses and dangers of hypnotic drugs other than alcaloids. *Brit. med. J.* **1934**, Nr 3918, 415.
- WINAUS, H. M.: Insomnia. *Internat. Clin. I. ser.* **45**, 39 (1935).
- WUTH, O.: Über die Behandlung der Schlafstörungen. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 387.
- Chronische Bromuralsucht. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 474.
- YAMAWAKI: Schlafmittelstudien. 1. Mitt. Über die Ursache der Weckwirkung der Kalksalze bei Magnesium-Narkose. *Arch. f. exper. Path.* **136**, 1 (1928).
- ZINGERLE, A.: Weitere Untersuchungen über Automotose. *J. f. Psychiatr.* **31**, 400 (1925).
- ZONDEK, H. u. A. BIER: Brom im Blute bei manisch-depressivem Irresein. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 633, 759.

Einleitung.

Seit der Einführung des Chloralhydrats als erstes Schlafmittel (LIEBREICH 1869) ist nicht nur eine kaum mehr übersehbare Zahl neuer Schlafmittel geschaffen worden, sondern auch die Ansichten vom Schlaf und den Ursachen seiner Störungen haben sich vielfach und grundlegend geändert. Es entspricht

der Auffassung der modernen Klinik, pharmakologische Wirkungen im engen Zusammenhang mit den Funktionsstörungen zu betrachten, welche behandelt werden sollen. Dies läßt sich vor allem für die symptomatische Therapie durchführen, wozu ja die Schlafmittelbehandlung fast immer gehört. Es sei mir deshalb gestattet, die Besprechung der Wirkung und Anwendung der Schlafmittel auf einer kurzen Darstellung der Ansichten vom Wesen des Schlafes und vor allem von den Ursachen seiner Störungen aufzubauen, ähnlich wie es auch A. RENNER getan hat, als er 1923 das gleiche Thema in diesen Ergebnissen behandelt hat¹. Es kommt mir nicht darauf an, eine erschöpfende Übersicht über alle vorhandenen oder auch nur über die brauchbaren Schlafmittel zu geben. Das Ziel ist vielmehr nur die größeren Gruppen der Schlafmittel nach ihren Hauptrepräsentanten zu besprechen und auf therapeutische Einzelheiten nur dann einzugehen, wenn ihnen eine allgemeine Bedeutung zukommt. Neben den therapeutischen sollen auch toxikologische Fragen berührt werden. Denn die Vergiftungen und der Mißbrauch von Schlafmitteln sind leider heute zu ernsthaften Problemen geworden, mit welchen sich der Arzt vor allen anderen auseinandersetzen muß.

I. Über die Physiologie des Schlafes.

Wachen und Schlaf sind die augenfälligsten unter den rhythmischen Schwankungen, denen viele Lebensvorgänge unterworfen sind. Es erscheint natürlich, den Schlaf in jeder Beziehung als das Gegenteil des Wachzustandes zu betrachten, wie es lange Zeit geschehen ist. Erst der jüngsten Zeit war es vorbehalten zu zeigen, daß der Schlaf bestimmte Funktionen im Rahmen des Gesamtorganismus zu erfüllen hat, welche ihn durchaus nicht als passiven Zustand ansprechen lassen.

W. R. HESS erklärt den Schlaf aus der gesamten Funktionsstruktur des Organismus heraus, von welcher er nicht abgelöst werden kann. Ganz allgemein wird die Leistungsfähigkeit des nach außen, nach der *Umwelt* eingestellten *animalen* Systems von der Leistung des *vegetativen* Systems bedingt, welches den Ablauf der Lebensvorgänge in den Körperzellen regelt. Die Wechselbeziehungen können dabei sowohl auf *momentane* Entfaltung der Leistungsfähigkeit (Atmung, Kreislauf) als auch auf *Dauerleistung* (Verdauung) gerichtet sein. Das sympathische System dient hauptsächlich der Energieentfaltung (*ergotropes* System, HESS), das parasympathische System der Ökonomie, der Restitution und dem Organschutz (*tropho-* und *histotrope* Funktion, HESS). Die Einengung der momentanen Leistungsbereitschaft durch parasympathischen Einfluß ist dabei nicht als Ziel, sondern als Begleiterscheinung der restitutiven Vorgänge aufzufassen, welche die volle Leistungsfähigkeit wieder herstellen. Wenn wir diese vegetativen Regulationen, deren Ablauf an zahlreichen Organsystemen, besonders an der Skelettmuskulatur die HESSsche Auffassung bestätigt, am Zentralnervensystem selbst betrachten, so finden wir zwar noch mehr ungelöste Fragen als sonst, sind aber doch unmittelbar an das Schlafproblem herangekommen.

Der Schlaf dient der Erholung, der Restitution des Organismus, welche durch Einengung bestimmter Funktionen erreicht wird. Am auffälligsten ist

¹ Das Schrifttum bis 1923 findet sich in der Abhandlung von RENNER, diese Erg. 23 S. 234, worauf verwiesen sei.

beim Schlaf die Herabsetzung der Aufnahmefähigkeit für äußere Reize, welche aber bei starker Reizintensität jederzeit durchbrochen werden kann. Diese rasche *Erweckbarkeit* unterscheidet den physiologischen Schlaf von pathologischen Bewußtseinsstörungen. Auch die Motorik und die bewußte Großhirntätigkeit ruhen im Schlaf. Das Erlöschen der Motorik geht bis zum Verlust bestimmter Reflexe, ist also nicht allein die Folge des Bewußtseinsverlustes.

Auch im Bereich des *vegetativen* Systems treten Änderungen mit dem Schlaf ein. Die Herzfrequenz und der Blutdruck sinkt, die Atmung wird flacher und langsamer. Geht man der Ursache dieser Abnahme der Ventilationsgröße nach, so ergibt sich eine Anhäufung von Kohlensäure in der Alveolarluft (H. STRAUB) und im arteriellen Blut, verbunden mit einer geringen Verschiebung der aktuellen Reaktion nach der sauren Seite, welche mit Sicherheit als Ausdruck einer herabgesetzten Erregbarkeit des Atemzentrums aufgefaßt werden darf (ENDRES). Bei normaler zentraler Erregbarkeit würde durch Ventilationssteigerung die CO₂-Ansammlung und Acidosis vermieden. Die Beobachtung ist deshalb wichtig, weil wir darin für den *Sonderfall der Atmung das Verhältnis* von Reiz und Reizerfolg im Sinne einer herabgesetzten Erregbarkeit verändert finden, d. h. also, daß die zentrale Steuerung im Schlaf umgestellt wird. Im Winterschlaf ist die Hypercapnie des Blutes noch erheblich größer (ENDRES). Entsprechend der Schlafacidosis verschiebt sich auch das Gleichgewicht anderer Ionen, wie es CLOETTA für Ca und K nachgewiesen hat. Die Harnabsonderung und andere Drüsensekretionen werden vermindert, dabei wird der Harn als Folge der Acidosis saurer und phosphatreich (ENDRES). Die Schlafkurve der Magensekretion (HENNING und NORPOTH) zeigt ebenfalls Abnahme bis zu völliger sekretorischer Ruhe während der Nacht (10 Stunden). Bei krankhafter Übersekretion (Ulcus duodeni) bleibt die maximale Dauersekretion auch nachts bestehen.

Doch bedeutet der Schlaf nicht allgemein eine Abdrosselung der Lebensvorgänge. Die Schlafhemmung geschieht vielmehr mit ganz bestimmter *Auswahl*, wenn auch die Funktionsminderung das Bild völlig beherrscht. Die Verengung der Pupille, der Schluß der Lider beim Schlaf geschieht durch Muskelkontraktion, also Mehrleistung, ebenso wie der Schluß der Schließmuskeln von Blase und Mastdarm. Bei Tieren, welche im Stehen schlafen, ist der Reflexmechanismus des Stehens in voller Funktion. Allerdings ist anzunehmen, daß der Energieaufwand für diese *tonischen* Leistungen der Muskulatur erheblich geringer ist, als für die willkürliche Muskelarbeit des Wachzustandes. Immerhin ist die allgemeine Funktionsminderung im Schlaf durch diese und andere Leistungen unterbrochen, wenn es sich auch nicht um Mehrleistungen gegenüber dem Wachzustand handelt. Der Hinweis von HESS besteht danach zu recht, daß die Schlafhemmung mit Auswahl, sogar unter Anpassung an die gegebenen äußeren Bedingungen erfolgt und keine allgemeine ist. Wenn auch das äußere Bild des Schlafes durch die negative Seite bestimmt wird, so liegt seine wesentliche Bedeutung doch in der *positiven* Leistung: in der Erholung, im Wiederaufbau der Körperkräfte und dem Verschwinden der Ermüdung. Die Einschränkung der animalen Funktionen ist offenbar eine Voraussetzung für diese Aufbauleistung. Wie sie zustande kommt, ist fast völlig ungeklärt; an der Tatsache wird jedoch niemand zweifeln.

Die ärztliche Beobachtung kennt eine Reihe von Ereignissen, welche die Zeit des Schlafes deutlich bevorzugen. Die Nacht ist die „Zeit der glatten Muskulatur“. Nachts ist nicht nur die Zahl der Geburten größer als während des Tages, sondern die Nacht, besonders die 1. Hälfte ist die bevorzugte Zeit für Koliken, besonders der Gallenwege, Anfälle von Angina pectoris und Asthma cardiale. Diese Erfahrungen aus der Pathologie weisen darauf hin, daß der schlafende Organismus eine gesteigerte Bereitschaft zu bestimmten Reaktionen zeigt, welche sich an glattmuskuligen Organen (Darm, Gallenwege, Gefäße) abspielen. Das Überwiegen des parasympathischen Einflusses im Schlaf erscheint für die Spasmen von Darm und Gallenwegen als auf der Hand liegende Erklärung, während bei den kreislaufbedingten Anfällen die Erklärung schwieriger erscheint. Immerhin liegt es nahe, auch dafür die Umsteuerung des vegetativen Tonus mit dem Schlaf irgendwie verantwortlich zu machen.

Die *Rhythmik* der Lebensvorgänge prägt sich am eindrucksvollsten im Wechsel zwischen Wachen und Schlafen aus. Die Erholung bringt nicht die Ruhe, sondern der Schlaf, weil eben der Schlaf eine positive Phase bedeutet, während welcher es zu einem „Aufladen des erschöpften Akkumulators der Nerven und Muskeln“ kommt (L. R. MÜLLER). Die Umstellung zum Schlaf erfolgt durch das Gefühl der Müdigkeit, also die zum Bewußtsein gekommene Ermüdung (L. R. MÜLLER). Es ist kaum möglich, die Teilfaktoren einzeln aufzuzählen, welche sich an der Umstellung in den Schlafzustand beteiligen; Atmung, Kreislauf, Stoffwechsel, Blut sind die wichtigsten Sammelbegriffe. Als gemeinsame Grundlage dieser Veränderungen wird die Umstimmung im Tonus des vegetativen Nervensystems nach der Seite des Parasympathicus angesehen. Die Puls- und Atmungsverlangsamung, die Erweiterung der Gefäße, um nur einige Beispiele zu nennen, läßt klar den erhöhten parasympathischen Tonus erkennen. Dagegen läßt sich z. B. die Ruhe des Verdauungskanal, der Stillstand der Magensekretion, nicht auf diesen einfachen Nenner bringen. Es handelt sich eben auch hier nicht um den reinen Dualismus der beiden autonomen Systeme, sondern um cerebral geschaltete Vorgänge, wobei man nur von einem Vorherrschen eines Typus sprechen kann, aber nicht von Alleinherrschaft.

Interessant sind in diesem Zusammenhang Beobachtungen REGELSBERGERS über rhythmische Änderungen des Polarisationswiderstands der Haut, welche nicht durch die Gefäßweite, sondern durch vegetativ nervöse Einflüsse gesteuert werden; sie gehen den Temperaturschwankungen zeitlich parallel, entsprechen also nicht völlig der Schlaf-Wachkurve. Auch die rhythmischen Schwankungen der Lebertätigkeit (FORSGREN) halten einen nicht mit dem Schlaf zusammenfallenden Wechsel ein, ohne daß sie von der Nahrungsaufnahme abhängig sind. Immerhin fällt die Aufbauphase in die Nacht, überdauert sie aber um mehrere Stunden.

Diese Beispiele genügen, um zu zeigen, daß die rhythmischen zweiphasischen Schwankungen im Organismus nicht durchweg mit dem Wechsel von Wachen und Schlaf zusammenfallen. Es geht daraus hervor, wie außerordentlich kompliziert wir uns die Steuerung dieser Vorgänge vorstellen müssen, welche vom Zentralnervensystem aus erfolgen. Es erscheint deshalb nicht völlig zutreffend, als Ausdruck des Schlafzustandes das Überwiegen des Parasympathicus anzusprechen, bzw. wir müssen uns des Schematischen dieser Auffassung, die allerdings wohl das Wesentliche trifft, bewußt bleiben.

Über die *Zentralstelle*, von welcher aus der Schlaf gesteuert wird, bestehen ziemlich bestimmte Vorstellungen. Schon 1890 sprach MAUTNER auf Grund

einer Epidemie von „Schlafgrippe“ die Vermutung aus, daß das Höhlengrau des 3. Ventrikels eine für Schlaf und Wachen wichtige Region sei. Wir verdanken unsere heutigen Kenntnisse vor allem v. ECONOMO, der auf Grund der Erfahrungen aus der Encephalitisepidemie der Nachkriegsjahre durch histologisch-klinische Untersuchungen zur Annahme eines *Schlafzentrums* im zentralen Höhlengrau am Übergang des Mittel- und Zwischenhirns gelangt ist. Experimentelle Untersuchungen haben diese Ansicht gestützt. HESS konnte bei Katzen durch Injektion des sympathicuslähmenden Ergotamins in den 3. Hirnventrikel richtigen Schlaf in 20—30 Minuten erzeugen; DEMOLE erreichte einen ähnlichen Effekt durch Injektion kleinster Mengen CaCl_2 in die Umgebung des Tubercinereum, MARINESCO durch Cholininjektion; CLOETTA, FISCHER und v. D. LOEFF fanden den Ca-Gehalt dieses Hirnteils gegenüber anderen Teilen erhöht. Während diese Versuche keine eindeutigen Schlüsse zulassen, konnte HESS durch ins Zwischenhirn versenkte Elektroden, welche genau dosierte elektrische Reize von örtlich begrenzter Wirkung auszuüben gestatteten, bei seinen Versuchstieren Schlaf erzeugen. Von anderen Reizstellen aus wurde niemals ein schlafähnlicher Zustand herbeigeführt, es handelte sich auch nicht um Bewußtseinsstörungen durch unspezifische Hirnschädigung. Ein Experiment der Natur stellt das von GAMPER genau untersuchte Mittelhirnkind dar, welches Wechsel von Schlafen und Wachen zeigte.

Diese klinischen und experimentellen Befunde sichern die Annahme eines Schlafzentrums an der Mittel-Zwischenhirngrenze weitgehend. Es handelt sich allerdings nur um eine nicht scharf umgrenzte Lokalisation, nicht etwa um bestimmte Ganglienzellgruppen, welche als Ort der Schlafsteuerung angesehen werden könnten (ROWE). Dabei muß zum Begriff „Zentrum“ bemerkt werden, daß der alte Zentrenbegriff, die „Zentrenhierarchie“ (v. WEIZÄCKER) den heutigen Anschauungen nicht mehr völlig gerecht wird. Die Erfahrungen über die Abhängigkeit der Funktion von den verschiedensten veränderlichen Bedingungen, der Begriff des Funktionswandels und der gleitenden Innervation (GOLDSTEIN) lassen uns die Zusammenhänge sehr viel komplizierter erscheinen, als es den Vorstellungen der alten Zentrenlehre mit Überordnung und Unterordnung entspricht. Immerhin ist es aus praktischen Gründen erlaubt, unter den erwähnten Einschränkungen vom Schlafzentrum oder besser vom Schlafsteuerungszentrum als funktioneller Einheit zu sprechen. Wir verstehen darunter dasjenige mehr oder weniger umschriebene Hirngebiet an der Mittelhirn-Zwischenhirngrenze, von welchem aus alle die Vorgänge eingeleitet werden, welche in ihrer Gesamtheit den Schlaf ausmachen. Gerade die *zielgerichtete Ordnung* dieser Umstellung macht ja die Annahme einer ordnenden Zentralstelle notwendig, welche dem vegetativen Nervensystem zugehört. Daß dabei im wesentlichen die der Restitution und der Ökonomie dienenden parasympathischen Einflüsse (trophotropes System) zur Geltung gebracht werden, wurde bereits besprochen.

Eine feinere Differenzierung des zentralen Schlafsteuerungsmechanismus ist bisher nicht möglich. HESS fand in seinen Reizversuchen verschiedene Formen des experimentellen Schlafes, wobei bald mehr die Hemmung des motorischen, bald des sensorischen Apparates ausgeprägt war. Er konnte auch von Stellen besonders an den tieferen Abschnitten des Hirnstammes Schlaf erzeugen, welche nicht in dem durch v. ECONOMO umgrenzten Gebiet lagen. Die Forschung

über das Schlafzentrum ist noch in ihren Anfängen und wir dürfen uns darunter keine eng begrenzte lokalisatorische Einheit vorstellen.

Über die *Art der Funktion* läßt sich ebensowenig Bestimmtes aussagen. Gerade diese Fragen sind mit unserem pharmakologischen Thema eng verbunden. Eines ist sicher: der Schlaf ist nicht das Negative des Wachzustandes, sondern eine besondere Funktion. Wir wissen aber nicht, ob Wachzustand oder Schlaf durch gegenseitige zentrale Hemmung verknüpft sind. Daß die Dämpfung des Sympathicus, des Systems, welches dem Wachzustand vornehmlich sein Gepräge gibt, durch intraventrikuläre Ergotamingabe Schlaf hervorruft (HESS), sagt in dieser Richtung nicht viel. Wichtiger ist, daß alle Narkotica in kleinen Dosen Schlaf erzeugend wirken, was für eine Dämpfung des Wachzustandes zugunsten des Schlafes spricht. Hier liegt die Frage nahe, ob etwa übergeordnete hemmende Einflüsse auf das Schlafzentrum ausgeschaltet werden. Auch an eine autonome Periodizität kann gedacht werden, welche angeboren, dem Zentralnervensystem eigentümlich ist (v. ECONOMO). Wie wir uns das „Schlafzentrum“ nicht als etwas Einheitliches vorstellen dürfen, so ist es der Schlaf noch viel weniger. Die Stelle der Schlafsteuerung ist mit vielen anderen Gehirngebieten verknüpft, vor allem mit der Hirnrinde. Er entsteht nicht nur bei Herabsetzung der corticalen Erregungen. Sehr wichtig sind die bedingten Reflexe PAWLOWS, welche die Einordnung des Schlafes in die persönlichen Lebensgewohnheiten innerhalb weiter Grenzen ermöglichen. Bei der Besprechung der Schlafstörungen werden uns diese Fragen wieder begegnen.

Als *auslösende Ursache* für den Schlaf hat man vielfach *Ermüdungsstoffe* angesehen. Diese „Hypnotoxine“ glaubte PIÉRON dadurch nachgewiesen zu haben, daß er das Serum von längerer Zeit am Schlaf gehinderten Hunden in den 4. Ventrikel anderer ausgeschlafener Tiere injizierte und bei diesen Schlaf erzeugen konnte. Chemisch erwiesen sich diese Stoffe als wasserlöslich, jedoch unlöslich in Alkohol, weder dialysierbar noch ultrafiltrierbar; bei O₂-Zuleitung und Erhitzen auf 65° wurden sie zerstört. (LEGENDRE et PIÉRON.) Näheres ist darüber nicht bekannt geworden, ebensowenig über die *Kenotoxine* WEICHARDTS. Es ist denkbar, daß solche Ermüdungsstoffe eine der zahlreichen äußeren Ursachen des Schlafes sein können, sie sind jedoch sicher nicht notwendige Voraussetzungen zum Schlafen (SIMONSON). Der Schlaf ist ja nicht allein von äußeren Bedingungen abhängig, sonst wäre er ein passiver Vorgang. Andere chemische Einflüsse — Milchsäure, unvollständig verbrannte Stoffwechselprodukte, Acidose, Kohlensäurevermehrung — sind Begleiterscheinungen des Schlafes, Folge der Herabsetzung der cerebralen Erregbarkeit und können nicht als Ermüdungsstoffe angesehen werden. CLAPARÈDE faßt den Schlaf nicht als Folge der Vergiftung mit Ermüdungsstoffen, sondern als Schutz vor einer solchen Vergiftung auf. Neuerdings hat KROLL über das Vorkommen übertragbarer schlafzeugender Stoffe bei Tieren berichtet.

Daß *hormonale* Einflüsse von Bedeutung für den Schlaf sein können, ist denkbar (MINGAZZINI). ZONDEK und BIER glaubten in der Hypophyse ein Schlafhormon entdeckt zu haben, welches durch seinen Bromgehalt identifiziert wurde. Diese Bromanalysen erwiesen sich aber als unrichtig (PINKUSSEN) und damit entfallen die Voraussetzungen für dieses Hormon. Es wäre vor allem daran zu denken, daß die körperlichen Erscheinungen des Schlafes auf humoralem oder nervösem Wege zustande kommen. Die von LOEWI entdeckte humorale

Übertragbarkeit der Nervenwirkung ist hier zu nennen, doch ist nichts darüber bekannt, ob sich die mit dem Schlaf einhergehende Umstellung im Tonus des vegetativen Nervensystems dieses Weges zur Ausbreitung bedient, ebensowenig wie wir etwas über die Mitwirkung hormonaler Einflüsse wissen. Für die pharmakologische Betrachtung des Schlafproblems könnten diese bisher ungelösten Fragen von größter Bedeutung sein, weshalb sie hier berührt wurden. Es gibt aber bisher keine physiologische Substitutionstherapie bei Schlaflosigkeit durch Hormone oder Ermüdungsstoffe.

Das Problem des *Einschlafens* enthält, wie wir sehen, viel Ungeklärtes. Die *äußeren Bedingungen* sind nicht allein maßgebend, wenn auch die Ausschaltung von Sinnesreizen, Gewohnheit, Lagerung und andere als bedingte Reflexe wirksame Umstände wichtige Voraussetzungen des Einschlafens sind. Diese Umweltseinflüsse bestehen hauptsächlich in Reizausschaltung, daneben aber auch in positiven Eindrücken, wie das gleichförmige Rauschen eines Baches oder der monotone Strom einer Rede. Das zwingende Schlafbedürfnis entsteht nicht von außen, sondern endogen. *Schlafbereitschaft* ist die Voraussetzung *jedes Einschlafens*. Worauf sie beruht, wissen wir nicht. Doch steht der cerebrale Schlafmechanismus im Mittelpunkt dieser Frage; die unbeeinflussbaren Schlafstörungen bei cerebralen Erkrankungen sind ein gutes Beispiel dafür.

Noch weniger bekannt als die Ursachen des Einschlafens sind diejenigen des *Aufwachens*. Ein wichtiges allgemeines Kennzeichen des Schlafens ist die *Erweckbarkeit* im Gegensatz zu Bewußtseinsstörungen. Das plötzliche Erwachen durch äußeren Reiz kann nur durch zentral nervöse Umstellung erklärt werden. Der Weckreiz muß zur Schlaftiefe in einem richtigen Verhältnis stehen. Andererseits erfolgt das Erwachen durch schwächste Reize, wenn der Schläfer darauf eingestellt ist, während starke Reize die gleiche Person nicht aufwecken. Beispiele dafür sind jedem bekannt. Auch das Erwachen zu einer bestimmten Zeit ist bemerkenswert. Auch für das Aufwachen spielen neben äußeren und inneren Faktoren bedingte Reflexe eine Rolle. Das spontane Erwachen kann man sich durch Abklingen der Schlaf bedingenden Faktoren oder durch aktive Umsteuerung des Schlafes in den Wachzustand erklären, wobei der parasympathische Tonus nachläßt und der Sympathicus, das ergotrope System, die Oberhand gewinnt. Ein typischer Sympathicuseffekt ist z. B. die Pulsbeschleunigung beim Erwachsenen. Dagegen ist die Pupillenerweiterung kein sympathischer Dilatatoreffekt (SKINODA). Beim Aufwachen zeigt sich manchmal eine Dissoziation zwischen Hirnschlaf und Körperschlaf; man kann wach aber nicht Herr der Bewegungen sein, man kann aber auch aufstehen und sich bewegen ohne „wach“ zu sein (ENGBRETSSEN). Wodurch die Erquickung durch den Schlaf, das frische Erwachen kommt, ist nicht näher bekannt. Die Erfrischung ist aber ein sehr wichtiges Charakteristicum des physiologischen Schlafes. Ob neben dem Schlafzentrum ein antagonistisches „Wachzentrum“ angenommen werden darf, ist unbekannt. Ein derartiger schematischer Dualismus dürfte dem tatsächlichen Geschehen kaum gerecht werden und einen Rückfall in die Zentrenlehre bedeuten.

Zwischen Einschlafen und Aufwachen erstreckt sich die *Dauer* des Schlafes. Dabei herrscht aber kein gleichmäßiger Zustand, sondern wechselnde Tiefe. Der physiologische Schlaf erreicht rasch nach dem Einschlafen seine größte Tiefe und beginnt nach etwa 2 Stunden allmählich abzufachen, bis mit dem

Erwachen die O-Linie erreicht ist. Beim Kind kann tiefer Schlaf schon in kürzester Zeit eintreten, beim Greis erreicht der Schlaf erst später seine volle Tiefe und bleibt im ganzen weniger tief. Die Kenntnis vom Verlauf der *Schlaf-tiefenkurve* ist für die Behandlung von Schlafstörungen sehr wichtig. Sie wird durch verschiedene Mittel in verschiedener Weise beeinflusst. Die *Schlaf-dauer* ist ebenfalls ein wichtiger Maßstab; aus Tiefe und Dauer des Schlafs, deren Produkt FREY als *Schlafmenge* bezeichnet, läßt sich die Erholung bemessen. Dabei muß aber der individuelle Faktor des Schlafbedürfnisses berücksichtigt werden. Die Schlafbewegungen zeigen typisch individuellen Charakter. Sie werden durch Hypnogramme (CLAPARÈDE) dargestellt (MALINIÄK).

Für die Messung der Schlaftiefe wurden verschiedene Methoden angegeben. Am gebräuchlichsten ist die Bestimmung der zum Erwecken nötigen Weckreize (KOHLSCHÜTTER) taktiler oder akustischer Art. REGELSBERGER hat eine indirekte Methode zur Beurteilung der Schlaftiefe angegeben, die kontinuierliche Messung der im Schlaf erhöhten alveolaren CO₂-Spannung, welche auf der richtigen Voraussetzung beruht, daß die Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums der Schlaftiefe parallel geht.

Fassen wir die heutige Auffassung vom Schlaf zusammen, so ergibt sich ein Bild, welches einige Grundlinien, aber sehr wenig ausgeführte Zeichnung erkennen läßt. Der Schlaf, der beim Menschen etwa $\frac{1}{3}$ der Lebenszeit ausmacht, beruht auf der Notwendigkeit des hochentwickelten Organismus, Ruhepausen in die animalische Leistung einzuschalten. Durch Müdigkeit und Reizausschaltung auf der Grundlage der Schlafbereitschaft entstanden, führt er zur Wiedergewinnung der körperlichen und geistigen Spannkraft, welche das physiologische Erwachen kennzeichnet. Diese Restitution ist eine aktive Leistung, ermöglicht durch das den Schlaf begleitende Vorherrschen des trophotropen parasymphatischen Nervensystems, welches der Ökonomie und dem Aufbau dient. Die Leistungseinschränkung im Schlaf folgt zielgerichteter Ordnung und ist keineswegs eine gleichmäßige Hemmung aller Funktionen. Durch Absperrung der afferenten und efferenten Erregungsleitung und der Erregbarkeit des animalen Nervensystems, durch weitgehende Auslöschung des Bewußtseins wird die Außenwelt abgeschlossen; der Zustand ist aber stets rasch reversibel, die Erweckbarkeit gehört zu den Kennzeichen des Schlafes, ebenso wie die Restitution. Der komplizierte und zielgerichtete Mechanismus des Schlafes wird cerebral gesteuert. Die Zentralstelle liegt nach klinischen und experimentellen Beobachtungen an der Grenze vom Mittel und Zwischenhirn, ihre regulatorische Funktion wird von zahlreichen cerebralen und peripheren Reizen beeinflusst. Jedes Organ nimmt in seiner Art am Schlafzustand teil, jedoch darf der Schlaf als komplexer biologischer Zustand nur als Ganzes und nicht als Teilproblem gesehen werden (vgl. TRÖMNER). Die Beziehungen zum Traum, zur Hypnose seien nur angedeutet (vgl. POETZL).

II. Über die Pathologie des Schlafes.

Die Behandlung von Schlafstörungen kann nur dann über das rein Symptomatische hinaus erfolgreich sein, wenn sie auf Kenntnis ihrer Ursachen begründet ist. Entsprechend den engen Verknüpfungen zahlreicher Funktionen des Gesamtorganismus mit der zentralen Schlafsteuerung sind die Möglichkeiten der Entstehung von Schlafstörungen außerordentlich vielseitig.

Ein Vergleich mit dem besser bekannten Beispiel der *Atmung* wird vielleicht das Verständnis für die Zusammenhänge erleichtern. Ebenso wie der Schlaf ist ja die Atmung an einen zentralen Steuerungsmechanismus geknüpft und zugleich vom gesamten Organismus, von jedem Organ aus beeinflussbar. Die Atmung wird von der Peripherie reflektorisch und über den Blutweg chemisch beeinflusst; sie ist auch von Affekt und Willen bis zu einem gewissen Grad abhängig. Der Vergleich ließe sich beliebig ausdehnen. Störungen der Atmung können zentrogen entstehen oder hämatogen, wofür wieder pulmonale, kardiale oder intermediäre Stoffwechselstörungen hauptsächliche Ursache sind. Auch die Außenwelt — z. B. bei O_2 -Mangel in großen Höhen — bewirkt Störungen der Atmung. So wie wir gelernt haben, die vielseitigen Formen von Dyspnoe auseinander zu halten und sie entsprechend ihren Ursachen zu behandeln, so werden auch die Schlafstörungen differenziert und je nach der Ursache verschieden angegriffen werden müssen. Auch hier sind zwei große Gruppen zu unterscheiden: die primäre Störung des hirnpfysiologischen Schlafmechanismus durch Gehirnerkrankungen einerseits, die störenden sekundären Einwirkungen psychischer und körperlicher Art auf diesen Mechanismus andererseits. Diese zweite Gruppe ist viel häufiger und praktisch wichtiger als die erste.

1. Cerebrale Schlafstörungen.

Die primären Störungen des Schlafsteuerungsmechanismus sieht vornehmlich der Neurologe und Psychiater. Die Beobachtungen über die im Volksmund als „Schlafkrankheit“ bezeichnete *Encephalitis lethargica* sind grundlegend für die Kenntnis vom Schlaf geworden, weil v. ECONOMO darauf seine Vorstellungen über den Schlaf und über die Lage eines Schlafzentrums gegründet hat (vgl. auch MINGAZZINI, SALMON, TOURNAY).

In bestimmten Stadien der Erkrankung (somnolent-ophthalmoplegische Form) beherrscht die abnorme *Schlafsucht* völlig das Bild. In jeder Lage, inmitten irgendeiner Beschäftigung übermannt den Kranken der Schlaf; durch geringe Weckreize wird er aufgeweckt und schläft sofort wieder ein, wenn er in Ruhe gelassen wird. Die vegetativen Funktionen wie Nahrungsaufnahme, Wasserlassen, Defäkation erfolgen völlig geregelt. Die Schlafsucht kann alle Stadien von leichter Somnolenz bis zum komatösen Zustand (in ungünstigen Fällen) durchlaufen, traumhafte Delirien kommen dabei vor. Häufig finden sich Augenmuskellähmungen, manchmal auch Ausfälle anderer Hirnnerven als Begleiterscheinungen. In anderen Fällen epidemischer Encephalitis (Hyperkinetische Form) steht die motorische Unruhe unter dem Bild der Chorea im Vordergrund. Bei länger sich hinziehenden Erkrankungen treten wiederum Schlafstörungen stark hervor, weniger Schlafsucht als *Agrypnie*, manchmal auch *Schlafumkehr*, wobei Schlaf- und Wachzeit vertauscht sind. Diese zentralen Schlafstörungen können sich lange in die Rekonvaleszenz hinein erstrecken und sind ebenfalls häufig mit Augenmuskel und Pupillenstörungen verknüpft. Auch die dritte amyostatisch-akinetische Form der Encephalitis zeigt die Neigung zum Schlaf als Teilerscheinung hochgradiger Intentionsschwäche, welche durch Verlangsamung und Erlahmung begonnener Bewegungen charakterisiert ist. Die Akinese kann hier dem katatonischen Stupor nahe kommen.

Diese 3 Hauptformen der epidemischen Encephalitis v. ECONOMOs gehen alle mit Störungen der zentralen Schlafsteuerung einher, welche häufig mit

Augenmuskellähmungen, vegetativen und Tonusstörungen verknüpft sind. Diese Begleiterscheinungen sind anatomisch aus der Nachbarschaft der befallenen Gebiete des Mittel- und Zwischenhirns verständlich. Auch nicht encephalitische Prozesse können Schlafstörungen verursachen, wenn die Gegend um den 3. Ventrikel erkrankt ist. So finden wir gelegentlich bei cerebraler Arteriosklerose Schlaflosigkeit, seltener Schlafsucht, ebenso bei Tumoren. Besonders wichtig sind zentrale Schlafstörungen als Begleiterscheinung von Gehirnerschütterung (KRAL), nämlich ein schlafähnlicher Zustand mit Aufhebung des Bewußtseins und der Reflexerregbarkeit, welcher unter motorischer Unruhe allmählich abklingt. Vegetative Symptome können nebenher gehen.

Auch bei einigen *Geisteskrankheiten* sind Störungen des Schlafmechanismus wichtige und bekannte Symptome. Die Schlaflosigkeit des manisch-depressiven Irreseins ist besonders als Frühsymptom wichtig und wird oft nicht genügend bewertet. Sie trotz manchmal allen Behandlungsversuchen. Das gleiche gilt von ähnlichen Zuständen bei Paralyse oder Schizophrenie (EWEN). Auch bei toxischen Zuständen findet sich schwere Schlaflosigkeit, nämlich bei Infektions- und Alkoholdelirien, im Entziehungsstadium bei Morphinismus und anderen Süchten. Ist dabei der Schlafmangel mit motorischer Unruhe verknüpft, so entstehen bei längerer Dauer bedrohliche Erschöpfungszustände.

Eine besondere Form der Schlafsucht findet sich beim epileptischen Formenkreis. Neben allen möglichen nach Dauer und Tiefe schwankenden Dämmer- und Schlafzuständen ist besonders die *Narkolepsie* zu nennen. Dabei treten Minuten bis Stunden dauernde Schlafzustände oft mehrfach täglich auf, welche durch unbezwingbare Müdigkeit eingeleitet werden; ein anderes Symptom der Erkrankung ist der anfallsweise Tonusverlust. Narkolepsieartige Zustände werden auch bei Tumoren im Hypothalamus beobachtet. Es sind ferner Fälle von periodischer Schlafsucht mit Schlafanfällen bis zu 3 Wochen Dauer beschrieben worden (KAPLINSKI und SCHELMAN).

Die zentralen Schlafstörungen sind geeignet, Einblicke in den Steuerungsmechanismus des Schlafes zu geben. Nach abgelaufener Encephalitis können Schlafstörungen sich noch längere Zeit bemerkbar machen. HOFF und WERMER fanden die Reaktion auf Schlafmittel verändert. Auch im Verlauf einer Encephalitis können Perioden von Schlafsucht mit Argypnie wechseln. Das Schlafsymptom ist dabei in gewissem Sinne als Lokalsymptom zu werten, insofern, als Herde in der Gegend der Mittelzwischenhirngrenze anzunehmen sind. v. ECONOMO fand solche bei seinen histologischen Untersuchungen regelmäßig in der grauen Substanz in der Haube des Mittelhirns am Übergang zum Zwischenhirn und an der Hinterwand des 3. Ventrikels und der Interpedunkulargegend, sowohl bei der lethargischen wie der hyperkinetischen Form der Encephalitis, bei Schlafsucht und bei Schlafmangel. Bei der stets großen Zahl encephalitischer Herde sind diese Befunde nur von bedingter Beweiskraft. Wenn auch nach den experimentellen Untersuchungen kein Zweifel besteht, daß diese Gegend des Hirnstammes auch mit dem Schlaf verknüpft ist, so müssen für das Zustandekommen der Störung recht vielseitige Möglichkeiten zugegeben werden. Für die Therapie ergibt sich als gemeinsame Eigenschaft der zentralen Schlafstörungen die schwierige Beeinflußbarkeit.

2. Psychogener und körperlich bedingter Schlafmangel.

Psychogene Schlaflosigkeit kennt jeder aus eigener Erfahrung. Bei Gesunden tritt sie als Einschlafstörung nach angestrenzter geistiger Arbeit, bei Sorgen und Konflikten auf. Je nach dem individuellen Schlaftypus und der Schwere der Störung kann auch das Durchschlafen beeinträchtigt sein, der Schlaf bleibt oberflächlich und wird oft unterbrochen. Bei nervös Erregbaren wird die Schwelle für ideoaffektive und psychogene Reaktionen entsprechend erniedrigt sein. Die Schlafstörungen der Neurastheniker und vegetativ Stigmatisierten sind außerordentlich häufig. Die Übergänge zu *körperlich* bedingter Schlaflosigkeit sind dabei oft fließend, weil auch die körperlichen Krankheitssymptome psychogen ausgelöst sein können und umgekehrt die gesteigerte Ängstlichkeit Überwertung der subjektiven körperlichen Beschwerden als psychischer Störfaktor bewirkt.

Der Zusammenhang *organischer* Krankheiten mit Schlaflosigkeit ist häufig einfacher. Er liegt klar bei allen *Schmerzzuständen*, einerlei welcher Ursache. Der Schmerz verhindert die zum Schlaf notwendige Reizausschaltung, solange die endogene Schlafneigung nicht übermächtig geworden ist. Andere *störende Reize* sind Husten, Durchfälle, Pollakisurie, um nur einige Beispiele zu nennen. Sie verhindern das Einschlafen oder bewirken Unterbrechung des Schlafes. Es ist klar, daß in allen solchen Fällen die Behebung der Ursache zugleich die Beseitigung der Schlafstörung bedeuten wird, genau wie bei dem Heer der exogen bedingten Feinde unseres Schlafes, wie Lärm, Hitze, Helligkeit, unbequeme Lagerung, die individuell in so verschiedenem Maße störend empfunden werden. In vielen Fällen ist aber die Schlaflosigkeit organisch Kranker, der wir so oft begegnen, mehr *komplexer Natur*.

Das Beispiel der Agrypnie der *Herzkranken* soll dies erläutern. Eine wichtige Ursache ihrer Schlafstörung ist die *kardiale Dyspnoe*. Rein körperlich erschwert sie den Schlaf, weil der Kranke in halb sitzender Stellung, in Rückenlage ruhen muß, was unbequem und ungewohnt ist. Die Erleichterung der Wachatmung durch Aufstützen der Arme fällt im Schlaf fort. Wichtiger als diese äußeren mechanischen Faktoren sind die *inneren* Beziehungen zwischen Atmung und Schlaf. Wie früher besprochen wurde, ist die Begleiterscheinung des Schlafes eintritts die Abnahme der Erregbarkeit des Atemzentrums, welche durch Erhöhung der alveolaren und arteriellen CO₂-Spannung und Zunahme der H-Ionenkonzentration des Blutes quantitativ erfaßbar ist. Bei kardialer Dyspnoe besteht häufig durch Azidose und Anoxämie ein erhöhter Erregbarkeitszustand des Atemzentrums, wodurch das Einschlafen erschwert wird. Umgekehrt findet sich bei cerebralen Durchblutungsstörungen nicht selten erhöhte Schlafneigung, oft in Verbindung mit periodischer Atmung, deren Rhythmus Schwankungen der Schlaftiefe entsprechen. Diese Beispiele beleuchten die *engen Beziehungen zwischen Schlaf und Atmung*. Ein physiologisches Beispiel ist die Schlaflosigkeit vieler Menschen in großen Höhen, wobei ebenfalls durch O₂-Mangel die Erregbarkeit des Atemzentrums gesteigert ist.

Neben Atemstörungen können zahlreiche andere Momente den Schlaf der Herzkranken stören. Der *Meteorismus*, Folge der chronischen Stauung im Pfortadergebiet, beengt durch Zwerchfellhochstand die Atembewegungen. Sobald im Schlaf der Zwerchfelltonus sinkt, was physiologischer Weise eintritt, wird die Störung stärker (FELDNER), bis der Schlaf schließlich unterbrochen

wird. Auch der gastrokardiale Komplex (ROEMHELD) wirkt schlafstörend, wenn dadurch Oppressionsgefühl, Unbehagen, Völle oder gar stärkere stenokardische Beschwerden ausgelöst werden. Husten bei Stauungskatarrhen, Nykturie müssen naturgemäß den Schlaf stören.

Eine Gruppe für sich bilden die *nächtlichen Anfälle Herzkranker*. Die Angina pectoris wie das kardiale Asthma bevorzugen die ersten Stunden des Schlafes, wofür wahrscheinlich die mit dem Schlafeintritt sich vollziehende Umstellung im Tonus des vegetativen Nervensystems und Kreislaufumstellungen mit verantwortlich sind. Solche äußerst quälenden, schmerzhaften oder mit Erstickungsgefühl und Todesangst verbundenen Erlebnisse zerstören nicht nur den Schlaf einer Nacht; wer mehrfach solche Anfälle erlebt hat, pflegt dem Einschlafen mit Sorge und Angst entgegen zu sehen. Man kann verstehen, wenn solche Kranke lieber den Schlaf entbehren, als neue Anfälle riskieren wollen. Auch wenn gar keine schweren stenokardischen Anfälle auftreten, kann schon das Oppressionsgefühl oder der leise Schmerz am Einschlafen hindern; bei Aortitis und Aneurysmen, oft auch bei Aorteninsuffizienz ist es die gefühlte und gehörte Pulsation, die keinen Schlaf finden läßt. Bei Hypertonie und cerebraler Sklerose kann die Schlafstörung erstes Symptom der Dekompensation sein.

Es ließen sich noch eine Reihe anderer schlafstörender Einflüsse bei Herzkranken aufzählen; hier kommt es aber nur darauf an zu zeigen, daß bei gleicher Grundkrankheit die Störung auf sehr verschiedene Weise entsteht. Dabei sind die *psychischen* Faktoren, welche gerade bei Kreislaufkranken eine sehr wesentliche Rolle spielen können, noch gar nicht mitgerechnet. Der schwer Herzkranke ist psychisch oft stark verändert, mißmutig, ängstlich, verstimmt. Er macht sich — berechnete — Sorgen um seinen Zustand, ärgert sich über Kleinigkeiten und schläft deshalb nicht ein oder er schläft unruhig, gestört durch bedrückende Träume. Bei nervös Erregbaren und Hypertonikern sind es Herzklopfen, Eingeschlafensein der Glieder, Blutandrang zum Kopf, hörbare Pulsation, welche am Schlaf hindern, weil eine erhöhte Empfindlichkeit für derartige Sensationen vorhanden ist. So wirkt oft Körperliches und Psychisches untrennbar als Ursache der Schlafstörung zusammen.

Der Arzt muß versuchen, die Ursachen klarzulegen, um die Störung selbst durch zweckmäßige Behandlung beseitigen zu können. In den genannten Beispielen wird die Therapie des zugrunde liegenden *Herzleidens* in allen Fällen im Vordergrund stehen; denn mit der Besserung des Kreislaufes werden die Ursachen der Schlafstörungen abgeschwächt und schließlich beseitigt. Meist wird also Digitalis des Schlafmittels der Wahl sein. Sehr deutlich läßt sich die Wirkung oft bei Strophanthininjektion erkennen, welche bei abendlicher Gabe geradezu als Schlafmittel wirken kann.

Häufig genügt jedoch die Behandlung des Grundleidens nicht, zumal in der ersten Zeit, um die Schlaflosigkeit zu beseitigen. Es ist deshalb auch bei klarer Beziehung zum Grundleiden die symptomatische Schlaftherapie keineswegs entbehrlich. Hierfür ist nun die genaue Kenntnis des Zustandekommens der Schlafstörung notwendig. Äußere Ursachen — Lärm, unbequeme Lagerung, Aufregungen — wird man tunlichst beseitigen. In den Fällen mit Dyspnoe, bei welchem der erhöhte Erregbarkeitszustand des Atemzentrums das wesentliche Schlafhindernis darstellt, wird vorsichtige Dämpfung der Atmung mit Morphin den ersehnten Schlaf bringen, nicht durch narkotische Wirkung, sondern durch

Beseitigung des Störungsfaktors. Ähnlich wirkt die Unterdrückung störenden Hustens durch Kodein oder Dicodid. Eine besondere Gruppe stellen die anfallsartigen Zustände dar, bei welchen nervös-reflektorische Ursachen mitwirken. Manche Formen von Angina pectoris und kardialem Asthma, paroxysmaler Tachykardie und Extrasystolie sind hier zu nennen. Die Schlafstörung durch derartige Ursachen wird meist nicht durch Digitalistherapie oder sonstige Förderung des Kreislaufes zu beheben sein, sondern durch Ausschaltung der nervösen Einflüsse; neben der ursächlichen Behandlung sind Sedativa die geeigneten Mittel dazu, wie besonders WEISS betont. Die Behandlung des Meteorismus ist ein Kapitel für sich, soweit nicht die Beseitigung der Stauung allein genügt.

Diese kurzen Ausführungen über die Behandlung der Schlafstörungen Herzkranker geben einen Begriff von der *Vielseitigkeit*, die dabei notwendig ist. Sie zeigen zugleich die Schwierigkeiten der genauen Analyse der einzelnen, oft zusammenwirkenden Faktoren, deren Resultat die Schlafstörung ist. Nimmt man nun noch das Heer psychogener, schlafstörender Einflüsse hinzu, so droht sich vollends ein unentwirrbarer Knäuel der Ursachen der Agrypnie zu bilden.

Praktisch liegen die Dinge einfacher. Denn ein großer Teil aller Schlafstörungen wird durch Förderung der Schlafbereitschaft zu beheben sein, also durch *Schlafmitteltherapie*. Diese Möglichkeit verleitet natürlich zu gedankenloser Anwendung von Schlafmitteln, wie sie vielfach vor allem durch Selbstbehandlung geübt wird. Das Ziel rationeller Schlaftherapie ist natürlich, durch Behebung der Ursachen die Störung zu beseitigen. Wenn wir dabei mit einem gewissen Recht uns der Schlafmittel mehr bedienen, als unbedingt nötig wäre, so ist der Grund die gute Verträglichkeit und geringe Giftigkeit zahlreicher Hypnotica.

Die Behandlung der *psychischen Ursachen* von Schlaflosigkeit erfordert große Erfahrung. Ihre Kenntnis wird vor allem eine sorgfältige *Anamnese* vermitteln. In seltenen Fällen werden besondere Methoden psychischer Exploration erforderlich sein. v. HATINGBERG weist auf gestaute Sexualerregung als Ursache von nervöser Schlaflosigkeit hin. Zur Behandlung rein psychogener Schlafstörungen gehört in erster Linie Psychotherapie, Lösung von Konflikten und persönlichkeitsbedingten Reaktionen des Kranken (WUTH), Stärkung des Willens zum Schlaf (GOLDSCHIEDER). In besonderen Fällen werden spezielle psychotherapeutische Maßnahmen durch den Sachkundigen angebracht sein (E. MEYER).

Neben den rein psychogenen Störungen ist die Agrypnie der „*Nervenschwachen*“ ein praktisch außerordentlich wichtiges Gebiet. In diese Gruppe fällt die früher als Neurasthenie bezeichnete *vegetative Dystonie* (Stigmatisation), oft verbunden mit asthenischem Habitus, ferner gehören viele durch Krankheit geschwächte, unterernährte und geistig überanstrengte Menschen hierher. Ein Hauptmerkmal ist die gesteigerte Empfindlichkeit für *exogene* Störungen, Lärm, Wetter, Ernährung und vieles andere, eine weitere Ursache die Neigung zu unangenehmen vegetativ-nervösen Reaktionen, wie Herzklopfen, Schwitzen, Übelkeit, Sodbrennen, Darmspasmen, Blähungen, welche bei der gesteigerten Empfindlichkeit sehr störend empfunden werden. HOPEWELL fand häufig Übersäuerung als Ursache solcher Schlafstörungen. Ein drittes Moment ist die Veränderung der Schlafkurve bei solchen Nervöslabilen. Statt der mono-

phasischen Kurve mit dem tiefsten Schlaf am Anfang und allmählichem Nachlassen der Schlaftiefe zeigen solche Menschen häufig einen biphasischen Typus, wobei der Schlaf rasch oberflächlich wird und gegen Morgen erneut an Tiefe zunimmt (SCHULTZ). Die Neigung zum Erwachen während der Nacht ist erhöht und das Erwachen am Morgen erfolgt schwer, langsam und ohne Frische. Für die Behandlung dieser vielseitigen Störungen leistet die Psychotherapie nur dann etwas, wenn psychogene Ursachen wesentlich mit hereinspielen. In Fällen reiner vegetativer Neurose sind Sedativa vor allem am Platze, oft können Schlafmittel nicht ganz entbehrt werden. Auch hier sind die Einzelursachen zu ermitteln, z. B. Superacidität, Darmspasmen, die für sich zu behandeln sind. Schließlich sind diese nervösen, ebenso wie ein Teil der psychogenen Störungen Domäne der *physikalischen Behandlung*. Zahlreiche hydrotherapeutische Maßnahmen (heiße Fußbäder, Wechselbäder und Duschen, Sitz und Vollbäder am Abend mit Zusätzen, Waden- oder Ganzpackungen, Wassertreten usw.) können ebenso wie Massage, Atemübungen, Gymnastik und Entspannungsübungen vorteilhaft sein. Sehr wirksam können diätetische Maßnahmen die Therapie ergänzen, die vor allem in Vermeidung blähender und lange im Magen verbleibender Speisen und Flüssigkeitskarenz am Abend bestehen. Es genügt, diese Dinge hier anzudeuten. Alle Maßnahmen zielen auf Beruhigung, Ablenkung, Entspannung hin. Auch der Wille zum Schlaf, die Energie zur Ruhe (GOLDSCHIEDER) muß gestärkt werden. Und schließlich ist die Schaffung einer geeigneten Schlafumwelt wichtige Voraussetzung des Erfolges.

Von den nervösen Schlafstörungen sind die organisch bedingten streng abzugrenzen, soweit nicht Übergänge und Kombinationen vorliegen. Je mehr eine organische Erkrankung im Vordergrund steht, um so weniger ist meist das psychische und nervöse Moment als selbständig zu bewerten und zu behandeln. Die Abgrenzung kann außerordentlich schwierig sein. Die endogene Depression, die mit hartnäckiger Schlaflosigkeit einsetzt, wird so leicht verkannt. Die Unterscheidung der einfachen vegetativen Neurose von Thyreotoxikose und Basedow macht oft große Schwierigkeiten. Die Erkennung der organischen Grundlage der Störung ist für die Therapie oft entscheidend wichtig, weil ihr Übersehen auf die Dauer Erfolglosigkeit bedingen wird.

Die Behandlungsmöglichkeiten der körperlichen Ursachen der Schlafstörung sind so groß wie die Zahl dieser Störungen selbst. Digitalis und Strophanthin, Kodein, Morphin, Atropin, erregende und lähmende Mittel können durch Beseitigung ursächlicher Störungen den Schlaf fördern. Richtige Erkennung der Zusammenhänge der Störung führt meist von selbst auf den Weg der zweckmäßigen Behandlung.

Erst wenn diese vielen Möglichkeiten überblickt und gewürdigt sind, soll man an eine Behandlung mit Schlafmitteln herangehen. Nur so wird ein günstiger Effekt der Therapie auch über lange Zeit und ohne Schädigung erreicht werden können, nur so wird die Behandlung der Schlaflosigkeit über das rein Symptomatische hinaus ein wertvolles Glied der Gesamttherapie des kranken Menschen.

III. Schlafmittelbehandlung.

Trotz der Vielseitigkeit der therapeutischen Möglichkeiten gegenüber der Schlaflosigkeit stehen die Schlafmittel im engeren Sinne heute durchaus im

Vordergrund für die Behandlung der Schlafstörungen. Im ganzen besteht diese Bevorzugung zu Recht, wenn man auch gewisse Einschränkungen machen muß. Bei der Güte und relativen Unschädlichkeit vieler neuerer Schlafmittel ist eine etwas großzügige Indikationsstellung berechtigt.

1. Klinische Gesichtspunkte für die Anwendung von Schlafmitteln.

Sieht man von der Behandlung der Schlafstörungen nach ihren verschiedenen körperlich und psychisch bedingten Ursachen mit den dadurch erforderlichen Mitteln und Maßnahmen ab, so bleiben zwei Möglichkeiten der direkten Beeinflussung des Schlafes: die Steigerung der schlafmachenden Ermüdung oder die Reizausschaltung durch Dämpfung der Reizempfindlichkeit. Der erste Weg ist noch nicht gangbar, solange wir die physiologischen Ermüdungsstoffe nicht genügend kennen. Eine Substitutionstherapie mit solchen Stoffen, also eine physiologische Schlaftherapie ist noch nicht möglich. Da die Ermüdung nur *ein* Faktor für das Zustandekommen des Schlafes ist neben Reizausschaltung und Schlafbereitschaft (L. R. MÜLLER), würden sich andere Mittel nicht stets erübrigen. Der zweite Weg der Herabsetzung der Reizempfindlichkeit wird mit der Schlafmitteltherapie besprochen.

Die Schlafmittel gehören zu der Gruppe der *Narkotika*. In höheren Dosen erzeugen sie Narkose. Eine spezifische Schlafwirkung kommt ihnen nicht zu, sondern sie setzen allgemein die Erregbarkeit des Zentralnervensystems herab. Schlaf und Narkose unterscheiden sich nicht nur dem Grade nach. Die Narkose ist ein Lähmungszustand, sie ist etwas Passives, ohne aufbauende Funktion. Der Schlaf ist eine zielgerichtete Einschränkung bestimmter, ausgewählter Körperfunktionen zum Zwecke der Restitution, ein Zustand, der stets reversibel ist (Erweckbarkeit). So ergibt sich, daß bei der Verwendung narkotischer Mittel zur Herbeiführung von Schlaf narkotische Effekte vermieden werden müssen. Das Problem ihrer Anwendung besteht darin, den natürlichen Schlaf durch Dämpfung der cerebralen Erregbarkeit zu ermöglichen, nicht aber einen schlafähnlichen Zustand leichter Narkose zu erzeugen.

a) Pharmakologische Voraussetzungen. Die Pharmakologie hat uns eine verwirrend große Zahl von Schlafmitteln und deren Kombination bescheert. Die Zahl nimmt ständig weiter zu, ohne daß deshalb die früheren Mitteln vom Markt verschwinden. Es ist für den Arzt unmöglich, sich durch diese Menge hindurchzufinden, zumal ihm durch Arzneimittelreklame immer wieder neue Mittel angepriesen werden. So besteht je nach Einstellung des Arztes entweder die Gefahr, daß nur das gerade „moderne“ Mittel gebraucht wird, bis es das nächste Präparat ablöst, oder aber die alten, bewährten Mittel zäh festgehalten und Vorteile neuer Errungenschaften nicht ausgenützt werden. Der Zweck dieser Arbeit soll nicht die Aufzählung aller wichtigeren Schlafmittel mit ihren Vorzügen und Nachteilen sein. Es soll vielmehr versucht werden, die Grundzüge der pharmakologischen Wirkung der einzelnen Schlafmittelgruppen in Einklang zu bringen mit den Erfordernissen am Krankenbett und daraus die spezielle Indikationsstellung abzuleiten.

Maßgebend für die Wirkung eines Schlafmittels ist die *Konzentration im Zentralnervensystem*. Sie wird von der Konzentration des Mittels im Blute entsprechend dem Teilungskoeffizienten, also einer gegebenen Größe, gesteuert.

Die Konzentration im Blut wird durch das Verhältnis von Aufnahme zu Ausscheidung oder Zerstörung bestimmt. Die Geschwindigkeit der Resorption eines Schlafmittels bestimmt den Eintritt der Wirkung, die Geschwindigkeit der Elimination ihre Dauer. Dosis und Applikationsweise können willkürlich verändert werden. Es ergeben sich hier schon Beziehungen zu den verschiedenen *Arten* der Schlafstörung.

Man unterscheidet hauptsächlich die *Einschlafstörung* von der Störung des *Durchschlafens*; beide Typen können in schweren Fällen vereint sein. Die Neigung zu diesem oder jenem Typus ist individuell beeinflusst, wenn auch nicht ausschlaggebend. *Einschlafmittel* sind die rasch resorbierbaren und schnell eliminierten Stoffe, welche also ihre Wirkung auf die kurze Zeit des Schlafeintritts beschränken und am nächsten Morgen keine Nachwirkung zeigen. Diese Mittel lassen zugleich die geringsten schädlichen Nachwirkungen und Kumulationserscheinungen wegen ihrer raschen Entfernung aus dem Körper erwarten. Die *Dauerschlafmittel* müssen länger im Blute kreisen, also eine verzögerte Ausscheidung haben. Diese Eigenschaft haben die Mittel mit langsamer Resorption. Sie sind viel weniger unbedenklich als die Einschlafmittel, weil Nachwirkungen und Kumulation dabei viel mehr zu befürchten sind.

Da nach der Resorption eines Mittels der Wirkungsablauf gesetzmäßig erfolgt, ist es wichtig, an einem Beispiel die damit verbundenen Fragen kennen zu lernen.

Die *Barbitursäuren* bilden die wichtigste und vielseitigste Schlafmittelgruppe. Sie sind sämtlich vom Magen-Darm-Kanal, teilweise (Evipan) schon vom Magen aus resorbierbar (WEESE). Die rectale Aufsaugung erfolgt am besten in Salzform. Die Resorption bei peroraler Gabe wird vom Funktionszustand des Magens beeinflusst; für narkotische Dosen (Avertin, Rectidon) ist die rectale Aufnahme viel gleichmäßiger und daher zuverlässiger. Völlig scharfe Dosierung ist nur intravenös möglich. Im Blut kreisen die Barbitursäuren nicht frei, sondern in lockerer Bindung an Albumine (Evipan). Nur bei rascher intravenöser Injektion im Überschuss ist daneben freies Na-Salz der Barbitursäure vorhanden, welches sich auch qualitativ von der Albuminverbindung unterscheidet. Diese Bindung ermöglicht wahrscheinlich einen gezielten Transport, weil sie nur von bestimmten Geweben gelöst werden kann (BENNHOLD). Die *Vehikelfunktion* des Blutes ist in ihrer Bedeutung für die pharmakologische Wirkung noch nicht genügend erfaßt.

Ausscheidung und *Abbau* beginnen, sobald das Mittel im Blut erscheint. Die Ausscheidungsquote durch die Nieren ist für jedes der untersuchten Präparate konstant (HALBERKANN und REICHE) und liegt bei den einzelnen Barbitursäureverbindungen zwischen 0,2 und 71,4% der verabreichten Menge. Obenan steht Veronal (71%), es folgen Luminal und Dial (33—25%). Die Größe der Harnquote wird nicht von der Dauer des Kreisens im Blut bestimmt. Die übrigen Mittel werden nur zum geringen Teil im Harn ausgeschieden. Da im Stuhl niemals Barbitursäure nachgewiesen wurde, müssen die Stoffe zum größten Teil chemisch abgebaut werden. Nur beim Veronal spielt die Ausscheidung durch die Niere eine entscheidende Rolle.

Über die Wege des *chemischen Abbaues* ist noch wenig bekannt. Nur bei Noktal, Pernokton und Phanodorm wurden Zwischenprodukte gefunden. *Noktal* wird in Form einer Oxydation der ungesättigten bromierten Seitenkette

abgebaut, woraus durch intramolekulare Umlagerung unter Aufhebung der Doppelbindung die Acetylverbindung entsteht (HALBERKANN und REICHE). In ähnlicher Weise erfolgt der Abbau von *Pernokton* über die Butyl-acetylbarbitursäure. Diese Acetylverbindungen sind fast ohne narkotische Wirkung (DOX und HOUSTON). Aus *Phanodorm* entsteht dessen Hexenonylverbindung. (FRETWURST und HALBERKANN), wobei der Abbau ebenfalls an der ungesättigten cyclischen Seitengruppe ansetzt.

Diese Form des Abbaues bedeutet *Entgiftung*, weil damit die narkotische Wirkung fast völlig verschwindet. Die Menge der gefundenen Abbauprodukte betrug bis zu einem Fünftel der verabreichten Dosis des Schlafmittels. Der Phenylring des Luminals, die an C gebundenen Äthylradikale des Veronals sind nicht oxydabel, wodurch sich die Unterschiede im Abbau dieser Mittel und wohl auch die lange Wirkungsdauer erklären. Die Kenntnis der Abbaumechanismen hat natürlich für die *praktische Toxikologie* besondere Bedeutung, vor allem für die Frage des Giftnachweises, worauf später einzugehen sein wird. Auch für die Verwendung von Schlafmitteln zur Narkose ergaben sich daraus wichtige Hinweise. Als Organ für den Abbau kommt vor allem die *Leber* in Frage, wie für *Evipan* erwiesen ist (WEESE). Bei Leberschädigungen ist daher wegen der Möglichkeit verzögerten Abbaues besondere Vorsicht notwendig.

Zeitliches Mißverhältnis zwischen Resorption und Elimination führt zu *Kumulation*. Diese ist im allgemeinen für Schlafmittel unerwünscht. Denn wir betrachten es als Voraussetzung für ein brauchbares Schlafmittel, daß seine Wirkung beim Erwachen am Morgen völlig abgeklungen ist. Nur für bestimmte Zwecke, welche eine Dauerwirkung erfordern, ist die Kumulation vorteilhaft, z. B. für die Epilepsiebehandlung oder für die Behandlung von langdauernden Erregungszuständen Geisteskranker. Hierfür kommen die verzögert ausgeschiedenen Mittel Luminal und Veronal neben Mitteln anderer Gruppen, z. B. Sulfone in Betracht.

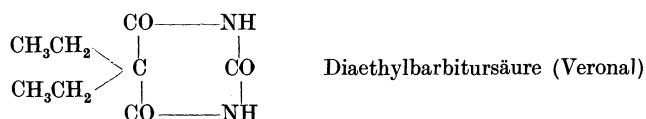
Die *Gewöhnung* an Schlafmittel ist bei häufiger Verabreichung eine für den Arzt wichtige Frage. Sie wird uns später bei der Besprechung der Schlafmittelsucht nochmals beschäftigen. Die bisherigen Erfahrungen an Mensch und Tier zeigen, daß die Gewöhnung spezifisch ist, auch innerhalb einer Gruppe. So reagieren an *Phanodorm* gewöhnte Katzen völlig normal auf *Evipan* (WEESE). Ferner läßt sich zeigen, daß bei verschiedenen Teilwirkungen eines Mittels die Gewöhnung sich nicht auf alle gleichmäßig erstreckt. So tritt beim *Menschen* eine Gewöhnung an die antiepileptische Wirkung von Luminal nicht ein. Hunde gewöhnen sich an seine antidiuretische Wirkung, während Ataxie und Erregungserscheinungen durch Kumulation verstärkt werden (BONSMANN). Die Gewöhnung beruht nicht auf rascherer Entfernung des Mittels aus dem Körper oder auf allgemeiner Giftfestigkeit, da ja nicht alle Wirkungen eines Mittels ihr gleichmäßig unterliegen. Man muß also nicht näher bekannte lokale, an bestimmte Organsysteme gebundene Schutzvorrichtungen annehmen. Die verabfolgte Dosis ist von Einfluß auf die Gewöhnung, es gibt Grenzdosen, unterhalb derer Gewöhnung nicht erfolgt. Diese Dosis beträgt bei Luminal 0,3 g, liegt also unter der für Epileptiker üblichen Tagesdosis.

Nach der Lipoidtheorie von OVERTON und H. H. MEYER hängt die Wirksamkeit eines Narkoticum vom Teilungskoeffizienten, d. h. vom Verhältnis zwischen Lipoid und Wasserlöslichkeit (Gehirn-Blut) ab. Auch die genauere

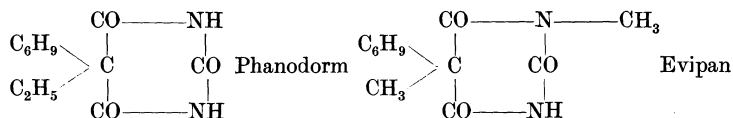
Formulierung der Theorie durch K. H. MEYER legt ebenso wie die Theorie von I. TRAUBE rein physikalisch-chemische Eigenschaften der Schlafmittelwirkung zugrunde. Dadurch wird aber der Kernpunkt nicht erfaßt, der *chemischer* Natur ist. Es müssen neben den physikalischen Eigenschaften bestimmte Atomgruppierungen vorhanden sein, welche den Charakter als Schlafmittel bestimmen und als „*hypnophore Gruppe*“ von EHRHART bezeichnet werden. Diese ist gekennzeichnet durch ein C-Atom, welches mit Alkyl-, Alkylen-, Aralkyl-, Aralkylen-, Arylresten oder Halogen belastet ist, in Verbindung mit einer Hydroxyl-, Keto-, Sulfon-, Amid- oder Ureidgruppe (EHRHART). Legt man diese hypnophoren Gruppen zugrunde, so lassen sich alle Narkotika in etwa 7 Abteilungen unterbringen.

Die Ketone finden keine Anwendung. Die übrigen sind: die Aldehyde (Chloralhydrat, Paraldehyd), die Alkohole (Amylenhydrat, Avertin), die Disulfone (Sulfonal), die Carbaminsäurederivate (Urethan, Voluntal), die Harnstoffderivate (Adalin, alle Barbitursäurederivate), die Säureamide (Neodorm, Novonal).

Die bei weitem wichtigste Gruppe aller Schlafmittel stellen die *Harnstoffderivate* dar. Fast alle modernen Schlafmittel gehören den ringförmigen Ureiden, der Barbitursäuregruppe an, welche vom *Veronal*, der 1903 von EMIL FISCHER dargestellten Diäthylbarbitursäure, ihren Ausgang genommen haben.



Durch Variation der beiden Äthylgruppen mit allen möglichen Alkyl-, Alkylen-, Aralkyl- und Arylresten hat man einige hundert Schlafmittel dargestellt, von denen eine relativ geringe Zahl praktische Verwendung gefunden hat. Ein weiterer Fortschritt wurde durch *Methylierung* eines N-Atoms der Barbitursäure erzielt, wodurch aus dem Luminal das *Prominal*, aus dem Phanodorm das *Evipan* entwickelt wurde.



Die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung sind für die Schlafmittel besser durchforscht als für irgendeine andere Arzneimittelgruppe; trotzdem können wir für die praktische Anwendung die Einteilung nicht nach der chemischen Zusammensetzung, sondern nur nach der Wirkung, also nach pharmakologisch-klinischen Gesichtspunkten vornehmen.

Die *Beurteilung der Schlafwirkung* bei Untersuchung von Schlafmitteln im Tierexperiment ist keineswegs einfach. In den meisten Arbeiten ist die Schlaftiefe nicht exakt festgelegt, die Abgrenzung gegen die volle Narkose unvollkommen, wie überhaupt beim Tier eigentlich nur *narkotische* Wirkungen untersucht werden können. Für die Schlafwirkung beim Menschen ist die ärztliche Erfahrung entscheidend, doch bleibt trotz dieser Einschränkung der Tierversuch

grundlegend für die Kenntnis von Resorption und Ausscheidung, Wirkungsstärke und Dauer, Toxizität, Kumulation, Gewöhnung und die wichtige Frage über Synergismus und Antagonismus. Nur dürfen die Ergebnisse nicht ohne weiteres auch für den Menschen und besonders den *Kranken* übernommen werden, sofern Wirkungen in Frage kommen, bei welchen die menschliche Struktur Abweichungen verursachen kann. Dies trifft besonders für Wirkungen aufs Zentralnervensystem, also gerade für die Schlafmittel zu.

Für die *Beurteilung der Schlaftiefe* am Tier werden meist Begriffe wie „Seitenlage“ angewandt, welche ungenau sind. Es ist notwendig, möglichst viele Kriterien heranzuziehen, um geringe Änderungen der Schlaftiefe erfassen zu können. Dafür eignen sich besonders die Reflexe der *Körperstellung* und die *Labyrinthreflexe* von MAGNUS und DE KLEYN, welche bei Anwendung narkotischer Mittel stets in der gleichen Reihenfolge gelähmt werden und ebenso in umgekehrter Folge beim Erwachen wieder erscheinen (VERSTEEGH, SCHOEN, GIRNDT). Diese etwas mühsame Feinmethode ist besonders wichtig für das Studium antagonistischer Wirkungen von Arzneimitteln (SCHOEN). Natürlich werden je nach der Fragestellung die Methoden verändert und ergänzt werden müssen. Erwähnt sei nur noch das Vorgehen von HONDELINK zur Schlafmessung an Vögeln (Finken), wobei die Bewegungen der Unterlage registriert werden. Diese Methode gestattet an einem beliebig großen Versuchsmaterial zu arbeiten (DOST). Weiter soll auf methodische Fragen nicht eingegangen werden, da für die Prüfung am Menschen nur die früher erwähnten Schlaftiefe-Messungen ganz anderer Art in Frage kommen.

Obwohl die Narkose seit OVERTON und H. H. MEYER als *Verteilungsproblem* aufgefaßt worden ist, wurde erst in neuerer Zeit die wichtige Frage untersucht, ob Unterschiede in der Verteilung auf die einzelnen Teile des Zentralnervensystems bestehen und dadurch auch die einzelnen Schlafmittel nach ihren *Angriffsarten* unterschieden werden können. Es ist das Verdienst von MOLITOR und PICK, auf experimentellem Wege nach solchen Unterschieden gesucht zu haben; ihre Schlußfolgerungen sind heute pharmakologisch nicht mehr haltbar, doch ist die Fragestellung für die Klinik damit noch nicht erledigt und zweifellos fruchtbar geblieben. Deshalb sei kurz darauf eingegangen.

MOLITOR und PICK unterscheiden zwei Gruppen von Schlafmitteln, nämlich *Hirnstamm-* und *Hirnrindennmittel*, wobei sie betonen, daß es sich nicht um eine strenge Scheidung, sondern um fließende Übergänge mit Überwiegen der einen oder anderen Wirkung handelt. Im Schrifttum wird das häufig übersehen, besonders von klinischer Seite. Die corticalen Schlafmittel, wozu Alkohol, Paraldehyd, Chloralhydrat und die Bromide, ferner Urethan, Adalin, Avertin gerechnet werden, bewirken Schlaf durch Ausschaltung der corticalen schlafhemmenden Einflüsse. Sie führen zunächst zum künstlichen direkten *Hirnschlaf*, dem dann später der *Körperschlaf* folgt. Diese Unterscheidung wird von v. ECONOMO übernommen, wobei unter *Körperschlaf* die vom Hirnstamm aus eingeleiteten vegetativen Umstellungen im Organismus verstanden werden. Die *subthalamischen* Schlafmittel, wozu neben Baldrian, Opium, Scopolamin, vor allem die Barbitursäureabkömmlinge gehören sollen, verursachen vornehmlich durch Einwirkung auf das Gebiet des mesodienephalen Schlafzentrums den *Körperschlaf* und weiter wirkend dann auch den *Hirnschlaf*. Diese Ansicht der PICKSchen Schule stützt sich auf Untersuchungen der Schlafmittelwirkungen nach Abtragung von Großhirn und Striatum, auf Stichverletzungen in der Gegend des Hypothalamus und 3. Ventrikels und auf die selektive Beeinflussung vegetativer Zentren, vor allem eines im Großhirn gelegenen Diuresezentrens. Die gefundenen Unterschiede wurden bezüglich verschiedener Angriffsorte ausgewertet.

Die Untersuchungen der PICKSchen Schule konnten durch Nachprüfungen teilweise nicht bestätigt werden, wodurch die Unterlagen für die Schlußfolgerungen unsicher wurden. Bei Verfolgung der narkotischen Wirkung mit den genauen Methoden der Bestimmung der MAGNUS-DE KLEYNschen Reflexe ergibt sich in der Reihenfolge der Lähmung kein Unterschied zwischen den sog. Hirnstamm- und den Rindennmitteln (VERSTEEGH, SCHOEN, GIRNDT), die Wirkung auf den Hirnstamm ist also die gleiche. Ferner geht es nicht an, die narkotische Wirkung von Rindennmitteln am Eintritt von Seitenlage, also an der Hirnstamm-

wirkung zu messen, wie es STEINITZER getan hat. Eine von PICK angenommene potenzierende Wirkung von corticalen und subcorticalen Schlafmitteln (Paraldehyd und Chloralose) wurde von GIRNDT widerlegt. Er fand ferner, daß kleine Dosen von Rindenmitteln (Paraldehyd und Chloralose) schon deutliche Hirnstammwirkungen erkennen lassen, ehe eine erkennbare Schädigung der Großhirntätigkeit der Tiere bestand. Eine Enthemmung der motorischen subcorticalen Mechanismen durch Rindenmittel (Chloralose), welche nach der PICKSchen Theorie bestehen sollte, konnte GIRNDT ebenfalls widerlegen.

Eine wichtige Rolle für diese Versuche spielen die *operativen Eingriffe am Zentralnervensystem*. Lokalisatorische Schlüsse lassen sich daraus nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen und mit Vorbehalt ziehen. Die Shockerscheinungen durch die Operation müssen abgeklungen sein; das Tier muß alle die Reaktionen zeigen, welche nach Entfernung eines bestimmten Hirnteiles noch verlangt werden dürfen. Durch nicht genügende Beachtung dieser Regeln erklären sich irreführende Ergebnisse. Ein Beispiel sei kurz angeführt. YAMAWAKI stellte fest, daß die Weckwirkung des Ca gegenüber der sog. Mg-Narkose an die Intaktheit des Streifenhügels gebunden sei. Bei Thalamuskaninchen (ohne Striatum und Großhirn) soll die Erweckung durch Ca aus dem Mg-Schlaf unmöglich sein, vielmehr soll ein Synergismus im Sinne einer Vertiefung des Schlafes bestehen. Diese Versuche und alle darauf gegründeten Schlüsse werden schon durch einen einzigen positiven Versuch beweisend widerlegt, welcher zeigt, daß der Antagonismus auch am Thalamuskaninchen völlig unverändert fortbesteht (SCHOEN und KÖPPEN).

—Nachdem der Versuch PICKS eine weitgehende Differenzierung der Schlafmittel nach ihrem Angriffsort durchzuführen als in dieser Form nicht durchführbar angesehen werden muß, ist noch der Untersuchungen zu gedenken, welche auf *chemischem* Wege die Verteilung verschiedener Schlafmittel innerhalb des Gehirns prüften. Die Befunde KEESERS einer Anreicherung von Veronal im Diencephalon, welche im Sinne der PICKSchen Theorie sprachen, wurden durch neuere Befunde von VOGT und von KOPPANYI nicht bestätigt, von KEESER trotzdem aufrecht erhalten. Es darf aber wohl als feststehend angesehen werden, daß nicht die Verteilung der Barbitursäurederivate auf die einzelnen Gehirnbezirke Unterschiede aufweist und dadurch das Wirkungsbild bestimmt wird, sondern daß die Konzentration der Mittel im gesamten Zentralnervensystem einheitlich ist, wohl aber die spezifische Empfindlichkeit des Nervengewebes gegen die gleiche Schlafmittelkonzentration nicht überall die gleiche ist. Somit lassen sich sicher auszuwertende Verschiedenheiten der Angriffsorte bei den einzelnen Schlafmitteln nicht feststellen. Trotzdem ergibt die feinere Wirkungsanalyse am Menschen manchen Unterschied der Wirkung, besonders bei kranken Menschen. Gerade der Schlaf ist im Tierexperiment eben nur ganz unvollkommen zu erfassen, besonders der Hirnschlaf, die Bewußtseinsvorgänge. Wir sind deshalb auf sorgfältige Beobachtungen am Menschen angewiesen. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Beobachtungen von BORBÉLY über die intrazysternale Schlafmittelwirkung bei Kaninchen. Luminal, Pernocton, Evipan ergaben rasche und tiefe Narkose, was für Angriffsorte nahe dem Liquorraum spricht. Urethan und Chloralhydrat zeigten jedoch nur eine geringe Wirkung. Beim Menschen fand URBAN bei zysternaler Verabreichung Veronalnatrium, Luminalnatrium und Chloralhydrat nur schwach wirksam, Evipan besser und rascher. Die räumliche Differenz der Wirkungsorte spielt für diese Unterschiede keine Rolle, sondern die Raschheit der Ausbreitung im Bereich der Ventrikel (HAMPEL und HELLER).

Eine Darstellung der speziellen Pharmakologie der einzelnen Schlafmittel ist hier nicht beabsichtigt; es sei hierfür auf die einschlägigen Lehr- und Handbücher verwiesen.

b) **Klinische Anzeigestellung.** Für die *praktische Anwendung* der Schlafmittel ist die Kenntnis der Art der vorliegenden Schlafstörung die eine, der pharmakologischen Schlafmittelwirkungen die andere Voraussetzung. Bei der Verschiedenheit der Schlafstörungen wird stets aus einer größeren Anzahl von Mitteln das Geeignete herauszusuchen sein, ein *generell* brauchbares Schlafmittel läßt sich bei aller Güte einzelner Präparate nicht erwarten. Trotz aller Fortschritte des pharmazeutischen Rüstzeuges bleibt die richtige Schlafmitteltherapie eine *Kunst*, auch wenn man nur diesen Teil der so vielseitigen Behandlungsmöglichkeiten von Schlafstörungen im Auge hat.

Die Schlafmittel greifen in den *cerebralen* Schlafmechanismus ein; pharmakologisch lassen sich die narkotischen Wirkungen auf den Hirnstamm am besten erfassen. Beim Kranken wünschen wir keine narkotischen Wirkungen, es soll nur der physiologische Schlafmechanismus in Gang gesetzt werden, soweit er gestört ist. Über die cerebralen Verknüpfungen des Schlafvorganges, über die zum Einschlafen und zur Unterhaltung des Schlafes nötigen Impulse haben wir natürlich nur lückenhafte Vorstellungen. Eine sehr große Rolle für die meisten Formen der Agrypnie spielt die Hirnrinde. Wahrscheinlich werden die meisten Schlafmittel als „*Rindenmittel*“ angewandt. Die nie fehlende Wirkung auf den Hirnstamm brauchen wir vor allem bei den länger und tiefer wirkenden Mitteln. So ergibt sich vielleicht durch die Anwendungsweise und Dosierung zusammen mit der durch die Störung bedingten besonderen Empfindlichkeit eine gewisse Differenzierung der Schlafmittel nach dem Angriffsort.

Die Gruppe der Störungen des *Schlafsteuerungsmechanismus* bei organischen Hirnerkrankungen und Geisteskrankheiten ist am wenigsten der Schlafmitteltherapie zugänglich. Wir finden hier die maßgebend für unsere Vorstellungen von der Lokalisation des Schlafzentrums gewordenen Erkrankungen, welche wir demnach als di- und mesencephale Schlafstörungen bezeichnen dürfen. Die Fälle von Schlafsucht scheiden für unsere therapeutische Fragestellung aus. Die choreatische Form der Encephalitis, ferner Zwischen- und Nachperioden der lethargischen Form sind häufig mit hartnäckiger Agrypnie verbunden. Bei anderen Erkrankungen mit dem Bild des STERTZschen Zwischenhirnsyndroms findet sich meist Schlafsucht (BÜRGER-PRINZ), doch kann auch Schlaflosigkeit vorherrschen. Gelegentlich findet sich das Symptom der Schlafumkehr. Diese Schlafstörungen, bei deren Lokalisation an einer primären Störung des Schlafsteuerungsmechanismus kaum gezweifelt werden kann, sind durch Schlafmittel nur sehr schwer beeinflussbar. Wenn überhaupt eine Wirkung erfolgt, so nur mit narkotischen Dosen, auch dann, wenn motorische Unruhe nicht vorhanden ist. Auch die sog. „*Hirnstammittel*“ zeigen keine Überlegenheit etwa über das „*Rindenmittel*“ Chloralhydrat. Die Behandlung dieser schweren Störungen gehört ins Gebiet der Narkose mehr als in das der Schlafmittelbehandlung. Die „*Blockierung der Angriffszentren*“ kann jede Wirkung verhindern. Die Narkotika sind bei solchen Zuständen schwerer cerebraler Störungen besonders gefährlich und unberechenbar, insofern, als Erregungszustände durch sie ausgelöst werden können. WUTH rät deshalb z. B. vom Pernokton ab, weil danach schwere Verwirrheitszustände beobachtet wurden. Es sind nach dem Gebrauch verschiedener Mittel Todesfälle beschrieben worden. Gibt man Schlafmittel, so kommen nur die langwirkenden und hochdosierbaren Mittel in Frage, z. B. Paraldehyd, welches den Vorzug der geringen Gefährlichkeit besitzt.

Ähnlicher Art sind die schweren Schlafstörungen, welche sich bei Geisteskrankheiten finden: Delirien verschiedener Ursache, Epilepsie und Erregungszustände als Teilerscheinung von Paralyse und Schizophrenie, im Verlauf von Alkohol- und Morphinentziehungskuren, und vor allem die Agrypnie der Manisch-Depressiven, manchmal als einziges Symptom der beginnenden Erkrankung. Das Zustandekommen der Schlafstörung liegt hier nicht so klar, wie beim Zwischenhirnsyndrom und ist wohl auch nicht einheitlich. Doch dürften auch hierbei Störungen des physiologischen Schlafsteuerungsmechanismus beteiligt sein. Jedenfalls haben alle diese cerebralen Schlafstörungen die *schwere Beeinflußbarkeit* durch Schlafmittel gemeinsam. Bei bedrohlichen Erregungszuständen wird man narkotische Mittel geben müssen und damit die geringere Gefahr einer Schädigung in Kauf nehmen. Ob Paraldehyd oder Chloraldehyd, Luminal oder Scopolamin, Pernokton oder Rectidon oder Avertin — um nur einige Beispiele zu nennen — in narkotischer Dosis gegeben wird, hängt vom Gesamtzustand ab. HUSSA empfiehlt bei Erregungszuständen von Psychopathen (Strafgefangenen) den intravenösen Pernoktonschlaf bei sehr vorsichtiger Injektion.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Agrypnie als Symptom des *manisch-depressiven* Irreseins. Sie kann monatelang allen anderen Erscheinungen vorhergehen, sie kann sogar einziges Symptom der Erkrankung bleiben (WUTH). Natürlich wird die Bedeutung dieses Symptoms häufig verkannt und eine andere äußere oder innere Ursache der Schlaflosigkeit angenommen. Die Fehldiagnose kann verhängnisvoll sein, wenn z. B. die Suicidgefahr übersehen wird. Die Schlaflosigkeit des manisch-depressiven Formenkreises bedarf der intensiven Schlafmittelbehandlung. Die Wahl der Mittel wird durch den Erfolg bestimmt werden; meist sind nachhaltig wirkende Mittel in höheren Dosen erforderlich. Die Gefahr der Gewöhnung ist nicht groß und steht hinter der Notwendigkeit, den Schlaf herbeizuführen, zurück.

Wenn wir die genannten Formen als *cerebrale Schlafstörungen* mit der gemeinsamen Eigenschaft der schlechten Beeinflußbarkeit durch Schlafmittel als 1. Gruppe zusammenfassen, so bleibt als 2. Gruppe der Schlafmangel aus *psychogenen* und *körperlichen Ursachen* zu besprechen. Diese Gruppe ist ungleich größer und wichtiger und stellt die Domäne der Schlafmittelbehandlung dar, soweit die Störungen nicht durch ursächliche Behandlung eines körperlichen oder psychischen Leidens beseitigt werden können. Die Übergänge zur ersten Gruppe sind im Bereich der Schlafstörungen auf zyklolymer, thyreotoxischer und neurasthenischer Grundlage fließend. Es ist nicht möglich, die *Ursachen* der Schlafstörungen einzeln zu besprechen. Da es sich hier nur um die Schlafmitteltherapie, also um eine rein *symptomatische* Behandlung handelt, wäre diese Anordnung auch unzweckmäßig. Die Besprechung der Indikation nach den einzelnen Schlafmitteln, also nach einer *pharmakologischen* Einteilung wäre sehr zeitraubend, da die Zahl der Mittel, auch bei Beschränkung auf die wichtigsten außerordentlich angewachsen ist. Es ist nicht beabsichtigt, diesen recht ermüdenden Weg zu gehen. Es kommt mir vielmehr darauf an, die ärztlichen Gesichtspunkte hervorzuheben, nach welchen ein *bestimmter Typ* eines Schlafmittels indiziert ist, also die Schlafmittelbehandlung auf der Grundlage der verschiedenen *Arten der Schlafstörung* ohne Rücksicht auf ihre Ursache darzustellen.

Dazu bildet die Unterscheidung zwischen der *Einschlafstörung* und der *Durchschlafstörung* die Grundlage. Diese beiden Typen sind natürlich etwas

schematisch umgrenzt und kommen oft kombiniert vor; aber häufig sind sie leicht zu trennen. Die Neigung zu diesem oder jenem Typus ist individuell beeinflußt, wenn auch nicht ausschlaggebend. Das Lebensalter ist ebenfalls von Bedeutung. Der *Greis* hat ein geringeres Schlafbedürfnis, was sich meist in früherem Erwachen bemerkbar macht. Diese physiologische Abkürzung des Schlafes braucht nicht bekämpft zu werden. Überhaupt ist das *Schlafbedürfnis* individuell sehr verschieden, ein Umstand, der bei der Therapie berücksichtigt werden muß. Auch für das Kindesalter gelten besondere Gesichtspunkte (vgl. ROMINGER).

Der normale Abendschläfer erreicht, wie am Beispiel der Schlaftiefenkurve besprochen wurde — rasch nach dem Einschlafen das Maximum der Schlaftiefe, welche allmählich gegen Morgen abnimmt, bis Erwachen in „ausgeschlafenen“ Zustand eintritt. Die Schlaflosigkeit tritt hier vorwiegend als *Einschlafstörung* auf; ist erst einmal der Schlaf eingetreten, so geht er monophasisch bis zum Morgen weiter. Die Aufgabe des Schlafmittels bleibt in diesem Falle auf die Phase des Einschlafens beschränkt. Diese Störung finden wir oft bei Gesunden durch psychische und umweltbedingte Einflüsse, aber auch bei Kranken, bei welchen außer dem Fehlen von Müdigkeit Schmerz und andere Störungen das Einschlafen verhindern. Die reine Einschlafstörung ist die häufigste Form der Schlaflosigkeit und zugleich die harmloseste und therapeutisch dankbarste.

Als *Einschlafmittel* sind diejenigen Schlafmittel brauchbar, welche rasch resorbiert und rasch wieder ausgeschieden werden. Sie erfüllen die Forderungen: rascher Wirkungseintritt, schnelles Erreichen der maximalen Wirkung und danach rasches Abklingen ohne Nachwirkungen. Das Erwachen erfolgt frisch, die Arbeitsfähigkeit des nächsten Tages ist ungestört, weil nach dem Einschlafen der Schlaf seinen physiologischen Ablauf genommen hat. Die schnelle Beendigung der Schlafmittelwirkung ist gleichzeitig der Maßstab der Ungiftigkeit. Bei richtiger Wahl der Mittel und Sorge für Abwechslung ist die Möglichkeit einer Schädigung auch bei längerem Gebrauch sehr gering.

Schwieriger gestaltet sich die Behandlung der *Durchschlafstörungen*, welche dem Typus des Morgenschläfers nahestehen. Die Schlaftiefenkurve verläuft hier flacher, der Schlaf bleibt oberflächlich; größere Tiefe wird erst in den Morgenstunden erreicht. Solche Menschen gehen spät schlafen und stehen ungerne und unausgeschlafen auf. Die Schlafstörungen dieses Typs bestehen in mehrfachem Erwachen während der Nacht, nachdem meist das Einschlafen und der erste Teil des Schlafes ungestört verlaufen sind. Das Wiedereinschlafen erfolgt schwer, oft erst nach langem, quälendem Wachsein und Hin- und Herwälzen; der Schlaf bleibt auch dann oberflächlich und vielfach von Träumen begleitet. Die Erquickung des Schlafes fehlt am nächsten Morgen. Die Behandlung solcher Durchschlafstörungen, deren Grad sehr verschieden sein kann, ist wesentlich schwieriger als die der Einschlafstörungen. Sie erfordert Mittel, welche eine erst nach einiger Zeit eintretende und langdauernde Wirkung haben, also langsam resorbiert und langsam ausgeschieden oder zerstört werden, sog. *Durchschlaf-* und *Dauerschlafmittel*. Die Gefahr der unerwünschten Nachwirkung ist hier viel mehr gegeben als bei den Einschlafmitteln. Die Abschätzung der notwendigen Hilfen ist viel schwieriger sowohl nach der Zeit wie der Intensität; die Unterschiede des Schlafes in den einzelnen Nächten machen die Behandlung der Störung noch schwieriger, so daß es oft nur mit einer gewissen *Überdosierung*

auf Kosten der Verträglichkeit und des frischen Erwachens gelingt, die Störung zu beseitigen. Dieser Typ der Durchschlafstörung findet sich besonders bei älteren Menschen, die im ganzen weniger tief schlafen und leichter erwachen. Bei nervösen Menschen mit gesteigerter Erregbarkeit, Überarbeiteten, psychisch Belasteten, bei negativ Labilen und Neurasthenikern, aber auch bei Schwerverkrankten findet sich häufig der oberflächliche, oft unterbrochene Schlaf. Die Varianten der Schlafkurven sind außerordentlich zahlreich im Gegensatz zu der viel einförmigeren Einschlafstörung und daher ist auch ihre Behandlung viel schwieriger und viel weniger schematisierbar.

In schweren Fällen von Agrypnie ist Einschlafen und Durchschlafen in gleicher Weise gestört. So entstehen Schlafkurven, welche einen regelmäßigen Typus nicht mehr erkennen lassen. Allein psychische Einflüsse genügen, um den Schlaf so zu verändern, daß ein Typus der Störung nicht mehr herauszufinden ist. Es wäre auch falsch, in der Schematisierung der Schlafstörungen weiter zu gehen und zahlreiche Typen aufzustellen. Diese sind nur berechtigt, soweit *therapeutische* Gründe zur Erleichterung der Behandlung erfordern. Dafür kommen wir jedoch im allgemeinen mit dem Begriff der Einschlaf- oder Durchschlafstörung aus. Dieser Unterscheidung liegt die Raschheit und Nachhaltigkeit der Schlafmittelwirkung zugrunde. Die Stärke der Wirkung ist letzten Endes Frage der Dosierung. Für den physiologischen Schlaf ist die *Schlaftiefe* neben der Dauer ein wesentlicher Wertmesser: Je tiefer der Schlaf, um so erquickender, um so größer die Erholung. Dieser Grundsatz gilt *nicht* für die Schlafmitteltherapie. Dem künstlichen Schlaf fehlt die aufbauende Funktion des Normal Schlafes. Er wird nur dann dem natürlichen Schlaf nahekommen, wenn die Schlafmittelwirkung eben ausreicht, um diesen herbeizuführen. Der Effekt soll mit dem geringst möglichen Maß narkotischer Wirkung verbunden sein. Bei der Verordnung der Schlafmittel ist also neben der Auswahl nach kurz oder langdauernder Wirkung die Wahl der richtigen Wirkungsintensität für den Effekt ausschlaggebend. Feine Abstimmung ist nötig. Überdosierung erhöht die Tiefe des Schlafes, ohne die Erholungswirkung zu fördern und ist daher nutzlos oder sogar durch die Neben- und Nachwirkungen schädlich.

Die Auswahl der Schlafmittel nach dem *Angriffsort* ist, wie schon S. 452 besprochen wurde, im pharmakologischen Sinne nicht möglich. Die Pickische Unterscheidung in cortical und subthalamisch wirkende Schlafmittel entbehrt ausreichender Begründung. Trotzdem muß die Klinik anstreben, eine *feinere Differenzierung* der Schlafmittelwirkungen herauszuarbeiten, wie sie uns die narkotische Wirkung im Tierversuch nicht erkennen läßt. Für die Klinik ist deshalb auch das Problem der Rinden- und Hirnstammnarkotika noch nicht erledigt. Allerdings ist heute noch wesentlich für die Auswahl der Schlafmittel der *Typus* und die *Schwere* der Schlafstörung, vor allem nach dem Gesichtspunkt der raschen oder der Dauerwirkung. Ferner ist die *individuelle* Empfindlichkeit für Schlafmittel zu berücksichtigen, welche bei krankhaften Zuständen erhöht oder herabgesetzt sein kann.

c) **Spezielle Schlafmittelbehandlung.** Wenden wir uns nun der speziellen Schlafmitteltherapie zu, so müssen wir nach dem Gesagten die *Art* und die *Schwere* der Schlafstörung zum Ausgangspunkt nehmen. Wir beginnen mit der Störung, welche am häufigsten und zugleich am besten behandlungsfähig ist, der Erschwerung des *Einschlafens*. Diese Störung findet sich in meist leichterem

Art aus psychogener, nervöser oder körperlicher Ursache; sie ist die oft umweltbedingte Schlafstörung sonst gesunder Menschen und nimmt den breitesten Raum in der Schlafmittelbehandlung ein. Zur Behandlung kommen die rasch und kurzdauernd wirkenden Mittel in Frage, mit der Aufgabe, den physiologischen Schlaf durch Überwindung der Einschlafstörung anzukurbeln. Da diese Mittel mangels Nachwirkung zugleich am wenigsten giftig sind, ist eine ziemlich weite Indikationsstellung erlaubt. Die Gefahr des Mißbrauchs ist bei Einsichtigen kaum vorhanden, Vergiftungen sind nur bei enormer Überdosierung möglich. Der Gefahr der Gewöhnung kommt bei den Mitteln dieser Gruppe keine größere Bedeutung zu. Bei der kurzdauernden Wirkung der typischen Einschlafmittel ist es möglich, sie auch im Verlauf der Nacht noch zu nehmen — als Wiedereinschlafmittel — ohne Nachwirkung am Morgen befürchten zu müssen.

Typische Einschlafmittel sind *Sedormid* und *Evipan*. *Sedormid*, ein Allylisopropylacetylcarbamid, ein bromfreies, fast geschmackloses Harnstoffderivat (1 Tablette = 0,25 g) wird rasch resorbiert und abgebaut und zeigt keine Neben- oder Nachwirkungen (DEMOLE, NAUMANN). Aus der gleichen Gruppe sind das *Novonal* (Diäthylallylacetamid), das *Neodorm* (Bromäthylisopropylacetamid), das altbewährte *Bromural* (Bromisovalerianylharnstoff) und das *Tildin* (Bromdiäthylacetylcarbamid) zu nennen; die drei letzten Mittel enthalten Brom, welches die hypnotische Wirkung verstärkt, aber nicht abgespalten und nicht als Ion wirksam wird.

Das *Evipan*¹, die Methylcyclohexenyl-N-Methylbarbitursäure (1 Tablette = 0,25 g) wird bereits im Magen teilweise resorbiert. Sein Abbau erfolgt sehr rasch, wahrscheinlich durch Aufspaltung des Barbitursäurerings. In großen Dosen wird es als Natriumsalz zu intravenösen Kurznarkosen verwendet. Als Barbitursäurederivat muß es etwas vorsichtiger dosiert werden als die Mittel der Harnstoffgruppe, doch ist es als Einschlafmittel bei sicherer Wirkung weitgehend ungiftig (WEESE und SCHARPF). Die Wirkung beginnt schon nach 5—10 Minuten, besonders dann, wenn die Tablette vor dem Einnehmen in warmer Flüssigkeit gelöst wurde, eine Maßnahme, welche für alle Schlafmittel zur Resorptionsbeschleunigung zweckmäßig erscheint.

Etwas länger dauernd und stärker ist die Wirkung von *Adalin* (Bromdiäthylacetylharnstoff), welches seit 1910 vielfach bewährt ist. In kleinen Dosen wirkt es nur sedativ, in Mengen von 0,5—1,0 g als Einschlafmittel. Es ist ungiftig, kumuliert nicht und führt nicht zur Gewöhnung. Den Wirkungsablauf im Verhältnis zu *Evipan* zeigt Abb. 1.

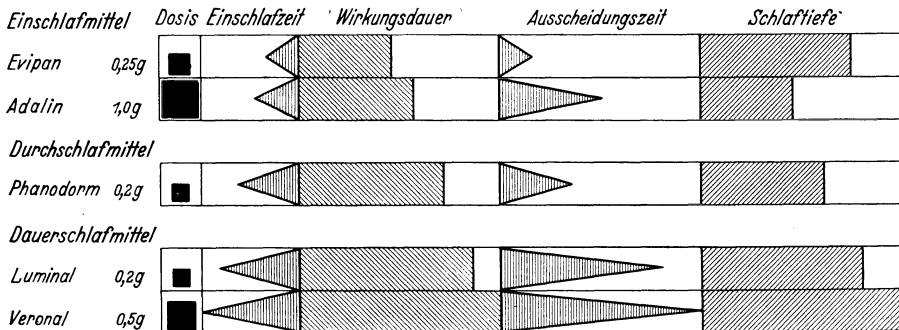
Als Einschlafmittel sei schließlich *Voluntal* (Trichloräthylurethan) genannt, welches rasch resorbiert und zersetzt wird und fast keine Nebenwirkungen besitzt. Immerhin ist bei längerer Anwendung der Chlorgehalt zu berücksichtigen. Ein Urethanderivat ist auch das nur bei Kindern zuverlässig wirkende *Hedonal* (Methylpropylcarbinolurethan).

Diese Übersicht über die schnell und nur kurzdauernd wirkenden Einschlafmittel, die sämtlich weitgehend frei von Neben- und Nachwirkungen sind, ist nicht vollständig. Bei der großen Zahl synthetischer Mittel ist gerade bei diesen harmlosen und außerordentlich viel gebrauchten Präparaten, die überall ohne Rezeptzwang erhältlich sind, eine gewisse „Mode“ in der Anwendung nicht zu

¹ Formel vgl. S. 451.

verkennen. Dafür sorgt schon die Arzneimittelreklame. Diese Mode ist hier aber weniger gefährlich als bei den stärkeren und mehr zur Gewöhnung führenden Schlafmitteln. In unserer Gruppe dürfte meist das *Sedormid* und das *Evipan* genügen, um leichte und auch hartnäckigere Einschlafstörungen zu beheben. Geringe Steigerung der Normaldosis (= 1 Tablette) ist unbedenklich. Schwere Einschlafstörungen sind in der Regel mit Durchschlafstörungen kombiniert und sollen später besprochen werden.

Die so häufigen geringfügigen Einschlafstörungen bei nervösen oder überarbeiteten oder von Sorgen und schweren Entschlüssen geplagten Menschen machen eine Behandlung über längere Zeit notwendig. In solchen Fällen soll man von eigentlichen Schlafmitteln möglichst absehen und diese nur gelegentlich

Abb. 1¹.

zur stärkeren Wirkung verwenden. Für das große Gebiet derartiger Störungen bei Gesunden, nervös Erregbaren und Kranken sind die *Sedativa* heranzuziehen. Die Abgrenzung von Beruhigungs- und Einschlafmitteln ist nicht scharf, oft nur eine Frage der Dosierung. So ist *Adalin* in halber Schlafdosis (0,25 g) ein sehr gutes Sedativum, ebenso *Sedormid*. Wichtiger sind aber solche Beruhigungsmittel, welche eine allgemein erregbarkeitsmindernde Wirkung ausüben und dadurch die Schlafmittelwirkung unterstützen, sofern sie noch notwendig ist.

Das wichtigste Sedativum ist *Brom*. Es wirkt durch Änderung des Ionenmilieus, indem es das Chlor verdrängt. Durch Einschränkung der Kochsalzzufuhr wird diese Wirkung verstärkt. Da die Ausscheidung des Bromnatrium nur in dem im Blut vorhandenen Verhältnis zum Kochsalz erfolgt, bleibt es längere Zeit wirksam (FREY), auch nachdem die Zufuhr aufgehört hat. Für die sedative Wirkung bei Schlafstörungen bedarf es keiner so großen Dosen, wie wir sie von der Behandlung der Epilepsie gewohnt sind. Die Gefahr der Nebenwirkungen — meist nur der harmlosen Bromacne — ist dabei gering. Schwieriger ist die Art der Verabreichung. Wenn die üblichen Bromsalzgemische nicht vertragen werden, so empfiehlt sich die Verwendung der wohlschmeckenderen Präparate, z. B. *Calcibronat* oder *Sedobrol*, *Brosedan*, wobei das Brom in Bouillonform gegeben wird. Zu beachten ist natürlich der Bromgehalt dieser Zubereitungen.

Die Wirkung des Broms in den Tagesdosen von 1—1,5 g der Bromsalze ist nicht die eines Schlafmittels. Jedoch wird vor allem die abnorm gesteigerte

¹ Nach einer Darstellung der pharmazeutischen Abteilung der I. G. Farbenindustrie A.-G.

Erregbarkeit herabgesetzt, sowohl die psychische als auch die vegetative. Man spricht von einer Hirnrindenvirkung des Broms, ohne daß jedoch Näheres über spezifische Einwirkungen bekannt ist.

Neben dem Brom soll noch der *Baldrian* als Sedativum genannt werden. Das ätherische Baldrianöl, welches als wirksame Bestandteile Borneol und den Borneolester der Isovaleriansäure enthält, besitzt leicht narkotische Wirkungen auf Gehirn und Rückenmark. Das Hauptanwendungsgebiet des Baldrians sind Herzneurosen, bei welchen Herzklopfen und andere unangenehme Sensationen in der Herzgegend schlafstörend wirken können. Man muß sich bei der schwachen Wirkung allerdings wirksamer Präparate bedienen, z. B. der Baldrian-Dispert-Tabletten oder des Kessovals. Der beliebte Baldriantee wirkt zwar beruhigend, doch stört die diuretische Wirkung größerer Mengen den Schlaf.

Als Sedativa können bei entsprechender Dosierung die Narkotica verwandt werden, wenn sie keine störenden Nebenwirkungen haben und nicht zur Gewöhnung führen. Man wird dabei aber Mittel von *längerer Wirkungsdauer* bevorzugen, welche dem Wesen der sedativen Wirkung entspricht. Praktisch wird vor allem *Luminal* zur Beruhigung angewandt, besonders in sehr kleinen, aber häufigen Dosen in Form der Luminaletten (0,015 g). Aus dem Luminal wurde durch Methylierung eines Stickstoffatoms das *Prominal* (WEESE) dargestellt, welches im Tierversuch $\frac{1}{3}$ weniger giftig und von doppelter Dauer der Wirkung gegenüber dem Luminal ist. Dieses Mittel hat in der Behandlung der Epilepsie Vorteile vor Luminal (BLUM). Auch die Kombination von kleinen Luminaldosen mit sedativen Mitteln, z. B. Brom in Form des *Lubrokal* (THEISEN, KNOTT), oder mit vegetativ dämpfenden Mitteln wie Bellafolin als *Belladenal* (LEHR) oder Bellafolin und Gynergen als *Bellergal* (ROTHLIN, WICHMANN) sind zur Steigerung der beruhigenden Wirkung beliebt und zweckmäßig. Man darf nur bei längerer Anwendung nicht ganz vergessen, daß Luminal ein zu Kumulation und Gewöhnung führendes Narkoticum ist.

Schließlich kann auch der *Alkohol* als Sedativum zur Förderung der Schlafbereitschaft Verwendung finden, mit der Einschränkung, daß er nur für den Gesunden in beschränktem Maße tauglich ist. Der Alkohol ist kein brauchbares Schlafmittel. Seine Neben- und Nachwirkungen verbieten diese Anwendung. Dagegen kann sehr wohl ein alkoholisches Getränk als Schlaftrunk das Einschlafen erleichtern, besonders wenn psychische Hemmungen, z. B. Nachwirkung konzentrierter geistiger Arbeit beseitigt werden sollen.

Als neues Sedativum und Hypnoticum wird *Eldoral* empfohlen. Dieses Äthyl-pentamethylen-Uramil unterscheidet sich von der Diäthylbarbitursäure durch Ersatz einer Äthylgruppe durch eine Piperidingruppe. Die hypnotische Wirkung ist dadurch abgeschwächt, die therapeutische Wirkungsbreite, bestimmt nach dem Quotienten zwischen letaler und Seitenlagendosis im Tierversuch (LENDLE), jedoch erhöht (GROS). Als schwer in Wasser lösliche Substanz eignet sich Eldoral zu einer Dauerbehandlung; die Ausscheidung ist erst in 24 Stunden beendet. Diese für ein Schlafmittel meist weniger erwünschte Hinauszuehung der Wirkung macht Eldoral in nicht schlafmachender Dosis ($\frac{1}{2}$ Tablette je 0,25 g) zum Sedativum geeignet (GIELEN). Über die Gewöhnung liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Solange dies nicht der Fall ist, kann ein Schlafmittel nicht abschließend beurteilt werden.

Der Wert der *Sedativa* liegt in der Beseitigung schlafstörender Einflüsse, in der Förderung der *Schlafbereitschaft*. Oft bedarf es dann keiner weiteren Schlafmittel oder die Schlafmittelwirkung ist durch die Vorbereitung zuverlässiger und stärker. Es genügt ein leichtes Einschlafmittel, wo ohne die Vorbereitung nur durch stärkere Mittel Schlaf ermöglicht werden konnte. Die Kunst liegt in der richtigen Auswahl und Kombination der Mittel, wobei natürlich auch nicht medikamentöse schlaffördernde Maßnahmen heranzuziehen sind. Neben der rein psychogenen Schlaflosigkeit sind es vor allem die zahlreichen Schlafstörungen bei vegetativer *Dystonie* (vegetative Neurose, Neurasthenie), welche durch diese Behandlung beseitigt werden können. Auch die Grenzfälle der Thyreotoxikosen, oft auch der leichteren Form von echter Basedowscher Krankheit sprechen auf Sedativa in Kombination mit leichten Einschlafmitteln gut an, nicht nur bezüglich der Schlafstörung, sondern auch im Sinne einer allgemeinen Beruhigung der nervösen Übererregbarkeit. Die Kombination mehrfacher Bromgaben am Tage mit einem Einschlafmittel (Sedormid, Adalin) beim Schlafengehen bewährt sich gerade dann, wenn vegetative Störungen z. B. Herzklopfen, Schwitzen, Angstgefühle das Einschlafen stören. Die Behandlung kann ferner durch Mittel, welche aufs vegetative Nervensystem wirken, unterstützt werden, besonders durch das spasmolytische Atropin (Belladonnapräparate).

Die Schlafmittel selbst besitzen eine dämpfende Wirkung auf das *vegetative Nervensystem*, welche als Teilerscheinung ihrer Wirkung auf den Hirnstamm angesehen werden kann, sofern nicht anderweitige nervöse Einflüsse ausgeschaltet werden. So ergeben sich zahlreiche *besondere Indikationen* für Schlafmittel außerhalb der *Agrypnie*. Hier ist vor allem nochmals der Sonderstellung des Luminals und neuerdings des Prominals zu gedenken, welche diese Mittel als *Antiepileptica* einnehmen. Der Nutzen dieser von HAUPTMANN eingeführten Behandlung ist über allen Zweifel erwiesen, wenn auch der Grund dieser in gewissem Sinne „spezifischen“ Wirkung unbekannt ist. Das Luminal hat offenbar in geringen nicht schlafmachenden Dosen dämpfende Eigenschaften auf das vegetative Nervensystem, deren sich die Klinik vielfach bedient. Die bei mannigfachen vegetativen Störungen vasomotorischer Art angewandten Kombinationen mit gefäßerweiternden Purinkörpern (*Theominal*, *Novophyllin*) sind dafür ebenso ein Beispiel wie die Kombinationen mit dem spasmolytischen Bellafolin (Belladonal und Bellergal), welche bei Dyskinesien des Darmes, der Gallenwege und den spastischen Beschwerden der vegetativ Stigmatisierten oder bei Ulcuskranken mit Erfolg angewandt werden. Besonders zur Ausschaltung reflektorischer Einflüsse ist die Zugabe von Luminal erwünscht. Je nach der Lage des Falles sind dafür große Dosen erforderlich. Experimentelles Lungenödem läßt sich durch Luminal verhindern (BRUNN). Die Gefahren des Myokardinfarktes werden nach HOCHREIN in erster Linie durch systematische Luminalbehandlung verringert. Ähnlich ist es mit dem Kreislaufshock bei Lungenembolie oder mit der Gefahr des Lungenödems bei kardialem Asthma. Während die Antreibung des Kreislaufs bei solchen auf dem Wege des vegetativen Nervensystems gefährdenden Zuständen nutzlos und schädlich sein kann, ist fast stets die Anwendung sedativer oder narkotischer Schlafmittelgaben zweckmäßig (bei Asthma cardiale ist Morphin überlegen) und vielleicht lebensrettend. Sind *narkotische* Dosen erforderlich, so sind dem Luminal weniger giftige Schlafmittel, z. B. *Pernokton*, *Rectidon* oft vorzuziehen; eine solche Indikation bietet der Status

epilepticus, ekklamptische Zustände, Krampfurämie, wobei jeder Krampfanfall akut lebensbedrohend ist. Auch unstillbares Erbrechen ist eine Indikation zur Anwendung narkotischer Mittel, wobei Luminal (als Suppositorium) gewisse Vorzüge hat. Das wichtigste Beispiel ist das acetonämische Erbrechen der Kinder und Jugendlichen. Die Mittel gegen die Seekrankheit sind ebenfalls häufig Kombinationen mit Schlafmitteln. Der *Schutz des Organismus* gegen Gefahren durch übermäßige Erregung des animalen oder vegetativen Systems ist eine wichtige Aufgabe der Schlafmittel, der sie durch ihre sedativen und narkotischen Eigenschaften dienen können.

Nach der Besprechung der einfachen Einschlafstörungen und im Zusammenhang damit der sedativen Therapie ihrer Ursachen, nach einer Abschweifung über besondere Indikationen der Schlafmittel außerhalb ihrer eigentlichen Aufgabe, kommen wir jetzt zur Besprechung der *Behandlung der Durchschlafstörungen*. Diese sind viel weniger einheitlich als die Einschlafstörungen, sowohl nach dem Typus der Schlafkurve, als nach der Schwere der Störung. Handelt es sich einfach um nochmaliges Erwachen während der Nacht, so kann auch in vorgerückter Stunde nochmals ein Einschlafmittel gegeben werden. Die typischen Durchschlafstörungen erfordern aber länger wirkende Mittel. Sie sind die Domäne der *Barbitursäureverbindungen*. Je nach der Schwere wird die Auswahl zu treffen sein oder eine *Kombination* verschiedener Mittel zum Ziele führen.

Für leichtere Formen der Schlafstörung stehen Mittel wie *Phanodorm* und *Noktal* zu Verfügung, welche den Vorzug zuverlässiger Wirkung mit guter Verträglichkeit und geringer Giftigkeit (abgesehen von der Gewöhnung) vereinen. Phanodorm (1 Tabelette = 0,2 g), dessen rascher Abbau im Organismus früher (S. 450) besprochen wurde, steht zwischen Einschlaf und Dauerschlafmittel (s. Abb. I S. 459). Wegen seiner ausgezeichneten Wirkung und guten Verträglichkeit, gekennzeichnet vor allem durch Fehlen jeglicher Nachwirkung trotz Wirkungsdauer von vielen Stunden, ist *Phanodorm* eines der zur Zeit beliebtesten Schlafmittel. Es wäre unbedenklich, wenn nicht der Phanodormmißbrauch zu schweren Folgen der Gewöhnung und Sucht führen könnte (vgl. S. 475). Die Brauchbarkeit als Schlafmittel bei zurückhaltender Anwendung wird dadurch nicht berührt. Das Ca-Salz des Phanodorms wird noch rascher resorbiert und ausgeschieden und eignet sich auch zur Anwendung als Zäpfchen. Der Ca-Zusatz wirkt analgetisch. Das *Noktal* ist ebenfalls ein vorzügliches Schlafmittel ohne Neben- und Nachwirkungen. Auch das *Sandoptal* (Isobutylallylbarbitursäure) ist in diesem Zusammenhang zu nennen. Mit den bisher genannten Schlafmitteln gelingt es, weitaus die Mehrzahl der Schlafstörungen ausreichend zu behandeln. Die nicht regelmäßig überwachte Verwendung dieser Mittel ist statthaft. Man wird allerdings versuchen, von den stärkeren Mitteln auf die schwächeren abzukommen, was bei Beseitigung der Schlafstörung durch die bessere Erholung und psychische Wirkung der „Schlafsicherheit“ meist nicht schwer fällt. Regelmäßiges Einnehmen von Phanodorm und Noktal über längere Zeit ohne ärztliche Kontrolle ist unbedingt zu vermeiden, ebenso Kombination verschiedener Mittel oder selbständige Erhöhung der Dosis durch den Kranken.

Neben dieser, ich möchte sagen, „*ambulanten*“ Schlafmittelbehandlung möchte ich die *regelmäßig überwachte* oder klinische stellen, wie sie bei schweren Schlafstörungen notwendig ist, wenn die genannten Maßnahmen nicht ausreichen. Zunächst kann man, wenn die Einschlafstörung überwiegt, die Dosis

etwa von Evipan oder Sedormid steigern oder besser diese Mittel mit den Durchschlafmitteln kombinieren. Schwere Schlafstörungen erstrecken sich meist auf die ganze Schlafperiode. Reichen diese Kombinationen nicht aus, müssen stärkere Dauerschlafmittel angewandt werden, welche langsam zerstört oder ausgeschieden werden. Auch dafür sind Barbitursäuren am besten geeignet. Wie aus Abb. 1 (S. 459) hervorgeht, erfüllen *Luminal* und *Veronal* die Voraussetzungen für eine langdauernde Wirkung. *Luminal*, seit 1912 von IMPENS eingeführt, ist wesentlich wirksamer als *Veronal*. Die Maximaldosis von 0,4 g ist außerordentlich hoch, meist braucht 0,2 g nicht überschritten zu werden. *Luminal* kann bei Schwerkranken als Zäpfchen oder in Form des injizierbaren Natriumsalzes verabreicht werden. *Veronal* oder das injizierbare Veronalnatrium (*Medinal*), dessen mittlere Schlafdosis 0,5 g beträgt, hat eine sehr langdauernde Wirkung. Das Erwachen am nächsten Morgen ist davon noch beeinträchtigt. Es sind also ganz bestimmte Indikationen für eine Dauerwirkung, welche *Veronal* angezeigt sein lassen. Als drittes, dem *Luminal* nahestehendes Mittel ist die Diallylbarbitursäure, das *Dial* (Kurral) zu nennen (Dosis 0,2—0,3 g). Diese 3 Mittel dürfen nur unter ständiger Überwachung gegeben werden. Es besteht die Gefahr der Kumulation und Gewöhnung und unerwünschter Neben- und Nachwirkungen. Die Ausscheidung erfolgt langsam, teilweise in unveränderter Form.

Nun gibt es eine Reihe von neueren Schlafmitteln, welche in ihrer Wirkungsstärke und Dauer zwischen der Phanordormgruppe einerseits und der Veronalgruppe andererseits liegen. Kurz genannt seien: *Pernokton*, *Rectidon*, *Somnifen* und *Amytal*. Eine gewisse Auswahl von Mitteln ist schon deshalb gerechtfertigt, weil häufigeres Wechseln bei längerem Gebrauch wegen der Gewöhnung wünschenswert ist. Die Ungiftigkeit dieser Barbitursäurederivate zeigt sich darin, daß sie in größeren Dosen zur Narkose bzw. Basisnarkose (aus Gründen der Steuerbarkeit) Verwendung finden. *Pernokton*, eine Butylbrompropenylbarbitursäure, wird als Schlafmittel weniger angewandt als zur Narkose, die Erregungszustände der narkotischen Dosen sind bei hypnotischen nicht zu fürchten. Ihm steht das *Rectidon* nahe, welches eine Butyl- β -bromallylbarbitursäure ist. Die Wirkung ist zuverlässig und gefahrlos, dabei von vielstündiger Dauer. *Rectidon* ist als Schlafmittel vor allem in Zäpfchen-(Name!) form anwendbar. In größeren Dosen wird es als Dämmerungsschlafmittel bei Gebärenden erfolgreich verwendet. *Somnifen*, das Diäthylsalz der Diäthyl- und Allylisopropylbarbitursäure, ist ebenfalls ein starkes und langwirkendes Schlafmittel, meist in Tropfenform verordnet; es ist weniger giftig als die Diallylbarbitursäure (*Dial*) und wird rascher resorbiert (ALDAY-REDONNET). Als Nebenwirkung ist Herabsetzung der Körpertemperatur häufig, ferner besteht Neigung zu Kumulation. Auch das *Amytal*, die Isoamyläthylbarbitursäure gehört zu den Mitteln mit langdauernder Wirkung und dient hauptsächlich zur Basisnarkose bei intravenöser Injektion des Natriumsalzes. Die Anwendung dieser weniger toxischen Schlafmittelgruppe darf nur unter strenger Indikation und dauernder Kontrolle erfolgen, ebenso wie diejenige des *Veronal* und *Luminal*. Auch schwere Durchschlafstörungen pflegen auf diese Mittel anzusprechen. Im Einzelfall wird man oft erst nach längeren Versuchen die geeigneten Mittel finden und zweckmäßig kombinieren lernen, sofern man mit einfachen Mitteln nicht zum Ziele kommt.

Es ist auch versucht worden, *fertige Schlafmittelkombinationen* herzustellen, welche die Einschlaf- und Dauerwirkung vereinen. Das erste derartige Mittel war das *Profundol* (HERMANN), bei welchem das „Tempierungsprinzip“ zur Anwendung gekommen ist. Es enthält als Einschlafmittel das Atempol genannte Kondensationsprodukt von Bromdiäthylacetylarnstoff und Zitronensäure, als Dauerschlafmittel eine Allyl-Butylbarbitursäure. Diese ist ein stark wirkendes, nicht kumulierendes Mittel mit langsamem Eintritt der Wirkung und langer Dauer. Darüber hinaus wurde die Hälfte des Schlafmittels durch Beimischung von im Magen nicht löslichen Fettsäuregemischen erst einer verspäteten Resorption im Darm ausgesetzt (Tempierungsprinzip). Das Schlafmittel ist also sozusagen mit „Zeitzündung“ versehen. Die aufeinanderfolgenden 3 Phasen der Wirkung sollen einen kontinuierlichen Schlaf von ausreichender Tiefe herbeiführen, was von GAMPER und HORN bestätigt wurde, welche auch bei schweren Schlafstörungen ihres psychiatrischen Materials 7stündigen ruhigen Schlaf beobachteten. Auf ähnlichem Prinzip beruht das *Sekurodorm* (FUHRY), welches Chloralose und Buthyläthylbarbitursäure, ferner Theophyllin und Phenacetin enthält ohne Anwendung resorptionsverzögernder Mittel. Im allgemeinen werden solche komplizierten Mittel nicht nötig sein, doch stellen sie einen interessanten Versuch der Verbesserung der Schlafmittelwirkung bezüglich der Wirkungsdauer dar. Die Kombination medikamentöser Schlafmittel soll nach Zusammensetzung und Anwendungsweise möglichst auf verschiedene Wirkungen eingestellt sein, sie soll eine große „Streuung“ (PILLING und KIRCHNER) haben. Dafür bedarf es aber meist einer individuellen Verordnung, weniger eines fertigen Kombinationspräparates. Stets muß ferner angestrebt werden, möglichst rasch zu leichteren Mitteln überzugehen, um die narkotische Wirkung gegenüber dem physiologischen Schlaf immer mehr in den Hintergrund treten zu lassen.

Es gibt Schlafstörungen, welche auf die Behandlung auch mit den stärksten Mitteln nicht hinreichend ansprechen. Wie S. 454 ausgeführt wurde, verhalten sich besonders die Störungen des *cerebralen Schlafsteuerungsmechanismus* refraktär, ebenso die Agrypnie *Geisteskranker*. Soweit motorische Erregungszustände dabei vorhanden sind, werden narkotische Schlafmitteldosen, ferner Kombinationen mit Scopolamin nötig sein. Für die Dauerschlafbehandlung in psychiatrischen Anstalten kommen ferner einige Schlafmittel in Frage, welche sonst kaum angewandt werden. Vor allem gilt dies für den *Paraldehyd*, eines der besten Schlafmittel mit rascher und zuverlässiger Wirkung und dem einzigen Nachteil schlechten Geschmacks und der Ausscheidung in der Atmungsluft, wodurch dieser ein fuselartiger Geruch verliehen wird. Der gleiche Nachteil haftet dem *Amylenhydrat* an, so daß diese guten Schlafmittel für den allgemeinen Gebrauch ausscheiden müssen. Dagegen ist das *Chloralhydrat*, das älteste Schlafmittel überhaupt, für manche Zwecke sehr dienlich, nämlich wenn eine rasche und tiefe Schlafwirkung für längere Zeit erforderlich ist und Gefahren für den Kreislauf und Stoffwechsel nicht bestehen. Gerade bei Erregungszuständen und Krampfneigung von Kindern ist Chloralhydrat, zumal bei rectaler Verabreichung, oft allen anderen Mitteln vorzuziehen; allerdings fällt diese Indikation mehr ins Gebiet der Narkose. Dabei wird man heute vielfach das *Avertin* (Tribromäthylalkohol) gerade als rectales Narkoticum vorziehen, wobei die gleichen Kontraindikationen streng zu berücksichtigen sind.

Dieser kurze Überblick über die Schlafmittelbehandlung der leichten und schweren Agrypnie lediglich nach klinischen Gesichtspunkten muß wenigstens nach einer Richtung ergänzt werden: der Kombination der *Hypnotica mit anderen nicht hypnotischen Mitteln*. In der Praxis spielen die Fertigpräparate, welche nach dem Muster des *Veramon* Kombinationen von Barbitursäuren mit Pyramidon oder ähnlichen Analgetica darstellen, eine sehr große Rolle auch als Schlafmittel, obwohl bei solchen Verbindungen die schlafzeugende Wirkung gegen die schmerzstillende gedämpft sein soll. STARKENSTEIN, welcher mit der Schaffung des *Veramon* den Weg für die Entwicklung einer großen Anzahl ähnlicher Kombinationen freigemacht hat, nahm an, daß *Veronal* und Pyramidon im *Veramon* eine intramolekuläre Bindung erfahren. Die schmerzstillende Wirkung des Pyramidon ist dadurch verstärkt, die Schlafwirkung des *Veronal* abgeschwächt. MAGNUS hat mit quantitativer Auswertung durch die Körperstellungs- und Labyrinthreflexe gefunden, daß im *Veramon* die erregende Wirkung des Pyramidon fortfällt, die lähmende des *Veronals* herabgesetzt ist. Die gute schmerzstillende Wirkung dieser und ähnlicher Kombinationen bestätigt die ärztliche Erfahrung. Die neuen Untersuchungen von FISCHER und SALZER sprechen dagegen, daß *Veramon* eine neue Verbindung darstellt. Das Gemenge der beiden Komponenten zeigt im Vergleich mit *Veramon* weder physikalisch-chemische noch pharmakologische Unterschiede. Bei Vergiftungen klingt die Pyramidonwirkung rasch ab, die *Veronal*wirkung überdauert länger als es dem *Veronal*gehalt entspricht. Die Anwendung des *Veramons* als Schlafmittel ist dann gerechtfertigt, wenn Schmerzen und unangenehme Sensationen, Fieber und Katarrhe Ursache der Schlaflosigkeit sind. Durch Steigerung der Dosis wird das Mittel infolge des *Veronal*gehaltes schließlich zum reinen Hypnoticum und — wie toxikologische Erfahrungen zeigen — zum schweren Narcoticum. Es wäre gut, wenn man im *Veramon* immer ein *Veronal* in entsprechender Dosis (28%) sehen wollte und sich auf die Abschwächung der narkotischen Wirkung nicht verließ, welche bei hohen Dosen vorhanden sein kann, aber unberechenbar ist. Entsprechend ihrer Barbitursäurekomponente sind alle diese Kombinationspräparate zu bewerten, deren Zahl ständig im Wachsen begriffen ist. *CIBALGIN* (0,05 g Dial + 0,15 Pyramidon) enthält wie *Veramon* ein starkes und langwirkendes Schlafmittel, ebenso *Trigemin* (Butylchloralhydrat-Pyramidon). Die schmerzstillende Wirkung dieser Mittel ist durch die narkotische Komponente gut und nachhaltig. Im *Compral* (Voluntal + Pyramidon), im *Optalidon* (Sandoptal + Pyramidon) haben wir leichtere Mittel, deren Wirkung nicht lange anhält, die dafür aber öfter wiederholt werden dürfen, vor uns. In der Mitte stehen — entsprechend ihrem Schlafmittelzusatz — *All(i)onal* (Numal + Pyramidon) und *Dor(m)algin* (Pernocton + Pyramidon). Besonders das *Allional* (*Allonal*) ist als Schlafmittel beliebt, während sein Bestandteil *Numal*, die Allylisopropylbarbitursäure, für sich wenig angewandt wird. Es handelt sich dabei um kein leichtes, wohl aber ein gut bekömmliches Schlafmittel, dessen Paarlinge sich gegenseitig entgiften (KAER und LOEWÉ). Es gibt noch eine Reihe weiterer solcher Kombinationen, ihrer Zahl ist entsprechend der Vielzahl der Barbitursäurederivate keine Schranke gesetzt. Der Schlafmittelgehalt beträgt meist $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ der Schlafdosis, welche bei der Neigung vieler Menschen, mehrere Tabletten dieser „harmlosen“ Mittel zu nehmen, oft erreicht wird. Es sind aber diese Mittel nicht durchweg „leichte Schlafmittel“.

am wenigsten das Veramon, darauf muß immer wieder hingewiesen werden. Die gewöhnlichen Einschlafmittel sind für einfache Indikationen ungefährlicher.

Neben der analgetisch wirkenden Kombination mit Pyramidon gibt es vor allem mit Veronal noch eine Reihe anderer Verbindungen: *Somnacetin* und *Codeonal*, worin durch Codein die narkotische Wirkung etwas verstärkt ist, *Quadronox*, *Gelonida somnifera* u. a. m. Das grundsätzlich Wichtige ist bei allen der *Gehalt an Veronal*, welcher die Wirkung im wesentlichen bestimmt.

Für die Kombination sowohl einzelner Schlafmittel untereinander wie auch eines Schlafmittels mit anderen Mitteln gibt es unzählige Möglichkeiten. Sie richtig anzuwenden, wird Aufgabe des ärztlichen Könnens sein. Unter den vielen Sonderfällen soll nur noch die Kombination mit *Morphin* als Repräsentant der Opiate kurz besprochen werden. Morphin ist vor allem notwendig, wenn Schmerzen den Schlaf unmöglich machen, welche mit anderen Mitteln — z. B. der Veramongruppe — nicht zu beheben sind. Es fragt sich aber, ob man außer Morphin dann auch noch ein Schlafmittel geben muß. Man wird gerade bei Schmerzen darauf oft verzichten können, wenn der einmal begonnene Schlaf weitergeht. Dagegen ist bei kardialer Dyspnoe mit dem subjektiven Gefühl der Atemnot die Kombination von kleinen Dosen Morphin (0,01 g) mit einem länger wirkenden Schlafmittel sehr zweckmäßig. Morphin wirkt dabei als Einschlafmittel, indem das subjektive Gefühl der Atemnot verschwindet. Die Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums, meßbar am Anstieg der arteriellen (alveolaren) CO₂-Spannung ist die Begleiterscheinung der Morphinwirkung sowohl wie des Schlafes. Über die Atmungswirkung des Morphins läßt sich die sonst nicht ausreichende Schlafmittelwirkung erreichen. Kombinationen von Opiaten mit Barbitursäuren in ähnlicher Form sind, wie früher erwähnt, besonders bei den auf Schlafmittel allein schwer ansprechenden Schlafstörungen von Herzkranken sehr zweckmäßig. Bei motorischer Unruhe ist *Scopolamin* oft dem Morphin überlegen.

Aufgabe der Schlafmittel ist nicht nur die Herbeiführung des Schlafes, sondern ebenso die Sorge für *frisches Erwachen* nach seiner Beendigung. Bei den Mitteln mit kurzer Wirkungsdauer besteht keine Gefahr der Nachwirkung, wohl aber bei ausgesprochenen Dauerschlafmitteln wie Luminal und Veronal. Sie treten besonders bei längerem Gebrauch auch kleiner Dosen auf und werden recht störend empfunden. Nervöse, Astheniker sind gegen solche Nachwirkungen oft besonders empfindlich. Zum Teil lassen sich diese Störungen des Schlafauslaufs, welche durch die langsame Ausscheidung der Mittel bedingt sind, durch Analeptica, in erster Linie den Morgenkaffee mildern, wenn man es nicht vorzieht, Mittel von kürzerer Wirkungsdauer zu wählen. Unerwünschte Schläfrigkeit am Morgen soll stets Veranlassung zur Revision der Schlafmitteltherapie sein, denn sie wird sich meist durch Wahl eines geeigneten Schlafmittels oder einer geeigneten Kombination beheben lassen.

2. Nebenwirkungen und akute Vergiftung.

Zur Beurteilung der Schlafmittel gehört auch die Kenntnis ihrer Nebenwirkungen und damit zugleich ihrer Gegenanzeigen.

Eine gelegentlich störende Begleiterscheinung verschiedener Schlafmittel, besonders der Barbitursäurederivate und von Nirvanol, aber auch von Adalin, ist die Überempfindlichkeit, die *Idiosynkrasie*. Sie findet sich besonders bei

Luminal und bei Kombinationspräparaten mit Pyramidon und tritt in einem typischen scharlach- oder urticariaartigen Arzneiexanthem in Erscheinung, das bald wieder abklingt. Andere allergische Erscheinungen stellen Seltenheiten dar, wozu auch die anaphylaktoide Purpura durch Gefäßreaktionen, beschrieben nach chronischem Gebrauch von Sedormid (GRAUBNER) und Abasin (Purpura MAJOCKI, MORAWITZ) gehört. Nebenbei sei erwähnt, daß das verhängnisvolle Bild der Agranulocytose durch Pyramidon ausgelöst werden kann (vgl. ROHR), durch Schlafmittel wohl nur, soweit sie Kombinationen mit diesem darstellen, doch sind auch Sedormid, Somnifen, Luminal besonders im amerikanischen Schrifttum (TAEGER) angeschuldigt worden.

Unter Nebenwirkungen einzelner Schlafmittelgruppen sind besonders die *halogenhaltigen* Mittel zu nennen. Ähnlich dem Chloroform ist *Chloralhydrat* ein Herz- und Gefäßgift, das Vasomotorenlähmung mit Blutdrucksenkung und direkte Herzlähmung hervorrufen kann. Andere chlorhaltige Schlafmittel sind weniger zu fürchten. Beim Chloralhydrat besteht außerdem die Möglichkeit von herdförmigen Leberzellschädigungen. Diese Gefahren bilden eine absolute Kontraindikation gegen Chloralhydrat, in geringerem Maße gegen andere halogenhaltige Schlafmittel, wozu vor allem das *Avertin* gehört, bei drohendem Kollaps, bei Herzmuskel- und Leberschäden und älteren Menschen. Abgesehen davon ist die Scheu vor dem Chloralhydrat größer als berechtigt ist. Als rasch und stark wirkendes Mittel kann es besonders bei Jugendlichen sehr wertvoll sein.

Die Gruppe der *Sulfone* ist für die Klinik bedeutungslos geworden, abgesehen von Verwendung bei unruhigen Geisteskranken, wegen der langdauernden Nachwirkung. Als Nebenwirkung ist die Porphyrinurie wohl als Ausdruck einer Leberschädigung bekannt. Diese kommt auch nach langdauernder Verabreichung von Barbitursäuren gelegentlich vor. Der ausgezeichnete Paraldehyd und das Amylenhydrat werden wegen ihres fuselartigen Geruchs bei Ausscheidung durch die Lungen praktisch außer in Irrenanstalten nicht verwendet. Bei ihnen besteht die Gefahr der Gewöhnung.

Die unerwünschten *Nachwirkungen* einzelner *Barbitursäurederivate*, besonders von Veronal, Luminal und Dial, sind Übelkeit und Schwindel, vor allem aber Schläfrigkeit. Bei der großen Auswahl guter Barbitursäurederivate werden sich durch Wechseln des Mittels solche Störungen meist beheben lassen. Die Kreislauf- und Stoffwechselorgane werden durch die Barbitursäurederivate auffallend wenig beeinflusst, selbst bei toxischen Gaben. Dies ist auch der Grund, weshalb man Luminal gerade bei schweren Kreislaufstörungen mit Erfolg anwenden kann. Leberstörungen sind dagegen zu beachten, weil die Leber für den Abbau der Barbitursäuren wichtig ist, was für Evipan (WEESE) erwiesen ist. Die Wirkungsdauer kann also bei Funktionsstörungen der Leber verlängert sein.

Störungen der *Atmung* sind durch Schlafmittel nur dann zu befürchten, wenn sie in narkotischen Dosen gegeben werden. Der intravenöse Pernocton-schlaf beginnt oft mit einer Apnoe, die bei sehr langsamer Injektion vermeidbar ist. Bestehen ernsthafte cerebrale Atemstörungen, z. B. CHEYNE-STOKESSche Atmung, muß mit allen Schlafmitteln äußerste Zurückhaltung geübt werden. Das gleiche gilt für *Kollapszustände*. Erregungszustände wurden vor allem nach Pernokton beobachtet, doch gehören diese Begleiterscheinungen mehr ins Gebiet der Narkose als der Schlafmitteltherapie. Im ganzen genommen sind die schädlichen Nebenwirkungen der richtig dosierten Schlafmittel gering.

Dagegen erfordert die *Überdosierung* und die *Schlafmittelvergiftung* größte Aufmerksamkeit. Wir müssen dabei zwischen akuter und chronischer Vergiftung

und Gewöhnung unterscheiden. Die akute Schlafmittelvergiftung steht in der Selbstmordstatistik an zweiter Stelle hinter den noch beliebteren Leuchtgasvergiftungen. Z. B. fand BENNHOLD unter 1114 Suicidversuchen in Hamburg in 36% Leuchtgas, 18% Veronal, 5,1% Adalin, Bromural, Veramon als Ursache. Wenn auch regionär die Bevorzugung einzelner Mittel schwankt, ergibt sich immer wieder das Überwiegen des Veronals. Unter 553 Schlafmittelvergiftungen dreier Berliner Krankenhäuser wurde 194mal Veronal, 152mal Luminal, 58mal Phanodorm, 28mal Adalin und 24mal Veramon genommen (POHLISCH und PANSE). Andere Schlafmittel waren nur in einzelnen Fällen gebraucht worden. Die Zahl der Schlafmittelvergiftungen hat seit 1925 von Jahr zu Jahr weit mehr zugenommen als der Gesamtzahl der Suicidversuche entspricht. Es ist bemerkenswert, daß Veronal, in zweiter Linie Luminal [in Ungarn steht es sogar an erster Stelle (BALÁZS)] bei weitem bevorzugt werden, welche dem Rezeptzwang unterliegen. In letzter Zeit wird Phanodorm zunehmend beliebt, wohl vor allem bei solchen Selbstmördern, welche dem Leben nochmals eine recht gute Chance geben wollen. Auffallend ist ferner die Bevorzugung einiger weniger Mittel, obwohl etwa 100 Schlafmittel, einschließlich der Kombinationspräparate, im Handel sind. In vielen Statistiken überwiegen bei den Schlafmittelvergiftungen die Frauen etwa ums Doppelte. Versehentliche Überdosierungen sind sehr selten. POPPER fand am Wiener Material unter 180 Vergiftungen mit Barbitursäurederivaten 169 Suicidfälle, wovon 35 ihr Ziel erreichten.

Die *Klinik* der Schlafmittelvergiftungen kann hier nur gestreift werden. Das Bild der *Veronalvergiftung* ist hinreichend bekannt, die Mortalität wird zwischen 10 und 20% (meist 12%) angegeben. Die minimale letale Dosis liegt bei 3—4 g, Dosen über 10 g sind fast immer tödlich. Der Tod erfolgt häufig am 2. bis 3. Tag, manchmal noch später; die Ursachen sind Atemlähmung oder Bronchopneumonie, welche sich im Stadium der lang dauernden, tiefen Bewußtlosigkeit entwickelt. Die schwere Vergiftung ist durch tiefe Bewußtlosigkeit mit rascher und oberflächlicher oder schnarchender, verlangsamter Atmung und Erschlaffung der Muskulatur gekennzeichnet. Die Pupillen sind mittelweit oder verengt, meist mit erhaltener Lichtreaktion, die Reflexe nur teilweise erloschen. Der Blutdruck ist niedrig, der Puls beschleunigt und weich. Die Haut ist in schweren Fällen blaß-cyanotisch, in leichteren gerötet. Auffallend ist die Neigung zu vasomotorischen und trophischen Störungen und Decubitus. Noch im komatösen Stadium, häufiger erst bei Aufhellung des Bewußtseins, treten Erregungszustände auf. Als Nachwirkung finden sich Ataxie, Nystagmus und Sprachstörungen.

Die *Veramonvergiftung* gleicht weitgehend der Veronalintoxikation, verläuft aber meist entsprechend der kleineren Dosen leichter, in Form eines 1—3 Tage dauernden Schlafes. HENDRYCH berichtet 1934 über 80 Vergiftungen, darunter 30 Fälle von BALÁZS, wobei nur ein Säugling gestorben ist. Auch sicher tödliche Veronalmengen wurden durch die Pyramidonbeimischung mit ihrer strychninartig-erregenden Wirkung vertragen. Wie das Veronal ist aber im Veramon auch das Pyramidon entgiftet, welches allein in den angewandten Mengen zu schweren, vielleicht tödlichen Vergiftungen führen würde. Die tödliche Dosis des Pyramidons soll schon bei 6—7 g liegen, doch bestehen wohl starke Schwankungen nach oben (WAGNER). 20 g Veramon mit den tödlichen Dosen von

6 g Veronal und 14 g Pyramidon führten zu 62stündigem tiefen Schlaf mit völliger Erholung innerhalb einer Woche. Die erhöhte Krampfneigung durch den Pyramidonzusatz tritt oft im Bild der schweren Veronalvergiftung als Unterschied zur Veronalvergiftung hervor.

Die *Luminalvergiftung* entspricht der Veronalvergiftung. Die Dosis letalis minima liegt schon bei 1 g. Auffallend ist die große Spanne der Empfindlichkeit. Unter 17 Vergiftungen BACHEM's sind 5 tödlich verlaufen. Die Höchstdosis betrug 12 g. MOSBACHER sah Erholung in 4 Tagen nach 2,1 g, wobei sich die Lumbalpunktion wertvoll erwies. Bei der Sektion eines nach 12 g Luminal in 24 Stunden Gestorbenen fand SCHEIDEGGER Hirnschwellung und Ödem, Hyperämie der Hirnhaut und schwere Degeneration des Nierenparenchyms. Die Gefahr der Luminalvergiftung ist durch die häufige Verwendung als Antiepilepticum, Sedativum und in Verbindung mit anderen Arzneimitteln nicht zu unterschätzen, wie die Erfahrungen aus Ungarn lehren. So kam in dem großen Material von BALÁZS 1921 auf 23 Veronalvergiftungen eine Luminalvergiftung, 1932 dagegen wurden 80 Luminal- und 87 Veronalvergiftungen beobachtet.

Die *Phanodormvergiftung* ist heute nicht mehr selten und sei deshalb kurz besprochen. Todesfälle sind dabei vereinzelt geblieben, auch bei Einnahme von 4—8 g (20—40 Tabletten). Von zwei jungen Frauen, welche 40 Tabletten genommen hatten, wurde die eine gerettet, die andere starb (HUCKZERMEYER). WAGNER berichtet einen Todesfall durch 9,6 g nach 10 Stunden. Das Vergiftungsbild ist viel einförmiger als bei Veronal: mehr oder weniger tiefe Bewußtseinsstörung während 1—2 Tagen, oft nur ein protrahierter Schlaf; im Nachstadium nervöse Reizbarkeit, Kreislauf und Atmung bleiben meist ungestört. Ähnlich günstig verläuft die Vergiftung mit *Noctal* (BRÜNING), wobei Todesfälle nicht bekannt wurden, trotzdem in einem Falle 58 Tabletten genommen wurden; ferner die Vergiftung mit *Sandoptal* (WALKER) und entsprechend mit Optalidon. Bei *Dial* (KURRAL) entspricht das schwere Vergiftungsbild dem Typus des Veronal- und Luminal, wozu auch Erregungszustände im postkomatösen Stadium gehören. Todesfälle sind schon nach 1,9 g beschrieben worden (VAN ITALLIE). Von *Cibalgin* sind schwerere Vergiftungsfälle nicht bekanntgeworden. *All(i)onal*, die Kombination der Isopropylallylbarbitursäure (Numal) mit Pyramidon, ein viel gebrauchtes Mittel, hat zweimal zu tödlicher Vergiftung (100 Tabletten = 10 g Pyramidon und 6 g Numal) und mehrfach zu schweren Erscheinungen geführt. Im Vergiftungsbild werden besonders anfallsweise tonische Krampfstände beschrieben. Ein Fall, der 120 Tabletten genommen hatte, wurde gerettet (BALÁZS). Auch bei Vergiftungen mit *Somnifen* sind motorische Reizerscheinungen besonders häufig. Die Bewußtlosigkeit nach 12—15 ccm dauert auffallend lang (bis 36 Stunden), ferner treten Temperaturschwankungen ein, welche als besondere Wirkung auf das Wärmezentrum aufzufassen sind (GLATZEL und SCHMIDT). *Nirvanol*, welches wegen seiner Nebenwirkungen kaum mehr verwandt wird, führt erst in enormen Dosen (75 Tabletten = 22,5 g) zum Tode (VARTIAINEN). Die Todesfälle mit *Pernocton* gehören zum Gebiet der Narkose. Auch die *leichten* Schlafmittel der *Harnstoffreihe* können Vergiftungen hervorrufen. Nach 20 und 37 g *Adalin* wurden Todesfälle beschrieben (GERHARTZ, BALÁZS). Meist besteht die Vergiftung in einem langdauernden, tiefen Schlaf ohne Nacherscheinungen. Doch sind auch nach *Adalin* langdauernde Erregungszustände und Arrhythmie beobachtet worden (MERKEL). Gewöhnlich sind die

neurologischen Symptome flüchtiger als nach Barbitursäurevergiftungen. Von *Abasin* und *Bromural* sind schwere Vergiftungen nicht bekannt. Nach 10 g = 40 Tabletten *Sedormid* wurde 36stündige Bewußtlosigkeit ohne wesentliche Folgen beschrieben (BALÁZS), nach 51 Tabletten ein Todesfall, der Veränderungen in den Ganglienzellen des Hirnstamms, Degeneration der Kerne des Vagus und der Brücke aufwies (FORTANIER), Veränderungen, welche auch nach Somnifenvergiftung beschrieben wurden (V. D. HORST).

Gegenüber den Barbitursäuren, speziell Veronal und Luminal, spielen die Vergiftungen mit den alten Schlafmitteln Chloralhydrat, Amylenhydrat, Paraldehyd praktisch eine untergeordnete Rolle. Bei Einnahme in großer Dosis führen sie oft zu Erbrechen, Geschmack und Geruch sind störend und die therapeutische Breite ist sehr groß. Vereinzelt Todesfälle sind nach enormen Dosen von Paraldehyd (BALÁZS), und Chloralhydrat (150 g) beschrieben worden.

So verschieden der Ablauf der Schlafmittelvergiftungen im einzelnen ist, so läßt sich doch eine weitgehende Ähnlichkeit in den wesentlichen Erscheinungen, speziell der Vergiftung mit Barbitursäurederivaten, erkennen. Je nach dem Grad der Vergiftung herrscht leichte bis völlige Bewußtlosigkeit mit Reaktionslosigkeit auf sensible Reize, Tonusverlust, Fehlen der Corneal- und Bauchdeckenreflexe, engen Pupillen mit erhaltener Lichtreaktion. Das schwere Vergiftungsbild ist mit Störungen der Atmung und der Wärmeregulation und mit Kreislaufkollaps verbunden. Dieser wird bei Veronal durch periphere Giftwirkung auf die Capillaren unterstützt. Der Tod erfolgt primär an Atemlähmung oder Lungenödem, gewöhnlich aber als Folge der sekundären Bronchopneumonie, welche durch Aspiration oder durch schlechte Lüftung und Durchblutungsstörungen der Unterlappen entsteht. Trophische Störungen gehören durchaus zum Vergiftungsbild. In günstigen Fällen klingt die Bewußtlosigkeit in 24 bis 48 Stunden ab, jedoch verläuft die Restitution oft nicht kontinuierlich. Die erste komatöse Phase der Vergiftung geht allmählich in die zweite Phase elementarer Bewegungsunruhe über, welche sehr verschieden stark ausgeprägt sein kann. Sie geht mit Jaktationen, mit Herumwälzen, mit Muskelstarre und Krämpfen einher. Ein Vorherrschen subcorticaler Automatismen mit Auftreten von Haltungs- und Stellungsreflexen und Stützreaktion gibt diesem Stadium das Gepräge. Choreatisch-athetotische Bewegungen, also striäre Symptome, sollen besonders bei den Schlafmitteln mit ungesättigter Seitenkette auftreten. Es folgt eine dritte Phase, welche durch die allmähliche Wiederherstellung corticaler Funktionen gekennzeichnet ist: zeitweise noch Somnolenz und eine auffallende Kindlichkeit (Puerilismus) in Gebärden, Sprache und Bewegungen, ein Gemisch von läppischer Euphorie und Ängstlichkeit, an hysterische Dämmerzustände erinnernd. Auch psychotische Zustandsbilder deliranter Art werden beobachtet. Schließlich kommt als letzte, 4. Phase die Wiederherstellung des vollen geordneten Bewußtseins mit Vorherrschen cerebellarataktischer Störungen, Nystagmus, Schwäche, Schwindel und Sehstörungen. Diese allmähliche Wiederkehr der Hirnfunktion vom komatösen Zustand bis zum völligen Erwachen läßt sich hirnhysiologisch dahin deuten (KRAL), daß zuerst die Motorik des Hirnstamms aufwacht und sich ungehemmt von übergeordneten Einflüssen elementar austoben kann (Automatose, ZINGERLE). Das Erwachen des Cortex erfolgt ungleichmäßig und für die zuletzt erworbenen Funktionen zuletzt. Bei langsam abklingenden Vergiftungen (Veronal, Luminal, Somnifen) verläuft die Resti-

tutionsphase nicht selten in der angedeuteten Art, in anderen Fällen (Phanodorm) können die Übergangsstadien stark zurücktreten.

Die interessantesten Beobachtungen zeigen im Vergleich zum Tierversuch die durch die Entwicklung des Großhirns beim Menschen veränderten Bedingungen. Wieweit es sich bei den Nachwirkungen der Schlafmittel nur um vorzeitiges, unkoordiniertes Erwachen aus der Narkose oder auch um direkte Erregung handelt, ist völlig unklar. Vorerst lassen sich noch keine Schlüsse auf Unterschiede in den Angriffsorten verschiedener Schlafmittel ziehen, sondern die Unterschiede erklären sich aus der Schwere der Vergiftung und dem Tempo der Giftzerstörung und Ausscheidung und verschiedener Empfindlichkeit einzelner Gehirnprovinzen.

Der *Tod* an Schlafmittelvergiftung erfolgt nicht rasch, sondern meist erst am 2. oder 3. Tag, weil sich die toxische Wirkung eines Schlafmittels erst langsam entwickelt. Die Gefährlichkeit einer Schlafmittelvergiftung ist abgesehen von der resorbierten Giftmenge bei den langsam ausgeschiedenen Mitteln (Veronal, Luminal) wesentlich größer als bei den rasch abgebauten. Die Abhängigkeit von der chemischen Konstitution zeigt sich insofern, als die Stoffe mit gesättigten Alkylresten (Veronal, Luminal) wegen ihrer chemischen Stabilität lange nachwirken, während diejenigen mit ungesättigten Alkylresten (Somnifen, Numal, Dial, Noctal, Pernocton) und die cyclisch ungesättigten Derivate (Phanodorm und Evipan) als chemisch labile Stoffe rascher abgebaut werden und weniger kumulativ sind (FISCHER). Veronal ist nach 1—2wöchiger täglicher Gabe von 0,5 g noch 7—9 Tage nach Absetzen der Zufuhr im Harn nachweisbar, Luminal verhält sich ähnlich. Die Schwere einer Schlafmittelvergiftung kann auch durch Faktoren von seiten des Patienten beeinflusst werden: Gewicht, Ernährungszustand, das Verhalten des Kreislaufs, die Gewöhnung an Narkotica, Änderungen der Resorptionsgeschwindigkeit und viele andere Einflüsse kommen in Betracht; ausschlaggebend sind aber bei schweren Vergiftungen die exogenen Faktoren.

Die *Diagnose* einer speziellen Schlafmittelvergiftung läßt sich aus dem klinischen Zustandsbild allein nicht stellen. Denn die Symptome und der Verlauf sind im ganzen bei den verschiedenen Giften die gleichen. In schwersten Fällen herrscht absolute Bewußtlosigkeit (Koma) mit kollapsartiger Blutdrucksenkung und schweren Atmungsstörungen, wozu sekundäre Lungenveränderungen: Ödem, hypostatische Pneumonie im weiteren Verlauf hinzutreten können. Von diesen schwersten Vergiftungszuständen gibt es alle Übergänge bis zum tiefen Schlaf und zur leichten Bewußtseinstäubung mit oberflächlicher Atmung und raschem, weichem Puls. Ziemlich häufig findet sich Nystagmus (FISCHER), Reflexstörungen (Aufhebung der Bauchdecken und Patellarreflexe) und pathologische Reflexe (BABINSKI) sind als ungünstige Zeichen zu werten. Häufig tritt Fieber als cerebrales Symptom auf. Die Kreislaufschwäche ist teilweise zentralen, teilweise peripheren Ursprungs, da die Barbitursäuren, besonders Veronal, Capillargifte sind und trophische Störungen verursachen. Die Haut ist gewöhnlich gut durchblutet und fühlt sich warm an. Sehr wichtig ist es, auf Tonussteigerung der Muskulatur zu achten, auf extrapyramidale Symptome. Krampferscheinungen treten besonders bei Mitwirkung von Pyramidon auf. Doch wird das Vergiftungsbild der Kombinationen mit Analgetica durchaus von der Schlafmittelkomponente bestimmt. Die Funktionen von Leber und Niere sind bei

schweren Schlafmittelvergiftungen gewöhnlich geschädigt, weil diese Organe die Zerstörung und Ausscheidung des Giftes besorgen. Anatomisch prägt sich die Störung als Hepatose und Nephrose aus. Der Harnbefund läßt häufig die schwere anatomische Nierenschädigung nicht erkennen (LESCHKE). Die Haut kann verschiedene Formen von Exanthenen und vor allem Decubitalgeschwüre als Ausdruck trophischer Störungen zeigen.

Alle diese Erscheinungen gestatten nur die allgemeine Diagnose einer *Schlafmittelvergiftung*. Die Erkennung der *speziellen* Ursache ist häufig durch Untersuchung der Umgebung des Vergifteten an Resten der Arzneipackungen möglich. Die Untersuchung des *Harns* läßt die häufigsten Vergiftungen mit Veronal (Medinal) und Luminal, welche zu 70 bzw. 30% unverändert im Harn ausgeschieden werden, unschwer feststellen. Die rasch zerstörbaren Barbitursäuren erscheinen nur in wenigen Prozenten im Urin, doch lassen sich größere Mengen ihrer oxydativen Abbauprodukte dort auffinden (bei Phanodorm und Noctal etwa 25%). OETTEL hat kürzlich eine einfache Methode der Barbitatbestimmung im Harn angegeben. Der Ausbau dieses Giftnachweises im Harn ist bei der Häufigkeit der Schlafmittelvergiftungen von großer praktischer Bedeutung. Anwesenheit von Pyramidon ist an der Rotfärbung des Harns durch Rubazonsäure zu erkennen.

Im Blut und Liquor konnten FISCHER und REISCH Veronal und zahlreiche andere Schlafmittel nachweisen, nicht nur bei toxischen, sondern bei therapeutischen Gaben. Veronal fand sich $\frac{1}{2}$ —3 Stunden nach der Verabreichung im Blut, bis zu 15 Stunden im Liquor. FRETWURST und VOSS wiesen Veronal und Luminal bei Vergifteten im Liquor und Plasma in fast gleicher Konzentration nach, die Blutkörperchen waren giftfrei. RIEBELING hat zuerst Veronal im Liquor gefunden. Dieser Nachweis ergibt therapeutische Konsequenzen.

Die Prognose der Schlafmittelvergiftung ist am Anfang in schweren Fällen ganz unsicher. Sie wird durch frühzeitige Behandlung erheblich gebessert. Doch ist die große Gefahr der Pneumonie auch dann noch nicht zu beurteilen. Sie wird meist durch Auftreten von Fieber am zweiten oder dritten Tage des komatösen Zustandes angezeigt. Der Verlauf der Schlafmittelvergiftung kann Schwankungen zeigen. Der Zustand kann plötzlich bedrohlich werden. Günstig wird die Prognose erst, wenn die Bewußtlosigkeit deutlich abnimmt und der Kranke auf äußere Reize reagiert. Die Anzeichen gesteigerter Erregbarkeit, wie Spasmen, motorische Unruhe, berechtigen nicht immer ein Abklingen der Vergiftungserscheinungen anzunehmen. Elementare Bewegungsunruhe, Krämpfe Delirien können auch noch im Erholungsstadium lebensgefährlich werden.

Die Kenntnis der Vergiftungsursache wird natürlich die Prognose erleichtern, besonders wenn die Mengen und die Zeit bekannt sind. Todesfälle auch bei schwerer Phanodormvergiftung sind z. B. selten. Aber die individuelle Empfindlichkeit gegenüber den Schlafmitteln schwankt erheblich. Dabei spielt die Gewöhnung eine Rolle und vor allem auch der Gesundheitszustand. Bestehen krankhafte Veränderungen z. B. am Herzen, so wird eine Vergiftung rascher und schon bei geringerer Dosis gefährlich werden. So finden wir die Dosis letalis minima bei Veronal schon bei 3—4, bei Luminal bei 1 g, während umgekehrt die vielfachen Mengen, z. B. 20 g Veronal, in anderen Fällen vertragen werden. Bei den erstaunlich großen Dosen fällt ins Gewicht, daß die resorbierten Mengen durch Erbrechen und Magenspülungen häufig geringer sind als angenommen

wurde. Die Güte der Schlafmittel zeigt sich auch im Vergiftungsbild und in der Spanne zwischen therapeutischer und letaler Dosis, welche bei Phnodorm und Noctal z. B. das 20—60fache beträgt. Deshalb ist es für die Prognose so wichtig, frühzeitig zu wissen, welches Mittel gebraucht wurde. In nicht seltenen Fällen allerdings werden gleichzeitig verschiedene Schlafmittel genommen.

Für die *Therapie* der Schlafmittelvergiftungen können nur allgemeine Richtlinien gegeben werden. Jeder besondere Fall erfordert im einzelnen besondere Maßnahmen. Leichte Vergiftungen schlafen sich von selbst aus. In schweren Fällen ist die erste Sorge Freimachung der Luftwege und Entfernung noch nicht resorbierter Mengen des Schlafmittels durch Magenspülung, falls der Zustand diesen Eingriff nicht verbietet oder wegen der langen Dauer der Vergiftung (nach 8 Stunden) zwecklos erscheinen läßt, und Entleerung des Darmes. Zuviel kann schaden. Einführen von Tierkohleaufschwemmung in den Magen zur Giftadsorption bedeutet oft mehr Gefahr als Nutzen, weil bei Erbrechen die Aufschwemmung leicht aspiriert und dadurch die Entstehung von Schluckpneumonie gefördert wird (v. GAÄL). Die Entfernung des Giftes aus dem Körper, speziell aus der Umgebung des Zentralnervensystems kann durch ausgiebige Liquorentziehung gefördert werden, besonders bei Veronal- und Luminalvergiftungen. PURVES-STEWART und WILLCOX empfehlen wiederholte Drainage der Zisterne mit Entleerung von 10—25 ccm Liquor.

Ebenso wichtig, oft sogar dringlicher ist die systematische Bekämpfung der tiefen Bewußtlosigkeit und ihrer Folgen für Kreislauf und Atmung durch *analeptische Mittel*. Der Kreislaufkollaps kann unmittelbare Lebensgefahr bedeuten. Zur zentralen Vasomotorenlähmung kommt noch der periphere Tonusverlust hinzu. Eine Reihe vorzüglicher zentral und peripher angreifender Mittel stehen zur Verfügung, welche in einer dem Zustand angepaßten hohen Dosierung und raschen zeitlichen Folge injiziert werden müssen. Bei Bewußtlosen müssen die sonst üblichen Dosen der Weckmittel erheblich überschritten werden, was ohne Gefahr der Krampfwirkung geschehen kann, wie zahlreiche experimentelle und klinische Erfahrungen lehren. Experimentell ist der Antagonismus zwischen narkotischen und erregenden Mitteln sehr eingehend und mit verschiedenen Methoden untersucht worden (SCHOEN, GIRNDT, BARLOW, KOHN und JACOBI). Die Ergebnisse liegen in der gleichen Linie mit den Erfahrungen bei der Behandlung von Schlafmittelvergiftungen am Menschen. Auch darüber gibt es eine sehr ausgedehnte kasuistische Literatur, worin manchmal von ans Wunderbare grenzender Rettung aus schwerster Vergiftung berichtet wird. Bei Abstufung der Narkosetiefe bei Kaninchen nach quantitativem Maßstab mit Hilfe der Körperstellungs- und Labyrinthreflexe ergab sich eine Überlegenheit der Weckwirkung von Cardiazol und Hexeton, wodurch eine Erweckung auch aus tiefer Narkose möglich war. Mit Campher, Coramin (KOHLEHOFF) und Coffein war ein gleich guter Effekt nicht zu erzielen (SCHOEN). Nach den klinischen Erfahrungen ist Coramin dem Cardiazol als Weckmittel jedoch etwa ebenbürtig (KILIAN, CROHN u. a.). Die zentral erregenden Analeptica (Hirnanaleptica) sind als direkte Antagonisten der narkotischen Vergiftung anzusehen und deshalb die Mittel der Wahl. Cardiazol und Coramin haben eine große Breite der therapeutischen Wirkung; Unterschiede in der Stärke können durch die Dosierung ausgeglichen werden; die Verschiedenheiten der Wirkung sind im Vergleich mit der ausgezeichneten Weckwirkung für diese Indikation nebensächlich.

Als zusätzliche Mittel kommen andere Krampfgifte in Frage: Hexeton, Icoral, Strychnin (1—2 mg) (HAGGARD und GREENBERG) und als reines Atmungsstimulans Lobelin. Auch Picrotoxin (2—3 mg) wird neuerdings empfohlen (MALONY). Über die neuen Analeptica: Oppressin und Neospiran liegen noch keine genügenden Erfahrungen vor. Die Einatmung von CO₂-O₂-Gemischen wird oft von günstiger Wirkung auf den Gasaustausch sein.

Zur Unterstützung der Kreislaufwirkung können bei schweren Kollapszuständen die zentralen Analeptica mit peripher angreifenden Gefäß- und Herzmitteln kombiniert werden. Hierzu kommen die synthetischen Ephedrinderivate und Sympatol in Betracht, in seltenen Fällen Adrenalin. Im Icoral ist die zentrale und periphere Wirkung vereinigt (SCHOEN und LEMMEL). Je nach dem Zustand des Kreislaufs, je nach Komplikationen wie Pneumonie und Lungenödem kommen besondere Maßnahmen in Frage, welche hier nicht zu erörtern sind (vgl. FISCHER).

Entscheidend für den Erfolg der Behandlung schwerer Schlafmittelvergiftungen ist die Ausdauer des Arztes am Krankenbett. Die Therapie muß im Bereich der Gefahrzone dauernd dem bedrohlichen Zustande angepaßt werden; durch genügend rasche Folge und entsprechend hohe Dosierung der analeptischen Mittel ist es oft möglich, Kreislauf und Atmung hochzuhalten, bis die narkotische Wirkung abklingt. Dazu bedarf es entsprechend der tiefen Bewußtlosigkeit extrem hoher Dosen. Man darf aber auch nicht über das Ziel hinauschießen. Die schwere Schlafmittelvergiftungen häufig begleitende und mit dem Abklingen der tiefen Narkose hervortretende Krampfbereitschaft muß rechtzeitig erkannt werden und erfordert große Vorsicht in der Anwendung analeptischer Krampfgifte. Von starker Erregung zur Lähmung führt nur ein kurzer Weg. Erfolge übersteigerter Wecktherapie können rasch ins Gegenteil umschlagen. Nur die genaue, fortlaufende Beobachtung des Zustandes und seiner Beeinflussung durch die Therapie läßt den richtigen Weg der Behandlung finden und dazu muß der Arzt ständig anwesend sein. Es zeigt einen gewissen Mangel an Erfahrung, wenn einzelne Mittel als Allheilmittel gepriesen werden. Kein Mittel ist so sicher und so gefahrlos, daß es nicht in jedem Falle nur unter genauer Beobachtung der Wirkung anzuwenden ist und im Verlauf der Behandlung durch andere Mittel ergänzt oder ersetzt werden muß. Ich habe dieses Vorgehen als planmäßige *Polypragmasie* bezeichnet (SCHOEN). Der richtige und planmäßige Einsatz der zahlreichen wirksamen Mittel und Maßnahmen, welche zur Verfügung stehen, ist eine Kunst, die durch Errettung aus schwersten Vergiftungen belohnt wird. Leider gibt die Häufigkeit der Schlafmittelvergiftung in selbstmörderischer Absicht reichlich Gelegenheit, diese Kunst zu erproben. Die Rettungsaussichten sind um so größer, je eher die Behandlung einsetzt. Trotzdem sind noch genug Todesfälle zu verzeichnen.

3. Chronischer Schlafmittelmißbrauch.

Neben den akuten Schlafmittelvergiftungen bekommen die *chronischen* in den letzten Jahren durch den überhandnehmenden Schlafmittelmißbrauch zunehmende Bedeutung. Die ausgezeichnete Monographie von POHLISCH und PANSE beschäftigt sich ausführlich mit diesen Fragen, die ins psychiatrische Gebiet hineinreichen. Der Abusus von Chloralhydrat und Paraldehyd tritt heute ganz zurück gegen die chronischen Vergiftungen mit *Barbitursäurederi-*

vaten. Diese stehen dem chronischen Alkoholismus und Morphinismus an Zahl und Bedeutung kaum noch nach und umfassen alle Bevölkerungs- und Berufsklassen.

Bei allen Barbitursäureabkömmlingen gibt es eine *Gewöhnung*: Große Dosen werden ohne schlafmachende Wirkung vertragen und führen zu einem mehr oder weniger euphorischen Zustand von Schläfrigkeit oder Rausch. Je nach der Entwicklung akuter Psychosen bestehen weitgehende Verschiedenheiten der Zustandsbilder der chronischen Intoxikation. Die Grenze der Anpassungsfähigkeit liegt beim Veronal schon bei 1—2 g. Größere Dosen führen auch beim Gewöhnten zu Vergiftungserscheinungen. Wichtig ist im Hinblick auf die Dauerbehandlung der Epilepsie mit Luminal, daß die Gefahr des Luminalismus erst bei Dosen von 0,3 g täglich beginnt.

Praktisch besonders wichtig ist der Mißbrauch der *ohne Rezeptzwang* erhältlichen Schlafmittel, vor allem des *Phanodorm*. Dieses vorzügliche Mittel hat sich als Schlafmittel mit Recht rasch eingebürgert. Sein Vorzug ist hauptsächlich das Fehlen von Nachwirkungen infolge des raschen Abbaues. Deshalb wurde gerade Phanodorm als Mittel mit geringer Gefahr der Kumulation und Gewöhnung betrachtet. Diese Ansicht ist mehrfach im Schrifttum niedergelegt, zuletzt 1932 (FRETWURST). Trotzdem zeigen die Erfahrungen der letzten Jahre immer deutlicher die Gefahr des gewohnheitsmäßigen Phanodormmißbrauchs. Der 1. Fall (BÜRGER) wurde 1929 mitgeteilt. POHLISCH und PANSE stellen 25 Fälle zusammen, inzwischen wurden von KRAUS 9 Fälle, von BÜSSOW ein Fall und von DÖRRIES und LANGELÜDDEKE 3 Fälle publiziert. Die Beobachtungen zeigen, daß die Beurteilung der chronischen Schlafmittelwirkungen erst viele Jahre nach der Einführung (1926) möglich ist. Das Tierexperiment gibt gerade dafür keine ausreichenden Unterlagen. Psychische Wirkungen können nur am Menschen studiert werden, im Fall des Arzneimittelmißbrauchs sogar in der Regel nur an *Abartigen*. Dies gilt in vollem Maße für den Phanodormmißbrauch.

Die geringe Giftigkeit des Phanodorms erlaubt rasche Steigerung der Dosis bei Süchtigen, im Gegensatz zum Veronal. So wurde in 3 Fällen in 5—12 Wochen Steigerung auf 15—20 Tabletten (0,2 g) täglich beobachtet. Die Tagesdosis von 20—25 Tabletten wurde jahrelang beibehalten. Exzesse mit 60 Tabletten am Tag kommen vor. Das Tempo der Steigerung ist natürlich in jedem Fall anders, häufig wird dann eine bestimmte Tagesdosis längere Zeit eingehalten. Ein Fall, welcher 2 Jahre lang täglich 6 Tabletten nahm, blieb frei von Vergiftungserscheinungen. Unter den 25 Fällen von POHLISCH und PANSE war der Mißbrauch 19mal durch psychopathische Minderwertigkeit, 6mal durch chronische Krankheit bedingt. Häufig wurden neben Phanodorm zeitweise Alkohol und andere Narkotica genommen.

Die Wirkung des Phanodormmißbrauchs ist entweder nur Betäubung oder zugleich Euphorie oder Anregung und Beruhigung ohne jede Bewußtseins-trübung. Tremor, Rausch- und Dämmerzustände, epileptische Anfälle, Delirien und Halluzinosen können sich dabei einstellen. Die akuten Psychosen kommen viel häufiger als bei Veronal und Luminal vor; der Grund ist die geringere Giftigkeit des Phanodorms, welche Steigerung auf enorme Mengen erlaubt. Vom Standpunkt des Psychiaters ist deshalb gerade die *geringe Giftigkeit* die Ursache der besonderen *Gefährlichkeit als Suchtmittel*. Die psychischen Erscheinungen der Phanodormsucht unterscheiden sich jedoch nicht grundsätzlich

von ähnlichen Zustandsbildern bei Mißbrauch anderer Schlafmittel oder bei chronischem Alkoholismus. Die Entwöhnung macht besonders große Schwierigkeiten, nur in leichteren Fällen läßt sie sich ausnahmsweise abrupt durchführen. Sehr häufig treten schwere Abstinenzdelirien und Halluzinosen auf, oft mit epileptischem Gepräge. Im Gegensatz zur Morphinentziehung gelingt es nicht bei der Phanodormentziehung, die viel schwereren Erregungszustände zu vermeiden oder psychisch zu beeinflussen (DÖRRIES und LANGELÜDDEKE). NAWRATIL beobachtete in 2 Fällen schon nach einmaliger Gabe von 0,2 g Phanodorm bei Idiosynkrasie einen Rausch- und Erregungszustand, der 2 Stunden anhielt; spätere Beobachtungen ähnlicher Art sind nicht mitgeteilt.

Auch mit Somnifen, Dial, All(i)onal und Veramon wird in geringerem Maße Mißbrauch getrieben, ferner mit mehreren Schlafmitteln neben oder nacheinander. Symptomatologisch ergibt sich dabei nichts Neues. Aus der Harnstoffgruppe ist chronischer Mißbrauch von Adalin, Abasin, Bromural und Sedormid berichtet. Es treten ähnliche Erscheinungen wie bei Mitteln der Barbitursäurereihe auf, meist ist das Bild, auch das der akuten Psychosen, weniger symptomreich. Die Tagesdosen betragen höchstens das 10fache der Schlafdosis. CHRISTIANI teilt einen Fall von chronischem *Bromuralmißbrauch* (während 9 Jahren täglich wenigstens 20 Tabletten) mit, bei welchem neben körperlichen Schäden weitgehender Niedergang der Gesamtpersönlichkeit entstanden war. Hier wie auch in anderen Fällen (KLÜBER und KOLKMANN, J. MEYER) ist die Bereitschaft zur Sucht primär vorhanden. Die Entwöhnung gelingt ohne Schwierigkeit. WUTH hält die Erscheinungen des chronischen Mißbrauchs großer Bromuraldosen für *Bromvergiftung*. Die Bestimmung des Bromspiegels im Blut (nach WUTH) klärt nicht selten unklare psychiatrische und neurologische Krankheitsfälle als *Bromismus* auf (WAGNER und BUNBURY).

Die Neigung zur Sucht ist gewöhnlich wichtiger als das verwandte Mittel. Denn sehr häufig werden mehrere Mittel nebeneinander genommen. Mit leichteren Schlafmitteln ist häufig Alkoholabusus verbunden. Auch die Morphinisten kombinieren sehr oft mit Schlafmitteln und Alkohol. F. M. MEYER fand unter 90 Morphinisten 85, welche nebenbei andere Narkotica nahmen; unter den Schlafmitteln waren Phanodorm und Allional besonders beliebt.

Die Schlafmittelsucht findet sich hauptsächlich bei *Psychopathen*, wozu noch einige Schwachsinnige, Neurotiker, Manisch-Depressive und Epileptiker kommen. Bei chronischen körperlichen Krankheiten können Schlaflosigkeit, Angstzustände, Schmerzen zum Schlafmittelmißbrauch führen; süchtig wird auch da meist nur der Minderwertige, der Psychopath. Die Häufigkeit des Mißbrauchs mehrerer Schlafmittel zeigt ja auch, daß die Veranlagung zur Sucht oft wichtiger erscheint als das spezielle Mittel. Die *Ursache* der Süchtigkeit ist die Bereitschaft infolge abnormer Veranlagung; der erste *Anlaß* kommt häufig durch ein zufälliges körperliches oder seelisches Trauma. In seltenen Fällen ist ein schweres und schmerzhaftes Leiden Ursache des chronischen Schlafmittelmißbrauchs.

Die Schlafmittelsucht gehört damit hauptsächlich ins *psychiatrische Gebiet*, sowohl nach Ursache, wie nach Symptomatologie und Behandlung, sie ist aber auch für die *Pharmakologie* von besonderer Bedeutung. Die Fragen der Gewöhnung, der Giftfestigkeit, der chronischen im Gegensatz zur akuten Wirkung stellen Probleme mit vielen Unbekannten dar. Die menschliche Pathologie

zeigt diese Phänomene weit eindrucksvoller als jedes Experiment, aber wegen der Voraussetzung einer besonderen psychischen Konstruktion des Süchtigen in einem sehr vielgestaltigen und komplizierten Bild. Gerade bei Mitteln mit cerebralen Angriffsorten wie den Schlafmitteln kann das Tierexperiment weniger als sonst über die Wirkung aussagen, um so mehr, als der Schlaf des Menschen durch seine Abhängigkeit von corticalen Einflüssen etwas anderes ist als der Schlaf des Tieres. (KLEITMANN). Nicht nur auf dem Gebiete der chronischen Schlafmittelvergiftung, sondern für alle mit der Behandlung der Schlafstörungen zusammenhängenden therapeutischen Fragen müssen die ärztlichen Erfahrungen am *Menschen* unter den wechselnden Bedingungen der Pathologie letzten Endes ausschlaggebend sein.

Für den Arzt ergibt die Kenntnis der Gewöhnungsgefahr bei Schlafmitteln die Pflicht verschärfter *Wachsamkeit*. Diese darf sich nicht allein auf die schweren Dauerschlafmittel beschränken, sondern muß auch die scheinbar harmlosen Mittel umfassen, die dem Rezeptzwang bisher nicht unterworfen sind. Wahrscheinlich besteht die Gefahr der Gewöhnung und damit des Mißbrauchs *für alle Mittel*. Daß bestimmte Mittel — Phanodorm, Bromural — bevorzugt werden, liegt wohl nicht nur an spezieller chemischer Eignung. Ein Urteil, ob bei einem Mittel die Gefahr des Mißbrauchs besteht, ist oft erst nach vieljährigem Gebrauch zu fällen. Der Arzt wird alles vermeiden müssen, was einen unbegründeten Gebrauch von Schlafmitteln begünstigen könnte. Die Verordnung von Schlafmitteln muß auf eindeutige Indikationen und auf befristete Zeit beschränkt bleiben. Andere, nicht medikamentöse Maßnahmen zur Bekämpfung der Schlaflosigkeit müssen herangezogen werden. Vor allem aber muß der Arzt ein Urteil darüber gewinnen, ob der Kranke die psychischen Voraussetzungen bietet, welche einen Schlafmittelmißbrauch befürchten lassen. Die schwierige Frage, ob durch gesetzliche Maßnahmen — Ausdehnung des Rezeptzwanges — eine Eindämmung des Mißbrauchs bestimmter Schlafmittel zu erwarten ist, soll zum Schluß noch kurz erörtert werden.

Schluß.

Vom klinischen Standpunkt aus betrachtet sieht sich die Schlafmitteltherapie in mancher Beziehung anders an als vom theoretischen Gesichtspunkt oder bekommt doch einen anderen Akzent. Ich habe der Besprechung der Schlafmittelwirkungen weniger die chemischen Gesichtspunkte der Einteilung als die Wirkung am Krankenbett zugrunde gelegt und immer nur einige Typen herausgegriffen. Die Frage: Welches Schlafmittel ist am besten? läßt sich nicht generell beantworten. Die Mannigfaltigkeit der Schlafstörungen macht eine Auswahlmöglichkeit verschiedener Mittel zu ihrer Behandlung notwendig. Diese Auswahl steht in reichem Maße zur Verfügung. Manche Mittel könnten allerdings getrost als *zweite Garnitur* beiseite gestellt werden. Doch wird ein umsichtiger und pharmakologisch geschulter Therapeut von der Menge und Vielseitigkeit der Schlafmittel und ihrer Kombinationen Nutzen ziehen und nicht etwa aus Resignation nur immer ein gerade modernes Mittel verordnen und die Dosis so lange steigern, bis der Kranke schläft. Ich hoffe gezeigt zu haben, daß die klinischen Erfordernisse durchaus den pharmakologischen Möglichkeiten Spielraum und Anwendung geben. Die segensreiche Wirkung

der Schlafmittel bei richtigem Gebrauch steht außer jeder Frage. Die Gefahr der Schlafmittelvergiftung und -sucht soll uns nicht abhalten, schlaflosen Kranken — strenge Indikationsstellung vorausgesetzt — die Wohltat des Schlafes zu verschaffen. Diese ist um so größer, je geringere Mengen des Schlafmittels ausreichen; denn der narkotische Schlaf bringt keine Erquickung. Deshalb ist die Anwendung der leichten Schlafmittel von begrenzter Wirkungsdauer für die Mehrzahl der Fälle unbedingt zu bevorzugen und schadet auch dem Gesunden bei gelegentlicher Anwendung nicht. Die Herstellung solcher Mittel ist als großer Fortschritt zu betrachten. Daß, wie das Beispiel des *Phanodorm* zeigt, gerade rasch zerstörbare Mittel besondere Suchtgefahr in sich bergen können, muß streng beachtet werden, kann aber den Wert des Mittels nicht ernstlich beeinträchtigen. Der Schaden, der überwiegend Minderwertige trifft, steht in gar keinem Verhältnis zu dem hohen Nutzen. Ich möchte dieser Ansicht *FLURY*'s durchaus zustimmen.

Nach den Veröffentlichungen der letzten Jahre besteht allerdings kein Zweifel, daß die verbreitete Anwendung der Schlafmittel *Gefahren* in sich birgt, welche größte Beachtung verdienen: die Gefahr der akuten Vergiftung, fast ausschließlich in Form des Suicidversuchs, und die Gefahr des chronischen Mißbrauchs durch Süchtige. Im Zusammenhang damit muß die Frage gestellt werden, wie diese Gefahren herabgesetzt werden können. Der Rezeptzwang besteht für *Veronal*, *Luminal*, *Dial*, *Somnifen*, jedoch nicht für *Veramon*, *Phanodorm*, *Pernokton* und die Einschlafmittel. In der Selbstmordstatistik ergibt sich weitaus ein Überwiegen der unter Rezeptzwang stehenden Mittel. Der Selbstmörder wird seine Absicht immer irgendwie in die Tat umsetzen, ohne daß gesetzliche Mittel daran viel ändern können. Allerdings bedarf es zur Vergiftung mit den frei erhältlichen Schlafmitteln sehr großer Dosen, deren Beschaffung bei Einführung des Rezeptzwanges schwierig würde. Bei der relativen Harmlosigkeit der Vergiftung mit den frei erhältlichen Schlafmitteln ist deren Zurückdrängung zugunsten stärker wirkender Mittel aber vielleicht nicht erwünscht. Bei dem chronischen Mißbrauch ist vor allem das *Phanodorm* betroffen. Die Unterstellung dieses vorzüglichen und viel gebrauchten Mittels unter Rezeptzwang würde einen großen Eingriff bedeuten. Von psychiatrischer Seite (*POHLISCH* und *PANSE*, *F. M. MEYER*, *DÖRRIES* und *LANGELÜDDEKE*) wird er für nötig gehalten. Bedenkt man aber, daß es überwiegend Abartige sind, welche süchtig werden, so wird man, wie bei den Selbstmördern, über den Nutzen einer Verkaufsbeschränkung verschiedener Meinung sein können. *MÖRCHEN* hält die unschätzbare Bedeutung der medikamentösen Schlafhilfe bei so vielen Kranken und Gesunden ohne Gefahr der Gewöhnung für wichtiger als die Schattenseiten der Suchtgefahr bei einigen psychisch Abartigen. In England (s. „Discussion“) fordert dagegen *WILLCOX* eine strenge Giftgesetzgebung hinsichtlich der Barbitursäuregruppe der Schlafmittel.

Es dauert Jahre nach Einführung eines Schlafmittels, bis die chronischen Wirkungen bemerkt und überblickt werden können. Die Beobachtungen über Schlafmittelsucht verlangen sicher größte Beachtung. Trotzdem ist ein Grund zur Beunruhigung deshalb nicht gegeben (*FLURY*). Die Frage des Rezeptzwanges für alle Schlafmittel muß ernstlich geprüft werden. Gründe dafür und dagegen lassen sich anführen. Der Vorschlag, kleinere Packungen unter 10 Stück zum Verkauf zu bringen, ist beachtenswert. Dadurch würde der

weitere Gebrauch des Mittels nach einmaliger ärztlicher Verordnung, bloß weil noch ein Rest da ist, ferner die Ansammlung großer Mengen etwas beschränkt. Der Rezeptzwang ist heute wohl noch nicht unvermeidlich. Die weitere Entwicklung des Schlafmittelgebrauchs und Mißbrauchs wird über die Notwendigkeit seiner Einführung zu entscheiden haben. Sie wird sich auf die Dauer nicht vermeiden lassen, wenn der Umfang des Mißbrauchs weiter zunimmt. Denn die ärztliche Wachsamkeit kann keinen Süchtigen am Mißbrauch hindern, wenn ihm das Mittel dazu unbeschränkt zur Verfügung gestellt wird.

Das Bild des Schlafmittelmißbrauchs hat sich mit der Entwicklung neuer und besserer Schlafmittel ebenso geändert wie die therapeutische Anwendung. Doch wird man ohne Vorbehalt anerkennen müssen, daß der Fortschritt in der Behandlung der Schlafstörungen durch die in systematischer Entwicklung und Auslese von der pharmakologischen Wissenschaft hervorgebrachten Schlafmittel unschätzbar ist und alle Schäden weit in den Schatten stellt. Die Auswahl von zuverlässig wirkenden und bei sparsamem Gebrauch unbedenklichen Schlafmitteln ist so groß, daß die Mehrzahl aller Schlafstörungen davon befriedigend beseitigt werden kann. Was das heißt, läßt sich daraus ermessen, daß unter den Kranken etwa 30% an Schlaflosigkeit leiden (WINAUS). Die Zahl der Gesunden, welche gelegentlich zu Schlafmitteln greifen müssen, ist nicht zu schätzen, aber sicher nicht unbedeutend. Wenn auch vieles an diesem enormen Umfang des Schlafmittelgebrauchs, besonders wenn er ärztlich nicht kontrolliert ist, bedenklich ist, so ist praktisch durch die gute Verträglichkeit und geringe Giftigkeit der am meisten gebrauchten Mittel die Gefahr stark herabgesetzt. Wenn der Arzt die Schlafmittel in richtiger Weise anzuwenden versteht, so wird er eines der wichtigsten Gebiete unermüdlicher und zielbewußter pharmakologischer Arbeit praktisch nutzbar machen. Ausreichender Schlaf ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Leistungsfähigkeit des Gesunden und die Stärkung der Widerstandskraft des Kranken.

X. Der Cholesterinstoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung der Hypocholesterinämien¹.

Von

A. O. SCHALLY-Prag.

Inhalt.

	Seite
Literatur	480
I. Einleitung	483
II. Physiologischer Teil	487
1. Cholesterinresorption	488
2. Synthese und Cholesterinbilanz	491
3. Intermediärer Stoffwechsel	495
4. Regulation des Cholesterinstoffwechsels	496
5. Ausscheidung des Cholesterins	508
III. Pathologischer Teil	510
1. Die Hypercholesterinämien	510
a) Hypercholesterinämie bei Lebererkrankungen	510
b) Hypercholesterinämie bei Nierenerkrankungen	511
c) Transporthypercholesterinämie (Diabetes, Hunger usw.)	512
d) Essentielle Hypercholesterinämien	513
2. Die Hypocholesterinämien	514
a) Bei Lebererkrankungen	514
b) Bei Schilddrüsenerkrankungen	515
c) Bei der perniziösen Anämie	519
d) Bei Darmerkrankungen	520
e) Bei Infektionskrankheiten	522
f) Fragliche essentielle Hypocholesterinämie unbekannter Ursache	523
Zusammenfassung	524

Literatur.

- ADLER u. SCHIFF: Einige Beobachtungen über die Wirkung der Leberdiät besonders auf das Blutcholesterin. Dtsch. Arch. klin. Med. **161**, 282 (1927).
- BERG, J.: Untersuchungen über die Heilwirkung von Lipoiden auf den experimentellen Hyperthyreoidismus. Z. exper. Med. **93**, 143 (1934).
- BESUGLOW u. TUTKEWITSCH: Die Schilddrüse und ihr Einfluß auf die Gallensekretion und auf den Gehalt der Galle an Cholesterin. Z. exper. Med. **87**, 52 (1933).
- BEUMER u. BISCHOFF: Über das Vorkommen von Oxycholesterin im Organismus. Klin. Wschr. **1929 II**, 1351.
- BLINOFF: Cholestérinémie chez le chien. Influence de l'hyperthyroïdie et de la castration. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 188 (1933).
- BOSSERT, PAGE, MENSCHICK: Der Abbau des Cholesterins durch den tierischen Organismus III. Mitt. Untersuchung der Körperausscheidungen auf Abbauprodukte. Biochem. Z. **268**, 93 (1934).

¹ Aus der II. medizinischen Klinik (Vorstand: Prof. Dr. W. NONNENBRUCH) der Deutschen Universität in Prag.

- BRONSTEIN: Studies in cretinism and hypothyroidism in childhood. I. Blood-cholesterol. J. amer. med. Assoc. **100**, 1661 (1933).
- BÜRGER: Der Cholesterinhaushalt beim Menschen. Erg. inn. Med. **34**, 583 (1929).
- Die Lipoidosen. Neue deutsche Klinik, Bd. 12. Wien: Urban & Schwarzenberg 1935.
- u. OETER: Über den Cholesteringehalt der menschlichen Darmwand. Hoppe-Seylers Z. **182**, 141 (1929).
- BUGNARD: Cholestérol et traversée pulmonaire. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 369 (1929).
- COLLAZO, MARANON, RODA, TORRES: Die Einwirkung des Nebennierenrindenextraktes auf die Cholesterinämie. Endokrinol. **13**, 186 (1933).
- — — Die Wirkung von Leberextrakten auf das Cholesterin und die Cholesterinausscheidung durch die Galle. An. Med. int. **3**, 843 (1934). Zit. nach Kongreßzbl. **78**, 533 (1934).
- DE NITO: Modificazione del contenuto in colesterina nel sangue per influenza della linfoganglina e della colina. Rass. Ter. e Pat. clin. **1**, 385 (1929).
- DIDRY: Recherches experimentales sur les rapports de la cholestérimie avec l'activité des glandes génitales. C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 1080 (1933).
- DOMINICI, PECORELLA: Studi sul comportamento della colesterinemia emopatia. Giorn. roy. Acad. Med. Torino **94**, 123 (1931).
- DOSTAL, HRDINA: Is cholesterol excreted by the gall bladder mucosa? Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 541 (1932).
- FROLA: La lipemia a digiuno e la curva lipemica da carico di colesterina nella febre tifoide. Policlinico, sez. med. **14**, 376 (1933).
- GEBHARDT: Cholesterin und Cholesterinester bei Erkrankungen der Leber. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1931**, 215.
- KLEIN: Über die Wirkung injizierbarer Leberextrakte auf Cholesterin und Cholesterinester im Blute. Klin. Wschr. **1933 I**, 494.
- GOEBEL: Sur l'influence du système végétatif sur la teneur du sang en cholestérine. J. Physiol. et Path. gén. **30**, 340 (1932).
- HEINLEIN: Die Rolle der Leber im Cholesterin- und Phosphatidstoffwechsel. Z. exper. Med. **91**, 638 (1933).
- HORSTER, DORPATH: Untersuchungen über die durch Krankheiten hervorgerufene Änderung der Disposition zu Infektionen bzw. zu Erkrankungen nach Infektionen. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 289 (1935).
- HURXTHAL: Blood cholesterol in thyreoid disease. I. Analysis of finding in toxic and non-toxic goiter before treatment. Arch. int. Med. **51**, 22 (1933).
- JENDRASSIK, BOKRÉTAS: Biochemische Gravimetriermethoden. IV. Mitt. Mikrocholesterinbestimmung an der Torsionswaage. Biochem. Z. **274**, 367 (1934).
- KAMEYAMA: Experiment studies on the metabolism of cholesterol. III. The cholesterol metabolism and the suprarenal cortex. J. of orient. Med. **18**, Nr 1, 8 (1933).
- KAUFMANN, MÜHLBOCK: Führt der Funktionsausfall der weiblichen Keimdrüse zur Cholesterinämie? Klin. Wschr. **1931 I**, 696.
- KNELL: Beeinflußt das spezifische Hormon des Corpus luteum den Blutcholesteringehalt? (Gleichzeitig ein Beitrag zur Physiologie des Blutcholesteringehaltes beim Kaninchen.) Arch. Gynäk. **150**, 176 (1932).
- KRAUS, E. J.: Über Beziehungen der chromophilen Zellen der Hypophyse zum Kohlehydrat-Fett- und Cholesterinstoffwechsel. Med. Klin. **1933 I**, 14.
- KREIS: Cholesterin-Fettesorption nach Milzextirpation. Z. exper. Med. **88**, 271 (1933).
- KUSAKA: On the relation between sugar and cholesterol-bodies in the blood. Rep. I. Influences of insulin, suprarenin and pituitrin upon the amounts of sugar and cholesterol-bodies in the blood. Jap. J. Gastroenterol. **4**, 132 (1932).
- On the relation between sugar and cholesterol-bodies in the blood. III. Rep. Influence on the male genital blands upon the amounts of sugar and cholesterol-bodies in the blood. Jap. J. Gastroenterol. **4**, 148 (1932).
- LASCH, ROLLER: Steigerung des Serum-Cholesterins nach peroralen Salzgaben. Z. exper. Med. **97** (1935).
- LÉVY, M., E. LÉVY: Le traitement de l'hypercholestérolémie par la thyroxine. Presse méd. **1932 I**, 240.
- LIVERANI: L'influenza della milza sul ricambio della colesterina. Arch. Farmacol. sper. **53**, 166 (1932).

- LUMIERE, GRANGE: Effect protecteur du cholestérol contre les chocs provoqués par les hémolytiques chimiquement définis. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 205 (1930).
- MANCKE: Studien über den Cholesterinstoffwechsel. II. Mitt.: Der Cholesteringehalt des Blutersums bei Leberkrankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 358 (1931).
- MARANON: Studien über die Physiopathologie der Nebennieren. I. Die Cholesterinämie bei den pathologischen Zuständen der Nebennieren. An. Med. int. **1**, 305 (1932). Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **69**, 451.
- BENITEZ: Die Cholesterinämie bei pathologischen Veränderungen der Nebennieren. Endokrinol. **13**, 53 (1933).
- COLLAZO: L'action des extraits hépatiques sur la cholestérimie et l'émission de la cholestérine par la bile. Rev. méd.-chir. Mal. Foie etc. **9**, 167 (1934).
- MAURIAU, PRONSTET, TRAISSAC: Action de l'insuline sur l'azotémie et la cholestérolémie de lapins atteints de néphrite à l'urane. Bull. Acad. méd. Paris **3**, 108, 643 (1932).
- MAZZEO: La colesterina nel sangue e negli organi di animali infettati di tubercolosi. Ann. Igiene **41**, 381 (1931).
- MESSINA: Recherche sul ricambio intermedio nell' insufficienza renale e tiroidea. Fol. med. (Napoli) **17**, 1225 (1931).
- MESSINI, POLI: Recherche sulla colesterinemia in rapporto alla correlazione tra timo e midollare surrenale. Boll. Soc. Biol. sper. **6**, 608 (1931).
- MJASSNIKOW: Über die Rolle der Leber im Cholesterinstoffwechsel. Klin. Wschr. **1932 II**, 1910.
- MULLER: The relation of cholesterol, lecithin-phosphorus and fatty acids to the remission of pernicious anemia. Amer. J. med. Sci. **179**, 316 (1930).
- ONIZAWA: Studies on the behaviour of cholesterol within the animal body. III. The influence of various autonomous nervous poisons on the content of cholesterol in each organ and tissue. J. of Biochem. **10**, 413 (1929).
- PAGE, MENSCHIK: The destruction of cholesterol by the animal organism. J. of biol. Chem. **97**, 359 (1932).
- PARHON, ORNSTEIN: Influence de la thyroxine sur la cholestérolémie et la lipémie. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 303 (1931).
- WERNER: Sur la teneur en cholestérol de la bile, de la peau et des organes, chez les animaux soumis à un traitement thyroïdien, parathyroïdien, on aces deux traitements combinés. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 401 (1931).
- POLI: Timo e midollare surrenale nella regolazione del tasso colesterinico nel sangue. Arch. Farmacol. sper. **54**, 44 (1932).
- REISS: Studien über die Funktion der Nebennierenrinde. III. Mitt. Nebennierenrinde und Cholesterinstoffwechsel. Endokrinol. **7**, 1 (1930).
- REMESOW, TAWASTSTIERNÄ: Experimentell-chemische Studien über den Lipidstoffwechsel. I. Mitt. Über die Hypercholesterinämie bei Omnivoren und Herbivoren, hervorgerufen durch parenterale Belastung mit kolloidalem Cholesterin und Lecithin. Z. exper. Med. **76**, 419 (1931).
- ROTHSCHILD, JAKOBSON: Die Wirkung des Adrenalins auf die Blutzusammensetzung. IV. Mitt. Z. klin. Med. **105**, 410 (1927).
- — Der Einfluß von Insulin auf die Blutzusammensetzung beim Diabetes mellitus. Z. klin. Med. **104**, 70 (1926).
- SAKURAI: The influence of the parenteral injection of cell substance of thyroid gland on fat and lipid of the blood. I. The influence upon cholesterol. Jap. J. of exper. Med. **7**, 499 (1929). Zit. Kongreßzbl. inn. Med. **58**, 134 (1930).
- SCHALLY: Störung und Regulation des Cholesterinstoffwechsels. I. Mitt. Der Einfluß von Leberextrakten auf den gestörten Cholesterinstoffwechsel.
- Störung und Regulation des Cholesterinstoffwechsels. II. Mitt. Schilddrüse und Cholesterinstoffwechsel. Z. klin. Med. **128**, 365—385 (1935).
- Störung und Regulation des Cholesterinstoffwechsels. III. Mitt. Der Einfluß von Leberextrakten auf den normalen Cholesterinstoffwechsel. Z. klin. Med. **129**, 81 (1935).
- Leber und Cholesterinstoffwechsel. Med. Klin. **1935 II**.
- Beitrag zur Ätiologie der Alopecia symptomata acuta completa. Zbl. inn. Med. **56**, 929 (1935).

- SCHEMENSKY, MRUGOWSKY: Physikalisch-chemische und klinische Untersuchungen zum Cholesterinstoffwechsel. II. Mitt. Z. exper. Med. **85**, 329 (1932).
- SCHIWA: Über den Einfluß der Nebennierenexstirpation auf die Glykogenmenge von Leber und Muskel, sowie den Blutzucker und Cholesteringehalt. Okayama-Igakkaï-Zasshi (jap.) **41**, 2285 (1929). Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **57**, 70.
- SCHLIEPHAKE: Über den Einfluß von Milzstoffen auf den Cholesteringehalt des Blutes. Klin. Wschr. **1933 II**, 1936.
- SCHÖNHEIMER: Über die Bedeutung der Pflanzensterine im tierischen Organismus. I. bis IV. Mitt. Hoppe-Seylers Z. **180**, 1—37 (1929).
- Über Störung der Cholesterinausscheidung. (Ein Beitrag zur Kenntnis der Hypercholesterinämien). Z. klin. Med. **123**, 749 (1933).
- SIMONETTI: Comportamento della colesterinemia nella immunizzazione coll'antossina antidifterica. Riv. Clin. pediatr. **29**, 1048 (1931).
- SPERRY: Lipoid excretion VII. The partition of fecal lipoids in bile fistula dogs. J. of biol. Chem. **85**, 455 (1930). Außerdem I.—VI. Mitt. J. of chem. Biol. **68** (1925); **71** (1927); **82** (1929).
- TOKUNO: Über den Einfluß der Milz und der Nebennieren auf den Cholesterinstoffwechsel. Okayama-Igakkaï-Zasshi (jap.) **41**, 1687 (1929). Deutsche Zusammenfassung. Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **57**, 43 (1930).
- VARA-LOPEZ, THORBECK: Beeinflussung der Cholesterinämie durch die Funktion des Ovariums. Z. exper. Med. **80**, 562 (1932).
- VASATURO: L'ergotamina e la sua azione simpatico-paralizzante. Comportamento della colesterina del sieve di sangue in rapporto all'adrenalina col all'ergotamina. Fol. med. (Napoli) **14**, 1375, 1451 (1928).
- WADE: Clinical and experimental studies on calcium and cholesterol in relation to the thyroid parathyroid apparatus. Amer. J. med. Sci. **177**, 790 (1929).
- WARNECKE: Untersuchungen des Cholesterinspiegels des Blutes und des Bluteserums bei der Tuberkulose nach dem Verfahren von ALCÉL und AUTENRIETH-FUNK. Z. Tbk. **56**, 137 (1930).
- WENDT: Die Fettresorption aus dem Darm und ihre Störungen. Erg. inn. Med. **42**, 213 (1932).
- WERNER: Variations de la cholestérinémie et de l'urémie dans le syndrome athoïdien expérimental. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 928 (1929).
- WESTRA, KUNDE: Blood cholesterol in experimental hypo- and hyperthyroidism. Amer. J. Physiol. **103**, 1 (1933).
- WIRTA: Über das Vorkommen von Cholesterin und lipoidlöslichem Phosphor im Blut bei den verschiedenen Tuberkuloseformen. Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim B **1934**, Nr 71.

I. Einleitung.

In zusammenfassenden Referaten über die Physiologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels spielte bisher die Erklärung der Pathogenese der Hypercholesterinämie die weitaus größte Rolle. Wenn wir in dem ausgezeichneten Standardwerk von MAX BÜRGER über den Cholesterinhaushalt beim Menschen, das bis heute in seinen wesentlichsten Punkten richtunggebend geblieben ist, nähere Erklärungen über das Vorkommen und die Bedeutung der chronischen Cholesterinverminderung im Blutserum suchen, dann müssen wir feststellen, daß nur andeutungsweise davon Erwähnung gemacht ist. Man kann diese sozusagen stiefmütterliche Behandlung dann verstehen, wenn wir die ungeheure Literatur über die Physiologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels überblicken und darin nur ganz spärlich Beobachtungen finden, die uns regelmäßige Cholesterinverminderung im Blutserum als Begleiterscheinung einer Erkrankung aufzeigen und als konstante Erscheinung festhalten. Auch geben die so oft imponierenden Werte der Hypercholesterinämien, die oft das Zehnfache des Normalwertes zeigen, einen viel größeren Ansporn dieses

in die Augen springende Syndrom einer genauen Analyse zu unterwerfen. Die nicht sehr hochgradigen Verminderungen des Cholesterins, die vielleicht relativ genau so bedeutungsvoll, sicher aber bei manchen Erkrankungen so konstant wie die Hypercholesterinämie bei anderen sind und sicher so viel Interesse verdienen, werden übersehen, zumindest in ihrer Bedeutung unterschätzt. Es mag auch daran liegen, daß Cholesterinverminderung kein solches in die Augen springendes Syndrom wie eine Hypercholesterinämie im Gefolge hat, sondern daß wir es immer nur mit einer für das momentane Krankheitsgeschehen anscheinend vollkommen bedeutungslosen Begleiterscheinung zu tun haben. Nicht so bedeutungslos erscheint uns eine solche Begleiterscheinung im Hinblick auf die Erforschung des Cholesterinstoffwechsels zu sein. Gerade im Cholesterinstoffwechsel müssen wir noch große Flecken unbekanntes Landes einzeichnen und es scheint, als ob gerade die Verminderung jenes lebenswichtigen Lipoides uns einen tiefen Einblick in die unbekanntes Vorgänge dieses Stoffwechselgebietes gewährt.

Eine zusammenfassende Darstellung der Störung im Cholesterinhaushalt des Menschen in der Form der Verminderung des Lipoids im Blute scheint also aus zwei Gründen von Interesse: wir sehen neue Wege in der Diagnosestellung und wir hoffen, neues Licht auf manche ungeklärte Erscheinung im Ablauf des Cholesterinkreislaufes werfen zu können.

Wenn wir Schlüsse auf Störung des Cholesterinstoffwechsels ziehen, so geschieht das meistens auf Grund des aus dem *Blute* gewonnenen Wertes. Es muß zunächst die Frage aufgeworfen werden, ob uns tatsächlich der momentane Cholesteringehalt des Blutserums über „normal“ oder „pathologisch“ richtig aufklärt.

Es gibt keine Zelle im menschlichen Organismus, die nicht Cholesterin wenigstens in Spuren enthält. Wir nehmen heute an, daß das Lipoid eine sehr wichtige Funktion in der Zellmembran für den Austausch zwischen Zelle und Gewebsflüssigkeit zu erfüllen hat. Wir denken an die mächtigen Fettdepots mit ihrem reichen Cholesteringehalt, an Organe, die ganz besonders mit Cholesterin beladen sind. Zwischen diesen reichen Cholesterindepots ist die Blutbahn nur der Verbindungsweg. Es drängt sich die Vorstellung auf, daß der momentane Cholesterinwert im Blute an irgendeiner Stelle im Organismus entnommen, keineswegs immer richtige Rückschlüsse auf den Gesamthaushalt zuläßt. Wir möchten das ganz besonders im Hinblick auf die Hypercholesterinämie tun. Wenn wir einmal das Beispiel der Hungerlipämie mit der entsprechenden Cholesterinvermehrung analysieren, so werden wir zunächst feststellen müssen, daß ein und derselbe Zustand uns zur Beurteilung des Cholesterinstoffwechsels zwei vollkommen verschiedene Bilder zeigt. Wir sehen im Anfang des Hungers eine Hypercholesterinämie und müßten daraus für den Cholesterinstoffwechsel ganz allgemein den Schluß einer Anreicherung ziehen, obzwar doch eigentlich sicher wenigstens für die Depots, aus denen das Cholesterin stammt, das Gegenteil der Fall ist. Sind dann die Reserven aufgebraucht, dann wird auch das Blut ebenso wie schon viel früher das Gewebe an Fett und Cholesterin verarmen, wir finden eine Hypocholesterinämie. In diesem Falle und in allen Fällen der Transporthypercholesterinämie, wie auch z. B. die diabetische Lipämie aufzufassen ist, weist uns der Blutcholesterinwert in Hinblick auf den Gesamtbestand, also eigentlich einen ganz falschen Weg. Die Cholesterinverminderung wäre

eigentlich von Anfang an der dem Zustand im Cholesterinstoffwechsel adäquate Befund. Die gleiche geringe Bedeutung für die Beurteilung des Gesamtcholesterinstoffwechsels muß auch einem niedrigen Blutcholesterinwert bei extremer Kachexie zugemessen werden. Hier ist eben der Gesamtbestand an Cholesterin vermindert.

Ganz anders wird die Bewertung des hohen Cholesterinspiegels bei einer Lipoidnephrose sein. Hier ist das kreisende Cholesterin vermehrt und führt sekundär auch zu einer Vermehrung des Cholesteringehaltes verschiedener parenchymatöser Organe. Es werden hier nicht etwa, was doch am naheliegendsten wäre, die großen Cholesterinfettdepots angereichert, sondern Organe, meistens parenchymatöse, die einer lipoiden Degeneration anheimfallen. Trotz dieser Ablagerung und auch Ausscheidung verringert sich der Cholesterinspiegel nicht, wird eher noch höher. In diesem Falle haben wir es mit einer endogenen Cholesterinstoffwechselstörung zu tun. Das Wesen dieser Störung ist ein Plus an Lipoiden ganz im allgemeinen. Dieses Plus findet deutlich Ausdruck im hohen Blutcholesterinwert.

Wenn wir auf der anderen Seite den Fall einer Cholesterinverminderung näher betrachten, so wäre doch eigentlich am naheliegendsten anzunehmen, daß die Cholesterinverminderung, die aus irgendwelchen Gründen exogen oder endogen konstant bleibt, aus den reichlichen Cholesterindepots des gesamten Fettgewebes auszugleichen. Es geschieht nichts dergleichen, obzwar doch sicher nicht etwa eine Austauschstörung zwischen Lipoiden und Blutbahn besteht. Auch solche konstante Cholesterinverminderungen im Blutserum sind Ausdruck einer endogenen Stoffwechselstörung, die vollkommen unabhängig vom Zustande der großen Cholesterindepots bestehen bleibt.

Diese Beispiele sollen vor allem zeigen, daß wir einen gerechtfertigten Unterschied machen wollen zwischen kreisenden und festverankertem Cholesterin. Wir glauben nicht, daß das Cholesterin als Begleitlipoid im Fettgewebe in primärem Zusammenhange mit dem kreisenden Cholesterin steht, denn dann müßte doch sehr rasch sowohl eine Blutcholesterinvermehrung als auch Verminderung durch Ansatz oder Abgabe in den Depots ausgeglichen werden können. Daß andererseits ein Ausgleich beziehungsweise eine Regulation besteht, zeigt uns der einfache Belastungsversuch, wo wir einen sehr feinen Regulationsmechanismus beim Menschen beobachten können. Es scheint uns nach dem Gesagten unwahrscheinlich, daß diese Regulation wesentlich mit dem fixierten Cholesterindepot im Fettgewebe zusammenhängt.

Das Cholesterin im Blute ist wahrscheinlich in kolloidaler Form vorhanden. Vielleicht haben auch die Bluteiweißkörper besonders das Globulin an der Aufrechterhaltung einer bestimmten Zustandsform wesentlichen Anteil. Das Cholesterin im Fettgewebe ist zum Unterschied vom Blutserum in einem vollkommenen Lösungszustand. Vielleicht liegt gerade darin der wesentliche Unterschied zwischen dem Fettgewebscholesterin als bloßer Begleiter fest verankert im Gewebe und dem Blutcholesterin.

Diese Erwägungen sollen anzeigen, daß wir doch mit einigen wenigen Einschränkungen mit Recht Schlüsse aus dem Blutcholesterinwert auf den Charakter einer Cholesterinstoffwechselstörung ziehen können und glauben weiter, daß wir zwischen kreisendem Cholesterin, dem für den Cholesterinstoffwechsel wichtigen Anteil und dem fixierten Bausteincholesterin unterscheiden müssen. Damit soll nun keineswegs gesagt sein, daß es neben diesem für den Stoffwechsel

unangreifbaren Depots nicht auch sehr labile Cholesterindepots gibt, die sehr wohl in kurzem Zeitablauf Cholesterin je nach Bedarf speichern und abgeben können.

Der Cholesteringehalt der *menschlichen Organe* zeigt eine große Mannigfaltigkeit. Wir kennen neben sehr cholesterinreichen auch ganz cholesterinarme Organe. Das hängt zunächst damit zusammen, daß Cholesterin als Baustein der verschiedenen Organe einmal nur wenig, das andere Mal in reichem Maße verwendet wird. Das cholesterinreichste Organ ist das gesamte Nervensystem. Für die Nervenzellen sind Cholesterin und andere Lipide der wichtigste Baustein. Als solches „Bausteincholesterin“, also wichtiger Bestandteil eines Zellgerüsts, ist es für das, was wir „Stoffwechselcholesterin“, also kreisendes Cholesterin nennen wollen, vollkommen bedeutungslos. Das, was wir als Cholesterinresorption, Regulation, Ausscheidung, intermediäres Schicksal bezeichnen, betrifft nur das Stoffwechselcholesterin. So ist es verständlich, daß auch bei größtem Mangel an Stoffwechselcholesterin aus diesem Bausteincholesterin sicher kein Milligramm zur Verfügung gestellt wird, weil es eben aus seiner festverankerten, nicht blutfähigen Form nicht mobilisiert werden kann. Ebenso wird in diese Organe bei Vermehrung des Stoffwechselcholesterins keineswegs Cholesterin angelagert.

Neben diesen zwar cholesterinreichen, für den Cholesterinkreislauf jedoch bedeutungslosen Organen, gibt es anscheinend andere, die ohne Zweifel für kurzfristige Cholesterinanlagerung oder Abgabe eminente Bedeutung haben. Diese wären die Depots für das Stoffwechselcholesterin. Wir denken in diesem Falle vor allem an die *Leber*, die, wie auch aus eigenen Versuchen an Hunden hervorgeht, sicher ein Depot, wo vorübergehend Cholesterin gespeichert werden kann, darstellt. Wir führen zur Unterstützung dieser Annahme eine Zusammenstellung von ELLIS und GARDNER über den Totalcholesteringehalt einiger Organe von Kaninchen an, woraus ersichtlich ist, daß der Cholesteringehalt z. B. von Muskulatur, Gehirn, Nieren unabhängig von der Nahrung ist, während nach Cholesterinfütterung der Lebercholesterinwert deutlich angestiegen ist.

Tabelle 1. Totalcholesteringehalt einiger Organe vom Kaninchen.
(Nach ELLIS und GARDNER).

Muskulatur.	0,043—0,075 %	Unabhängig von der Nahrung
Gehirn.	2,315 %	„ „ „ „
Niere	0,306 %	„ „ „ „
Lunge	0,502 %	„ „ „ „
Leber a ²	0,211—0,033 %	Fütterung mit ausgesogener Kleie
Leber b ²	0,331 %	Intraperitoneale Ölinjektion
Leber c ²	0,459—0,591 %	Cholesterinzufuhr
Leber d ²	0,216—0,792 %	Hunger

Auch die Cholesterinmastversuche von WACKER und HUECK an Kaninchen zeigen, daß vor allem die Leber cholesterinreicher wird, nicht aber z. B. die Nebenniere. Eigene Untersuchungen an operierten Hunden, wo wir fortlaufend Blut aus der Vena portae und Vena hepatica entnehmen konnten, ergaben, daß nach einer Fettcholesterinbelastung das Cholesterin in der Vena portae ansteigt, während zur gleichen Zeit das Blut der Vena hepatica nach einer Stunde noch

keinen Cholesterinanstieg zeigt. Erst später beginnt auch das Cholesterin in der Vena hepatica anzusteigen. Das bedeutet ohne Zweifel, daß Cholesterin in der Leber deponiert wurde. Vielleicht sind es auch noch andere Organe, die eine solche Depotwirkung entfalten. Wir führen einen unserer Versuche als Beispiel an.

Tabelle 2. Hundeversuch (Cholesterin gravimetrisch).
Blutentnahme aus Vena portae und Vena cava superior.

Zeit	Vena portae			Vena cava superior		
	Gesamt-Cholesterin in mg-%	Freies Cholesterin in mg-%	Ester-Cholesterin in mg-%	Gesamt-Cholesterin in mg-%	Freies Cholesterin in mg-%	Ester-Cholesterin in mg-%
Nüchtern	158	38	120	136	22	114
1. Stunde	178	57	121	135	28	107
2. „	167	41	126	150	37	113
3. „	168	40	128	147	41	106
4. „	160	41	119	160	40	120
5. „	150	35	115	135	40	95

REMESOV und TAVASTSTYERNA konnten zeigen, daß nach parenteraler Belastung mit kolloidalen Cholesterin-Lecithingemischen eine starke Cholesterinablagerung in der *Lunge* stattfindet. Diese Stoffwechselcholesterindepots sind also sehr wohl geeignet, bei einem rasch ansteigenden Plus oder Minus an Cholesterin in der Blutbahn als Depot regulierend auf den Cholesteringehalt einzuwirken. LIVERANI beobachtete nach *Milz*kontraktion entweder durch faradische Reize oder durch Adrenalininjektion ein Ansteigen des Cholesterins in der Vena lienalis. Er schloß daraus, daß mit der Kontraktion das Depotcholesterin in der Milz ausgeschwemmt wird. Nach einiger Zeit bei Rückgang der Milzkontraktion verminderte sich das Cholesterin wieder. Demnach scheint auch die Milz ein solches Cholesterindepot darzustellen.

II. Physiologischer Teil.

Wenn wir die theoretischen Möglichkeiten der Entstehung einer fixierten Hypocholesterinämie in Erwägung ziehen, so erschweren viele ungelöste Fragen aus der Physiologie des Cholesterinstoffwechsels eine eindeutige Erklärung. Kann der menschliche Organismus nach dem jeweiligen Bedarf Cholesterin bilden, dann wäre als erste Ursache einer Hypocholesterinämie die Insuffizienz der Synthese in quantitativer Hinsicht anzunehmen. Als zweite theoretische Ursache würde eine Störung der Cholesterinresorption für eine Hypocholesterinämie in Frage kommen, wenn man annimmt, daß der menschliche Organismus das Nahrungscholesterin weitgehend verwertet, bzw. darauf angewiesen ist. Drittens könnte eine aus irgendwelchen Gründen vermehrte Ausscheidung bei quantitativ nicht gesteigerter Synthese oder mangelhafter Resorption eine Cholesterinverminderung bedingen. Endlich werden Störungen im intermediären Stoffwechsel oder endogen bedingte Regulationsstörungen ganz im allgemeinen eine Hypocholesterinämie hervorrufen können. Zur Beantwortung dieser Fragen erscheint es uns notwendig, die Physiologie des Cholesterinstoffwechsels nach dem Stande der heutigen Erkenntnis einer zusammenhängenden Betrachtung zu unterziehen.

1. Cholesterinresorption.

PŘIBRAM hat zuerst die Resorption von verfüttertem Cholesterin beim Kaninchen festgestellt. Nach Verfütterung von 3 g Cholesterin wurde eine Vermehrung des Cholesterins in Darmwand und Blut festgestellt. Diese Befunde wurden dann später von MORGENROTH und REICHER, ELLIS und GARDNER, DORÉE und GARDNER, LEHMANN weitgehend bestätigt. Beim Pflanzenfresser erreicht der Cholesterinwert nach 24 Stunden seinen höchsten Wert, um erst im Laufe der nächsten 2 Tage langsam wieder abzusinken. Durch reiche Cholesterinmast gelingt es beim Pflanzenfresser eine fixierte Hypercholesterinämie mit Vermehrung des Lipoids in fast allen Organen zu erzielen. Die Cholesterinresorption beim Fleischfresser wurde systematisch von KUNDSON untersucht, der fand, daß beim Hunde ungefähr nach 6—8 Stunden nach der Aufnahme der höchste Gipfel der Cholesterinkurve erreicht ist. In diesem Zusammenhange soll schon jetzt Wert darauf gelegt werden, daß sich beim Pflanzenfresser der Ablauf der Belastungskurve über Tage erstreckt, beim Hunde über viel kürzere Zeit, wie erwähnt etwa 24 Stunden, während er, worauf wir noch zurückkommen werden, beim Menschen oft schon nach 6 Stunden beendet ist. Weiters soll hier gleich darauf hingewiesen werden, daß es durch Cholesterinmast beim Pflanzenfresser sehr leicht gelingt, die sogenannte Cholesterinkrankheit mit Ablagerung von Cholesterin in allen Organen, besonders in der Aorta, zu erzielen, beim Hunde viel schwerer und beim reinen Fleischfresser überhaupt nicht. Es soll hier gleich erörtert werden, daß diese Differenz im Ablauf der Belastungskurve nach einmaliger Belastung doch anscheinend einen wesentlichen Unterschied im Resorptions- und Regulationsvermögen zwischen Pflanzen- und Fleischfresser einerseits und dem menschlichen Organismus andererseits aufzeigt. Auf diese Tatsache soll der größte Wert gelegt werden, vor allem deshalb, weil aus Untersuchungsergebnissen an Pflanzen- und Fleischfressern niemals gültige Schlüsse auf den menschlichen Organismus gezogen werden können. Das gilt auch besonders im Hinblick auf die endogene Regulation, auf die wir später noch zu sprechen kommen.

Die *Cholesterinresorption beim Menschen* ist der Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. BÜRGER und HABS haben nach einer einmaligen

Tabelle 3. (Nach BÜRGER und HABS).
Fall 1. Larsson, männl. 35a Lumbago, 100 g Öl und 5 g Cholesterin.

	Aussehen	Gesamt- extrakt in ‰	Cholesterin in ‰			
			Gesamt	frei	aus Estern	% verestert
Nüchtern	klar	5,26	1,03	0,39	0,64	62
Nach 4 Stunden	stark getrübt	14,76	2,23	0,70	1,53	69
„ 8 „	„ „	10,72	1,57	0,64	0,93	61
„ 24 „	opaleszierend	8,26	1,47	0,31	1,16	79

Gabe von 5 g Cholesterin in 100 cem Olivenöl nach 4, 8 und 24 Stunden Cholesterinbestimmungen im Serum vorgenommen und dabei folgende Befunde erhoben. Eine einmalige Gabe von 5 g Cholesterin in 100 g Olivenöl gelöst, führt beim stoffwechselgesunden Menschen regelmäßig zu einer Hypercholesterinämie, die ihren Gipfel ungefähr nach 4 Stunden erreicht hat. Der Cholesterin-

wert ist während dieser Zeit ungefähr auf das Doppelte angestiegen, was bedeutet, daß ungefähr 60% des zugeführten Cholesterins im Blutserum wiedergefunden werden. Nach 24 Stunden entspricht der Cholesterinwert wieder dem Ausgangswert.

Wir führen einen Fall nach BÜRGER und HABS an.

Nacheigenen Untersuchungen, die wir seit Jahren in gleicher Form vor allem zur Feststellung von Fettresorptionsstörungen durchführen, möchten wir vor allem gegenüberstellen, daß in vielen Fällen der Ruhewert schon viel früher als nach 24 Stunden erreicht wird. Wir nehmen bei unseren Belastungen stündlich durch 6 Stunden nach der Belastung ab und konnten dabei zunächst wenigstens in vielen Fällen beobachten, daß oft nach einer Stunde, wie auch KREIS das beobachtet hat, eine Senkung des Cholesterinspiegels und erst von der zweiten Stunde von der Belastung an die Steigerung erfolgt. Wir führen als Beispiel 2 solcher Fälle an, wo bei dem einen fast nach 6 Stunden der Ruhewert wieder erreicht wurde. In beiden Fällen ist nach 1 Stunde der Cholesterinwert abgesunken. Zum Vergleich führen wir auch einen Fall von Fettresorptionsstörung an.

Daß relativ so wenige Beobachtungen in dieser Weise über Resorptionskurven beim Menschen vorliegen, hat, wie BÜRGER meint, vor allem seinen Grund darin, daß die Schnelligkeit der Resorption, die, wie schon erwähnt, 4 Stunden nach der Belastung den Gipfel überschreitet, außer acht gelassen wird und deshalb oft schon 6, zumindest aber 12 Stunden später keine Spur einer Erhöhung mehr gefunden wird. Daß eine Cholesterinresorption nur zu erwarten ist, wenn das Cholesterin in Begleitung von Fetten zugeführt wird, ist eine allgemein anerkannte Tatsache. Jedenfalls glauben wir im Gegensatz zu anderen Befunden sagen zu können, daß in allen Normalfällen eine alimentäre Hypercholesterinämie zu beobachten ist und ebenso, daß es alimentär beim Menschen niemals gelingt, eine Cholesterinanreicherung im Blute auf die Dauer zu erzielen. Es erscheinen die negativen Befunde in dieser Beziehung von MJASSNIKOW, ROUZAUD und CABANIS, CAMPPELL, SSOKOLOFF in keiner Weise erklärbar.

Tabelle 4. (Cholesterin colorimetrisch) Fettresorptionsstörung.

Zeit	Aussehen	Cholesterin in mg-%		
		Gesamt	freies	Ester

Fall Sp. weiblich Lebereirrhose
100 g Öl + 5 g Cholesterin

Nüchtern	klar	147	38	109
Nach 1 Stunde	„	140	42	98
„ 2 Stunden	„	150	36	114
„ 3 „	„	143	42	101
„ 4 „	„	143	40	103
„ 5 „	„	150	43	107

2 Fälle mit normaler Fettresorption
(Cholesterin colorimetrisch)
100 g Öl + 5 g Cholesterin

Nüchtern	klar	172	42	130
Nach 1 Stunde	„	160	40	120
„ 2 Stunden	getrübt	204	46	158
„ 3 „	stark	278	84	194
„ 4 „	stark	272	82	190
„ 5 „	getrübt weniger getrübt	206	56	150
Nüchtern	klar	184	46	138
Nach 1 Stunde	„	168	40	128
„ 2 Stunden	getrübt	234	69	165
„ 3 „	stark	302	90	212
„ 4 „	stark	340	105	235
„ 5 „	getrübt mäßig getrübt	210	56	154

Über die Frage, ob Phytosterin resorbiert wird, haben zunächst SCHÖNHEIMER und dann HEINLEIN eingehende Untersuchungen angestellt und kommen beide zu dem Schluß, daß Phytosterin in keiner Weise resorbierbar ist.

BÜRGER, THANNHAUSER, WENDT weisen darauf hin, daß *die Fette als Lösungsmittel für das Cholesterin den Weg zur Resorption bahnen*. Da nun wieder nach ENDERLEN, THANNHAUSER und JENKE die normale Fettresorption an die Gegenwart von Gallensäuren gebunden ist, lag daher der Schluß nahe, daß ein normales Gallensekret unbedingt notwendig für die Cholesterinresorption sei. Nun scheinen aber Untersuchungen von HEINLEIN diese These sehr ins Wanken zu bringen. HEINLEIN konnte an Gallenfistelhunden bei vollkommener Ableitung der Galle zeigen, daß bei völligem Fehlen des Gallensekretes noch beträchtliche Mengen von Cholesterin resorbiert wurden und er schloß daraus, daß für die Resorption von freiem Cholesterin die Anwesenheit von Galle nicht notwendig ist.

THANNHAUSER hat die Frage aufgeworfen, ob *der Cholesterinesterresorption nicht eine Esterspaltung vorausgeht*. SCHÖNHEIMER und HUMMEL haben an Mäusen nachgewiesen, daß eine Resorption von Cholesterinestern ohne Spaltung nicht stattfindet.

Eine Eigentümlichkeit verdient noch Erwähnung. Nach Zufuhr von reiner Fettnahrung kann man beobachten, daß in der Phase der Verdauungslipämie auch der Cholesteringehalt des Blutes ansteigt. REICHER kam zunächst zur Auffassung, daß das zugeführte Fett das Material zum Aufbau des Cholesterins liefert. Heute neigt man mehr der Annahme zu, daß das mit der Galle ausgeschiedene Cholesterin rückresorbiert wird und zur Cholesterinsteigerung Veranlassung gibt. Da nun die reine Fettnahrung einen starken Anreiz zur Gallenproduktion gibt, so wäre damit die Cholesterinsteigerung erklärt. Ob die Gallenmenge so viel Cholesterin enthält, um die deutliche Steigerung im Serum zu erklären, ist wohl recht fraglich.

Wir möchten nur auf die Tatsache hinweisen, daß wir bei operierten Hunden beobachten konnten, daß die Nüchternwerte in der Vena portae starken, oft sehr starken Schwankungen unterliegen. Wir sind gezwungen, diese Verschiedenheit der Nüchternwerte auf in verschiedener Menge resorbiertes Gallencholesterin zu beziehen. Daß das Gallencholesterin resorbiert wird, scheint uns vollkommen feststehend. Wenigstens besteht kein Grund anzunehmen, wenn das mit der Nahrung zugeführte Cholesterin in so reichem Maße resorbiert, daß das in gut vorbereiteter physiologischer Form vorhandene Gallencholesterin nicht resorbiert werden soll. Wir kommen darauf noch einmal bei der Ausscheidung des Cholesterins zu sprechen. Ob nicht unsere Blütnüchternwerte oft durch resorbiertes Gallencholesterin verfälscht werden, möchten wir dahingestellt sein lassen. Jedenfalls ist eine solche Annahme nicht von der Hand zu weisen.

Über die *Cholesterinresorptionsstörungen* haben uns die Arbeiten vor allem von WENDT, BÜRGER und HABS unterrichtet. WENDT konnte zeigen, daß besonders Lebercirrhosen, Gastroenteriditen, Herzinsuffizienz, Bauchfelltuberkulosen, ferner Carcinosen und Amyloidosen mit einer Fettcholesterinresorptionsstörung einhergehen, meistens also Störungen, die mit einer Erkrankung der Darmwand einhergehen. Daneben gibt es jedoch Fälle von Fettresorptionsstörung, wo man auf keine Weise an eine Darmwanderkrankung denken kann, wenigstens nicht an eine Erkrankung des resorbierenden Dünndarms.

Wir möchten hier kurz über einen Fall berichten, der uns auch später noch bei näherer Betrachtung einer bestimmten Form der Hypocholesterinämie beschäftigen wird. Es ist ein Patient, der wegen Gelenksbeschwerden aufgenommen wurde und bei dem wir zufällig

einen abnorm erniedrigten Cholesterinwert fanden (Colorimeter 108 mg-% Gesamtcholesterin). Eine Fettresorptionsprüfung ergab, daß der Patient eine hochgradige Fettcholesterinresorptionsstörung hatte. Wir lassen die Cholesterinwerte nach 5 g Cholesterin in 100 g Olivenöl bei stündlicher Entnahme bis 5 Uhr nach der Belastung in Tabellenform folgen.

Bei diesem Patienten hatten wir keinerlei Anhaltspunkt, an eine Darm-erkrankung zu denken, da er keinerlei Erscheinungen einer solchen hatte. Wie schon erwähnt, hatte er Gelenksbeschwerden, die wir mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Gonorrhöe bezogen. Ein zweiter Fall von Colitis ulcerosa, bei dem wir ebenso einen ganz niedrigen Gesamtcholesterinwert bestimmten, zeigte in gleicher Weise eine fast komplette Resorptionsstörung für Cholesterin und Fett. Auch in diesem Falle kann man eigentlich keinen Anhaltspunkt für eine Dünndarmerkrankung finden. In beiden Fällen blieb eine lipämische Trübung des Serums vollkommen aus. Wir glauben, daß bei systematischem Suchen noch andere Ursachen als eine Darm-erkrankung zu finden sein werden. Jedenfalls möchten wir betonen, daß in jedem Falle von extremer Hypocholesterinämie das Augenmerk auf eine Resorptionsstörung zu lenken sein wird. Auf diese Frage wollen wir später noch einmal zurückkommen.

Tabelle 5. (Cholesterin colorimetrisch).
Fall Ko., Gelenksbeschwerden,
100 g Öl + 5 g Cholesterin.

Zeit	Aussehen	Cholesterin mg-%		
		Gesamt	freies	Ester
Nüchtern	klar	108	33	75
Nach 1 Stunde	„	104	24	80
„ 2 Stunden	„	102	31	71
„ 3 „	„	103	33	70
„ 4 „	„	108	35	73
„ 5 „	„	103	27	76

2. Synthese und Cholesterinbilanz.

Die Frage, ob der menschliche und tierische Organismus Cholesterin synthetisieren kann, wird heute wohl allgemein bejaht. HOFMEISTER glaubte im Cholesterin einen rein exogenen Körper sehen zu müssen, auf dessen Zufuhr von außen der Organismus angewiesen sei. Dazu kommt die Tatsache, daß bisher nicht erwiesen ist, daß der Organismus zur Cyclopoese, also Ringbildung, befähigt ist. Eine große Anzahl von Autoren haben die Cholesterinsynthese vermutet, zum Teil wahrscheinlich gemacht. Erst die einwandfreien Untersuchungen von BEUMER und LEHMANN haben die Cholesterinsynthese im wachsenden Organismus bewiesen. Es zeigte sich, daß trotz negativer Bilanz die untersuchten jungen Hunde im Gesamtgehalt des Körpers an Cholesterin um ein Vielfaches zugenommen hatten, damit ist zweifelsfrei die Fähigkeit des wachsenden Tierorganismus zur Cholesterinsynthese erwiesen. Die Befunde BEUMERS, der die Gehirne von Kindern in verschiedenen Lebensaltern vom Neugeborenen bis zum 18. Lebensmonat untersucht hat, beweisen auch für den wachsenden menschlichen Organismus die Fähigkeit zur Cholesterinsynthese. Es zeigte sich nämlich, daß auch hier trotz negativer Bilanz im Säuglingsalter eine gewaltige Zunahme des Cholesterins allein schon des Gehirnes stattfindet.

Über den Ort der Cholesterinsynthese sind wir in keiner Weise unterrichtet. Es scheint doch so zu sein, daß wir für die Synthese nicht ein einziges Organ verantwortlich machen dürfen, sondern daß die Cholesterinsynthese eine *allgemeine Eigenschaft aller wachsenden Zellen* ist. Wir glauben nun allerdings,

daß dabei ein großer Wert auf das Wort wachsend zu legen ist. Hier taucht nun die Frage auf, ob denn das *Nahrungscholesterin* wirklich ganz bedeutungslos für den Organismus sei, ob der Organismus, und hier ganz besonders der wachsende, tatsächlich das mit der Nahrung zugeführte Cholesterin nur in einem zwecklosen Kreislauf von Resorption via Lymphblut zu den Ausscheidungsorganen treibt und seinen Bedarf an Cholesterin nur in seinen eigenen Werkstätten deckt. Hier muß, wie dies auch HEINLEIN tut, ausdrücklich erklärt werden, daß ein strikter Beweis, daß die Cholesterinbilanz beim wachsenden menschlichen Organismus dauernd negativ ist, bisher nicht erbracht ist. HEINLEIN erhielt beim erwachsenen Hunde, den er unter physiologischen Verhältnissen ernährte, eine dauernd positive Bilanz, was beweist, daß der erwachsene Hund Nahrungscholesterin sehr wohl verwertet und vielleicht genau so speichert wie Fette. Danach besteht also gar kein zwingender Grund zur Annahme einer Cholesterinsynthese im erwachsenen Organismus. Wir möchten diese differierenden Befunde dahin in Einklang bringen, daß vielleicht der wachsende Organismus bei dem ungeheuren Bedarf des wachsenden Körpers an Cholesterin die Cholesterinsynthese in ungleich stärkerem Grade beherrscht als der erwachsene Organismus. Der Cholesterinbedarf des erwachsenen Organismus ist verhältnismäßig sehr klein und bei der relativ großen täglichen Cholesterinzufuhr, bei gemischter Nahrung wäre also eine Cholesterinsynthese nicht unbedingt notwendig anzunehmen. Wir wollen also glauben, daß der wachsende Organismus vor allem die Cholesterinsynthese vollkommen beherrscht, daß aber der erwachsene Organismus zum großen Teil diese Fähigkeit verloren hat und nur mehr in bescheidenem Maße aufrechterhält. Damit wollen wir sagen, daß der erwachsene Organismus zwar Cholesterin synthetisieren kann, damit aber recht sparsam umgeht und seinen täglichen Cholesterinbedarf vor allem aus dem Nahrungscholesterin deckt. Tritt ein lang anhaltender Mangel an zugeführtem Cholesterin ein, dann darf nicht vergessen werden, daß die großen Cholesterindepots bei dem täglichen relativ sehr geringen notwendigen Cholesterinbedarf sehr lange ausreichen werden, um keinen Mangel aufkommen zu lassen, obzwar, wie wir glauben, diese Depots nicht in allen Fällen in gleicher Weise zur Verfügung stehen.

Wir wollen also, wie gesagt, die Cholesterinsynthese im erwachsenen Organismus nicht ablehnen, sondern nur betonen, daß sie im Bedarfsfalle nicht vollkommen suffizient sein wird, wenn einmal ein lang dauernder Mangel an Nahrungscholesterin aus irgendwelchen Gründen auftritt. Das schon erwähnte Beispiel soll das näher erklären. Wenn bei einem Patienten mit einer Fettresorptionsstörung, bei dem wir keinerlei Anlaß haben an eine Erkrankung zu denken, bei der die Cholesterinsynthese gestört ist, wo wir auch keinerlei Anlaß haben an eine endogene Regulationsstörung zu denken und wir eine dauernde Hypocholesterinämie beobachten, dann kann diese Verminderung nur eine Folge der Resorptionsstörung sein und weiters ist die Cholesterinsynthese nicht imstande, den dauernden Verlust an Cholesterin durch den Darm auszugleichen. An diesem Beispiel glauben wir gesehen zu haben, daß der *erwachsene Organismus nicht mehr in dem Maße Cholesterin synthetisieren kann wie der wachsende* im uterinen oder extrauterinen Leben und daß ein Mangel an Nahrungscholesterin diese Insuffizienz manifest werden läßt. Wir glauben damit auch die oft gefundene Verminderung des Cholesterins bei Lebercirrhosen, Gastroenteritiden, Carcinosen, Amyloidosen und Bauchfelltuberkulosen und Lymphogranulomatosen, alles Er-

krankungen, wo wir es mit einer Fettcholesterin-Resorptionsstörung zu tun haben, erklären zu können.

Über den Ort der Synthese sind wir in keiner Weise unterrichtet. Verschiedene Befunde, so besonders die Cholesterinverminderung nach Phosphorvergiftung, die MJASSNIKOW gefunden hatte, oder der enorme Cholesterinabfall bei einer akuten gelben Leberatrophie, über den GEBHARDT berichtet, ließen daran denken, daß wir den Ort der Cholesterinsynthese in der Leber zu suchen haben. Diesen Befunden wurden jedoch schwerwiegende Bedenken entgegengebracht. Auch die von französischen Autoren nachgewiesene Cholesterinvermehrung im Lebervenenblut nach Durchströmungsversuchen konnte einer eingehenden Kritik nicht standhalten. Wir müssen wohl annehmen, daß die Cholesterinsynthese im wachsenden Organismus eine Funktion aller Zellen ist. Völlig unbekannt ist ferner, aus welchen Bausteinen das Cholesterin aufgebaut wird.

Wenn wir nun die These von der negativen Cholesterinbilanz einer näheren Betrachtung unterziehen, dann müssen die Ansichten von HEINLEIN denen von BEUMER gegenübergestellt werden. Es scheint doch, als ob die Versuche von HEINLEIN die These von der negativen Cholesterinbilanz sehr ins Wanken gebracht hätte. Wie schon erwähnt, fanden sowohl BEUMER wie auch WACKER und BECK, daß die Cholesterinbilanz beim Säugling sowohl bei cholesterinärmer als auch cholesterinreicher Nahrung dauernd negativ ist. Den Hunderversuchen von BEUMER macht nun HEINLEIN den Vorwurf, daß sie nicht unter physiologischen Verhältnissen durchgeführt wurden, wenn man den Tieren eine cholesterinarme Nahrung gibt, zumal ja die Hundemilch sehr fett und cholesterinreich ist. HEINLEIN gab seinen Tieren, im Gegensatz zu BEUMER, eine möglichst cholesterinreiche Nahrung, so zwar, daß täglich ungefähr 20 mg Cholesterin zugeführt wurden. Es ergab sich nun die Tatsache, daß die Cholesterinbilanz dabei nicht nur nicht negativ, sondern stark positiv war. HEINLEIN führt an, daß z. B. bei einer Zufuhr von 404 mg Cholesterin die Ausscheidung nur 223 mg betrug, was bedeutet, daß 181 mg Cholesterin verwertet wurden. Aus den Versuchen HEINLEINS geht auch eindeutig hervor, daß daneben ohne Zweifel noch Cholesterin synthetisiert werden muß, da die in der Bilanz fehlende Menge weitaus nicht genügt hätte, die Gesamtcholesterinzunahme zu erklären. Diese Versuche gelten alle für den wachsenden Organismus. Bei der Frage nach der Synthese hatten wir die Ansicht geäußert, daß die eben beschriebenen Verhältnisse eben nur bei dem wachsenden Organismus zu Recht bestehen.

Welche Beweise für eine positive Bilanz beim erwachsenen Organismus stehen nun zur Diskussion? Hier wären zuerst Versuche von THANNHAUSER zu erwähnen, der beim erwachsenen Menschen Bilanzversuche unternahm und feststellte, daß die Bilanz zunächst negativ war, später jedoch positiv wurde. Von BEUMER wurde dagegen eingewendet, daß diese Versuche an weiblichen Personen vorgenommen wurden, bei denen der mensuelle Zyklus mit endogenen Cholesterin-Regulationsveränderungen einhergeht und die daher für solche langfristige Versuche ungeeignet seien. THANNHAUSER hat dann weiters am erwachsenen Hund Versuche angestellt, die ergaben, daß die Bilanz dauernd negativ ist. Gegen diese Versuche werden von HEINLEIN Einwände gemacht, die nicht von der Hand zu weisen sind, zunächst der, daß die Versuchstiere mit fast nur pflanzlicher Kost genährt wurden und damit ein Versuchsergebnis

überhaupt schwer zu deuten sein wird, da wir seit den Untersuchungen SCHÖNHEIMERS wissen, daß Pflanzensterine überhaupt nicht resorbiert werden. Gegen die Versuche BEUMERS an erwachsenen Hunden wird von HEINLEIN der gleiche Einwand erhoben. Eine mäßig negative Bilanz ist, wie HEINLEIN meint, kein schlüssiger Beweis für die Synthese von Cholesterin, da der Organismus bei extrem cholesterinarmer Nahrung wohl sehr lange Zeit, jedenfalls aber über die Zeit der Versuchsdauer sicher genügend aus seinen reichen Vorräten schöpfen kann. Die Versuche von HEINLEIN an erwachsenen Hunden bei gemischter Kost zeigten jedenfalls eine immer positive Bilanz. Bei zwei eigenen, allerdings nicht über lange Dauer sich erstreckenden Versuchen am Menschen, wobei wir es allerdings außerdem noch in beiden Fällen mit einer fixierten Hypocholesterinämie zu tun hatten, zeigte sich, daß die Bilanz eher positiv dann war, wenn gemischte Kost verabreicht wurde, dann aber negativ wurde, wenn beispielsweise reine Apfeltage verordnet waren. Wir müssen mit HEINLEIN auch in diesen Fällen, wo eine negative Bilanz im Hinblick auf die Hypocholesterinämie für den Organismus sehr unerwünscht wäre, eben annehmen, daß ein Mindestumsatz an Cholesterin unter allen Umständen stattfindet, daß aber bei gemischter Kost das Nahrungscholesterin als sehr erwünschter Faktor verwertet wird und daß bei Cholesterinmangel zum Teil Depotcholesterin, zum Teil die Cholesterinsynthese den Mindestumsatz decken muß. Ob man Hunderversuche überhaupt den physiologischen Verhältnissen im menschlichen Organismus gleichsetzen kann, möchten wir nach dem früher Gesagten sehr skeptisch beurteilen, da es scheint, als ob gerade beim Menschen im Hinblick auf den Cholesterinstoffwechsel und seine Regulation ganz besondere Verhältnisse herrschen.

Wenn wir die *Diskussionsergebnisse über Synthese und Cholesterinbilanz zusammenfassend* beurteilen, so wollen wir sagen: die Cholesterinsynthese für den wachsenden Organismus ist zweifelsfrei. Der erwachsene menschliche Organismus kann wahrscheinlich Cholesterin synthetisieren, geht aber damit anscheinend recht sparsam um und deckt seinen Bedarf nach Möglichkeit aus dem Nahrungscholesterin. Bei Nahrungscholesterinmangel tritt disponibles Depotcholesterin und Cholesterinsynthese in die Bresche. Die Cholesterinbilanz ist nur negativ bei Nahrungscholesterinmangel. Sie ist eher positiv bei jeweils physiologischer Nahrung.

Tabelle 6. (Cholesterin im Stuhl nach WINDAUS bestimmt.)

Zeit	Stuhlmenge	Cholesterin-Tagesausscheidung in g			Bemerkungen
		Gesamt	freies	Ester	
Patient P., unklare Durchfälle. Hypocholesterinämie: ges. Chol. 67 mg-% (colorimetrisch).					
17. 10.	1020	0,573	0,240	0,333	Kost: gemischte Cholesterinzufuhr: etwa 500 mg
18. 10.	—	—	—	—	Kost: gemischte
19. 10.	440	0,256	0,107	0,149	Kost: reiner Apfeltag Cholesterinzufuhr: Spuren
20. 10.	Kein Stuhl	—	—	—	Kost: reiner Apfeltag Cholesterinzufuhr: Spuren
22. 10.	480	0,274	0,128	0,146	Kost: Fettarme KH-Nahrung Cholesterin-Zufuhr: etwa 200—300 mg
23. 10.	200	0,079	0,047	0,032	Kost: Fettfreie KH-Nahrung Cholesterinzufuhr: etwa 100 mg

Tabelle 6. (Fortsetzung.)

Zeit	Stuhlmenge	Cholesterin-Tagesausscheidung in g			Bemerkungen
		Gesamt	freies	Ester	
24. 10.	485	0,210	0,108	0,102	Kost: Fettfreie KH-Nahrung Cholesterinzufuhr: etwa 100 mg
25. 10.	490	0,363	0,128	0,234	Kost: fettfreie KH-Nahrung Cholesterinzufuhr: etwa 100 mg Stuhl stark durchfällig, übelriechend
26. 10.	390	0,184	0,117	0,067	Kost: freie Diät, fettarm Cholesterinzufuhr: etwa 200—300 mg
27. 10.	740	0,175	0,164	0,011	Kost: freie Diät, fettarm Cholesterinzufuhr: etwa 200—300 mg
28. 10.	845	0,219	0,203	0,016	Kost: freie Diät, fettarm. Cholesterinzufuhr: etwa 200—300 mg

Patient K., Go.-Arthritis. Hypocholesterinämie: ges. Chol. 104 mg-% (colorimetrisch).

15. 12.	95	0,158	0,098	0,059	Kost: fleischfrei und fettfrei Cholesterinzufuhr: etwa 50 mg
16. 12.	65	0,052	0,028	0,023	Kost: Apfeltag Cholesterinzufuhr: Spuren
17. 12.	95	0,111	0,059	0,052	Kost: fleischfrei — fettarm Cholesterinzufuhr: etwa 50 mg
18. 12.	35	0,058	0,029	0,028	Kost: fleischfrei — fettarm Cholesterinzufuhr: etwa 50 mg
19. 12.	63	0,105	0,044	0,060	Kost: fleischfrei — fettarm Cholesterinzufuhr: etwa 50 mg

3. Intermediärer Stoffwechsel.

Über das intermediäre Schicksal des aufgenommenen Cholesterins sind wir so gut wie gar nicht unterrichtet. Das von LIFSCHÜTZ gefundene Oxycholesterin wird wohl allgemein heute als ein Versuchsartefakt bezeichnet. LIFSCHÜTZ hat es mit seiner Reaktion im Blutfett, Knochenmark, Gehirn, Pankreas und Leber nachgewiesen. Er gibt an, daß etwa 60% des Oxycholesterins in der Leber zurückbehalten werden und glaubt, daß es in der Leber weiter oxydiert und zu *Gallensäuren* verarbeitet wird. Eine solche Umwandlung in Gallensäuren oder wenigstens Verwertung dazu kann nicht ausgeschlossen werden, doch meint THANNHAUSER, daß die Cholesterinmenge nicht genügen würde, um die Gesamtgallensäureproduktion und -ausscheidung quantitativ zu decken. Jedenfalls besteht die auffallende konstitutionelle Verwandtschaft zwischen Cholesterin und Gallensäuren, die eine Verwertung des Cholesterins in diesem Sinne möglich erscheinen läßt. LIFSCHÜTZ hat weiters neben dem Cholesterin im menschlichen Blut ein Derivat des Cholesterins, das Meta-Cholesterin gefunden. Auch dieser Befund wurde besonders von WINDAUS und LÜDERS sehr in Zweifel gezogen. In naher chemischer Beziehung zum Cholesterin ist das physiologisch so wichtige *Ergosterin*. Durch Bestrahlung des Ergosterins mit ultraviolettem Licht entsteht das antirachitische Vitamin. In welcher Weise die Aktivierung des Ergosterins, das neben Phytosterin in Pflanzen auch in der Hefe gefunden wird, im menschlichen Organismus vor sich geht, ist nicht eindeutig geklärt. BEUMER hat gezeigt, daß die Bilanz des Ergosterins eine positive ist, was die Annahme nahelegt, daß das Ergosterin ein rein exogener Körper ist und vom

Organismus nicht synthetisiert werden kann. Neben diesen spärlichen Ergebnissen über das intermediäre Schicksal des Ergosterins interessierte auch die Frage nach dem Cholesterinabbau. Auch darin sind wir bis heute noch nicht viel weiter gekommen. Versuche von MANCKE, CHALATOW, NIETZNER und RAIMOND, MARINO haben zu keiner eindeutigen Lösung geführt. Immer wieder taucht die Ansicht von der Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren auf, in der Weise, daß die Gallensäuren ein Produkt der Leber aus Cholesterin sei. GOODMAN hat diese Frage negativ beantwortet, indem er zeigte, daß reichlich Cholesterinzufuhr keine Gallensäurenproduktionsvermehrung hervorruft. BEUMER konnte an Hungertieren keinen Cholesterinabbau feststellen. PAGE und MENSCHIK haben an Kaninchen Bilanzversuche angestellt und konnten zeigen, daß selbst bei Berechnung des durchschnittlichen Cholesterinansatzes beträchtliche Mengen zugeführten Cholesterins fehlten, was sie auf eine Zerstörung bzw. einen Abbau vom Cholesterin im Tierorganismus bezogen. Eine Anwendung dieser Pflanzenfresserversuche auf den Menschen ist aus wiederholt erwähnten Gründen nicht statthaft.

Zusammenfassend wäre zu sagen, daß unsere Kenntnis über den intermediären Cholesterinstoffwechsel recht mangelhaft ist. Immer noch bleibt die Frage nach der Gallensäurebildung aus dem Cholesterin offen.

4. Regulation des Cholesterinstoffwechsels.

Die Regulation des Cholesterinstoffwechsels ist ein Gebiet, das gerade in letzter Zeit die besondere Aufmerksamkeit der Forschung auf sich gelenkt hat. Die Konstanz des Cholesteringehaltes der Körpersäfte, insbesondere des Blutes, sichert die Tatsache eines prompt reagierenden feinen Regulationsmechanismus beim Menschen. Wenn man einem Pflanzenfresser Cholesterin füttert, dann beobachtet man, daß er den prompten Regulationsmechanismus vermissen läßt. In kurzer Zeit kommt es beim Pflanzenfresser nach Cholesterinfütterung zu einer Hypercholesterinämie und einer Anreicherung von Cholesterin in verschiedenen Organen. Es ist also beim Pflanzenfresser keine Regulation da, die das Plus an zugeführtem Cholesterin in irgendeiner Weise ausgleicht. Wir möchten diese Tatsache ganz besonders betonen, weil wir der Meinung sind, daß diesen prompt reagierenden feinen Regulationsmechanismus nur der menschliche Organismus besitzt. Wenn man im Verlaufe von Monaten den Cholesterinspiegel im Serum bei einem gesunden Menschen kontrolliert, dann kann man beobachten, daß er nur ganz wenig um einen Normalwert herum schwankt, vollkommen unabhängig vom zugeführten oder ausgeschiedenen Cholesterin. Bei einer einmaligen größeren Cholesteringabe steigt der Cholesterinspiegel rasch an, um nach kurzer Zeit wieder seinen Ausgangswert zu erreichen. Wir haben schon früher betont, daß dieses prompte Absinken des Cholesterinspiegels nach Belastung beim Tier vermißt wird, daß es beim Pflanzenfresser Tage dauert, bevor der Cholesterinspiegel wieder den Ausgangswert erreicht hat, und daß es auch beim Hund oder der Katze erheblich länger als bei dem Menschen dauert. Alle diese Tatsachen beweisen, daß gerade der menschliche Organismus über Regulationsmöglichkeiten verfügt, die der Tierorganismus vermissen läßt.

Wenn wir nun nach den Möglichkeiten einer solchen Regulation fragen, so kann sie zunächst in der Weise vor sich gehen, daß einfach einem vermehrten Angebot eine vermehrte *Ausscheidung* folgt und so der Cholesterinbestand des

Blutes gleichbleibt. Bis vor kurzer Zeit sah man den Hauptausscheidungsort des Cholesterins in der Leber und man war geneigt, in dieser Leberfunktion auch den Hauptfaktor der Cholesterinregulation zu sehen. Dazu kommt die Tatsache, daß bei erhöhtem Cholesterinspiegel mitunter ein erhöhter Cholesteringehalt der Galle festgestellt wurde. Dafür anscheinend beweisend waren die Befunde beim Verschußikterus, also erschwerter oder aufgehobener Gallenausscheidung, wo sich fast ausnahmslos ein erhöhter Cholesterinspiegel im Blute findet. Man war geneigt, in diesen Fällen anzunehmen, daß durch die gehinderte Ausscheidung eine Rückstauung von Cholesterin in der Blutbahn, die Hypercholesterinämie bedingt. Diese Art der Regulationsstörung trifft vielleicht mit einigen Änderungen beim Verschußikterus zu, doch müssen wir seit den Arbeiten SPERRYs auch hier einen anderen Mechanismus der Cholesterinspiegelerhöhung annehmen.

SPERRY hat nachgewiesen und BEUMER und HEPPNER haben diesen Nachweis maßgebend unterstützt, daß die *Leber gar nicht der Hauptausscheidungsort für Cholesterin sein kann, sondern daß der Dickdarm den Großteil der Cholesterinausfuhr besorgt*. Wir werden darauf noch bei Besprechung der Cholesterinausscheidung zurückkommen. HEINLEIN meint, daß für die Hypercholesterinämie beim Verschußikterus der gleiche Entstehungsmechanismus in Frage kommt wie für die Bilirubinämie beim katarrhalischen und auch beim Verschußikterus in der Weise, daß das Speicherorgan für Cholesterin die Leber infolge der Zellschädigung ihre Speicherfunktion zum Teil oder ganz eingebüßt hat. Es handelt sich also keineswegs um eine Retentionshypercholesterinämie, denn es ist nicht anzunehmen, daß beim Verschußikterus etwa auch die Ausscheidungsfunktion des Dickdarms als Hauptausscheidungsort in Mitleidenschaft gezogen ist. Dazu kommt noch, daß eine meßbare Ausscheidung durch die Galle überhaupt sehr fraglich ist, denn es ist doch sehr wahrscheinlich, daß das durch die Galle ausgeschiedene Cholesterin wieder rückresorbiert wird. Eine solche Retentionshypercholesterinämie wäre nach dem Gesagten vorstellbar bei einer schweren Erkrankung des Dickdarms, die die Ausscheidungsfunktion dieses Organs für Cholesterin unmöglich macht. Gerade in diesen Fällen jedoch, wie wir bei Besprechung der Hypocholesterinämie noch besonders betonen werden, tritt das Gegenteil ein.

Hier soll nur auf einen Fall von SCHÖNHEIMER hingewiesen werden, bei dem anscheinend tatsächlich eine solche Cholesterinausscheidungsstörung bestand und der das Bild der Cholesteringicht bot. Dieser Fall nähert sich in bezug auf seinen Cholesterinstoffwechsel sehr einem Pflanzenfresser. Bei cholesterinreicher Nahrung stieg der Cholesterinspiegel an und führte zu Ablagerung von Cholesterin in allen möglichen Organen. Bei cholesterinärmer Nahrung sank der Cholesterinspiegel ab.

Eine weitere Schwierigkeit würde sich in den Weg stellen, wenn wir bekannte andere Hypercholesterinämien mit Ausscheidungsstörungen der Leber erklären wollen. Aus dem Gesagten ist ersichtlich, daß die Leber in ihrer fraglichen Funktion als Ausscheidungsort für Cholesterin keinen wesentlichen Anteil an der Regulation des Cholesterinspiegels im Blute haben kann.

Wie steht es nun mit der Frage, ob die Ausscheidung durch den Dickdarm nicht regulierend auf den Cholesterinspiegel einwirken kann. Soweit wir die große Literatur überblicken können, liegen keine Untersuchungsergebnisse vor, die beweisen würden, daß bei einer Hypercholesterinämie irgendwelchen Ursprungs eine vermehrte Exkretion dem unphysiologischen Zustand entgegenwirken

würde bzw. eine verminderte Exkretion die Ursache der Hypercholesterinämie wäre. Wir möchten also sagen, daß eine maßgebende Regulation durch die Ausscheidungsorgane nicht stattfindet.

Regulierend auf den Cholesterinspiegel können auch, wie schon erwähnt, die *Speicherorgane* wie Leber, Milz und Reticuloendothel, Lunge usw. einwirken in der Weise, daß bei Überangebot Speicherung und bei Mangel Mobilisation stattfindet. Diese Art der Regulation hat sicher eine gewisse Bedeutung. Man muß hier besonders daran denken, daß diese Speicherorgane dann in Funktion treten werden, wenn ein einmaliges großes Angebot von Cholesterin aus dem Darm erfolgt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß in so einem Falle diese Hypercholesterinämie zunächst, wenigstens zum Teil, dadurch ausgeglichen wird, daß eine vorläufige Ablagerung in den Speicherorganen erfolgt. Wir wollen hier durch ein Beispiel aus eigenen Versuchen am Hund, die wir mit RIENMÜLLER unternommen haben, diese Möglichkeit zeigen. Die genaueren Daten werden in einer eigenen Publikation veröffentlicht.

Als Versuchstier wurde ein etwa 15 kg schwerer Hund verwendet, der mit Morphinum-Äther-Chloroform narkotisiert wurde. Nach einem Pararectalschnitt durch Haut und Muskulatur wird die Bauchhöhle eröffnet, das Ligamentum hepatoduodenale aufgesucht, die Vena portae freipräpariert und ein Faden untergelegt, um die Vene rasch zu finden. Die Wundränder werden mit Peans zusammengehalten. Darauf wird die Vena jugularis dextra freipräpariert, kopfwärts abgebunden und nach einem Zwickelschnitt in der Vene durch die erhaltene Öffnung ein mit Ringer gefüllter Katheter nach der Methode von BERNHARD durch den rechten Vorhof durch die Vena cava inferior bis in die Lebervene vorgeschoben. Von der richtigen Lage des Katheters in der Vena hepatica kann man sich durch den subdiaphragmalen Tastbefund überzeugen. Aus dem Katheter und der direkten Venenpunktion der Vena portae wird Blut abgenommen. Dann erfolgt die perorale Belastung mit 5 g Cholesterin in 100 g Öl durch die Magensonde. Nach der Belastung wird viermal im Ablauf von 4 Stunden aus dem Katheter und der Vena portae Blut entnommen. Später wurde der Hund in der Weise operiert (eine genaue Beschreibung der Methode wird in einer späteren Publikation erfolgen), daß wir Gelegenheit hatten, bei wieder verschlossenen Wunden zu jeder Zeit Blut aus Vena hepatica und Vena portae zu entnehmen (s. Tabelle 2).

Es zeigt sich also bei diesen Versuchen, daß erstens einmal die Fett-Cholesterinresorption nicht, wie man bisher annahm, ausschließlich auf dem Lymphwege erfolgt, sondern daß ein Teil auch den *direkten Blutweg* nimmt.

Als zweiten wichtigen Befund möchten wir registrieren, daß der Cholesterinspiegelanstieg nach der ersten Stunde in der Venae portae stattfindet, während in der Vena cava bzw. hepatica noch kein Anstieg oder nur ein geringer Anstieg zu verzeichnen ist. Das bedeutet, daß *Cholesterin in der Leber zurückgehalten* wurde. Daß dann später auch der Cholesterinspiegel in der Vena cava bzw. hepatica ansteigt, scheint uns insofern nicht mehr ein Zeichen, daß etwa schon jetzt Cholesterin wieder aus der Leber abgegeben wird, weil ja jetzt schon in der ganzen Blutbahn die Cholesterin-Fettresorption bemerkbar wird.

Eine weitere Unterstützung für die Annahme einer Speicherfunktion der Leber, die aus eigenen nicht veröffentlichten Versuchen an gleich operierten Hunden hervorgeht, scheint uns die Tatsache zu sein, daß wir den Cholesterinspiegel in der Vena portae meistens höher gefunden haben als in der Vena hepatica. Wir erklären uns diese Tatsache so, daß dauernd aus der in das Duodenum ergossenen Galle Mengen von Cholesterin rückresorbiert werden, dann aber in der Leber deponiert werden.

Wenn wir hier noch die Versuche von REMESOV und TAWASTSTIERNA anführen, die eine starke Cholesterinablagerung in den Lungen nach parenteraler

Belastung mit kolloidalem Cholesterin feststellen konnten und ferner den Befund von LIVERANI, der bei Milzkontraktion durch verschiedene Maßnahmen ein Ansteigen des Cholesterinspiegels in der Vena lienalis feststellte, so wird es dadurch wahrscheinlich gemacht, daß auch diese Organe, ähnlich wie die Leber, auch unter physiologischen Verhältnissen bei Bedarf als Organe für labile Cholesterinspeicherung in Funktion treten.

Die Hypercholesterinämie beim katarrhalischen oder Verschußikterus ist sicher zum Teil mitbedingt durch Versagen eines wichtigen Speicherorganes. Andere Störungen der Cholesterinregulation, sowie Hyper- als auch Hypocholesterinämie, nur mit Funktionsstörungen der Speicherorgane zu erklären, würde jedoch bald auf unüberwindliche Schwierigkeiten stoßen.

Eine weitere Möglichkeit der Regulation könnte in der *Synthese* bestehen, insofern als einmal bei Bedarf eine Produktionsvermehrung bei genügendem Angebot eine Verminderung regulierend einwirken kann. Die schon erwähnte Annahme einer nur mehr rudimentären, nicht mehr voll leistungsfähigen Cholesterinsynthese im erwachsenen menschlichen Organismus legt dieser Regulationsmöglichkeit weitgehende Schranken auf. Erschwerend wird die Diskussion einer möglichen Regulation durch Synthese dadurch, daß wir über den Ort der Synthese zur Zeit nichts aussagen können. Es wird zwar immer wieder die Leber als der Synthesort für Cholesterin angesehen, doch sind dafür schlüssige Beweise nicht erbracht worden. Die Versuche von D'ARTON und REICHERT, die die überlebende Leber mit defibriniertem Blut durchströmt haben und im abfließenden Leberblut eine Cholesterinvermehrung feststellten, sind sehr umstritten. Ebenso wurde der Meinung MJASSNIKOW, der aus dem von ihm gefundenen Absinken des Cholesterinspiegels bei schweren Leberschädigungen den Schluß zieht, daß die Leber Cholesterinbildner sei, stark widersprochen. Die Unzahl der Arbeiten über Cholesterinveränderungen bei Lebererkrankungen, die auch zum Teil immer wieder als Beweis der Synthese des Cholesterins in der Leber herangezogen werden, lassen sich darin zusammenfassen, daß wir sowohl Lebererkrankungen mit Hypercholesterinämie als auch solche mit Hypocholesterinämie kennen. Die Hypercholesterinämie ist vor allem beim Obstruktionsikterus vertreten, die Hypocholesterinämie bei schwerster Leberschädigung, ganz gleich welcher Genese. Die Hypocholesterinämie ist kein regelmäßiger Befund bei schweren Leberschädigungen. Alle diese Befunde sprechen also keineswegs eindeutig für eine Synthese in der Leber. Ob Regulationsstörungen des Cholesterinstoffwechsels durch Störungen in der Cholesterinsynthese maßgebend bedingt sein können, erscheint demnach recht fraglich.

Mag man nun die Hyper- oder die Hypocholesterinämie mit Störungen in der Synthese erklären wollen, immer werden Beobachtungen darauf hinweisen, daß *eine gestörte Synthese zum mindesten nicht allein die Regulationsstörung erklären kann.*

In letzter Zeit wurde eine erhöhte Aufmerksamkeit auch der *Milz* als regulatorisches Organ für den Cholesterinstoffwechsel gewidmet. So fanden KAMEYAMA, ODA KEISIN nach Injektion von Milzextrakt eine Verminderung des Cholesterins im Blute. TOKUNO beobachtete nach Milzextirpation sofort nach der Operation einsetzend, eine Vermehrung des Cholesterins. SCHLIEPHAKE dagegen berichtet, daß der Cholesteringehalt nach Prospleninjektion im allgemeinen erhöht gefunden wird. KREIS konnte auch noch nach Jahren nach der Milzextirpation in einigen Fällen eine Hypercholesterinämie feststellen.

Eigene Untersuchungen haben uns dazu geführt, einen neuen Regulationsfaktor für den Cholesterinstoffwechsel in einer nicht bekannten *Funktion der Leber* anzunehmen. Unsere Beobachtungen erstrecken sich zunächst darauf, daß der *erniedrigte Cholesterinspiegel bei der perniziösen Anämie nach Leberextraktinjektionen* mit Beginn der Remission, oft schon kurz vorher, *ansteigt*, um dann im Verlauf der weiteren Besserung des Allgemeinzustandes einen Normalwert zu erreichen.

Tabelle 7. Cholesterin (colorimetrisch).

Name Diagnose	Datum	Erythro- cyten	Cholesterin in mg-%		Bemerkungen
			Gesamt- Cholesterin	Ester- Cholesterin	
I. Pat. S., perniziöse Anämie	11. 3.	1 870 000	117	82	Ohne Leber Täglich 2 ccm Hepatopson
	17. 3.	2 050 000	128	79	
	4. 4.	2 760 000	158	109	
	7. 4.	3 920 000	193	140	
II. Pat. H., perniziöse Anämie	7. 4.	970 000	54!	25	Ohne Leber Täglich 2 ccm Hepatopson
	24. 4.	1 200 000	98	54	
	11. 5.	2 760 000	166	—	
	22. 5.	4 220 000	189	120	
III. Pat. He., perniziöse Anämie	9. 7.	1 070 000	97	63	Ohne Leber Täglich 3 ccm Pernaemon
	19. 7.	1 100 000	122	80	
	7. 8.	2 300 000	144	107	
	30. 8.	4 250 000	216	174	
IV. Pat. I., perniziöse Anämie	24. 10.	1 800 000	66	54	Ohne Leber Täglich 2 ccm Hepartrat
	30. 10.	1 700 000	76	63	
	8. 11.	2 640 000	135	100	
	16. 11.	3 880 000	160	135	
V. Pat. R., perniziöse Anämie	28. 8.	820 000	193	64	Ohne Leber Täglich 2—3 ccm Pernaemon
	31. 8.	1 200 000	114	54	
	10. 9.	2 600 000	132	90	
	20. 9.	3 780 000	185	120	

Daneben konnte auch bei einem anderen Fall von Cholesterinverminderung bei einem *Morbus Basedow nach Leberextraktinjektion der gleiche Anstieg des Cholesterinspiegels* beobachtet werden.

Tabelle 8. Cholesterin (colorimetrisch).

Name Diagnose	Datum	Cholesterin in mg-%		Bemerkungen
		Gesamt- Cholesterin	Ester- Cholesterin	
Pat. R., Morbus Basedow	22. 8.	96	68	Vor Leberextrakt Täglich 2 ccm Hepatopson Täglich 2 ccm Hepatopson Akute Verschlechterung Besserung, täglich 2 ccm Hepatopson
	31. 8.	142	94	
	10. 9.	136	108	
	13. 9.	124	65	
	18. 9.	146	100	
Pat. Kr., Hyperthyreose	22. 8.	136	96	Ohne Leberextrakt Nach täglich 2 ccm Hepatopson
	18. 9.	184	135	
Pat. Ka., Hyperthyreose	20. 9.	138	74	Vor Leberextrakt Nach täglich 2 ccm Hepatopson
	30. 9.	164	103	

Es zeigte sich also, daß der erniedrigte Cholesterinspiegel durch Leberextrakt erhöht werden kann.

Diese Befunde regten nun zunächst dazu an, die Wirkung des Leberextraktes ganz allgemein auf einen erhöhten Cholesterinspiegel zu studieren. Dabei zeigte sich nun überraschend, daß der *hohe Cholesterinspiegel in den untersuchten Fällen nach Lebermedikation absank*. Bei Aussetzen der Medikation oder Verringerung der zugeführten Menge stieg das Cholesterin im Blute wieder an. Wir führen zwei Fälle als Beispiel an:

Tabelle 9. Cholesterin (colorimetrisch).

Name Diagnose	Datum	Cholesterin in mg-%		Bemerkungen	
		Gesamt- Cholesterin	Ester- Cholesterin		
I. Pat. G., glomerulotubuläre Nephropathie	7. 2.	712	302	Ohne Leber	
	16. 2.	438	260	Täglich 2 ccm Leber	
	26. 2.	375	313	„ 2 ccm „	
	15. 3.	308	227	„ 2 ccm „	
	28. 3.	284	204	„ 2 ccm „	
	7. 4.	435	354	„ 1 ccm „	
	15. 4.	412	350	„ 2 ccm „	
	20. 4.	300	270	„ 3 ccm „	
	26. 4.	373	269	Ohne Leber	
	2. 5.	244	205	Täglich 3 ccm Leber	
	16. 6.	235	214	„ 3 ccm „	
	26. 6.	230	200	„ 3 ccm „	
	II. Pat. K., Nephrose	20. 3.	506	412	Ohne Leber
		2. 4.	476	399	Täglich 2 ccm Leber
10. 4.		394	320	„ 3 ccm „	
20. 4.		330	280	„ 3 ccm „	
26. 4.		410	300	Ohne Leber	

Das Ansteigen des Cholesterinspiegels bei Aussetzen der Medikation oder bei Verminderung der zugesetzten Menge zwingt zu dem Schlusse, daß *mit dem Leberextrakt ein Stoff zugeführt wurde, der entweder in quantitativer oder qualitativer Beziehung gefehlt hat und der regulierend auf den erhöhten Cholesterinspiegel einwirkt*. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir diesen Stoff im Leberextrakt bzw. unter physiologischen Verhältnissen in der Leber suchen.

Wenn wir die Frage nach der Natur dieses Stoffes aufwerfen, dann muß zunächst gesagt werden, daß er sicherlich nicht mit dem antianämischen Prinzip der Extrakte in Verbindung zu bringen ist, sondern wir hatten schon früher betont, daß dieses Wirkungsprinzip auf den Cholesterinspiegel anscheinend nur zufällig bei der fabrikmäßigen Herstellung mitextrahiert wurde.

Wir hatten weiter gefunden, daß der *Leberextrakt auch die alimentäre Hypercholesterinämie nach einmaliger Belastung abzubremsen* imstande ist.

Dazu soll betont werden, daß die gewöhnlichen Extrakte aus Lebern von Pflanzenfressern hergestellt werden. Wir hatten schon früher erwähnt, daß nun gerade die Pflanzenfresser in der Ausregulation der alimentär erzeugten Hypercholesterinämie dem Menschen gegenüber sehr nachstehen. Wir hatten erwähnt, daß es bei einem Pflanzenfresser tagelang dauert, bis er die alimentäre Hypercholesterinämie wieder ausgeglichen hat und daß darin anscheinend nur

Tabelle 10. Cholesterin (gravimetrisch).

Fall	Zeit	mg-% Cholesterin nach Belastung mit 5 g Cholesterin oder 1 l Milch					
		ohne Leberextrakt			mit Leberextrakt		
		Gesamt	freies	Ester	Gesamt	freies	Ester
I	Nüchtern	121	43	78	125	50	75
	Nach 3 Std.	162	66	96	152	46	106
II	Nüchtern	130	48	82	123	39	84
	Nach 3 Std.	157	78	79	107	35	72
III	Nüchtern	98	35	63	102	37	65
	Nach 3 Std.	115	40	75	110	40	70
IV	Nüchtern	171	43	128	170	57	113
	Nach 3 Std.	197	50	147	133	33	100
V	Nüchtern	122	53	69	125	50	75
	Nach 3 Std.	197	87	110	112	43	69

der menschliche Organismus den prompt wirkenden Regulationsmechanismus besitzt. Damit soll auch gesagt sein, daß die nur geringen Ausschläge bei der Abbremsung der alimentären Hypercholesterinämie mit den üblichen Leberextrakten dadurch zu erklären sind. Die Pflanzenfresserleber besitzt vielleicht in qualitativer, sicher aber in quantitativer Hinsicht nicht die Fähigkeit, dieses regulierende Substrat zu produzieren, daher die träge Ausregulation beim Pflanzenfresser und die relativ geringe Wirkung der Extrakte beim Menschen. Es wäre von Interesse zu untersuchen, ob nicht ähnlich hergestellte Extrakte aus Menschenleber eine weitaus kräftigere Wirkung auf den Cholesterinspiegel entfalten als die aus Pflanzenfresserleber hergestellten. Zu einem parallelen Resultat kommt GARDNER auf Grund der Überlegung, daß die Erzeugung der Cholesterinkrankheit bei Kaninchen sehr leicht, bei Ratten schwerer und bei Katzen gar nicht gelingt und er meint, daß der Grund dazu in Unterschieden im Cholesterinhaushalt zu suchen ist.

Aus unseren Untersuchungen, wie sehr anschaulich aus unserem Beispiele ersichtlich ist, geht weiter hervor, daß die regulierende Wirkung des Leberextraktes sich zunächst auch darauf erstreckt, daß der pathologische zugunsten des freien Cholesterins veränderte Quotient freies Cholesterin zu Estercholesterin der Norm angeglichen wird.

Es ist also auf Grund unserer Untersuchungen anzunehmen, daß die *Leber in einer ganz besonderen Funktion regulierend auf den Cholesterinstoffwechsel einwirkt*. Es kann die Annahme nicht von der Hand gewiesen werden, ob nicht eine *endokrine Funktion der Leber* regulierend auf Cholesterin und Fettstoffwechsel eingreift. Diese Vermutung wurde auch schon früher von ADLER auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse ausgesprochen. Nach uns kamen GEBHARD und KLEIN auf anderem Wege zu einem ähnlichen Schluß. MARAÑÓN, COLLAZO untersuchten allerdings an Kaninchen mit sehr großen Lebermengen die Wirkung auf den Cholesterinstoffwechsel und meinen ebenfalls, daß eine Substanz vielleicht hormonaler Natur in dem verwendeten Leberextrakt die Wirkung auf den Cholesterinspiegel entfaltet. Die genannten Autoren konnten außerdem feststellen, daß die Wirkung auf den Cholesterinspiegel durch Erhitzen der Extrakte auf 120° verlorengeht.

Von welchen Richtungen aus diese Funktion der Leber gesteuert wird, entzieht sich vorläufig unserer Kenntnis. Man kann nicht annehmen, daß die Leber darin eine autonome Funktion ausübt. Es wäre daran zu denken, ob nicht

der über den Darm gehende lokale Reiz einer Fett-Cholesterin-Mahlzeit das Signal zur Ausschüttung des regulierenden Substrates gibt oder ob die Cholesterinanreicherung im Blute der adäquate Reiz für das Infunktiontreten der Leber als Regulator ist. Das alles sind Fragen, die wir heute nicht beantworten können. Die Abbremsung der alimentären Hypercholesterinämie durch Leberextraktinjektionen während des Cholesterinanstieges machen solche Möglichkeiten recht wahrscheinlich. Wenn eine solche Leberfunktion besteht, dann kann wohl mit Recht angenommen werden, daß sie wahrscheinlich in engem Zusammenhange mit dem ganzen System der inneren Sekretion und dem autonomen Nervensystem steht.

Die ungeheure Literatur über die *endokrine Regulation* des Cholesterinstoffwechsels und die stark differierenden Befunde machen eine einheitliche Stellungnahme dazu fast zur Unmöglichkeit. Es wurde so ungefähr allen Drüsen mit innerer Sekretion eine maßgebende regulatorische Funktion auf den Cholesterinstoffwechsel zugeschrieben, oft mit Recht, öfter anscheinend auch mit Unrecht.

Der Befund des großen Cholesterinreichtums der *Nebennieren* und die große Schwankungsbreite bezüglich des normalen Cholesteringehaltes dieser Organe gaben von vornherein Veranlassung, diesen Organen eine ganz besondere Bedeutung im Cholesterinhaushalt zuzuschreiben. Einer Auffassung muß nun von vornherein widersprochen werden, wie das auch BÜRGER betont, daß nämlich die Nebennieren wesentliche Bedeutung als Speicherorgane haben. Wenn wir uns den großen Cholesterinvorrat in anderen ungleich größeren Speicherorganen vor Augen halten, so ist klar ersichtlich, daß die Nebennieren bei der Kleinheit der Organe kaum eine wesentliche Rolle spielen können. Nach CHAUFFARD wird Cholesterin in der Nebennierenrinde erzeugt. Die Ausschaltung der Nebennierenrinde bei Kaninchen, wie KAMEYAMA berichtet, und bei Hunden (SCHIWA) führt zu einer Cholesterinvermehrung, also Hypercholesterinämie. COLLAZO, MARAÑON, RODA und TORRES studierten die Einwirkung des Nebennierenrindenextraktes auf die Cholesterinämie bei intravenöser Applikation eines Nebennierenextraktes (Corthormon) und konnten ausnahmslos eine Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute feststellen. In zwei Fällen von Fettsucht und einem Falle von Hyperfunktion des Nebennierenapparates blieb diese Hypercholesterinämie aus. REISS dagegen fand beim normalen Tier nach Nebennierenrindenextrakt eine Senkung des Cholesterinspiegels, während längere Gaben eine Steigerung des Gesamtcholesterins des Körpers erzeugten. REISS meint, daß dadurch eine cholesterinfixierende Wirkung der Rindenextrakte erwiesen sei. MESSINI und POLI fanden nach Adrenalin (Nebennierenmark) einen Anstieg des Cholesterinspiegels. Dem muß die Meinung LIVERANIS entgegengehalten werden, der die Hypercholesterinämie nach Adrenalin auf das durch die Milzkontraktion erfolgte Ausdrücken des in der Milz gespeicherten Cholesterins zurückführt. Gleichzeitige Verabreichung von Adrenalin und Thymusextrakt, der eine entgegengesetzte Wirkung auf den Cholesterinspiegel haben soll, läßt nach POLI den Cholesterinspiegel unbeeinflußt.

Sichere Aufklärung über die Funktion der Nebenniere sollte man aus Befunden beim Morbus Addison erwarten. Wenn man nun die relativ große Statistik von 53 Addisonkranken von MARAÑON und BENITEZ dazu verwerten will, so kommt man eigentlich zu dem Schlusse, daß die Nebennieren überhaupt

nichts mit dem Cholesterinstoffwechsel zu tun haben. Es fanden sich nämlich erhöhte, normale und erniedrigte Werte, in einem größeren Prozentsatz allerdings sehr niedrige Werte. Die gleichen Autoren berichten über 13 Fälle mit Überfunktionsstörungen der Nebenniere, bei denen sie in 25% der Fälle sehr hohe und in 58% hohe Cholesterinwerte fanden. Wir haben bei 3 Fällen von typischem Addison, davon bei einem ganz schweren Fall, der innerhalb kurzer Zeit ad exitum kam und bei der Sektion vollkommene Zerstörung beider Nebennieren aufwies, ausnahmslos ganz normale Cholesterinwerte bestimmt. MARAÑON kommt, im Gegensatz zur Annahme von REISS, zu dem Schlusse, daß das Rindenhormon den Cholesterinstoffwechsel steigert, also so reguliert, wie es im Kohlehydratstoffwechsel durch Adrenalin geschieht.

Eigene, nicht abgeschlossene Untersuchungen, die GAMPER angeregt hat, beschäftigen sich mit der Hypercholesterinämie bei depressiven Zuständen. Bei manchen dieser Patienten tritt nach Supracortin eine Senkung des erhöhten Cholesterinspiegels ein, gleichzeitig damit eine Besserung des klinischen Bildes.

Aus diesem Literatúrauszug ist zu ersehen, daß wir, ganz besonders im Hinblick auf die ganz verschiedenen Befunde beim Morbus Addison, von einer einheitlichen Deutung des regulatorischen Einflusses der Nebennieren auf den Cholesterinstoffwechsel noch recht weit entfernt sind. Es scheint uns nach diesen differierenden Befunden und nach unseren eigenen Erfahrungen beim Morbus Addison, wobei, wie schon erwähnt, der eine Fall eine vollkommene Zerstörung beider Nebennieren aufwies, wo wir vollkommen normale Cholesterinwerte bestimmten, *fraglich, ob die Nebennieren überhaupt einen maßgebenden regulatorischen Einfluß auf den Cholesterinstoffwechsel nehmen.*

Eigene Untersuchungen beschäftigten sich vor allem auch mit der Rolle der *Schilddrüse* und ihren Einfluß auf den Cholesterinhaushalt. Wir hatten gefunden, daß die meisten unbehandelten Hyperthyreosen, darunter besonders die toxischen Formen, eine deutliche Cholesterinverminderung aufweisen. Alle therapeutischen Maßnahmen bei Hyperthyreosen, soweit sie eine Besserung des Krankheitsbildes nach sich ziehen, wirken gleichzeitig cholesterinsteigernd. Besonders eindrucksvoll ist diese Steigerung nach Strumektomie, wo der Cholesterinwert oft über den Normalwert hinaus ansteigt. Diese Cholesterinerniedrigung im Blutserum besteht jedoch nicht nur bei Hyperthyreosen, sondern auch bei anderen Erkrankungen der Schilddrüse, die nicht mit Grundumsatzerhöhung einhergehen. Über den Einfluß von Schilddrüsenextrakten auf den Cholesterinspiegel liegt eine reiche Literatur vor (BRONSTEIN, WESTON und KUNDE, HURXTHAL, KAMEYAMA, BARHON und ORNSTEIN, TOKUNO, MAX und E. LEWY, WERNER, MESSINI, BLINOFF, J. BERG, SAKURAI, LEUPOLD und PŘIBRAM). Wenn man diese zahlreichen Untersuchungen überblickt, so stellt man fest: *Schilddrüsen-substanz, enteral oder parenteral zugeführt, senkt den Cholesterinspiegel.* Überfunktion der Schilddrüse führt zu Hypocholesterinämie. Hypercholesterinämie kann mit Schilddrüsensubstanz beeinflußt werden. Myxödem geht mit hohem Cholesterinspiegel einher, Schilddrüsenextirpation führt zu Hypercholesterinämie. Das bedeutet also, daß wir in der Schilddrüse ein Organ kennen, das durch sein Inkret maßgebenden Einfluß auf den Cholesterinspiegel im Blute nimmt, und zwar in der Weise, daß eine Überladung des Blutes an Cholesterin hintangehalten wird.

In welcher Weise das geschieht, ist zur Zeit schwer zu entscheiden. Es müßte daran gedacht werden, daß das Schilddrüsenhormon die Ablagerung oder

Fixation des Cholesterins aus dem Blute in den Speicherorganen bewirkt, wie es REISS von Nebennierenrindenhormon gedacht hat. Es würde dann also Cholesterin einfach aus dem Blute verdrängt. Eine weitere Möglichkeit der Wirkungsweise wäre die Sensibilisierung eines Erfolgsorgans, das dann die cholesterinsenkende Wirkung entfaltet. Wir denken hier besonders an die Leber. Eine Arbeit von BESUGLOW und TUTKEWITSCH beschäftigt sich mit dieser Frage. Die Autoren prüften den Einfluß des Thyroxins an Gallenfistelhunden und stellten fest, daß nach Thyroxin eine deutliche Herabsetzung der Gallensekretion und der Cholesterinabscheidung bewirkt wird, während Schilddrüsenexstirpation eine vermehrte Cholesterinausscheidung und eine Zunahme der Gallenmenge erzeugt. Den gleichen Befund erhoben BARHON und WERNER. Ein Zusammenhang zwischen Leberfunktion und Schilddrüse besteht also zweifellos. Wir hatten nach eigenen Untersuchungen angenommen, daß durch Leberextrakt die alimentäre Hypercholesterinämie abgebremst werden kann und glauben, daß die Leber normalerweise durch irgendeine Funktion, möglicherweise hormonal, die prompte Ausregulation der alimentären Hypercholesterinämie besorgt. Die durch die Versuche an Gallenfistelhunden erwiesene Propagierung der äußeren Sekretion der Leber durch Thyroxin ermöglicht die Annahme, daß auch die fragliche innere damit gesteigert werden kann. Eine solche Steigerung müßte aber den Cholesterinspiegel herabsetzen, wie es tatsächlich nach Leberextraktinjektion und ebenso nach Thyroxinverabreichung geschieht. Es wäre dann für den Cholesterinstoffwechsel die Schilddrüse das übergeordnete Organ über ihr Erfolgsorgan, die Leber.

Unter physiologischen Verhältnissen sind Schwankungen des Cholesteringehaltes im Blut bei Gravidität und im Puerperium recht erheblich. Diese Tatsache läßt auf einen Einfluß der *Geschlechtsdrüsen* auf den Cholesterinstoffwechsel schließen. Schon GRIGAUT hat in einer Monographie „le cycle de la cholestérimie“ eingehend diese Fragen behandelt. GRIGAUT fand, daß bis zum 8. Monat der Schwangerschaft die Cholesterinwerte im Blute ansteigen, um im 9. Monat zunächst sehr wenig, jedoch nach der Geburt sehr stark abzufallen. In den ersten 10 Tagen des Wochenbettes steigen sie wieder sehr stark an, um dann langsam im Verlaufe der ersten 2 Monate auf den Normalwert zurückzukehren. Es wird angenommen, daß die relativ großen Verluste während der Gravidität und ganz besonders während der Lactation diese Revolution im Cholesterinhaushalt erklären. Daß dabei die endokrine Umstellung des gesamten Organismus eine große Rolle spielt, ist wohl sehr wahrscheinlich.

Eine Frage soll hier angeschnitten werden, die geeignet ist, die schon erwähnte hohe Fähigkeit zur Cholesterinsynthese des wachsenden Organismus, insbesondere des embryonalen, zu beleuchten. Die Placenta ist für aufgeschlossene Kohlehydrate und Eiweißkörper durchgängig, nicht aber für Fette und Cholesterin (CHAUFFARD, MENDEL und DANIELS, SCHÖNHEIMER). Bei dem sehr großen Bedarf des wachsenden Embryos an Cholesterin und Lipoiden überhaupt ist es eigentlich unerklärlich, woraus die embryonalen Zellen Cholesterin bilden. Wenn diese embryonalen Zellen Fette und Cholesterin und Lipoiden aus den Kohlehydraten aufbauen, dann ist doch eigentlich anzunehmen, daß der wachsende Organismus im extrauterinen Leben diese Fähigkeit, wenn auch in geringerem Maße, auch besitzt. Man muß dann annehmen, daß die Synthese des Cholesterins, die, wie wir schon erörtert haben, beim Erwachsenen wahrscheinlich nur in ganz bescheidenem Maße und nur bei dringendem Bedarf aufrechterhalten wird, auch über die Kohlehydrate vor sich geht. Jedenfalls muß man dann einen sehr komplizierten Vorgang einer Cyclopoese annehmen. Wir möchten diese Tatsache vor allem auch deshalb anführen, weil uns eine solche

Synthese beim Erwachsenen recht unwahrscheinlich scheint, andererseits aber nicht anzunehmen ist, daß die Cholesterinsynthese im extrauterinen Leben eine andere sein soll wie im intrauterinen.

BÜRGER meint, daß die Hypercholesterinämie und der Fettreichtum des Blutes in der Schwangerschaft nur der Ausdruck einer Transportlipämie sind, um den Brustdrüsen die notwendige Fett-Cholesterinmenge zuzuführen. KAUFMANN und MÜHLBOCK geben an, daß mit Anstieg der Funktion des Ovarium ein Anstieg des Blutcholesterins erfolgt. Während der menstruellen Blutung ist ein Abfall nachweisbar. Nach dem Ausfall der Keimdrüsenfunktion scheinen Regulationen durch andere Organe vor sich zu gehen. KNELL berichtet, daß der Blutcholesteringehalt beim Kaninchen durch Corpus luteum-Hormon nicht beeinflußt wird. VARA LOPEZ und THORBECK untersuchten die Beziehung der Cholesterinämie zur Schwangerschaft, zur Menstruation und nach parenteraler Zufuhr von Progynon. Sie fanden eine Hypercholesterinämie in der Gravidität und im Puerperium. Am ersten Tage der Menstruation findet sich ein Cholesterinanstieg im Blute, der langsam wieder zur Norm abfällt. Nach täglichen Injektionen von 300—400 E Progynon wurde ein Anstieg des Cholesterins um 20—40% beobachtet. Der gleiche Effekt wurde auch bei Frauen in der Menopause nach Verabreichung großer Dosen Progynon erreicht.

Nach all dem scheinen irgendwelche Zusammenhänge zwischen Ovarium und Cholesterinstoffwechsel wahrscheinlich. Sicher zu verwerten sind aber nur die wiederholt gefundene Hypercholesterinämie bei Schwangeren. Dabei muß aber nicht unter allen Umständen an eine hormonale Beeinflussung gedacht werden, sondern die Cholesterinvermehrung kann sehr gut auch mit einer Transportlipämie vom Depot zur Brustdrüse erklärt werden.

Über Beziehungen zwischen dem Cholesterinstoffwechsel und den *den Kohlehydratstoffwechsel regulierenden Hormonen* hat KUSAKA eingehende Untersuchungen mitgeteilt. Es fand sich, daß intravenöse Injektion von Insulin eine Abnahme des Blutcholesterins beim Kaninchen bewirkt, und zwar nahm das freie Cholesterin stärker ab als die Ester. Suprarenin verursacht eine leichte Hypercholesterinämie. Auch MAURIAC fand nach Insulin ein Absinken des Cholesterins im Blut. KUSAKA beobachtete nach Hodenextrakt sowohl beim normalen wie beim kastrierten Tier ein Absinken des Cholesterinspiegels, insbesondere der Esterfraktion. Auch LABBÉ, MARCELL, HETZ und NEPVEUX, dann NITZESCU, MAJOR berichten auch über die blutcholesterinsenkende Wirkung des Insulins. BÜRGER glaubt, daß diese Einwirkung des Insulins auf den Cholesterinspiegel beim Diabetiker keine direkte ist, sondern daß diese Wirkung auf dem Umwege über die Regulation des Gesamtfettstoffwechsels geht. Diese Meinung wird wohl das richtige treffen, zumal die Hypercholesterinämie sicher eine sekundäre Erscheinung ist, wobei die Cholesterinvermehrung lediglich Ausdruck der Fettwanderung ist und die Lipoide nur als Begleiter mitgehen.

Auch *die Hypophyse* wurde in den Kreis der Cholesterinregulatoren einbezogen. REISS und LANGENDORF konnten mit Vorderlappengeschlechtshormon bei Kaninchen und Hunden eine Steigerung des Blutcholesterins herbeiführen. Da dieses Hormon von den basophilen Zellen produziert wird, scheint gerade dieser Zellapparat und sein inkretorisches Produkt Beziehungen zum Cholesterinstoffwechsel zu haben. E. J. KRAUS bringt ebenfalls den basophilen Zellapparat der Hypophyse im Hinblick auf Hypercholesterinämien bei Fettsucht

bei gleichzeitigem basophilen Adenom der Hypophyse mit dem Fett-Cholesterinstoffwechsel in Zusammenhang. Das letzte Wort über die Hypophyse ist sicher noch nicht gesprochen und gerade neuere Untersuchungen über bestimmte gerichtete Teilhormone der Hypophyse — wir denken an das thyreotrope Hormon — geben neue Anregungen, die Wirkungsweise dieser Produkte auf den Cholesterinstoffwechsel zu untersuchen. Drei eigene Fälle von Hypophysentumoren mit Akromegalie zeigten vollkommen normale Cholesterinwerte im Blut.

Scheint es also, als ob alle Drüsen innerer Sekretion, an erster Stelle sicher die Schilddrüse, mehr oder weniger Einfluß nehmen auf den Cholesterinstoffwechsel, so werden wir bei dem engen Zusammenhange des gesamten endokrinen Apparates annehmen müssen, daß die *endokrine Regulation des Cholesterinstoffwechsels* auch nicht von einer Drüse her allein beeinflußt wird, sondern daß auch darin *das physiologische Zusammenwirken aller innersekretorischen Drüsen* den Cholesterinstoffwechsel in richtigen Bahnen hält.

Seit dem innigen Zusammenhang des innersekretorischen Systems mit dem *vegetativen Nervensystem* war es von Interesse, auch Änderungen im Cholesterinspiegel bei verschiedener Beeinflussung des Vagus und Sympathicus zu studieren. Es liegen darüber vereinzelt Untersuchungsergebnisse vor. GOEBEL sah bei Steigerung des Sympathicustonus beim Hunde durch intravenöse Calciumchloridverabreichung eine Senkung des Cholesterinspiegels, welche nach 30 bis 60 Minuten ihr Maximum erreicht hatte. In diesem Zusammenhange soll hier nochmals auf die Senkung des Cholesterinspiegels beim Morbus Basedow hingewiesen werden. Ein zweiter Versuch von GOEBEL beschäftigt sich damit, daß durch hohe Atropindosen der Parasympathicus gelähmt wird. Auch dabei erfolgt gleichsinnig eine Senkung des Cholesterinspiegels. Bei Vagusreizung durch 10%ige subcutane Kaliumchloridlösung konnte eine deutliche Vermehrung des Cholesterins erzielt werden. Ebenso trat nach Lähmung des sympathischen Systems durch Ergotamin eine Steigerung des Cholesterinspiegels auf. Die Ursache dieser Veränderungen sieht GOEBEL in einer Beeinflussung der Drüsen mit innerer Sekretion, die den Cholesterinstoffwechsel beherrschen, durch das vegetative Nervensystem. DE NITTO berichtet über Versuche mit Lymphoganglin, das ähnlich wirkt wie ein Antagonist von Adrenalin. Lymphoganglin erzeugte nach 4—6 Stunden dauernde Hypocholesterinämie. Atropin als Antagonist des Cholins wirkte cholesterinspiegelsenkend. Der Autor kommt zu dem Schlusse, daß Hypocholesterinämie durch Überwiegen des Vagus bedingt sein kann. MESSINI und POLI zeigten, daß Thymusextrakt, der sehr ähnlich wie Lymphdrüsenextrakt wirkt, eine Cholesterinspiegelsenkung hervorruft.

Also auch vom vegetativen Nervensystem aus über den Weg der innersekretorischen Drüsen können wir eine Beeinflussung und Regulation des Cholesterinstoffwechsels annehmen. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir nach diesen Erörterungen unseren Weg über das vegetative Nervensystem zum *Zwischenhirn*, dem nervösen Regulationszentrum des gesamten Stoffwechsels lenken und auch dort für den Cholesterinstoffwechsel ein zentralnervöses Regulationszentrum annehmen. Wir können dafür keine Beweise anführen, doch glauben wir, daß Versuche aus allerletzter Zeit von LASCH und ROLLER einen Hinweis darauf berechtigt erscheinen lassen. Die Autoren beobachteten nach Verabreichung von 10 g eines Natriumsalzgemisches ein Ansteigen des Cholesterinspiegels auf das Doppelte. Bei vorhergehender Ausschaltung des Hirnstammes

durch Luminal fehlte dieser Anstieg. Dieser Versuch scheint doch deutlich darauf hinzuweisen, daß letzten Endes das Zentralnervensystem mit seinem Stoffwechselzentrum über das vegetative Nervensystem zu den endokrinen Drüsen und von diesen vielleicht auf Erfolgsorgane die oberste Führung innehat. So wird auch für den Cholesterinstoffwechsel das harmonische Zusammenarbeiten zwischen diesen Systemen die physiologischen Bedingungen aufrechterhalten.

5. Die Ausscheidung des Cholesterins.

Als letztes Kapitel des physiologischen Teils bleibt eine kurze Erörterung der Ausscheidungswege des Cholesterins übrig. Die größte Menge des Cholesterins verläßt durch den *Darm* den Organismus, eine weitaus geringere Menge wird von der *Haut* in den Hautdrüsen abgegeben. Man war bis in die letzte Zeit geneigt, den Hauptausscheidungsort für Cholesterin in der *Leber* zu sehen und dachte, daß das Stuhlcholesterin zum größten Teil neben dem nicht resorbierten Nahrungscholesterin aus dem mit der Galle ausgeschiedenen Cholesterin stammt. Nach FRERICHS enthält die normale Blasengalle 160—260 mg-% Cholesterin. HAMMARSTEN gibt den normalen Cholesteringehalt der Lebergalle mit 63 bis 150 mg-% an. DOSTAL und HRDINA fanden, daß durch die Gallenblasenschleimhaut kein Cholesterin ausgeschieden wird. Neuere Untersuchungen von SPERRY, weiters von BÜRGER und OETER haben die Cholesterinausscheidung durch die Leber in recht bescheidene Grenzen zurückgewiesen. SPERRY ging von der Annahme aus, wenn das Gallencholesterin tatsächlich den größten Teil des mit dem Stuhle ausgeschiedenen liefert, dann mußte bei vollkommenem Ableiten der Galle durch eine Gallenfistel der Cholesteringehalt des Stuhles stark sinken. Er fand jedoch im Gegenteil bei dieser Versuchsanordnung, daß die Cholesterinausscheidung im Darm nicht nur nicht absank, sondern sogar anstieg. SPERRY schloß daraus, daß der Hauptausscheidungsort für Cholesterin sicherlich die Leber sein kann. Durch die Leber soll nur ungefähr ein Drittel der Gesamtausscheidung erfolgen, während zwei Drittel durch die Dickdarmschleimhaut geschieht. BÜRGER und OETER prüften die Richtigkeit dieser Auffassung dadurch nach, daß sie die verschiedenen Darmabschnitte auf ihren Cholesteringehalt untersuchten. Sie fanden den Cholesterinwert im Oesophagus und Ileum niedrig, höher im Duodenum, am höchsten im Sigmoid. In bezug auf das Duodenum ist anzunehmen, daß das mit der Galle ausgeschiedene Cholesterin, sowie das Nahrungscholesterin resorbiert wird. Im untersten Abschnitt des Ileums ist die Resorption bereits abgeschlossen, die Werte sind daher niedrig. Die höchsten Werte im Sigmoid und die plötzliche Zunahme im Dickdarm müssen auf Ausscheidung des Cholesterins in diesen Abschnitten bezogen werden. Wenn diese Untersuchungen also schlagend beweisen, daß der *Dickdarm* der *Hauptausscheidungsort für Cholesterin* ist, dann kann die tatsächliche *Ausscheidung durch die Galle kaum wesentliche Werte* erreichen. Wir möchten das an einem Beispiel erläutern. Die durchschnittlich ausgeführte Cholesterinmenge bei gemischter Kost beträgt beim Normalen etwa 1 g. Bei einer Gallenmenge von angenommen 800 ccm mit einem Gesamtcholesteringehalt von rund 800 mg wären schon weit über zwei Drittel der Tagescholesterinmenge ausgeschieden. Darin sind noch gar nicht inbegriffen der nichtresorbierte Anteil des Nahrungscholesterins und eventuell Einstrom von Blasengalle mit ihrem höheren Cholesterinwert. Wenn nun, wie die Untersuchungen von SPERRY zeigten, der Haupt-

ausscheidungsort der Dickdarm ist, dann muß das mit der Galle ins Duodenum ausgeschiedene Cholesterin, wenn nicht ganz, so doch zum größten Teil wieder rückresorbiert worden sein. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß es auch gar nicht verständlich wäre, daß das so gut gelöste Gallencholesterin nicht resorbiert werden sollte. Die Resorption von ausgeschiedenem Gallencholesterin ist wohl als gesichert anzunehmen. Vielleicht ist dieses Gallencholesterin der Anteil, der infolge seiner besonderen Vorbereitung durch das Gallensekret auf dem Blutwege resorbiert wird und, wie schon erwähnte eigene Versuche zeigten, in der Leber deponiert wird. Für die tatsächliche Ausfuhr von Cholesterin kommt die Ausscheidung durch die Leber also kaum wesentlich in Frage. BEUMER und HEPFNER haben den Darminhalt in verschiedenen Darmabschnitten eines gleichmäßig gefütterten Hundes bestimmt und dabei festgestellt, daß der Cholesteringehalt des Darminhaltes absteigend vom oberen zum unteren Dünndarm sinkt, offenbar als Ausdruck der Resorption. Im Dickdarm steigt dann der Cholesteringehalt rapid zu Höchstwerten an.

Eine nicht zu unterschätzende Ausscheidungsquelle für Cholesterin bildet die *Haut* mit ihren Exkreten. Naturgemäß ist eine quantitative Erfassung dieser Ausfuhr äußerst schwierig. Es ist verständlich, daß darin auch individuell, je nach der Durchfettung der Haut, große Differenzen bestehen werden. Nach BÜRGER kommen als Quelle für den Cholesterinverlust durch die Haut im wesentlichen zwei Vorgänge in Frage: erstens durch die Hautschuppung und zweitens durch die physiologischen Exkrete der Talg- und Schweißdrüsen. HUECK berechnet die tägliche Cholesterinausfuhr durch die Haut sehr hoch, etwa mit 100 mg.

Viel einfacher quantitativ faßbar ist die Ausscheidung durch die *Milchdrüsen* und hier ist bei der stillenden Frau sicher ein wesentlicher Faktor der Cholesterinausfuhr nicht außer acht zu lassen. BÜRGER bezeichnet die Lactation als stärksten physiologischen Eingriff in den Cholesterinhaushalt. Durch Störungen in der Stillung werden auch Störungen im Cholesterinhaushalt leicht erklärlich gemacht. Wenn wir uns, wie schon einmal erwähnt, die physiologische Hypercholesterinämie im Puerperium als Transportlipocholesterinämie vorstellen und einmal annehmen, daß durch eine plötzliche Milchstauung eine Störung der physiologischen Ausfuhr erfolgt, während die Zufuhr ungehemmt weitergeht, so muß es notwendig innerhalb kurzer Zeit zu einer schweren echten Retentionshypercholesterinämie kommen. Solche schwere Störungen wurden auch von KEHRER vermutet.

Der *Harn* enthält normalerweise *kein* Cholesterin. Wir finden nur bei der Lipoidnephrose die sog. doppelbrechenden Substanzen im Harn, die sicher, wenigstens zum Teil, Cholesterin enthalten. Die Mengen sind so klein, daß sie im allgemeinen wohl vernachlässigt werden können.

Ein Fall von SCHÖNHEIMER über eine Störung der Cholesterinausscheidung bei gleichzeitiger *Cholesteringicht* ist geeignet, ein ganz neues Licht auf die eminente Bedeutung der Ausscheidungsorgane für die Genese einer Cholesterinstoffwechselstörung zu werfen. Es handelt sich um einen Fall von starker Hypercholesterinämie mit Ablagerung von Cholesterinmassen in der Haut und in verschiedenen Organen. Der Grund dieser Cholesterinanreicherung im Organismus war eine einwandfrei erwiesene Unfähigkeit zur Cholesterinausscheidung. Völlig cholesterinfreie Ernährung (es wurde nur Pflanzenkost gegeben, da die

Pflanzensterine nicht resorbiert werden) führte innerhalb kurzer Zeit zu einem Absinken des Serumcholesterinspiegels. Da das Sterin nicht mit dem Faeces ausgeschieden wurde, nimmt der Verfasser an, daß es zerstört wurde. Dieser Fall nähert sich in seinem Cholesterinstoffwechsel also sehr den Verhältnissen beim Pflanzenfresser, die auch Cholesterin zwar leicht resorbieren, aber nicht ausscheiden können. Es gelingt in diesem Falle also durch Cholesterinzufuhr, wie beim Pflanzenfresser, Cholesterinkrankheit zu erzeugen.

III. Pathologischer Teil.

Ausdruck einer Störung des Cholesterinhaushaltes kann nach unseren heutigen Erkenntnissen eine *Hyper-* oder *Hypocholesterinämie* sein. Dabei möchten wir hier noch einmal die Einschränkung wiederholen, daß eine Transporthypercholesterinämie nicht im engeren Sinne eine primäre Störung im Cholesterinstoffwechsel beinhaltet, weil ja diese Cholesterinvermehrung im Serum nur die Begleiterscheinung einer Fettwanderung ist. Wenn wir uns das enge Lösungsverhältnis zwischen Cholesterin und Fett in den Fettgewebsdepots vor Augen halten, so ist es sehr einleuchtend, daß bei Mobilisierung des Fettes auch die darin gelösten Lipide mitmobilisiert werden und die Blutbahn erreichen.

1. Hypercholesterinämien.

Es soll in diesem Rahmen jetzt nicht eine ausführliche Charakterisierung der Störung des Cholesterinstoffwechsels, die mit Hypercholesterinämie einhergehen, erfolgen, doch möchten wir der Vollständigkeit halber die Hypercholesterinämie kurz erwähnen. Eine Einteilung soll nach den Erkrankungen, bei denen wir einer Hypercholesterinämie begegnen, getroffen werden.

a) Hypercholesterinämie bei Lebererkrankungen; b) Hypercholesterinämie bei Nierenerkrankungen; c) Transporthypercholesterinämie (Diabetes, Hunger); d) essentielle Hypercholesterinämie.

a) Die Hypercholesterinämie bei Lebererkrankungen. Als typisches Beispiel dieser Form der Cholesterinvermehrung kann der *Verschlußikterus* gelten. Wir finden in allen Fällen von partiellem oder vollkommenem Abschluß der Gallenwege eine mehr oder weniger deutliche Steigerung des Cholesterinspiegels im Blute. Daß wir heute diese Cholesterinvermehrung nicht mehr als Retentionshypercholesterinämie bezeichnen können, ist schon mehrfach auseinandergesetzt worden. Wir nehmen mit HEINLEIN vielmehr an, daß es sich in diesen Fällen um eine *Schädigung der Speicherfunktion der Leber* handelt. Die Cholesterinvermehrung beim Verschlußikterus betrifft vor allem das freie Cholesterin. Nach den Untersuchungen BÜRGERs geht die Cholesterinvermehrung nicht parallel der Dauer der Erkrankung oder der Höhe des Bilirubinspiegels. Da das Wesen der Erkrankung in einer Schädigung der Speicherfunktion der Leber besteht, so ist es klar, daß diese Hypercholesterinämie auftreten wird, wenn diese Zellschädigung eintritt, ganz gleichgültig, ob ein Ikterus besteht oder nicht. Der Ikterus ist daher in dem Sinne keineswegs der Ausdruck oder das Maß der Leberschädigung. Wir kennen ja auch Hypocholesterinämie bei ganz schweren Formen des Ikterus, z. B. bei der akuten gelben Leberatrophie. Unerklärlich dabei ist allerdings die Tatsache, warum der Darm als Hauptausscheidungsorgan dieses Plus an Cholesterin im Blute nicht auszuschcheiden vermag. Es ist wohl

anzunehmen, daß die Höhe der Cholesterinausscheidung nicht unbegrenzt von einem Schwellenwert im Blute angefangen vor sich geht, sondern, daß sie nur bis zu einem gewissen Maße unabhängig vom Blutwerte erfolgt. Auch beim *katarrhalischen Ikterus* finden wir, allerdings nicht immer, *Erhöhungen* des Blutcholesterinwertes. BÜRGER führt zahlreiche Fälle von katarrhalischem Ikterus an, wo er Werte bis zu 500 mg fand. Wir möchten hier unsere Ansicht von der Regulation des Cholesterinspiegels durch die Leber in Beziehung dazu bringen. Wenn die Leber die von uns gezeigte Cholesterinregulation tatsächlich durchführt, dann ist es vorstellbar, daß eine Leberschädigung im üblichen Sinne auch eine Schädigung dieser Funktion bewirkt. Nach dem schon Gesagten wäre die Folge davon eine Cholesterinspiegelsteigerung und die Unmöglichkeit, diese Steigerung abzubremsen. *Zusammenfassend* kann also gesagt werden, daß die *Hypercholesterinämie bei Lebererkrankungen eine Folge der Leberschädigung ist.*

b) Hypercholesterinämie bei Nierenerkrankungen. Die höchsten Cholesterinwerte im Blutserum, die überhaupt bestimmt wurden, stammen von *Nephrosenkranken*, jener Erkrankung der Nieren, die wir nach VOLHARD zu den degenerativen Nierenerkrankungen ohne Beteiligung des Gefäßapparates zählen. Man findet Werte bis zu 1000 mg-% und darüber. Daneben ist auch der Fettgehalt des Blutes stark erhöht. Die Konstanz der Cholesterinvermehrung bei den sog. Lipoidnephrosen läßt uns heute die Hypercholesterinämie zu den wichtigsten Symptomen zählen. Das Zustandekommen der nephrotischen Hypercholesterinämie kann bis heute nicht einheitlich erklärt werden. BÜRGER meint, daß die degenerative Erkrankung nicht nur die Nieren, sondern auch andere parenchymatöse Organe befällt und daß damit ein großer Zellzerfall die Quelle des im Blute vorhandenen Cholesterins sei. Es besteht auch die Möglichkeit, daß an anderer Stelle durch Zellzerfall Cholesterin frei wird und dann sekundär über die Blutbahn zur lipoiden Degeneration führt. Tatsache ist, daß die Hypercholesterinämie sicher *endogenen* Ursprungs sein muß, denn man kann weder eine Ausscheidungsstörung annehmen, noch gelingt es etwa alimentär eine Steigerung des erhöhten Cholesterinspiegels zu erzielen (BEUMER).

Wenn wir über die Ausscheidungswege des Cholesterins bei den Nephrosen sprechen, dann darf ein Weg nicht außer acht gelassen werden, nämlich die *Cholesterinurie*. Wir finden nämlich sehr häufig bei dieser Form der Nierenerkrankung im Harnsediment die sog. doppelbrechenden Substanzen, die sicher zum Teil aus Cholesterin bestehen, ganz abgesehen von den vielen Zylindern, die deutlich mit lipoiden Substanzen imprägniert sind. Daß die Cholesterinurie eine Folge der Epitheldegeneration, daß vielleicht auch die Lipoide im Harn erst aus zerfallenen Zellen in den ableitenden Harnwegen frei werden (BÜRGER) erhellt daraus, daß wir bei anderen Formen der Hypercholesterinämie diese Substanzen im Harn vermissen. GROS glaubte nach einer Cholesterinbelastung eine vermehrte Lipoidurie beobachten zu können, doch bezweifelt BÜRGER auf Grund seiner Versuche den alimentären Einfluß auf die Lipoidurie.

Wir möchten auf Grund eines Falles, den wir beobachten konnten, noch eine andere Genese der Hyperlipidämie bei der Nephrose diskutieren. Von der Vorstellung ausgehend, daß es sich bei den Lipoidnephrosen möglicherweise um eine primäre Lipidstoffwechselstörung, die sekundär zu einer Lipoiddegeneration der Nieren und anderer parenchymatöser Organe führt, handelt, haben

wir auf Grund früherer Untersuchungsergebnisse einen solchen Fall von glomerulo-tubulärer Nephropathie *Leberextrakt* injiziert und konnten beobachten, daß der Cholesterinwert fast zur Norm absank (siehe Tabelle 9, Pat. G.), daneben aber auch alle Symptome, die wir auf die tubuläre Erkrankung beziehen, verschwanden. Es setzte die Diurese ein, die Ödeme wurden ausgeschwemmt, die Lipämie verschwand, das Serum, das vor der Medikation milchig getrübt war, wurde klar, sogar die Bluteiweißkörper, die vorher die typische Linksverschiebung zeigten, besserten sich. Wenn wir mit der Lebertherapie ausgesetzt hatten oder nur ihre Menge verringerten, verschlechterte sich auch der Zustand im nephrotischen Bilde. In einem anderen Falle wurde auch pseudochylöser Hydrothorax ausgeschieden und in einem Falle, der uns mündlich mitgeteilt wurde, soll sogar die Albuminurie fast völlig verschwunden sein. Diese Fälle lassen daran denken, daß die Hypercholesterinämie bei den Nephrosen eine primäre endogen bedingte Lipoidstoffwechselstörung ist, die sekundär das klinische Bild der Nephrose produziert. Es müssen allerdings gegen diese Auffassung schwerwiegende Argumente ins Treffen geführt werden: erstens führt nicht jede Hypercholesterinämie zum nephrotischen Syndrom, wie wir dies bei vielen Hypercholesterinämien anderer Genese immer wieder beobachten können. Zweitens gelingt es nicht immer mit Leberextrakt den Cholesterinspiegel zu senken und damit das nephrotische Symptombild zu beeinflussen. Andererseits kann dafür wieder erwähnt werden, daß viele Fälle, auch eigene, bekannt sind, wo mit Schilddrüsenextrakt, der, wie schon ausgeführt wurde, ebenfalls möglicherweise über die Leber eine Cholesterinspiegelsenkung bewirkt, ein bessernder Einfluß auf das nephrotische Symptombild erzielt wurde. Es soll hier nicht näher auf die theoretischen Erörterungen dieser Möglichkeiten eingegangen werden, es sollten die von uns angeführten Fälle nur zeigen, daß auch andere Auffassungen über die Entstehung der Hypercholesterinämie bei der Nephrose Erklärungsmöglichkeiten haben.

Die von französischer Seite regelmäßig gefundenen Hypercholesterinämien bei *akuten Nephritiden* (GRIGAUT) konnten von deutscher Seite *nicht* bestätigt werden. Wir müssen wohl sagen, daß die akute Nephritis nicht regelmäßig mit einer Hypercholesterinämie einhergeht. Das gleiche gilt für die chronische Nephritis, wo wir sogar in manchen Fällen subnormale Werte bestimmten. Dazu muß nun allerdings gesagt werden, daß die akute Nephritis sehr häufig bei subakutem oder chronischem Verlaufe, wie wir das sehr häufig sehen, mit einer mehr oder weniger ausgeprägten nephrotischen Komponente einhergehen, und daß dann naturgemäß eine Hypercholesterinämie festzustellen sein wird. Diese Hypercholesterinämie ist dann aber eben nur ein Ausdruck der nephrotischen Komponente und hat mit der Gefäßaffektion der akuten Glomerulonephritis nichts zu tun. Vielleicht sind die französischen Befunde auf diese Weise erklärbar.

c) **Transporthypercholesterinämie.** Unter dieser Gruppe wären die Hypercholesterinämien des *Diabetes mellitus*, der *Hungerhypercholesterinämie*, weiters die *Aderlaßhypercholesterinämie* und die *Hypercholesterinämien der Potatoren* einzureihen. Es gilt dafür das schon einmal erwähnte Merkmal, daß diese Form der Hypercholesterinämie eine *Begleiterscheinung der Fettwanderung* ist, also sozusagen eine passive Entstehungsursache hat. Wir wollen deshalb in diesem Rahmen nicht näher auf diese Form der Hypercholesterinämie eingehen.

d) **Die essentiellen Hypercholesterinämien.** Die Klinik und Pathogenese der essentiellen Hypercholesterinämien, die BÜRGER unter dem Begriff der *primären essentiellen Xanthomatosen* zusammenfaßt, stellen wohl eines der ungeklärtesten Probleme in der Pathologie des Cholesterinstoffwechsels dar. Wir folgen der Einteilung der primären essentiellen Xanthomatosen, die BÜRGER aufgestellt hat.

1. Vorwiegend ossuäre Xanthomatosen (HANT-SCHÜLLER-CHRISTIANSCHES Symptom).
2. Vorwiegend cutane Xanthomatosen (Xanthoma tuberosum, Lipoidgicht).
3. Vorwiegend viscerale Xanthomatosen (Hepato-splenomegale, pulmonale, vasculäre Xanthomatosen).

Es soll hier nicht ausführlich über das klinische Bild dieser einzelnen Formen gesprochen werden, sondern nur zusammenfassend betont werden, daß es sich bei all diesen Erkrankungen, zu denen übrigens in neuerer Zeit auch die Psoriasis gezählt werden kann, um eine aus nicht geklärter Ursache bestehende Hypercholesterinämie handelt, die einhergeht mit reichlicher Cholesterinablagerung in den verschiedensten Gewebsbezirken, einmal im Knochen, dann in der Haut, in Gelenkweichteilen und im Sehnenapparat und schließlich in parenchymatösen Organen oder in großen Blutgefäßen. Warum in dem einen oder anderen Falle einmal diese oder jene Prädilektionsstellen bevorzugt werden, ist unbekannt. Gemeinsam haben diese Cholesterinstoffwechselstörungen alle die bedeutsame Tatsache, daß es fast immer gelingt, durch absolut cholesterinfreie Ernährung den Cholesterinspiegel im Blute herabzudrücken, ohne daß sich damit allerdings etwas an der Natur der Erkrankung oder auch nur an den Cholesterinablagerungen ändert. Ob neue Ablagerungen bei cholesterinfreier Ernährung verhindert werden können, ist nicht sichergestellt. Nach cholesterinhaltiger Nahrung steigt der Wert im Blute wieder an. Für die *Erklärung* dieser Hypercholesterinämien mit Lipoidablagerungen in den verschiedenen Gewebsbezirken kommen *zwei Möglichkeiten* in Frage. SCHÖNHEIMER hat in dem schon erwähnten Falle nachgewiesen, daß es sich um eine exceptionelle *Ausscheidungsstörung* gehandelt hat und daß es deshalb bei normaler Resorption zu einer Cholesterinstauung zunächst nur im Blute kommen muß. Diese Cholesterinvermehrung im Blut führt dann sekundär zu den erwähnten Ablagerungen, es besteht, wie SCHÖNHEIMER meint, die Möglichkeit, daß auch viele Fälle dieser primären essentiellen Xanthomatosen auf diese Weise einer Erklärung näher gebracht werden können. Jedenfalls konnte auch SCHÖNHEIMER bei seinem Falle beobachten, daß cholesterinfreie Ernährung zu einem starken Abfallen des Blutcholesterins führt. Andere Untersuchungen in der Form, wie SCHÖNHEIMER es beschrieben hat, liegen, soweit uns bekannt, bei Fällen von essentieller Xanthomatose nicht vor. Jedenfalls zeigen die Fälle von primärer Xanthomatose ein ähnliches Bild, wie wir es bei der alimentären Cholesterinkrankheit der Pflanzenfresser kennen.

Eine zweite Möglichkeit einer Erklärung wäre die *Annahme einer besonderen Affinität der Gewebe und des Blutes zum Cholesterin*, so daß Cholesterin zurückbehalten wird, ähnlich wie wir es auch für die Uratgicht annehmen. Beweise für diese Annahme sind bisher in keiner Weise erbracht worden. Die Belastungsversuche bei den primären essentiellen Xanthomatosen, die BÜRGER eingeführt hat, zeigen jedenfalls eine schwere Regulationsstörung des Cholesterinstoffwechsels. Auch Störungen in einem fraglichen Abbau der Lipide wurden zur

Erklärung dieser Cholesterinstoffwechselstörung herangezogen, ohne daß bisher dafür schlüssige Beweise erbracht wurden.

2. Die Hypcholesterinämien.

Bei der Besprechung der Cholesterinstoffwechselstörung in Form der Hypcholesterinämie wollen wir vorausschicken, daß diese Form der Cholesterinstoffwechselstörung bisher wenig beachtet wurde. Wir stützen uns dabei hauptsächlich auf eigene Untersuchungsergebnisse, ohne daß wir dafür Vergleichsmöglichkeiten haben. Diese eigenen Erfahrungen sind vielleicht zur Zeit noch nicht groß genug, um eine systematische Einteilung zu treffen, doch soll trotzdem versucht werden, eine solche Systematik analog den Hypercholesterinämien aufzustellen:

a) Hypcholesterinämie bei Lebererkrankungen; b) Hypcholesterinämie bei Schilddrüsenerkrankungen; c) Hypcholesterinämie bei der perniziösen Anämie; d) Hypcholesterinämie bei Darmerkrankungen; e) Hypcholesterinämie bei Infektionskrankheiten; f) fragliche essentielle Hypcholesterinämien unbekannter Ursache.

Bei eigenen Untersuchungen verwendeten wir eine modifizierte BLOOR-Methode, also eine colorimetrische, bei der wir als Normalwerte 180—220 mg-% kennengelernt haben. Werte unter 180 mg-% nehmen wir nach dieser Methode als erniedrigt an. In manchen Fällen wurde auch eine gravimetrische Methode verwendet (JENDRASSIK-BOKRÉTAS). Wir änderten diese Methode nur in der Weise ab, daß wir den Niederschlag nicht durch Filter, sondern Goochziegel saugten. Es wird jeweils angegeben, ob colorimetrisch oder gravimetrisch gearbeitet wurde. Für die Stuhlcholesterinbestimmungen verwendeten wir die WINDAUS-Methode, in der Weise, daß der Stuhl getrocknet, pulverisiert und ein aliquoter Teil im Soxhlet erschöpfend mit Äther extrahiert wurde. Die weitere Verarbeitung des Ätherextraktes geschieht nach der WINDAUS-Vorschrift.

Bei aller Würdigung der Einwände, die BÜRGER gegen colorimetrische Methoden macht, möchten wir doch auch eine Lanze für die so verpönte Colorimetrie brechen. Vor allem muß betont werden: Es gibt Augen, die Farben überhaupt nicht vergleichen können, ohne daß etwa Farbenblindheit besteht. Es muß also nach unserer Meinung schon eine gewisse Eignung zum Colorimetrieren und Übung darin bestehen. In einem stimmen wir vollkommen mit den Gegnern der colorimetrischen Methoden überein. Eigengefärbte Sera, das gilt besonders für ikterische, sind schwer zu colorimetrieren, insbesondere dann, wenn Ätherextraktzüge benutzt werden, weil in diesen Auszug auch ein großer Teil der Färbung mithineingeht. Es wird dann nämlich beim Vergleich die Farbe der zu untersuchenden Lösung eine andere sein als die Vergleichslösung. Diese wenigen Fälle sind eben ungeeignet zur Colorimetrie, denn es dürfen nur Farben verglichen werden, die gleich sind. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßregeln ist nun aber nicht einzusehen, warum die colorimetrischen Werte so unverwertbar sein sollen, es ist doch schließlich für die Beurteilung einer Vermehrung oder Verminderung des Cholesterins vollkommen gleichgültig, ob man nun 120 mg-% oder 180 mg-% als Normalwert kennt. Man muß nur über diesen Normalwert genügend Erfahrung haben. Noch weniger berechtigt scheinen uns Einwände, wenn es sich um Vergleichswerte handelt, die an ein und demselben Menschen innerhalb von Stunden bestimmt werden. Es scheinen uns also die Einwände gegen die colorimetrische Bestimmungsmethode nur zum Teil berechtigt. Eine Meinung jedoch wird sicher über die Vorteile der Colorimetrie, die viel Zeit und Mühe spart, herrschen.

a) **Hypcholesterinämie bei Lebererkrankungen.** Neben der weitaus häufigeren Hypercholesterinämie bei Lebererkrankung werden *bei schweren Parenchymschädigungen der Leber* auch *Verminderungen des Cholesterinspiegels* beobachtet. So berichtet MJASSNIKOW bei einer Phosphorvergiftung von einem tiefen Abfall des Cholesterins. Wir möchten auch auf Grund eigener Erfahrungen mit HEINLEIN darauf hinweisen, daß es sich oft, ja sogar meistens nur um eine Verminde-

nung der Cholesterinester handelt. Auf diese Esterverminderung oder auch Esterschwind haben erstmals THANNHAUSER und seine Mitarbeiter hingewiesen. Dieser Esterschwind bei schwerer Leberschädigung geht oft so plötzlich, daß THANNHAUSER von einem „Estersturz“ gesprochen hat. Diese Verminderung der Cholesterinester soll dadurch zustande kommen, daß bei diesen Kranken die Veresterungsfähigkeit der Leber für Cholesterin abgenommen hat. Eine andere Deutung wird dem von BÜRGER gegeben, der das Absinken der Cholesterinester nur für den mechanischen Ikterus annimmt. Die Esterverminderung sei eine Folge des Gallenmangels, da nicht genug Fettsäuren resorbiert werden. Dagegen muß erwähnt werden, daß wir beim mechanischen Ikterus nicht beobachten konnten, daß die Ester absinken. Es ist wohl so, daß die Cholesterinzunahme vor allem auf Kosten des freien Cholesterins geht, daß deshalb aber von Esterabnahme nicht zu sprechen ist, daß eine absolute Esterverminderung tatsächlich anscheinend ein Ausdruck für eine schwere Leberschädigung ist, sollte ein Beispiel zeigen, bei dem im Verlauf einer schweren parenchymatösen Erkrankung der Leber, die zum Tode führte, die Esterfraktion

Tabelle 11. Parenchymatöser Ikterus, Acholia totalis (Cholesterin gravimetrisch).

Zeit	Cholesterin in mg. %			Bemerkungen
	Gesamt	freies	Ester	
8. 4.	126	99	27	Zunehmender Ikterus Exitus let.
12. 4.	205	192	13	

nahezu auf Null sank, so daß nur freies Cholesterin im Blute war; dabei nahm das Gesamtcholesterin nicht nur nicht ab, sondern sogar zu.

Es scheint also schon so zu sein, daß die *Leber bei der Veresterung eine maßgebende Rolle spielt und daß diese Fähigkeit bei schwerer Parenchymerkrankung leidet*. Tatsache ist, daß eine zunehmende Esterverminderung bei einem Fall von Parenchymschädigung ein schlechtes prognostisches Zeichen ist. Das gleiche gilt natürlich auch für den Estersturz THANNHAUSERs, der oft nicht immer bei Lebercirrhosen in den Endstadien beobachtet werden kann. HEINLEIN konnte am phosphorvergifteten Hund ebenfalls eine starke Verminderung der Ester beobachten. Den Befund von GEBHARD, der bei einer akuten gelben Leberatrophie ein Absinken des Gesamtcholesterins, also sowohl des freien wie des veresterten auf 20 mg. % beobachtete, konnten wir nicht finden. Bei 2 Fällen von subakuter gelber Leberatrophie lag der Gesamtcholesterinwert an der unteren Grenze der Norm. Auch HEINLEIN konnte bei seinen experimentellen Untersuchungen an phosphorvergifteten Hunden niemals solche Befunde erheben.

Die Gesamtcholesterinverminderung bei schwerer Parenchymschädigung der Leber ist demnach kein einheitlich erhobener Befund. Es handelt sich bei diesen Verminderungen meistens um Verminderung der Esterfraktion, was wohl mit Wahrscheinlichkeit als eine schwere Schädigung der Leberzellen aufzufassen ist. Das nicht bestätigte Absinken des Cholesteringehaltes bei schwerer Leberschädigung wurde auch als ein Anhaltspunkt für die Cholesterinsynthese in der Leber angesehen, doch konnte eine einwandfreie Bestätigung dieser Annahme nicht erbracht werden.

b) **Hypocholesterinämie bei Schilddrüsenerkrankungen.** Eine Beziehung zwischen Schilddrüsenfunktion und Cholesterinstoffwechsel kann wohl heute

als gesichert angesehen werden. Es liegt eine reiche Literatur über Cholesterinspiegelveränderungen bei Schilddrüsenerkrankungen vor (BING und HECKSCHER, EPSTEIN und LANDE, ROTHSCHILD und JAKOBSON, J. BERG, LEUPOLD und PŘIBRAM, WELTMANN, LUDEN, BLIX, DENIS, SCHALLY). Eigene Untersuchungen hatten die Cholesterinverminderung, insbesondere die bei der Hyperfunktion der Schilddrüse, zum Gegenstand. Wir konnten darauf hinweisen, daß *bei den meisten Hyperthyreosen eine deutliche Cholesterinverminderung* besteht. Weiters ergab sich aus den Untersuchungsergebnissen, daß therapeutische Einflüsse, die zu einer Besserung des Krankheitsbildes führten, immer mit einer Steigerung des Cholesterinspiegels verbunden ist, die ganz besonders deutlich oft über den Normalwert hinaus nach Struکهektomie war; wir reproduzieren die Tabelle 12.

Worauf besonders hingewiesen werden soll, ist der Befund, daß die Verschlechterung des Allgemeinzustandes nach Aussetzen der begonnenen Therapie, z. B. Lugollösung, sofort wieder von einem Abfall des Cholesterinwertes gefolgt war. Wir hatten von einem cholesterinspiegelsenkenden regulatorischen Einfluß der normalen, um so mehr der überfunktionierenden Schilddrüse gesprochen. Dieser senkende Einfluß wird ganz besonders deutlich gemacht, wenn man

Tabelle 12. Cholesterin (colorimetrisch).

Name Diagnose	Datum	Cholesterin in mg-%		Bemerkungen
		Gesamt- cholesterin	Ester- cholesterin	
<i>Gruppe I.</i>				
Pat. P., leichte Hyperthyreose	13. 8.	142	70	Geringe Allgemein- erscheinungen
Pat. Z., leichter Basedow	24. 8.	125	78	Extrasystolie
Pat. K., leichte Hyperthyreose	18. 6.	151	95	Geringe Allgemein- erscheinungen
Pat. S., leichte Hyperthyreose	14. 5.	164	92	Grundumsatz + 18%
Pat. K., leichte Hyperthyreose	4. 9.	136	74	Große Struma
Pat. G., Morbus Basedow	10. 9.	126	90	Große Struma
Pat. W., Morbus Basedow	24. 7.	105	64	Schwere Allgemein- erscheinungen
Pat. P., leichte Hyperthyreose	10. 6.	146	106	Geringe Allgemein- erscheinungen
Pat. K., Morbus Basedow	17. 5.	95	50	Schwere Allgemein- erscheinungen
<i>Gruppe II (Normalfälle).</i>				
Pat. S., Ulcus ventriculi	—	212	135	
Pat. U., Hysterie	—	198	105	
Pat. D., Parkinson	—	208	97	
Pat. R., Ischias	—	224	168	

Tabelle 12. Fortsetzung.

Name Diagnose	Datum	Cholesterin in mg-%		Bemerkungen
		Gesamt- cholesterin	Ester- cholesterin	
<i>Gruppe III.</i>				
Pat. H., Morbus Basedow	8. 6.	147	98	Vor Strumektomie
	18. 6.	250	174	Nach Strumektomie
Pat. U., Morbus Basedow	13. 8.	157	100	Vor Strumektomie
	24. 8.	233	110	Nach Strumektomie
Pat. K., Morbus Basedow	2. 6.	167	133	Vor Strumektomie
	8. 6.	198	137	Nach Plummerung
Pat. E., Morbus Basedow	12. 9.	160	93	Nach Strumektomie
	24. 9.	224	177	Nach Plummerung Nach Strumektomie
<i>Gruppe IV.</i>				
Pat. L., Morbus Basedow	13. 3.	125	80	Vor Plummerung
	19. 3.	177	88	Nach Plummerung
Pat. B., Morbus Basedow	14. 7.	110	86	Vor Plummerung
	24. 7.	173	100	Nach Plummerung
Pat. Kl., Morbus Basedow	4. 8.	102	65	Vor Plummerung
	13. 8.	167	133	Nach Plummerung
Pat. E., Morbus Basedow	2. 5.	112	84	Vor Plummerung
	12. 5.	160	93	Nach Plummerung
<i>Gruppe V.</i>				
Pat. Po., Morbus Basedow	23. 5.	116	—	Vor Dijodtyrosin
	5. 6.	186	161	Nach Dijodtyrosin
	19. 6.	124	92	Ohne Therapie
	30. 6.	180	152	Nach Plummerung
Pat. B., Hyperthyreose	9. 7.	119	100	Vor Dijodtyrosin
	19. 7.	163	87	Nach Dijodtyrosin
Pat. K., Hyperthyreose	22. 8.	122	81	Vor Dijodtyrosin
	10. 9.	184	132	Nach Dijodtyrosin
<i>Gruppe VI.</i>				
Pat. A., endokrine Fettsucht	24. 4.	141	91	Vor Lugollösung
	7. 5.	182	126	Nach Lugollösung
	14. 6.	150	108	Ohne Lugollösung
	4. 7.	135	102	Ohne Lugollösung
	20. 7.	184	130	Nach Lugollösung
Pat. Ko., Alopecia	5. 6.	140	105	Vor Lugollösung
	19. 6.	180	135	Nach Lugollösung
	3. 7.	168	112	Ohne Lugollösung
	16. 7.	185	127	Nach Lugollösung

den überschießenden Ausgleich des Cholesterinspiegels nach Strumektomie betrachtet, wo oft schon nach 6 Tagen post operationem ein übernormaler Wert bestimmt wurde.

Wir konnten weiter zeigen, daß nicht nur reine Überfunktion der Schilddrüse, also Hyperthyreose, diese Erniedrigung des Cholesterinspiegels zeigen, sondern daß auch andere offensichtliche Erkrankungen der Schilddrüse, bei denen von einer Überfunktion nicht gesprochen werden konnte, die Cholesterinspiegel-

veränderung nicht vermissen ließen. Der eine Fall war eine *pluriglanduläre Fettsucht* und der andere eine *akute komplette Alopecie*. Beide Fälle zeigten als Ausdruck einer Schilddrüsenbeteiligung eine *mäßige Struma*, beide hatten einen niedrigen Cholesterinwert und bei beiden konnte mit Lugollösung, deren Angriffspunkt sicher in der Schilddrüse zu suchen ist, der Cholesterinspiegel gehoben werden. Im Falle der Alopecie waren nur auf diese Therapie hin die Haare wieder nachgewachsen (SCHALLY).

Demnach scheint es also wohl so zu sein, daß nicht die reine Überfunktion der Schilddrüse diese Cholesterinspiegelveränderung bewirkt, sondern daß *ein spezifisch auf den Cholesterinspiegel wirkendes Inkret in allen diesen Fällen von Schilddrüsenerkrankungen mit oder ohne Überfunktion vermehrt ausgeschüttet wird*. Das würde bedeuten, daß es auch Fälle von Schilddrüsenerkrankung gibt, die, ohne daß wir von einer Überfunktion im üblichen klinischen Sinne sprechen könnten, eine Überfunktion nur in einer gewissen Qualität der Schilddrüsenfunktion, nämlich in ihrer Wirkung auf den Cholesterinspiegel erkennen lassen.

Eine Frage, die vorläufig nicht ohne weiteres zu erklären ist, ist die, daß *nicht ausnahmslos alle Hyperthyreosen den niedrigen Cholesterinwert aufweisen*. Wir haben mitunter auch bei klinisch eindeutigen Hyperthyreosen Normalwerte bestimmt. Diese Tatsache weist zunächst darauf hin, daß die Cholesterinspiegelerniedrigung in keinem Zusammenhange mit den Allgemeinsymptomen steht. Es soll vorläufig eine Erklärung dahingehend versucht werden, daß diese Fälle von Überfunktion der Schilddrüse im üblichen Sinne keine Überfunktion im Sinne der cholesterinspiegelsenkenden Wirkung der Schilddrüse zeigt. Damit soll gesagt sein, daß die beiden angenommenen Wirkungsweisen des Schilddrüseninkretes, die eine auf den Gesamtstoffwechsel, die andere auf den Cholesterinspiegel, nicht zwangsläufig aneinandergebunden sind, sondern unabhängig voneinander gestört sein können. Einmal wäre trotz Überfunktion des Stoffwechsellormons normales Cholesterinhormon vorhanden. Das sind die Fälle von Hyperthyreose mit normalem Cholesterin. Die zweite Möglichkeit wäre normales Stoffwechsellormon und Überproduktion von Cholesterinhormon. Es sind die Fälle mit Schilddrüsenvergrößerung und niedrigem Cholesterin ohne klinische Zeichen einer Hyperthyreose. Die dritte häufigste Störung wäre Überproduktion beider Komponenten. Es sind die Fälle, von Hyperthyreose mit niedrigem Cholesterinspiegel.

Auf welchem Wege soll nun die Cholesterinspiegelerniedrigung bei Schilddrüsenerkrankungen erklärt werden? Es ist eine Frage, die praktisch kaum zu klären ist. Daß eine Syntheseverminderung die Ursache der Hypocholesterinämie sein soll, möchten wir nach früher Gesagtem ablehnen. Über eine vermehrte Ausscheidung liegen zwar keine Untersuchungen vor, doch wäre nicht recht verständlich, eine Dickdarmaffektion in diesem Sinne anzunehmen. Eine gestörte Resorption ist zwar denkbar, wenn wir an die rasche Darmpassage und die Durchfälle bei Hyperthyreosen denken, doch spricht absolut dagegen, daß auch Basedowfälle mit Obstipation diese Cholesterinverminderung nicht vermissen lassen.

Wir möchten noch einen anderen Weg der Entstehung dieser Cholesterinverminderung bei Schilddrüsenerkrankungen in Frage ziehen. Es sei nochmals an die Arbeiten von BESUGLOW und TUTKEWITSCH erinnert, die gefunden hatten, daß Tyroxin eine deutliche Herabsetzung der Gallensekretion und Schilddrüsen-

exstirpation eine Zunahme der Gallenmenge bewirkt. Auch BARTHON und WERNER erhoben ähnliche Befunde. Damit ist ein enger *Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Leber* erwiesen. Es ist nun denkbar, daß das Schilddrüsenhormon in ähnlicher Weise die von uns beschriebene abbremsende Wirkung der Leber auf den Cholesterinspiegel stimuliert. Eine vermehrte Hormonabgabe vermehrt die cholesterinspiegelsenkende Wirkung im Erfolgsorgan in der Leber. Ob das Cholesterin bei Überfunktion der Schilddrüse vermehrt abgebaut wird oder nur aus dem Blute in die Speicherorgane verdrängt wird, entzieht sich vollkommen unserer Kenntnis. Eine vermehrte Ausscheidung ist nicht erwiesen.

c) **Hypocholesterinämie bei der perniziösen Anämie.** Schon in früheren Untersuchungen der Ära vor der Lebertherapie der perniziösen Anämie spielte die Cholesterinspiegelverminderung bei der perniziösen Anämie eine bedeutsame Rolle. Man sah in der Cholesterinspiegelsenkung, angeregt durch die Versuche RANSOMS, einen wichtigen ätiologischen Faktor der Anämie. RANSOM zeigte, daß die Hämolyse durch Gifte der Saponinreihe durch Cholesterin aufgehoben wurde. Das hämolytische Gift wird durch Anlagerung an die OH-Gruppe des Cholesterins unwirksam gemacht. Ähnliche Versuche von LUMIÈRE und GRANGE beschäftigen sich mit dem gleichen Problem. Es wurde die schützende Wirkung vom Cholesterin gegenüber dem Shock durch chemisch definierte Hämolytica (Hexylresorcin und Hekal) an Kaninchen bewiesen. Heute ist in diesem Sinne die Bedeutung der Hypocholesterinämie bei der perniziösen Anämie in den Hintergrund getreten, weil wir wissen, daß die entgiftende Wirkung des Cholesterins nur Bedeutung für die Saponinhämolyse hat und nicht für die Entgiftung anderer hämolytischer Substanzen. Erst mit Beginn der Leberbehandlung der perniziösen Anämie hat auch die Cholesterinverminderung dabei neue Bedeutung erlangt. DOMINICI und PECORELLA fanden den Cholesterinspiegel bei der perniziösen Anämie vor der Behandlung deutlich vermindert, und zwar vor allem das freie. In Fällen von hämolytischem Ikterus war das Gesamtcholesterin deutlich vermehrt. In einigen Fällen von sekundärer Anämie war der Cholesteringehalt normal oder mäßig vermindert. MULLER erhob ganz ähnliche Befunde. Eigene Untersuchungen an Perniciosakranken bestätigten diese Befunde. Es zeigte sich, daß der Cholesterinwert bei allen uns zur Verfügung gestandenen Perniciosafällen niedrig war. Die Cholesterinspiegelsenkung geht nicht parallel der Schwere der Anämie, wie aus unserer Tabelle zu entnehmen ist. In einem Falle besteht eine ganz besonders hochgradige Verminderung der Ester, doch ist das anscheinend nicht die Regel. Die Cholesterinspiegelerniedrigung bei der perniziösen Anämie scheint ein regelmäßiges Symptom zu sein. Nach Lebertherapie steigt mit Besserung des Allgemeinzustandes der Cholesterinspiegel wieder zu normalen Werten (siehe Tabelle 8).

Für die *Entstehungsursache der Cholesterinstoffwechselstörung* in Form der Hypocholesterinämie bei der perniziösen Anämie können nur Mutmaßungen eine Erklärung suchen. Daß gestörte Resorption oder vermehrte Ausscheidung die Ursache sind, darüber liegen keine größeren Erfahrungen vor. Ein eigener Fall, dessen Resorptionskurve wir anführen, zeigte merkwürdigerweise eine deutliche Cholesterinresorptionsstörung. Größeres Untersuchungsmaterial müßte die Regelmäßigkeit dieses Symptoms beweisen. Jedenfalls könnte darin mit ein Hauptfaktor der Cholesterinverminderung gesehen werden. Die Cholesterinwerte nach 5 g Cholesterin, gelöst in 100 g Öl, waren nüchtern 103 mg-%, nach

1 Stunde 96 mg.-%, nach 2 Stunden 96 mg.-%, nach 3 Stunden 102 mg.-%, nach 4 Stunden 104 mg.-%, nach 5 Stunden 100 mg.-%. Die Kurve zeigt also, daß erstens der Nüchternwert sehr niedrig ist (colorimetrische Bestimmung) und daß auch nach 5 Stunden, wo normalerweise der Gipfel der Resorptionskurve erreicht ist, auch nicht eine Spur einer Cholesterinvermehrung im Serum festzustellen war. Auch die milchige Trübung des Serums blieb vollkommen aus.

Eine verminderte Synthese kann aus schon erwähnten Gründen keine maßgebende Rolle dafür spielen. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre darin gelegen, wenn man annimmt, daß vielleicht eine Verschiebung des Cholesterins zwischen Blutflüssigkeit und Erythrocyten stattfindet, in der Weise, daß die unreifen großen Formen cholesterinreicher sind und so das Cholesterin an sich reißen. Untersuchungen darüber liegen bis heute noch nicht vor. Schließlich müßte daran gedacht werden, daß die von uns betonte regulatorische Funktion der Leber auch bei der perniziösen Anämie nicht in richtigen Bahnen verläuft.

d) **Hypocholesterinämie bei Darmkrankheiten.** Über Cholesterinuntersuchungen bei Darmkrankheiten, insbesondere bei Dickdarmerkrankungen liegen, soweit wir die Literatur übersehen, keine Ergebnisse vor. Und doch wären gerade bei diesen Erkrankungen, wo wir Kenntnis über die Resorption im Dünndarm und Überausscheidung im Dickdarm haben, systematische Untersuchungen von großem Interesse. Hier soll vor allem von der Hypocholesterinämie bei dem *ulcerösen Colitiden* die Rede sein. Dünndarmerkrankungen, auch in der Form der einfachen akuten Enteritis, führen nach unseren Erfahrungen zu keinen nennenswerten Veränderungen im Blutcholesterinwert. Auch die Darmerkrankungen, die mit einer Fettresorption einhergehen, sind nicht immer von einer Cholesterinverminderung im Blutserum begleitet. Wir kennen Fälle von Lebercirrhosen, die nicht nur eine Esterverminderung erkennen lassen, sondern wo wir auch das Gesamtcholesterin vermindert finden. Daß bei dieser Hypocholesterinämie auch die Resorptionsstörung eine gewisse Rolle spielt, glauben wir mit Wahrscheinlichkeit annehmen zu können. Dagegen spricht zunächst, daß man nicht bei jeder Fett-Cholesterin-Resorptionsstörung einen niedrigen Cholesterinspiegel im Blute findet. Den niedrigen Wert sind wir gewohnt, besonders in den letzten Stadien der Erkrankung zu finden, wo schon eine mehr oder weniger ausgeprägte Kachexie Platz ergriffen hat. Es ist wahrscheinlich, daß im Anfang der Erkrankung, solange noch die Depots in reichem Maße mit Cholesterin versorgt sind, dieses als Ersatz für das verlorengelende Nahrungscholesterin eintritt. Erst wenn dieses Depotcholesterin aufgebraucht ist, also wenn wir extreme Abmagerung, Kachexie, wie wir es sub finem bei den Lebercirrhosen gewöhnlich sehen, eintreten sehen, dann wird kein Ersatz, weder aus den Depots noch wegen der Resorptionsstörung aus der Nahrung mehr möglich sein. Erst jetzt tritt dieser Cholesterinmangel auch im Blute zutage. Bei kürzerer Dauer der Resorptionsstörung infolge Erkrankung des Dünndarms wird der Cholesterinmangel durch Depotcholesterin verdeckt. Er tritt erst zutage, wenn die Depots entleert sind.

Weitaus interessanter sind die Befunde bei Dickdarmerkrankungen, besonders bei der Colitis ulcerosa. Wir haben seit der Zeit, seit der wir unser Augenmerk auf diese Zusammenhänge gelenkt haben, noch keine, auch röntgenologisch sichergestellte Colitis ulcerosa gesehen, bei der wir normale Cholesterinwerte

im Blute bestimmten. Alle Colitis ulcerosa-Fälle zeigten regelmäßig eine oft sehr hochgradige Verminderung des Serumcholesterins. Es sind darunter die niedrigsten Cholesterinwerte, die wir überhaupt jemals bestimmen konnten. Bei der relativ seltenen Erkrankung sind unsere Fälle naturgemäß nicht sehr zahlreich, doch läßt die Regelmäßigkeit den Schluß zu, daß die Cholesterinverminderung bei der Colitis ulcerosa ein regelmäßiges Symptom ist. Irgendeine Veränderung im Quotienten, freies Cholesterin, Estercholesterin konnten wir nicht feststellen.

Auf welche Weise diese Hypocholesterinämie bei der Colitis ulcerosa zu erklären ist, läßt sich auch nicht annähernd feststellen. Eine Resorptionsstörung ist wohl, obzwar wir bei unseren Fällen keine dahingehenden Untersuchungen vorgenommen haben, nicht wahrscheinlich, doch immerhin im Bereich der Möglichkeit. Wir möchten darauf vor allem deshalb hinweisen, weil wir bei einem Fall von unklaren Durchfällen, allerdings ohne faßbare Veränderungen im Dickdarm — wir kommen später noch darauf zu sprechen und werden weiter unten die entsprechenden Werte zahlenmäßig anführen — der auch einen extrem niedrigen Cholesterinwert aufwies und überraschend eine vollkommene Resorptionsstörung für Fett-Cholesterin zeigte. Es muß also wohl daran gedacht werden, daß vielleicht eine Resorptionsstörung diese niedrigen Cholesterinwerte im Blut bedingt.

Tabelle 13. Cholesterin (colorimetrisch).

Diagnose	Cholesterin in mg-%		
	Gesamt	freies	Ester
Colitis ulcerosa	121	37	84
„ „	150	55	95
„ „	72!	29	43
„ „	144	63	81
„ „	112	39	73
„ „	73!	28	45
„ „	94	38	56
Proktitis tbc.?	190	69	121

Wir hatten zunächst gemeint, daß vielleicht durch den ulcerös entzündeten Dickdarm mehr Cholesterin ausgeschieden wird wie normal, daß sozusagen Cholesterin durch das erkrankte Ausscheidungsorgan verlorengeht und daß es deshalb zu der Verminderung des Cholesterins im Blute kommt. Stuhluntersuchungen, die wir bei dem schon erwähnten Falle durchführten, zeigten jedoch keinerlei abnormen Verlust (siehe Tabelle 6). Es zeigt sich, daß eigentlich sehr unabhängig von der Nahrung recht niedrige Mengen Cholesterin täglich ausgeschieden werden. Eine vermehrte Ausscheidung kann also nicht die Ursache sein. Die wahrscheinlichste Erklärung ist wohl die, daß das Cholesterin bei der in allen diesen Fällen bestehenden Allgemeininfektion irgendwie zur Abwehr, wie wir das später noch betonen werden, verwendet wird.

Auf zwei Beobachtungen möchten wir in diesem Zusammenhange hinweisen, wo wir auch bei Darmerkrankungen extrem niedrige Cholesterinwerte fanden. Der erste Fall betrifft eine Coeliacie (HERTER-HEUBNER), der zweite schon erwähnte einen Patienten mit einer chronischen Enteritis und dauernden Durchfällen. Ein niedriger Blutdruck, niedriger Blutzucker und eine mäßige Adynamie ließen auch an eine Nebennierenbeteiligung denken. Beim ersten Fall bestimmten wir 67 mg-% Gesamtcholesterin, davon 22 mg-% Ester und 45 mg-% freies, beim zweiten 62 mg-% Gesamt, davon 30 mg-% Ester und 32 mg-% freies. Vor allem fällt dabei die geringe Esterquote auf. Im zweiten Fall bestimmten

wir durch 12 Tage hindurch die tägliche Cholesterinausscheidung durch den Darm bei verschiedener Kost. Es konnte beobachtet werden, daß die tägliche Ausscheidung auch bei gemischter Kost bei weitem nicht den durchschnittlichen Normalwert erreicht. Wir sehen bei gemischter Kost zweifelsfrei eine positive Bilanz. Da auch eine komplette Fett-Cholesterinresorption festzustellen war, gehen wir wohl nicht fehl, diese für den niedrigen Blutcholesterinwert verantwortlich zu machen. Auch bei dem Fall von Coeliacie mit den typischen Fettstühlen wird sicher eine Fettresorptionsstörung die Ursache dieser Hypocholesterinämie sein; es bleibt zur Erklärung keine andere Möglichkeit offen. Wir möchten das vor allem deshalb betonen, weil diese beiden Fälle deutlich zeigen, welche Bedeutung das Nahrungscholesterin besitzt und weil wir an diesen Fällen sehen, daß die Synthese von Cholesterin nicht genügend leistungsfähig ist (s. Tabelle 6, Pat. P.).

e) Hypocholesterinämie bei Infektionskrankheiten. In der Literatur finden wir immer wieder Hinweise darauf, daß ein Infektionsablauf oder Änderungen der Immunitätslage mit Veränderungen im Cholesterinstoffwechsel einhergeht. Das gilt ganz besonders für die *Tuberkulose*. WARNECKE hat bei einer Reihe von 100 Tuberkulosepatienten Beziehungen zwischen dem Verlauf und der Art der Erkrankung und dem Cholesterinspiegel im Blute gesehen. Bei leichten und inaktiven Prozessen hielten sich die Cholesterinwerte innerhalb normaler Grenzen, während bei schweren toxischen Formen eine deutliche Herabsetzung des Cholesterinspiegels vorhanden war. SCHEMENSKY und MRUGOWSKY sahen die Cholesterinwerte im Blut bei Tuberkulosekranken mit zunehmender Besserung während der Behandlung ansteigen. WIRTA zieht aus dem Ansteigen des Cholesterins im Blute bei Tuberkulose günstige, aus dem Ablauf schlechte prognostische Schlüsse. MAZZEO studierte diese Frage im Tierversuch und stellte fest, daß sich bei mit Tuberkulose infizierten Meerschweinchen in den ersten 25 Tagen nach der Infektion nur unbedeutende Verminderung des Cholesterins zeigt. Mit zunehmender Länge und Schwere der Erkrankung wird die Abnahme immer stärker und ist am ausgesprochensten bei den spontan gestorbenen Tieren. Wir führen als Beispiel drei Fälle von schwerer doppelseitiger kavernöser Phthise für die oft hochgradige Verminderung des Cholesterinwertes im Blut an. In untenstehender Tabelle sollen gleichzeitig zwei Fälle von *Lymphogranulomatosis* die Cholesterinspiegelerniedrigung auch bei dieser Krankheit, die ja möglicherweise in nähere Beziehung zur Tuberkulose und den Infektionskrankheiten steht, zeigen.

Auch bei anderen Infektionskrankheiten muß an einen Zusammenhang zwischen Schwere der Infektion, Immunitätslage und Cholesterinspiegel im Blute gedacht werden. BUGNARD berichtet, daß bei *Scharlachkranken*, die nicht mit Serum behandelt wurden, in den ersten 10 Tagen eine Hypocholesterinämie zu beobachten sei. Nach Injektion von DICK-DOCHEZ-Serum steigt der Cholesteringehalt des Blutes in 24 Stunden stark an. SIMONETTI hat bei 20 Kindern gleich nach dem Überstehen einer *Diphtherie* den Cholesteringehalt des Blutes vermehrt gefunden. FROLA zeigte an 11 *Typhuskranken*, daß auf der Höhe der Erkrankung Blutcholesterinverminderung die Regel sind. In der Rekonvaleszenz steigt der Cholesterinwert wieder an. MAZZEO infizierte Tiere mit verschiedenen Erregern und Bakteriengiften und beobachtete entsprechend der Schwere der Erkrankung eine fortschreitende Verminderung des Cholesterins im Blute.

BEUMER erzielte eine Verminderung der Diphtherietoxinwirkung nach Cholesterinfütterung beim Meerschweinchen, LEUPOLD und BOGENDÖRFER stellten fest, daß Mäuse nach Cholesterinfütterung widerstandsfähiger gegen Pneumokokken und *Pyocyaneus* und Meerschweinchen gegen Diphtheriegift waren.

Alle diese Versuche zeigen, daß das *Cholesterin anscheinend eine gewisse Rolle für Immunitätsvorgänge und deren Änderung* spielt. Diese fragliche Rolle könnte darin bestehen, daß das Cholesterin zur Neutralisation von Bakteriengiften verwendet wird, ähnlich wie wir es bei der Entgiftung der Saponine kennen. In allerletzter Zeit hat diese Fragen auch HORSTER und DORBATH einer eingehenden Prüfung unterzogen. Danach erfolgt eine Steigerung der Phagocytose durch kleine Mengen von Cholesterin und eine Hemmung durch große Mengen. Cholesterin und Lecithin wirken antagonistisch, es sind also nicht die absoluten Mengen des Cholesterins maßgebend, sondern das Verhältnis Cholesterin zu Lecithin. Merkwürdigerweise wird diese Wirkung auf die Phagocytose sowohl die des Cholesterins als auch die des Lecithins durch Erwärmen auf 56° aufgehoben (HORSTER und DORBARTH). MAZZEO meint, daß

Tabelle 14. Cholesterin (colorimetrisch).

Diagnose	Cholesterin in mg-%		
	Gesamt	freies	Ester
Kavernöse Phthise	62	19	43
„ „	126	34	92
„ „	116	56	60
„ „	86	10	76
Lymphogranulom	129	34	95
„	85	22	63
„	103	29	74
Innersekret. Kachexie	197	43	154

die Cholesterinverminderung bei Infektionskrankheiten vielleicht auch durch die infolge der Krankheit verringerte Nahrungs- und Cholesterinaufnahme bedingt sein könnte. Jedenfalls scheint doch jede akute Infektionskrankheit im Anfange der Infektion mit einer Cholesterinverminderung im Serum einherzugehen. Die Rolle des Cholesterins wird dadurch noch deutlicher gemacht, daß nach Überstehen der Infektion eine Hypercholesterinämie gefunden wird. Bei der Tuberkulose scheint die Resistenz des befallenen Organismus parallel dem Cholesterinwert zu gehen.

f) **Fragliche essentielle Hypocholesterinämie.** Diese Art der Hypocholesterinämie soll vor allem im Hinblick auf einen Fall, den wir beobachten konnten, angenommen werden. Es handelt sich um eine ganz schleichend verlaufende *Arthritis*, die wir, da die Gono-Reaktion positiv ist, gonorrhöischer Natur halten. Der Patient zeigt sonst ein sehr blasses, krankes Aussehen. Von der Gelenkaffektion waren besonders beide Kniegelenke befallen. Sonst zeigte der Patient keinerlei pathologischen Befund. Die Cholesterinwerte (colorimetrisch) bewegten sich um 100 mg-% herum, der höchste Wert, den wir bestimmen konnten, war 113 mg-% Gesamtcholesterin, davon 73 mg-% Ester und 40 mg-% freies. Die Erklärung dieser Hypocholesterinämie in diesem Falle war zunächst recht schwierig, da wir keinerlei Symptome einer Erkrankung, bei der wir sonst Hypocholesterinämien finden, festzustellen war. Nun zeigte sich aber bei der Fett-Cholesterinbelastung, daß eine komplette Resorptionsstörung vorhanden war. Die Werte nach der Belastung waren: nüchtern 108 mg-%, 1 Stunde nach der Belastung 104 mg-%, nach 2 Stunden 102 mg-%, nach 3 Stunden 103 mg-%, nach 4 Stunden 108 mg-%, nach 5 Stunden 130 mg-%. Auch die milchige

Trübung des Serums wurde vermißt. Ein kurz dauernder Bilanzversuch ergab sehr niedrige Ausscheidungswerte bei reiner Kohlehydratnahrung, unterbrochen durch einen Apfeltag. In diesem Falle, wo täglich nur Spuren von Cholesterin zugeführt wurden, besteht eine negative Bilanz. Wie schon erwähnt, wird in diesem Falle das Minus an Cholesterin wahrscheinlich vom Depotcholesterin gedeckt (s. Tabelle 6, Pat. K.).

Es blieb also gar keine andere Erklärungsmöglichkeit für die Hypocholesterinämie übrig als die *Resorptionsstörung*. Welche Ursache diese Resorptionsstörung hat, ist uns völlig unerklärlich. Wir müssen diesen Fall, der erstmalig eindeutig zeigt, daß eine Resorptionsstörung unbekannter Ursache zu einer fixierten Hypocholesterinämie führt, als essentielle Hypocholesterinämie bezeichnen und wenigstens für diesen Fall als sicher annehmen, daß die Synthese für die Versorgung mit Cholesterin nicht ausreicht. Es wäre zwar denkbar, wenn man an die gonorrhoeische Ätiologie der Gelenksaffektion denkt, daß die Infektion die Cholesterinverminderung verursacht, doch muß eine solche Ursache bei dem ganz chronischen Verlauf — die Infektion liegt Jahre zurück — ohne größeren Temperaturanstieg während der ganzen Zeit der Erkrankung als recht unwahrscheinlich hingestellt werden. Es müßten weitere Fälle von Hypocholesterinämie bei einer Fett-Cholesterinstörung unbekannter Ursache das Vorkommen solcher essentieller Hypocholesterinämien beweisen.

Wenn wir den ganzen Fragenkomplex des Cholesterinstoffwechsels und seiner Störungen überblicken, dann glauben wir gezeigt zu haben, welche wichtige Rolle das Cholesterin und die Lipide überhaupt im menschlichen Organismus spielen. Den größten Fortschritt auf dem Gebiete des Cholesterinstoffwechsels ermöglichte WINDAUS, der erstmalig eine exakte Bestimmungsmethode für Cholesterin und seine Ester angegeben hat. Für die übrigen Lipide fehlen uns solche Methoden und gerade daran scheitern exakte systematische Untersuchungen. Gerade das Verhältnis der einzelnen Lipide zueinander, das Verhältnis Cholesterin : Lecithin scheinen in dem komplizierten Stoffwechsel der Einzelzelle mit der Gewebsflüssigkeit eine wesentliche Rolle zu spielen und Untersuchungen in dieser Richtung machen wertvolle Fortschritte in der Erkenntnis des Gesamtstoffwechsels wahrscheinlich.

Zusammenfassung.

Störungen des Cholesterinhaushaltes wurden bisher immer nur vom Gesichtspunkte der Hypercholesterinämie betrachtet. Eigene Untersuchungen zeigten nun, daß auch die Hypocholesterinämien in gleicher Bedeutung zu würdigen sind und daß es Krankheiten gibt, die ebenso konstant, wie bei anderen Erkrankungen die Hypercholesterinämien sind, Hypocholesterinämien im Gefolge haben.

In der Einleitung wird zunächst der Begriff des Bausteincholesterin von dem des Stoffwechselcholesterin streng getrennt. Bausteincholesterin, wie es z. B. im Gehirn in großer Menge vorhanden ist, steht in keiner Beziehung zum kreisenden Stoffwechselcholesterin. Das Bausteincholesterin ist fest verankert und kann nicht ohne weiteres mit der Blutbahn in Beziehung treten. Das Stoffwechselcholesterin ist in labiler Form in Depotorganen abgelagert und kann leicht angesetzt und mobilisiert werden. Das, was wir als Cholesterinresorption,

Regulation, Ausscheidung, intermediärem Schicksal, als Hyper- oder Hypocholesterinämie verstehen, betrifft nur das Stoffwechselcholesterin. Neben den festen Bausteincholesterindepots bestehen auch Stoffwechselcholesterindepots, wahrscheinlich vor allem in der Leber, Milz, evtl. in der Lunge. Eigene Hunderversuche zeigen vor allem die Depotwirkung der Leber. Eine zusammenfassende Darstellung der Störung im Cholesterinhaushalt des Menschen in der bisher vernachlässigten Form der Verminderung des Cholesterins scheint aus zwei Gründen von Interesse: es werden neue Wege für die Diagnosestellung gesehen und manche ungeklärte Erscheinungen im Ablauf des Cholesterinkreislaufes erscheinen im neuen Lichte.

Um die theoretischen Möglichkeiten der Entstehung einer fixierten Hypocholesterinämie aufzuzeigen, müssen die bisher bekannten Erscheinungen des gesamten Cholesterinstoffwechsels erörtert werden.

Cholesterinresorption. Cholesterin wird resorbiert, die Resorptionskurve verläuft am schnellsten beim Menschen, langsamer beim Fleischfresser und um vieles länger beim Pflanzenfresser. Eigene Untersuchungen zeigten, daß die Resorption beim Menschen oft schon nach 6 Stunden abgeschlossen ist. Die Resorption geht, wie aus eigenen Untersuchungen hervorgeht, zum Teil auch den direkten Blutweg. Resorptionsstörungen können, wie ein eigener Fall zeigt, zu Hypocholesterinämie führen. Die Anwesenheit von Galle und Gallensekret ist für die Cholesterinresorption nicht unumgänglich notwendig. Die Hypocholesterinämie nach Zufuhr von reiner Fettnahrung ist darauf zurückzuführen, daß vermehrt Gallensekret in den Darm ergossen wird und deshalb mehr Gallencholesterin rückresorbiert wird. Es wird besondere Betonung auf diese dauernde Rückresorption von Gallencholesterin gelegt.

Synthese und Cholesterinbilanz. Bei Zusammenfassung der Diskussionsergebnisse über Synthese und Cholesterinbilanz wird folgender Schlußsatz gezogen. Die Cholesterinsynthese ist für den wachsenden Organismus zweifelsfrei. Der erwachsene menschliche Organismus kann wahrscheinlich Cholesterin synthetisieren, geht aber damit anscheinend recht sparsam um und deckt seinen Bedarf nach Möglichkeit aus dem Nahrungscholesterin. Die Cholesterinbilanz ist negativ bei Nahrungscholesterinmangel. Sie ist eher positiv bei jeweils physiologischer Nahrung.

Intermediärer Stoffwechsel. Hinweis auf die fragliche Existenz des Oxy- und Metacholesterins als intermediäre Stoffwechselprodukte. Erwägung der Möglichkeit der Gallensäureproduktion aus Cholesterin. Ergosterin hat eine positive Bilanz, ist daher ein rein exogener Körper. Erwähnung der Möglichkeit einer Zerstörung bzw. eines Abbaues von Cholesterin wenigstens im Tierorganismus.

Regulation. Erörterung der Möglichkeit einer Regulation durch Ausscheidung des Cholesterins. Regulierend könnten auch Speicherorgane auf den Cholesterinstoffwechsel einwirken. Eigene Versuche machen diese Regulation zum Teil wahrscheinlich. Eine weitere Regulationsmöglichkeit besteht in der Synthese. Diese Möglichkeit wird weit zurückgestellt. Regulation durch die Milz. Eigene Untersuchungen zeigten die große Bedeutung der Leber für die Regulation des Cholesterinstoffwechsels, die vielleicht hormonalen Charakter hat. Regulation des Cholesterinstoffwechsels durch endokrine Organe. Erörterung einer Regulation durch die Nebennieren. Eigene Untersuchungen betonen die

Regulation durch die Schilddrüse. Erörterung der Regulationsmöglichkeit durch Geschlechtsdrüsen, Hypophyse und den den Kohlehydratstoffwechsel regulierenden Hormonen. Erwähnung des vegetativen Nervensystems als regulatorisches Moment. Das Zwischenhirn könnte als Zentralorgan des Stoffwechsels auch die oberste Instanz der Cholesterinregulation sein.

Ausscheidung. Die Ausscheidung des Cholesterins geschieht zum weitaus größten Teil durch den Dickdarm. Die Ausscheidungswege durch die Haut und den Harn spielen geringere Rolle.

Die Hypercholesterinämien. Die Hypercholesterinämien bei Lebererkrankungen ist ein Ausdruck der Leberzellschädigung, die ihre Speicherfähigkeit zum Teil oder ganz einbüßt. Die Hypercholesterinämie bei Nierenerkrankungen ist eine endogene Lipidstoffwechselstörung. Eigene Untersuchungen unterstützen diese Möglichkeit. Transporthypercholesterinämie ist eine Begleiterscheinung der Fettwanderung, hat also sozusagen eine passive Entstehungsursache. Erwähnung der essentiellen Hypercholesterinämien nach der Einteilung von BÜRGER, Erörterung der Frage, ob diese Hypercholesterinämien nicht ihren Grund in einer Ausscheidungsstörung haben.

Die Hypocholesterinämien. Die Hypocholesterinämie bei Lebererkrankungen betrifft meist nur die Ester und ist ein Ausdruck schwerer Leberschädigung. Die Hypocholesterinämie bei Schilddrüsenerkrankungen zeigt den maßgebenden Einfluß der Schilddrüse auf die Cholesterinverminderung. Eigene Untersuchungen diskutieren neue Möglichkeiten des Schilddrüseninkretes. Hypocholesterinämie bei der perniziösen Anämie ist ein regelmäßiges Symptom. Eigene Untersuchungen ergaben Resorptionsstörung bei perniziöser Anämie. Hypocholesterinämie bei Darmerkrankungen, eigene Untersuchungen zeigen die Regelmäßigkeit der Hypocholesterinämie bei der Colitis ulcerosa. Hypocholesterinämie bei Dünndarmerkrankungen und HERTER-HEUBNER (Coeliacie), Hypocholesterinämie bei Infektionskrankheiten, Erörterung der Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen Immunität und Cholesterin. Fragliche essentielle Hypocholesterinämien werden auf Grund einer eigenen Beobachtung zur Diskussion gestellt.

XI. Der Saugvorgang.

Von

ALBRECHT PEIPER-Wuppertal-Barmen.

Mit 9 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
I. Die Leistung der Mutter	532
II. Die Leistung des Säuglings	536
1. Die Bezeichnung als Saugvorgang	536
2. Anatomie des Saugvorganges	537
3. Neurologie des Saugvorganges	540
a) Saugzentrum	540
b) Suchreflexe	541
c) Unbedingte Saugbewegungen	543
d) Bedingte Reflexe der Nahrungsaufnahme	545
e) Trinken an der Brust	547
Anhang: Flaschentrinken S. 555.	
f) Stammesgeschichtliche Entwicklung des Saugvorganges	558
g) Neurologische Begleiterscheinungen des Saugvorganges	559
h) Fingersaugen	561
4. Pathologie des Saugvorganges	562
Zusammenfassende Darstellung des Saugvorganges	565

Literatur.

- ALLESCH, G. I. v.: Geburt und erste Lebensmonate eines Schimpansen. *Naturwiss.* **1921**, 774.
- ALLIX, E.: *Etude sur la physiologie de la première enfance.* Paris 1867.
- AUERBACH, L.: Zur Mechanik des Saugens und der Inspiration. *Arch. f. Physiol.* **1888**, 59.
- BALARD: De l'inaptitude du nouveau-né à la succion. *Nourrisson* **8**, 277 (1920). Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **10**, 38 (1921).
- BALIASSNIKOWA, N. u. M. MODEL: Zur Neurologie des Saugens. *Z. Kinderforsch.* **39**, 1 (1932).
- BARTH, H.: Untersuchungen zur Physiologie des Saugens bei normalen und pathologischen Brustkindern. *Z. Kinderheilk.* **10**, 129 (1914).
- BASCH, K.: Zur Anatomie und Physiologie der Brustwarze. *Arch. Gynäk.* **44**, 15 (1893).
— Die zentrale Innervation der Saugbewegungen. *Jb. Kinderheilk.* **38**, 68 (1894).
— Die Physiologie der Milchabsonderung. *Erg. Physiol.* **2**, H. 1, 326 (1903).
— Ammenwahl und Ammenwechsel. *Prakt. Erg. Geburtsh.* **4**, 293 (1912).
- BECHTEREW, W.: *Reflexologie des Menschen.* Übers. Leipzig u. Wien 1926.
- Bericht*, stenographischer, über die erste Beratung des Entwurfes eines Gesetzes über Kindersaugflaschen im Reichstag am 30. 11. 1912. *Z. Säuglgsschutz* **5**, 27 (1913).
- BESSAU, G.: FEERS Lehrbuch der Kinderkrankheiten, 11. Aufl. Jena 1934.
- BIEDERT, PH.: Beiträge zur pneumatischen Methode. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **17**, 166 (1876).
— Die Methoden der Pneumatometrie. *Berl. klin. Wschr.* **1880 I**, 245.

- BLANTON, M. G.: The behavior of the human infant during the first thirty days of life. *Psychologic. Rev.* **24**, 456 (1917).
- BRANDER, T.: Über kongenitale Wortblindheit im Anschluß an Geburtstrauma. *Mshr. Kinderheilk.* **64**, 55 (1935).
- BÜHLER, K.: Die geistige Entwicklung des Kindes, 3. Aufl. Jena 1922.
- CANESTRINI, S.: Über das Sinnesleben des Neugeborenen. Berlin 1913.
- CATEL, W.: Neurologische Untersuchungen an frühgeborenen Kindern. *Mshr. Kinderheilk.* **38**, 303 (1928).
- Die Prophylaxe der Ernährungsstörungen im Säuglingsalter. Internationaler Verband für vorbeugende Pädiatrie. Bulletin Nr 10. 1935.
- Normale und pathologische Physiologie der Bewegungsvorgänge im gesamten Verdauungskanal. Leipzig 1936.
- u. C. A. KRAUSPE: Über die nervöse Leistung und den anatomischen Bau einer menschlichen Hirnmißbildung. *Jb. Kinderheilk.* **129**, 1 (1930).
- COHNHEIM, O. u. FR. SOETBEER: Die Magensaftsekretion des Neugeborenen. *Z. physik. Chem.* **37**, 467 (1902/03).
- CRAMER, H.: Zur Mechanik und Physiologie der Nahrungsaufnahme des Neugeborenen. *Slg klin. Vortr.* **1900**, Nr 263, H. 23.
- Über die Nahrungsaufnahme des Neugeborenen. *Dtsch. med. Wschr.* **1900 I**, 32.
- CZERNY, A. u. A. KELLER: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie, 2. Aufl., Bd. 1. Leipzig u. Wien 1924.
- DARWIN, CH.: Der Ausdruck der Gemütsbewegungen bei Menschen und Tieren. Übersetz. Stuttgart 1872.
- Biographische Skizze eines kleinen Kindes. Kleinere Schriften, herausgeg. von E. KRAUSE, Bd. 2, S. 134. Leipzig 1886.
- ERASMUS: Zoonomie oder Gesetze des organischen Lebens. Übersetzt von I. D. BRANDIS, Bd. 1, S. 256. Hannover 1795.
- DOLLINGER, A.: Geburtstrauma und Zentralnervensystem. *Erg. inn. Med.* **31**, 373 (1927).
- Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **27**, 632 (1933).
- DREYFUS, S.: Der Saugakt beim Säugling. Einfluß der mechanischen Bedingungen auf die Entwicklung des Kindes. *Arch. Med. Enf.* **31**, 261 (1928).
- Das Stillen der Säuglinge. *Med. Welt* **1928**, 1358, 1392.
- ECKSTEIN, A.: Zur Physiologie der Geschmacksempfindungen und des Saugreflexes. *Z. Kinderheilk* **45**, 1 (1927).
- Entwurf* eines Gesetzes über Kindersaugflaschen. *Z. Säuglgsfürs.* **6**, 326 (1912).
- ESCHERICH, TH.: Über die Saugbewegungen der Neugeborenen. *Münch. med. Wschr.* **1888 I**, 687.
- Die Tetanie der Kinder. Wien u. Leipzig 1909.
- FERVERS, C.: Mutterbrust und Flaschensauger. *Zbl. Gynäk.* **1932**, 2424.
- FINKELSTEIN, H.: Zur Frage des Gummisaugerersatzes. *Münch. med. Wschr.* **1916**, 1315.
- Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, 2. Aufl., S. 48. Berlin 1921.
- FISCHER, B.: Das Geburtstrauma und seine Folgen für Gehirn und Säugling. *Schweiz. med. Wschr.* **1924 I**, 905.
- G.: Die Zähne. BRÜNING-SCHWALBES Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindes, Bd. 2, 1. Wiesbaden 1913.
- FISCHL, R.: Über den Nutzwert abgespritzter Frauenmilch. *Mshr. Kinderheilk.* **24**, 453 (1923).
- FLEISCHMANN, W.: Das Molkereiwesen. Braunschweig 1876.
- FRANKL, I.: Das Saugen gesunder und kranker Kinder. *Jb. Kinderheilk.* **2**, 359 (1869).
- FORSTER, A.: Über die morphologische Bedeutung des Wangenfettpropfes. *Arch. f. Anat.* **1904**, 197.
- FÜRROHR: Studien über den OPPENHEIMSCHEM Freßreflex. *Z. Neur.* **27**, 375 (1904).
- GAMPER, E.: Bau und Leistungen eines menschlichen Mittelhirnwesens. *Z. Neur.* **102**, 154; **104**, 49 (1926).
- u. UNTERSTEINER: Über eine komplex gebaute postencephalitisches Hyperkinese und ihre möglichen Beziehungen zum oralen Einstellungsmechanismus. *Arch. f. Psychiatr.* **71**, 282 (1924).
- GEHEWE, W. nach FORSTER.

- GENZMER, A.: Untersuchungen über die Sinneswahrnehmungen des neugeborenen Menschen. Diss. Halle 1873.
- GRIMM, K.: Ersatz für Gummisauger. Münch. med. Wschr. **1916 II**, 1315.
- GRIMMER, W.: Chemie und Physiologie der Milch. Berlin 1910.
- HÄGGSTROM, P. FR. N.: Vom Trigeminus ausgelöste reflektorische Kopfhebung bei Neugeborenen. Ref. Zbl. Neur. **19**, 417 (1920).
- HARNAPP, G. O.: Zur Mechanik des Flaschentrinkens. Jb. Kinderheilk. **140**, 31 (1933).
- HASSE, C.: Die Speichelwege und die ersten Wege der Ernährung und der Atmung bei Säuglingen und im späteren Alter. Arch. f. Anat. **1905**, 321.
- HEIDERICH, FR.: PETER, WETZEL, HEIDERICHs Handbuch der Anatomie des Kindes, Bd. 1, Lief. 3. München 1934.
- HENKE, W.: Zur Anatomie des Kindesalters. GERHARDTS Handbuch des Kindesalters, Bd. 1, S. 299. Tübingen 1877.
- HERFF, O. V.: Beiträge zur Lehre von der Galaktorrhoe. Habil.schr. Berlin 1889.
- HERZ, M.: Einige Bemerkungen über das Saugen der Kinder. Jb. Kinderheilk. **7**, 46 (1865 II). — R.: Über Frauenmilchernährung an der Brust und aus der Flasche. Z. Kinderheilk. **19**, 1 (1919).
- HOFFMANN, K. F.: Vom Stillen des Säuglings. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1932 I**, 787.
- HOFMANN, FR.: Die angebliche Neubildung der Milch während des Melkens. Diss. Leipzig 1881.
- HUG-HELLMUTH, H.: Aus dem Seelenleben des Kindes, 2. Aufl. Leipzig u. Wien 1921.
- IBRAHIM, J.: Über Milchpumpen und deren Anwendung. Münch. med. Wschr. **1904 II**, 1056.
- JASCHKE, R. TH. V.: Eine neue Milchpumpe. Zbl. Gynäk. **1909**, 556.
- Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen. Wiesbaden 1917.
- Die weibliche Brust. HALBAN-SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 5, Teil 2. Berlin u. Wien 1926.
- PFAUNDLER-SCHLOSSMANNs Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 1. Berlin 1931.
- JENSEN, K.: Unterscheidende Reaktionen auf Geschmacks- und Temperaturreize bei Neugeborenen. Genetic. Psychol. Monogr. **12**, H. 5/6 (1932).
- JOGICNESS, M.: Die Saugschwäche der Neugeborenen mit angeborenen Krankheiten des Nervensystems. Mschr. Kinderheilk. **54**, 381 (1932).
- JUNKERS-KUTNEWSKY, H.: Zur Behandlung von Stillschwierigkeiten mit dem „Natura“-sauger. Münch. med. Wschr. **1932 I**, 189.
- KANTOROWICZ, A.: Grundzüge der Orthodontie. Erg. inn. Med. **38**, 467 (1930).
- KASAHARA, M.: Saugkurven. Amer. J. Dis. Childr. **12**, 73 (1916).
- KAUPE, W.: Eine neue Milchpumpe. Münch. med. Wschr. **1907 I**, 126.
- Eine Milchpumpenverbesserung. Münch. med. Wschr. **1909 I**, 343.
- KEHRER, F. A.: Untersuchungen über den physiologischen Milchfluß bei Stillenden. Beitr. vgl. u. exper. Geburtsh. **1875**, H. 4.
- KOFFKA, K.: Die Grundlagen der psychischen Entwicklung, 2. Aufl. Osterwieck 1925.
- KRASNOGORSKI, N. I.: Über die Grundmechanismen der Arbeit der Großhirnrinde bei Kindern. Jb. Kinderheilk. **78**, 373 (1913).
- Bedingte und unbedingte Reflexe und ihre Bedeutung für das Kind. Erg. inn. Med. **39**, 613 (1931).
- KRAUSE, C. FR. TH.: Handbuch der menschlichen Anatomie, 3. von W. KRAUSE bearb. Aufl., S. 387. Hannover 1879.
- KROH, O.: Die Anfänge der psychischen Entwicklung in allgemein psychologischer Betrachtung. Z. Psychol. **100**, 325 (1926).
- KUSSMAUL, A.: Untersuchungen über das Seelenleben des neugeborenen Menschen. Leipzig u. Heidelberg 1895.
- LAMBRANZANI, R. et C. PIANETTA: Recherches sur le réflex buccal. Rev. Psychiatr. et Psychol. expér. **10**, 148 (1906).
- LANGSTEIN, L.: Zur Gummisaugernot. Ther. Mh. **31**, 363 (1917).
- LEHNDORFF, H.: Über das Wangenfettpolster der Säuglinge. Jb. Kinderheilk. **66**, 286 (1907).
- LEUBE, W.: Beiträge zu dem Verhalten des Milchflusses bei Stillenden. Arch. Gynäk. **43**, 10 (1892).
- LINDNER: Das Saugen an den Fingern, Lippen usw. bei den Kindern (Ludeln). Jb. Kinderheilk. **14**, 68 (1879).

- LITINSKY, O.: Über den Saugakt bei Säuglingen. Diss. St. Petersburg. Ref. Jber. Physiol. **11**, 86 (1902).
- LOBENSTEIN, bei H. VOLKELT: Neue Untersuchungen über die kindliche Auffassung und Wiedergabe von Formen. Ber. 4. Kongr. Heilpädagogik Leipzig, S. 15. Berlin 1929.
- LUSCHKA, H.: Die Leichenveränderungen der Mundlippen bei neugeborenen Kindern. Z. rat. Med. 3. Reihe, **18**, 188 (1863).
- MARQUIS: Nach PRATT.
- MAYENDORF, N. v.: Zur Topographie der corticalen Innervationspunkte des Schling- und Kauaktes. Z. Neur. **49**, 243 (1919).
- MERCURIO, R.: Das Saugen. Mechanik, Physiologie und Psychologie. Scritti med. Onore Jemma **2**, 863 (1934).
- MINKOWSKI, H.: Neurobiologische Studien an menschlichen Früchten. ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, 253. Lief., Abt. V, Teil 5 B. Berlin 1928.
- MORO, E.: Über Gesichtsreflexe. Wien. klin. Wschr. **1906 I**, 637.
- MUMFORD, A. A.: Survival movements of human infancy. Brain **20**, 290 (1897).
- NEUSTÄTTER: Über den Lippensaum beim Menschen. Jena. Z. Naturwiss. **29**, 345 (1895).
- NOTHMANN, H.: Zur Frage der „psychischen“ Magensaftsekretion beim Säugling. Arch. Kinderheilk. **51**, 123 (1909).
- NÜESCH, A.: Über das sog. Aufziehen der Milch bei der Kuh. Diss. Zürich 1904.
- OPPENHEIM, H.: Über einige bisher wenig beachtete Reflexbewegungen bei der Diplegia spastica infantilis. Mschr. Psychiatr. **14**, 241 (1903).
- OPPENHEIMER, K.: Gummiersatz bei Flaschenernährung. Münch. med. Wschr. **1916 I**, 995.
- ORAVECZ, P.: Bedeutung der Verwendung des Poupon mit Rücksicht auf die Prophylaxe der Zahnstellungsanomalien. Orvosképzés (ung.) **24**, HAINISS Sonderh., 197 (1934).
- PAWLOW, I. P.: Vorlesungen über die Arbeit der Großhirnhemisphären. Deutsche Übersetzung. Leningrad 1932.
- PEIPER, A.: (1) Die Hirntätigkeit des Säuglings. Berlin 1928.
- (2) Bewegungs- und Atemstörungen schwachsinniger Säuglinge. Jb. Kinderheilk. **131**, 129 (1931).
- (3) Die Nahrungsaufnahme des Säuglings. Mschr. Kinderheilk. **50**, 20 (1931).
- (4) Die Atemstörungen der Frühgeburten. Erg. inn. Med. **40**, 1 (1931).
- (5) Das Stehen im Säuglingsalter. Jb. Kinderheilk. **134**, 149 (1932).
- (6) Das Gähnen. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**.
- (7) Die Atembewegungen des Unterkiefers. Jb. Kinderheilk. **139**, 117 (1933).
- (8) Das Nervensystem. BROCKS Biologische Daten für den Kinderarzt, Bd. 2. Berlin 1934.
- (9) Erregung und Hemmung. Jb. Kinderheilk. **143**, 143 (1934).
- (10) Die Entwicklung des Mienenspiels. Mschr. Kinderheilk. **63**, 39 (1935).
- (11) Die „Instinkte“ des Neugeborenen. Z. Psychol. **136**, 299 (1935).
- (12) Hautschutzreflexe. Jb. Kinderheilk. **146**, 233 (1936).
- (13) Säuglingspsychologie. Erscheint in Z. Psychol.
- u. H. G. CREUTZFELDT. Untersuchungen über die Todesursache der Frühgeburten. Mschr. Kinderheilk. **52**, 24 (1932).
- u. E. HOFMANN: Röntgenkymographie des Saugvorganges. Klin. Wschr. **1935 II**, 1723.
- u. H. ISBERT: Bewegungen des Magendarmkanals im Säuglingsalter II. Die Speiseröhre. Jb. Kinderheilk. **120**, 48 (1928).
- PEPYS, S.: Diary Modern Library Series 1667, nach PRATT.
- PETERS, H.: Über die Größe der Einzelmahlzeiten der Säuglinge bei natürlicher Ernährung. Arch. Kinderheilk. **33**, 295 (1902).
- PFAUNDLER, M. v.: Über Saugen und Verdauen. Verh. 16. Ges. Kinderheilk. München 1899 und Wien. klin. Wschr. **1899**, 1012.
- Physiologie der Lactation, in SOMMERFELDS Handbuch der Kinderheilkunde. Wiesbaden 1909.
- Über Gummisaugerersatz. Bl. Säuglgsfürs. **8**, 33 (1916).
- Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen, 2. Aufl. München 1924.
- Milchdrüsen, Lactation, Saugen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14, 1. Berlin 1926.
- POPPER, W.: Studien über Saugphänomene. Arch. f. Psychiatr. **63**, 231 (1921).

- PRATT, K. CH.: The neonate. MURCHISON'S Handbook of Child Psychology, 2. Aufl. Worcester, Mass. Clark Univ. Press 1933.
- A. K. NELSON and K. H. SUN: The behavior of the newborn infant. Ohio State Univ. Press 1930.
- PREYER, W.: Die Seele des Kindes, 3. Aufl. Leipzig 1890.
- RANKE, H.: Ein Saugpolster in der menschlichen Backe. Virchows Arch. **97**, 527 (1884).
- REIMARUS, H. S.: Allgemeine Betrachtungen über die Triebe der Tiere, hauptsächlich über ihre Kunsttriebe, 3. Ausg., S. 343. Hamburg 1773.
- RIPIN, R. u. H. HETZER: Frühestes Lernen des Säuglings in der Ernährungssituation. Z. Psychol. **118**, 82 (1930).
- ROBIN, CH. et MAGITOT: Notes sur quelques particularités anatomiques de la muqueuse gingivale chez le foetus et le nouveau-né. Gaz. méd. Paris **1860**, 251.
- ROEHRIG, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Milchabsonderung. Virchows Arch. **79**, 119 (1876).
- RUBINOW, O. u. L. FRANKL: Die erste Dingauffassung beim Säugling. Z. Psychol. **133**, 1 (1934).
- SCHAEER, K.: Eine elektrisch betriebene Milchpumpe. Mschr. Kinderheilk. **33**, 433 (1926).
- Kinderkrankheiten und Ernährungslehre, S. 36. Dresden u. Leipzig 1935.
- SCHERBAK, L.: Eine Vereinfachung der Milchpumpe nach JASCHKE. Zbl. Gynäk. **1910 II**.
- SCHMELTER, E.: Über den Saugakt mit besonderer Berücksichtigung der Kieferstellung beim Neugeborenen. Diss. Berlin 1931.
- SCHMIDT, A.: Die Fehler der Saugflaschen und ihre Vermeidbarkeit. Münch. med. Wschr. **1901 I**, 22.
- Brustsaugen und Flaschensaugen. Münch. med. Wschr. **1904 II**, 2141.
- ANNI: Über die Beziehungen des Saugreflexes zur Magentätigkeit. Z. Kinderheilk. **45**, 19 (1927).
- W.: Die Bedeutung des Brustsaugens und Fingerlutschens für die psychische Entwicklung des Kindes. Imago (Wien) **12**, 377 (1926).
- SCHOEN, R.: Untersuchungen über Kiefer- und Zungenreflexe. Arch. f. exper. Path. **160**, 29, 343; **161**, 573 (1931).
- SCHÜRMAN, P. u. H. KLEINSCHMIDT. Pathologie und Klinik der Lübecker Säuglingstuberkuloseerkrankungen. Arb. Reichsges.dhamt **69** (1935).
- SCHUMACHER, P.: Über den Mechanismus der Erigierbarkeit der weiblichen Mamilla. Zbl. Gynäk. **1923**, 465.
- SEITZ, A.: Über die Beziehungen zwischen Bau und Funktion der Mamma mit besonderer Berücksichtigung des Entleerungsmechanismus. Arch. Gynäk. **123**, 46 (1925).
- L.: Über Hirndrucksymptome bei Neugeborenen infolge intrakranieller Blutungen und mechanischer Insulte. Arch. Gynäk. **82**, 528 (1907).
- SELLHEIM, H.: Milchüberleitung. Arch. Kinderheilk. **66**, 321 (1918).
- SIEBOLD, E. v.: Zum Saugapparat der Neugeborenen. Mschr. Geburtsk. u. Frauenkrkh. **18**, 234 (1861).
- SIKORSKI, I. A.: Die seelische Entwicklung des Kindes, 2. Aufl. Leipzig 1908.
- SILBERSTEIN: Gummisaugerersatz bei der Flaschenernährung. Münch. med. Wschr. **1916 II**, 1315.
- SOLTMANN, O.: Experimentelle Studien über die Funktion des Großhirns bei Neugeborenen. Jb. Kinderheilk. **9**, 106 (1876).
- STERN, W.: Psychologie der frühen Kindheit, 3. Aufl. Leipzig 1923.
- STETTEN-AYSTETTEN, B. v.: Einwirkung von Schallreizen auf die Milchsekretion von Kuh und Ziege. Diss. Halle 1924.
- STIRNIMANN, F.: Versuche über Geschmack und Geruch am 1. Lebenstag. Jb. Kinderheilk. **148**, 211 (1936).
- SÜSSEWEIN, J.: Zur Physiologie des Trinkens beim Säugling. Arch. Kinderheilk. **40**, 68 (1905).
- TAYLOR, ROD: Hunger und Appetitsekretion des Magensaftes im Säuglingsmagen. Amer. J. Dis. Childr. **14**, 258 (1917).
- THIEMICH, M.: Über Tetanie und tetanoide Zustände in der ersten Kindheit. Jb. Kinderheilk. **51**, 99 (1900).
- THOENES, F.: Die Wasserstrahl-Milchpumpe. Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1464.

- THOMÁ, FR.: Über Milchsaugflaschen. Zbl. Gynäk. **1932**, 235.
- THOMPSON, J.: On the Lip-reflex of Newborn Children. Rev. of Neur. **1**, 145 (1903); nach PRATT.
- TILNEY, F. and L. CASAMAJOR: Myelogeny as applied to the study of behavior. Arch. of Neur. **12**, 1 (1924); nach PRATT.
- TOULOUSE, E. et VURPAS: Le réflex buccal. C. r. Soc. Biol. Paris **55**, 952 (1903).
- VAHL, V.: Vorteile der Anwendung des „Poupon“ bei gemischter Ernährung. Orvosképsés (ung.) **24**, HAINISS Sonderh., 197 (1934).
- VALLOLS, L. u. C. FLEIG: Die Atemkurve beim Neugeborenen. C. r. Acad. Sci. Paris **140**, 1422 (1905).
- VIERORDT, K.: GERHARDTS Handbuch der Kinderkrankheiten, 2. Aufl., Bd. 1. Tübingen 1877.
- WOLOWIK, A. B.: Über die gegenseitige Wirkung der Schmerz- und Nahrungsreflexe bei Kindern. Jb. Kinderheilk. **115**, 185 (1927).
- YLFÖ, A.: Pathologisch-anatomische Studien bei Frühgeburten. Z. Kinderheilk. **20**, 212 (1919).
- ZSCHOKKE, bei GRIMMER.
- ZWAARDEMAKER, H.: Die Schluckatembewegung beim Menschen. Arch. f. Physiol. **1904**, 57.

I. Die Leistung der Mutter.

Die Milchgänge der Brustdrüse (Ductus lactiferi) verlaufen in der Richtung zur Brustwarze und vereinigen sich dabei zu immer größeren Ästen, bis schließlich etwa 15—20 Milchgänge in der Kuppe der Brustwarze münden. Vor ihrem Eintritt in die Brustwarze erweitern sich die Gänge zu den Milchsäckchen (Sinus lactiferi). Die Brustwarze selbst dient als Verschuß und als Trinkansatz (BASCH).

Verschlossen wird die Brustwarze durch die Muskulatur des Warzenhofes (*M. subareolaris*), von der die Muskulatur der Warze nicht scharf abzugrenzen ist. Nach SEITZ und v. JASCHKE ist ein doppeltes Geflecht von kreisförmig verlaufenden Fasern erkennbar: ein äußeres, das die Gesamtheit der Papille und damit auch der Milchgänge umfaßt, und ein inneres, das die Milchgänge in Gruppen zu zweien und dreien umgreift, gelegentlich auch einen einzelnen Gang umgibt. Die Milchgänge durchsetzen den *M. subareolaris* derart, daß noch ein kleiner Teil der Milchsäckchen in das Bereich der Muskulatur fällt. Nach SEITZ werden die Ausführungsgänge nicht einfach durch einen ringförmig verlaufenden Schließmuskel verschlossen; vielmehr machen die kreuzweise sich durchflechtenden Muskelzüge außerdem eine Art Quetschwirkung wahrscheinlich. Es ist unbekannt, ob die ganze Muskulatur gemeinsam innerviert wird oder ob vielleicht einzelne Muskelzüge eine besondere Aufgabe haben und dementsprechend innerviert werden. Auf diese 2. Möglichkeit hat PFAUNDLER hingewiesen.

Wenn nicht gerade ein Milchfluß (Galaktorrhöe) vorliegt, reicht der Tonus der Muskulatur aus, um das Ausfließen der Milch aus der Brustwarze zu verhindern. Während der Entleerung durch Anlegen des Kindes läßt er nach. Man kann dies daran erkennen, daß bei vielen Frauen, während sie ihr Kind an der einen Brust stillen, die Milch auf der anderen Seite von selbst abfließt, manchmal in beträchtlichen Mengen. Bei der Eselin ist überhaupt durch Abmelken nur dann Milch zu erhalten, wenn gleichzeitig das Fohlen vom Muttertier gesäugt wird (CZERNY-KELLER).

Als Trinkansatz wird die Brustwarze dadurch noch geeigneter, daß sie imstande ist, sich auf psychische oder mechanische Reize hin aufzurichten. Nach VON HERFF kommt die Erektion durch eine reflektorische Hyperämie der Warze zustande, während gleichzeitig der Schließmuskel zum Teil erschlafft, zum Teil sich zusammenzieht und dadurch der Brustwarze einen gewissen Halt gibt. Nach den Untersuchungen von BASCH, denen SCHUMACHER beipflichtet, wird dagegen die Erektion nur durch die Zusammenziehung der Muskulatur des Warzenhofes und der Warze hervorgerufen, während dabei die Gefäße eine untergeordnete Rolle spielen. Nach BASCH wird die Brustwarze durch die Erektion länger, dünner und steifer. SCHUMACHER fand sie im aufgerichteten Zustande durchschnittlich 0,5—1,3 cm hoch gegenüber 0,0—1,0 cm im ruhenden Zustande; die Breite des Warzenhofes verkleinerte sich durch Zusammenziehung seiner Muskulatur von 3,0—7,9 auf 2,8—7,0 cm. Während VON HERFF angegeben hat, daß die Erektion der Brustwarze bei einseitiger Reizung meistens doppelseitig stattfindet, konnten BASCH und SCHUMACHER eine derartige konsensuelle Reaktion i. a. nicht finden. Jedenfalls wird bei niedriger Brustwarze das Zufassen des Säuglings durch die Erektion erleichtert. Bei jeder vollen Saugbewegung des Säuglings erigiert sich die Brustwarze und erschlafft dann wieder (BASCH). Hierdurch wird das Ausmelken der Brust durch den Säugling unterstützt (s. S. 550).

Da die Milchdrüse durch die Brustwarze verschlossen ist, läßt sich beim Menschen die Milchabsonderung nicht wie die Speichelabsonderung in ihrem zeitlichen Verlauf näher verfolgen. Im Molkereiwesen hat man sich dagegen schon aus wirtschaftlichen Gründen mit den Beziehungen zwischen Milchabsonderung und Melkzeiten näher beschäftigt. Hier stehen sich 2 Theorien gegenüber. Die ältere von ihnen, die *Abzapftheorie*, wird auch heute noch von Wissenschaftlern und Fachleuten anerkannt: Wenn alle Hohlräume des Euters mit Milch gefüllt sind, hört die Milchbildung auf, und erst wenn die gebildeten Milchmengen durch Saugen oder Melken dem Euter bis zu den Alveolen hinauf entzogen sind, kann sich anschließend wieder neue Milch bilden. Danach wäre also alle Milch, die bei einem Melkvorgange gewonnen wird, das Ergebnis einer Milchabsonderung, die sich während der Melkpause gleichmäßig abspielt und sich nur gegen Ende durch den steigenden Innendruck verlangsamt. Das Melken bedeutet nur einen mechanischen Vorgang, der die fertig gebildete Milch aus den Milchgängen in die Zyste und von dort nach außen preßt. Daß beim Saugen oder Melken Nervenreize auftreten, wird von der Abzapftheorie nicht bestritten; ihnen soll aber nur die Aufgabe zukommen, die ganze Milch der einzelnen Euterabschnitte in der Zyste zu versammeln.

Dagegen betonte W. FLEISCHMANN, daß in dem strotzenden Euter selbst der besten Milchkuh nicht viel mehr als 3 l Milch enthalten sein können. Tatsächlich liefern aber alle guten Melkkühe während der 1. Hälfte ihrer Lactationszeit in einer Melkzeit durchschnittlich weit mehr als 3 l Milch. Daher kann nur ein Teil — etwa die Hälfte — der ausgemolkenen Milch fertig im Euter gebildet sein, während die andere Hälfte erst in der Zeit des Melkens gebildet wird. Man stellt sich vor, daß die Milchdrüsen von einer Melkzeit zur anderen, abgesehen von der unausgesetzt stattfindenden Milchabsonderung, immer fähiger werden, während des Melkens für kurze Zeit sehr tätig zu sein. Die Theorie FLEISCHMANNs wird als *2-Phasentheorie* bezeichnet: In der ersten Phase beginnt die Milchdrüse nach der Erholung von dem vorangegangenen Melken allmählich

immer stärker abzusondern, stellt aber bei stärkerer Füllung der Hohlräume ihre Tätigkeit allmählich wieder ein. Die zweite Phase fällt in die Melkzeit. Dabei kommt es zu einer kurzen, aber stürmischen Milchabsonderung, hervorgerufen durch die mechanische Reizung der nervösen Bahnen, die das Euter versorgen. Die Wirkung der Reize nimmt während des Melkens allmählich ab, weil sich die Drüsenzellen erschöpfen. Die Milchdrüse hat die Fähigkeit, in den Ruhepausen zwischen 2 Mahlzeiten eine gewisse Menge von „Spannkraft“ aufzuspeichern, die immer wieder während des Melkens rasch verbraucht wird. Von den beiden Phasen, in denen etwa gleich große Milchmengen gebildet werden, dauert die eine etwa 10—15 Minuten und die andere 8 (oder 12) Stunden.

Die Richtigkeit der FLEISCHMANN'Schen Theorie wurde anfangs bezweifelt (FR. HOFMANN), dann aber durch NÜESCH erwiesen. Dieser bestimmte bei einer Kuh den täglichen Milchertrag mit durchschnittlich 10 l, wovon morgens durchschnittlich 5,5 l durch Melken gewonnen wurden. Nach der Schlachtung am Morgen konnten aus dem Euter nur 2770 g Milch, knapp die Hälfte, erhalten werden. Die andere Hälfte der Milchmenge wurde also erst während des Melkens gebildet.

Es ist recht wahrscheinlich, daß sich bei der Frau die Milch ganz ähnlich in 2 Phasen bildet, daß also auch bei ihr während des Stillens eine stürmische Milchabsonderung einsetzt. Auslösend wirkt zunächst der mechanische unbedingte Reiz, den der Säugling während des Trinkens auf die mütterliche Brust ausübt. Daneben aber stellen sich zweifellos bei der Mutter auch bedingte Reflexe ein, die nicht nur die Milchentleerung, sondern wohl auch die Milchbildung begünstigen, ganz in der gleichen Weise, wie es PAWLOW für die Speichelabsonderung nachgewiesen hat. So berichtet PFAUNDLER von Frauen, bei denen von selbst ein Milchfluß eintritt, wenn die gewohnte Fütterungsstunde naht oder wenn sie in Abwesenheit des Kindes an dieses denken oder von ihm träumen. Ich sah bei einer Mutter die Milch im Strahle hervorspritzen, wenn sie kurz vor dem Anlegen des Kindes an dieses dachte. Eine ähnliche Erscheinung ist vom Melken her bekannt: die Milchabsonderung wird reflektorisch eingeleitet, wenn das Muttertier das Junge erblickt, das sich zum Saugen nähert, wenn das Tier das Klirren des Melkgeschirres oder das Rauschen der ins Melkgefäß einströmenden Milch bei der Nachbarkuh hört (GRIMMER).

Nach von STETTEN-AYSTETTEN wird bei der Kuh und bei der Ziege die Milchabscheidung während des Melkens durch musikalische Reize angeregt; sie erwies sich durchschnittlich um 6% vermehrt. Entsprechende Nachprüfungen bei Frauen blieben ergebnislos (NEBERT und E. W. KOCH).

Die vermehrte Milchabsonderung unter dem Einfluß nervöser Reize wird auch als „Einschießen“ bezeichnet. Es handelt sich dabei aber um einen anderen Vorgang als um das Einschießen der Milch bei der Wöchnerin, deren Milchmengen sich in kurzer Zeit rasch steigern (CZERNY-KELLER, S. 357).

Die Anschauung, daß bei der Milchbildung (und Entleerung) bedingte Reflexe mittätig sind, gibt eine einfache Erklärung für das plötzliche Versiegen oder Nachlassen der Milchmengen unter dem Einfluß nervöser Erregungen, z. B. eines starken Schreckens. Derartige Hemmungen sind nach PAWLOW bei den bedingten Reflexen etwas ganz Gewöhnliches.

Daß durch Reizung der freigelegten Euternerven die Milchbildung zu beschleunigen oder zu hemmen ist, hat RÖHRIG an der Ziege nachgewiesen. v. HERFF

konnte durch elektrische Reizung der Brustdrüse bei der Frau einen Milcheinschuß bewirken; die Drüse fühlte sich härter an, nahm an Umfang zu und wölbte sich stärker. Dabei hatte die Frau deutlich das Gefühl des Milcheinschusses. Gewöhnlich entleerte sich dann nach kurzer Zeit die Milch, anfangs tropfenweise, bei übervoller Brust auch im Strahle. Die Frage, in welcher Weise die Nerven der Brustdrüse (Intercostalnerven und Sympathicus) tätig sind, ist trotz vieler Arbeiten noch nicht geklärt.

Daß die Brust sich auch ganz ohne die Tätigkeit des Säuglings entleeren kann, beweist der Milchfluß (Galaktorrhöe), an dem viele stillende Frauen zu den Zeiten leiden, an denen das Kind nicht angelegt ist (F. A. KEHRER, v. HERFF, LEUBE). Mag dabei auch eine gewisse Schloffheit der Warzenhofmuskulatur eine Rolle spielen, so stellt doch der Sekretionsdruck die fortbewegende Kraft dar (SEITZ), ein Druck, der beim Tier nach RÖHRIG, RIEVEL und NÜESCH bis zu 30 cm H₂O, nach ZSCHOKKE noch wesentlich mehr betragen kann. Beim Menschen konnte der Druck bisher nicht gemessen werden, weil sich kein Katheter in den Ausführungsgang der Brustdrüse einführen läßt.

Unterbricht man den natürlichen Säugungsvorgang plötzlich durch Fortnahme des Kindes von der Brust, so kann der Milchaustritt, tropfenweise oder im Strahle, noch eine Zeitlang anhalten (PFAUNDLER). Als Triebkräfte der Milch nennt PFAUNDLER zusammenfassend den übertragenen Blutdruck, den Füllungsdruck der elastischen Wandelemente sowie die Kontraktionen von Faserzellen der komprimierenden und exprimierenden Muskulatur. Das Netz der elastischen Fasern, von denen die gesamten Ausführungsgänge der Milchdrüse umspinnen werden, ist in der gefüllten Brust gedehnt; sobald der Verschluß gelockert ist, ziehen sich die gedehnten Fasern zusammen und treiben die Milch vorwärts. Das Vorhandensein ähnlich wirkender Muskelfasern im Drüsenkörper wird heute bestritten (SEITZ).

PFAUNDLER hält die Milchbildung für eine ziemlich kontinuierliche. Läßt sich aber die 2-Phasentheorie FLEISCHMANNs auf den Menschen übertragen, so wird auch der Druck der Milch, die während des Stillens abgesondert wird, die bereits vorhandene Milch vorwärts treiben. Daß außerdem bedingte Reflexe an der Milchbildung und -entleerung beteiligt sind, wurde bereits erwähnt.

Es dürfte im Einzelfalle schwer festzustellen sein, wie sich das Zusammenspiel der verschiedenen Kräfte gestaltet. Keinesfalls ist es richtig, allein die leicht meßbare Leistungsfähigkeit des Säuglings zu berücksichtigen und darüber die Tätigkeit der mütterlichen Brustdrüse zu vernachlässigen. Bestimmt man etwa die mechanischen Kräfte, die zur Entleerung einer Brustdrüse nötig sind, mit Hilfe einer Luftpumpe (s. S. 549), so ist damit nicht gesagt, daß der Säugling nun tatsächlich während des Trinkens ähnliche Kräfte aufzubringen hätte.

Die Milchdrüse bleibt nur tätig, wenn sie regelmäßig entleert wird. Unter physiologischen Bedingungen tut dies der Säugling. In den Anstalten wird aber den Kindern aus verschiedenen Gründen die Muttermilch auch aus der Flasche gereicht. Damit ist die künstliche Entleerung der Mutterbrust zu einer wichtigen Frage geworden. Kein Zweifel besteht mehr darüber, daß man überhaupt auf diesem Wege die Brust in Gang halten kann. Angewandt werden, ganz wie im Molkereiwesen, 2 Verfahren, das Abdrücken (Melken) und das Abpumpen mit Hilfe von Milchpumpen. Im Molkereiwesen gelten für die Beurteilung der Vorzüge und Nachteile beider Verfahren rein wirtschaftliche Gesichtspunkte.

Diese scheiden für den Menschen aus. Hier ist nur die Frage wichtig, welches Verfahren sich im ganzen als zweckmäßig erweist.

In den Kinderkrankenhäusern und Säuglingsheimen wird heute die Milch meistens durch Abdrücken gewonnen. Indem eine Amme der anderen das Verfahren zeigt, bildet sich eine Art Überlieferung heraus. Schwierigkeiten ergeben sich dabei im allgemeinen nicht. So haben die Anstalten eigentlich kein Bedürfnis nach Milchpumpen. Schwierigkeiten stellen sich höchstens aus psychischen Gründen bei sensiblen Frauen ein, die an sich nicht als Ammen in Frage kommen. Hier kann man sich mit Erfolg der Milchpumpen bedienen. Diese erreichen ihr Ziel teils nur durch rhythmisches Saugen, teils durch rhythmisches Saugen und Drücken zugleich, indem der Behälter die angesogene Brustdrüse zusammendrückt. Milchpumpen sind angegeben von IBRAHIM, KAUPÉ, v. JASCHKE, SCHERBACK, SCHEER und THÖNNIES.

II. Die Leistung des Säuglings.

1. Die Bezeichnung als Saugvorgang.

Als Saugvorgang bezeichne ich zusammenfassend alle nervösen und mechanischen Erscheinungen, die beim Säugling an der Nahrungsaufnahme beteiligt sind. Die besondere Art der Nahrungsaufnahme ist für die erste Lebenszeit so kennzeichnend, daß der Säugling daher seine Bezeichnung erhalten hat. Ebenso leitet sich die Bezeichnung der Säugetiere davon ab. Von wenig Belang ist dabei die Tatsache, daß *der Saugvorgang nur zum Teil aus einem eigentlichen Saugen besteht*. Da die Bezeichnung allgemein gebraucht wird, wäre es zwecklos, nach einem neuen, den Vorgang besser kennzeichnenden Ausdruck zu suchen. Die Bezeichnung darf aber nicht dazu verführen, nun etwa das allein Wesentliche der Nahrungsaufnahme des Säuglings physikalisch in einem Saugvorgang zu erblicken. Dieser Irrtum ist im vorliegenden Schrifttum mehrfach begangen worden.

In der Kinderheilkunde wird der Saugvorgang meistens als Reflex bezeichnet. Nach Ansicht der Kinderpsychologen ist diese Bezeichnung unrichtig: es handle sich um einen Instinkt und nicht um einen Reflex. Sucht man nun aber in der Kinderpsychologie nach den unterscheidenden Merkmalen zwischen Instinkten und Reflexen [PEIPER (11)], ergeben sich unvereinbare Widersprüche. So halten manche Forscher die Instinkthandlungen für bewußt, andere für unbewußt und wieder andere für teilweise bewußt. Ließe sich nun feststellen, ob der Neugeborene bewußt oder unbewußt saugt — was unmöglich ist — so kann man den Saugvorgang immer noch einordnen, wo man will. Manche Psychologen erblicken das unterscheidende Merkmal in der Starrheit des Reflexes gegenüber der Anpassungsfähigkeit des Instinktes (STERN, KOFFKA). Da das satte Kind mit dem Saugen aufhört, handle es sich um einen Instinkt. Indessen sind die Reflexe, z. B. die immer wieder zum Vergleich herangezogene Pupillenreaktion auf Lichteinfall, keineswegs so starr, wie behauptet wird. Wechselndes Verhalten gegenüber dem gleichen Reize läßt sich sogar schon vor der Geburt des Kindes mit aller Deutlichkeit nachweisen. Die Frage, ob man den Saugvorgang den Instinkten zuzurechnen hat, wäre erst dann zu entscheiden, wenn der Begriff des Instinktes klar umgrenzt ist.

Gewiß wird der Saugvorgang ganz wie ein Reflex durch eine Reihe äußerer Reize leicht in Gang gebracht; physiologisch betrachtet steht er aber entwick-

lungs- und stammesgeschichtlich einer anderen rhythmischen Tätigkeit, der Atmung, besonders nahe. Gleichzeitig zu atmen und zu saugen vermag der Säugling nur deshalb, weil beide Vorgänge eng aneinander gekoppelt sind.

2. Anatomie des Saugvorganges.

Die Mundhöhle des Säuglings weist eine Reihe von Besonderheiten auf, die man mit dem Saugvorgang in Zusammenhang gebracht hat.

So soll der von BICHAT zuerst beschriebene Wangenfettpfropf (*Corpus adiposum malae*) in Beziehung zum Saugvorgange stehen (GEHEWE, HENKE). Es handelt sich um einen Fettkörper von etwa Haselnußgröße, der durch eine Kapsel gegen das umgebende Fettgewebe abgegrenzt und durch einen Stiel mit der ausgedehnten Fettmasse der Unterschläfengrube verbunden ist (HEIDERICH). Er befindet sich beiderseits auf den *M. buccinator* und *masseter* unterhalb der *Fascia parotidomasseterica*. Bei Neugeborenen hat er mindestens schon die gleiche Größe oder ist sogar größer als bei Erwachsenen. Bei stark abgemagerten Säuglingen bleibt er selbst dann noch erhalten, wenn das Fett an den übrigen Körperstellen bis zu 97% resorbiert ist (RANKE). LEHNDORFF fand den Wangenfettpfropfen ärmer an leicht schmelzbarer Ölsäure und reicher an den schwer einschmelzbaren Fettsäuren (Palmitin- und Stearinsäure) als das subcutane Fett. Bei der Atrophie werde das leichter einschmelzbare Subcutan-fett eher in Anspruch genommen als das schwer einschmelzbare Fett des Wangenfettpropfes. Nach RANKE und LITINSKI kommt dem Wangenfettpfropfen eine für das Säuglingsalter lebenswichtige Aufgabe zu: er diene als Widerlager des *M. buccinator*, so daß die Backe beim Saugen steif bleibe und nicht zwischen die Kiefer gezogen werde. HENKE nennt den Fettpfropfen einen ventilartig wirkenden Deckel für die Lücke zwischen den hinteren Teilen der Alveolar-ränder, wenn die Brustwarze vorne dazwischen steckt. Dagegen hat FORSTER eine Beziehung des Wangenfettpropfes zum Saugvorgange wegen seiner anatomischen Lage überhaupt abgelehnt. Er könne in der Hauptsache nur als Fettvorrat gelten. Die Vorstellung, die wir uns heute von dem „Saug“vorgang machen, unterstützen die Ablehnung FORSTERs.

Mit größerem Recht vermutet man eine Beziehung des Lippensaugpolsters der Neugeborenen zum Saugvorgang. Die erste Beschreibung dieses Gebildes stammt von LUSCHKA. Dieser unterscheidet beim Neugeborenen auf der Oberfläche der Lippen eine äußere und eine innere Zone. Die äußere Zone, höchstens 2 mm hoch, ist für das bloße Auge gleichförmig und glatt (*Pars glabra*). Die innere Zone ist größer und besitzt bei mäßig geschlossener Mundspalte an der Oberlippe eine größte Höhe von 4 mm, an der Unterlippe von 3 mm. Sie ist weich, unregelmäßig gewulstet und fein zerklüftet (*Pars villosa*). Von der äußeren Zone ist sie scharf abgegrenzt, geht aber ohne deutliche Abgrenzung in die innere Lippenfläche über, als deren Umstülpung sie sich gewissermaßen darstellt. W. KRAUSE und NEUSTÄTTER brachten sie bereits mit dem Saugvorgang in Verbindung. Allgemein bekannt wurde sie aber erst durch den Hinweis v. PFAUNDLERs, der sie in folgender Weise beschreibt: Es handelt sich um eine gegen das vordere Lippenrot ziemlich scharf abgegrenzte Längsleiste auf jeder Lippe, die durch radiäre Furchen in mehrere symmetrische, seitlich schmaler werdende flache Polster abgeteilt wird. Über diesen Polstern sieht die Schleimhaut getrübt und maceriert aus. Abbildungen dieser wirklich recht

auffälligen Erscheinung finden sich bei v. PFAUNDLER und v. JASCHKE. Nach v. PFAUNDLER verschwinden die Lippenpolster bei Flaschenkindern oft bald, während sie bei Brustkindern über die Neugeborenenzeit hinaus durch Monate erhalten bleiben. v. JASCHKE macht darauf aufmerksam, daß die Saugpolster unmittelbar nach dem Saugen am deutlichsten hervortreten. Er sieht in ihnen das Zeichen eines unvollständigen Abschlusses der Lippenentwicklung; deshalb seien sie bei Frühgeburten gewöhnlich deutlicher zu sehen. Nach v. PFAUNDLER dient das Lippensaugpolster dazu, den Kieferschluß um die Brustwarze dichten zu helfen.

Nach W. KRAUSE wird das Saugpolster mit Hilfe eines besonderen „Saugmuskels der Lippe“, des *M. labii proprius*, an die Brustwarze gepreßt. Die Faserbündel verlaufen in der Unterlippe von der Haut schräg nach hinten aufsteigend zur Schleimhaut des Lippenrandes und in der Oberlippe absteigend. Der Muskel ist schon beim Neugeborenen gut ausgebildet und bleibt wahrscheinlich später im Wachstum stehen. Er diene zum Saugen, nicht zum Sprechen. Die Bezeichnung als Saugmuskel ist mit Recht wieder verschwunden. Am Saugvorgang ist nämlich eine so große Zahl von Muskeln beteiligt, daß man nicht einen einzelnen herausgreifen und so bezeichnen kann.

Eine ähnliche Bedeutung wie dem Lippensaugpolster wird der *Membrana gingivalis* (Zahnfleischsaum) des Neugeborenen zugeschrieben. Dieses Gebilde soll gleichfalls die Mundhöhle gegen die Brustwarze abdichten helfen. Es wird deshalb geradezu als Hilfslippenpaar (*Labium tertium*) bezeichnet. ROBIN und MAGITOT beschrieben es als eine Schleimhautfalte auf dem freien Zahnfleischrande in der Gegend der Eckzahnkeime beider Kiefer, am deutlichsten auf dem Unterkiefer, manchmal nur auf diesem sichtbar. Es verschwindet im 3.—4. Monat. Wenn es gut ausgebildet ist, wird am Unterkiefer gewöhnlich der rechte Vorsprung mit dem linken durch einen membranösen Saum verbunden, der 1—3 mm hoch ist. Infolge seiner vielen Gefäße kann sich das Gebilde noch etwas aufrichten und vorwärts oder rückwärts bewegt werden. Es wurde schon von ROBIN und MAGITOT mit dem Saugvorgange in Beziehung gebracht. v. SIEBOLD, M. HERZ und in neuerer Zeit v. PFAUNDLER und v. JASCHKE bestätigten diese Angaben. Nach v. JASCHKE, bei dem sich eine Abbildung findet, wird auch dieses Gebilde am deutlichsten sichtbar, wenn man das saugende Kind plötzlich von der Brust nimmt.

Von Bedeutung für den Saugvorgang erscheint mir weiter die Stellung der Kiefer zueinander. In den schematischen Abbildungen, die BASCH und v. JASCHKE gegeben haben, ergreift der Säugling die Brustwarze mit den Lippen, nicht mit den Kiefern. In Wirklichkeit wird sie aber von Lippen und Kiefern festgehalten, und zwar stammt der Druck, der während des Saugens ausgeübt wird, hauptsächlich von den Kiefern. Man kann sich leicht davon überzeugen, wenn man das Kind am Finger saugen läßt. Die Kiefer greifen nun die Brustwarze nicht zangenartig, beide in der gleichen Ebene, an, vielmehr überragt der Oberkiefer den Unterkiefer. Nach den Messungen, die SCHMELTER auf meine Veranlassung am lebenden Säugling ausführte, beträgt der Unterschied etwa 2 mm. Aus der Abb. 1, die HEIDERICH von dem Medianschnitt durch den Kopf eines Neugeborenen gibt, geht die Lagebeziehung der beiden Kiefer gleichfalls deutlich hervor. Hier ist der Unterschied eher noch größer. So wird die Brustwarze in 3 verschiedenen Ebenen angegriffen: vom Unterkiefer, vom Oberkiefer und von

den beiden Lippen. Dazu tritt dann noch der Druck der Zungenspitze. Offenbar wird die Brustwarze auf diese Weise besser ausgedrückt, als wenn sie nur zangenartig ergriffen würde.

Nach HENKE, ESCHERICH, HASSE und SELLEHEIM liegen bei geschlossenem Munde die Kiefer nicht aufeinander, vielmehr schiebt sich vorne die Zungenspitze bis an die Lippen und an die Lippenspalte dazwischen; an der Seite werden die Kiefer durch den seitlich stark ausgebildeten Backenwulst voneinander getrennt. In

Abb. 1 ist die Lage der Zungenspitze, wie sie hier nach für den Neugeborenen kennzeichnend ist, nicht deutlich zu erkennen (Schrumpfung durch die Fixation?). Der von AUERBACH beschriebene Saugraum befindet sich auf der Mitte des Zungenrückens zwischen der aufwärts gewölbten Wand des harten Gaumens und dem etwas vertieften Sulcus corporis linguae. Da die Zunge bis an die Mundspalte vorragt, dehne sich im Säuglingsalter auch der Saugraum bis an die freien Kiefernänder aus, also weiter, als nach dem Zahndurchbruch. So gelange die Brustwarze auf einem nur kurzen Wege hinter der Mundspalte gleich in den Saugraum. Deshalb

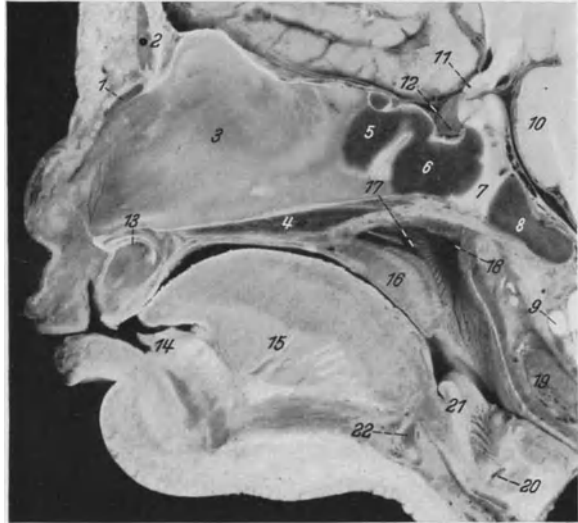


Abb. 1. Medianschnitt durch den Kopf eines Neugeborenen. Durch Formolinjektion gehärtet. Natürliche Größe. 1 Nasenbein; 2 Stirnbein; 3 knorpelige Nasenscheidewand mit Crista galli; 4 Vomer; 5 vorderer Knochenkern des Keilbeinkörpers; 6 hinterer Knochenkern des Keilbeinkörpers; 7 Synchondrosis sphenooccipitalis; 8 Basis des Hinterhauptbeines; 9 vorderer Bogen des Atlas; 10 Brücke; 11 Chiasma opticum; 12 vorderer Lappen der Hypophyse; 13 Zahnsäckchen des linken oberen Schneidezahnes; 14 nach vorn geneigter Alveolarwulst des Unterkiefers; 15 Zunge; 16 weicher Gaumen; 17 Torus tubarius, davor Sonde in Tubenöffnung; 18 Bursa pharyngea; 19 Thyreoidea. Der linke Lappen der Schilddrüse hat sich hinter die Speiseröhre vorgeschoben; 20 Stimmritze; 21 Epiglottis; 22 Zungenbein. Nach HEIDERICH, aus PETER, WETZEL, HEIDERICH'S Handbuch der Anatomie des Kindes. München 1934. Bd. 1.

könne auch eine verhältnismäßig nur kurze Brustwarze noch ausgenutzt werden. Es ist nicht möglich, die Abb. 1 (HEIDERICH) mit dieser Beschreibung HASSES in Einklang zu bringen. Um die anatomischen Verhältnisse zu klären, sind noch weitere Untersuchungen, möglichst am lebenden Säugling, nötig.

Ungenügend unterrichtet sind wir auch über die Lage des Kehlkopfinganges beim Neugeborenen. Der junge Säugling kann gleichzeitig atmen und schlucken (HASSE, CZERNY). Die räumliche Trennung der Atem- und Nahrungswege kommt nach HASSE dadurch zustande, daß sich der Kehlkopfingang des Neugeborenen über dem unteren hinteren Rande des Gaumensegels befindet, also ganz wesentlich höher steht als beim Erwachsenen. Der Hochstand des Kehlkopfes wird durch den kurzen Hals des Säuglings bedingt. Im Laufe des Wachstums rückt der Kehlkopfingang, bezogen auf die Wirbelsäule, immer tiefer. Im Säuglingsalter befindet er sich ungefähr in Höhe des unteren Randes des Atlas, beim Kleinkinde in Höhe des unteren Randes des Epistropheus, beim

Schulkinde in Höhe des 3. Halswirbels und beim Erwachsenen noch etwas tiefer zwischen dem unteren Rande des 3. und dem oberen Rande des 4. Halswirbels. So befindet sich der Kehlkopfengang beim Neugeborenen um 3 Wirbelkörper höher als beim Erwachsenen. Hierdurch tritt er mit der hinteren Nase als dem ersten Atemwege unmittelbar in Verbindung. HASSEs Angabe, daß in der Säuglingszeit der obere Rand des Kehlkopfdeckels die hintere Fläche des Zäpfchens berühre, wird von HEIDERICH nicht bestätigt (vgl. Abb. 1). Die Tatsache, daß der Kehlkopf während des Schluckens vorübergehend in die Höhe tritt, kann natürlich in den anatomischen Abbildungen nicht zum Ausdruck kommen, muß aber berücksichtigt werden. Nach HASSE schlingen sich die Nahrungs- und Speichelwege beim Säugling zu beiden Seiten um den hochstehenden Kehlkopf herum und vereinigen sich hinter ihm im Eingang der Speiseröhre. Dagegen haben die Röntgenuntersuchungen von HOFMANN und PEIPER gezeigt, daß die Nahrung nicht um den Kehlkopf herum, sondern über den Kehlkopfengang hinweggleitet.

3. Neurologie des Saugvorganges.

a) Saugzentrum.

Nach BASCHs Tierversuchen befindet sich das Saugzentrum in der Medulla oblongata symmetrisch an der Innenseite des Corpus restiforme und des Bindearmes; es umfaßt die Nervenkerne des Trigemini, Facialis und Hypoglossus. Durch eine Verletzung in der Gegend zwischen dem sensiblen und motorischen Kern des Trigemini konnte am jungen Kaninchen die Saugbewegung ausgeschaltet werden. Der zentripetale Teil des Reflexbogens verläuft im sensiblen Ast des Trigemini, der zentrifugale im motorischen Teil dieses Nerven sowie im Facialis und Hypoglossus. Das Schluckzentrum ist in derselben Gegend wie das Saugzentrum anzunehmen.

Das Saugzentrum tritt schon durch seine Lage in nahe Beziehung zu dem Atemzentrum, mit dem es in seiner rhythmischen Tätigkeit eng verbunden ist, zumal sich die Nahrungs- und Luftwege im Schlund kreuzen. Stammesgeschichtlich dürften beide Zentren ursprünglich eine Einheit gebildet haben.

Mit den Untersuchungen BASCHs stimmen die Befunde SOLTMANNS überein, der bei neugeborenen Hunden das Großhirn mit dem Streifenhügel entfernte. Die Saugbewegungen, hervorgerufen durch das Einführen des Fingers in den Mund, blieben trotzdem erhalten. Dementsprechend werden auch bei großhirnlosen Mißgeburten Saugbewegungen beobachtet. So konnte eine von CATEL und KRAUSPE beschriebene Mißgeburt, bei der das Zentralnervensystem nur bis zur Medulla hinauf gebildet war, saugen und schlucken. Bei unreifen menschlichen Früchten sah MINKOWSKI schon im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat Saugbewegungen. Nach allem handelt es sich beim Saugen um eine der niedersten nervösen Leistungen überhaupt.

Im Gegensatz hierzu hat DOLLINGER eine Lokalisation des Saugzentrums in die Medulla wiederholt abgelehnt. Im Anschluß an Untersuchungen NIESSL von MAYENDORFS will er das Saugzentrum in das Großhirn, und zwar in die Zentralwindungen verlegen. Dieser Sitz wäre sehr auffallend, da sich sonst die entwicklungs- und stammesgeschichtlich niederen Zentren in der Medulla oblongata befinden und das Großhirn des Neugeborenen, soweit wir bisher

wissen, nicht arbeitsfähig ist. Wie die menschlichen großhirnlosen Mißgeburten oder die enthirnten jungen Hunde in den SOLTMANNschen Versuchen trotz des Mangels eines Großhirns zu saugen vermögen, wäre für DOLLINGER nicht leicht zu erklären.

b) Suchreflexe.

Schon der Neugeborene umschließt reflektorisch einen Gegenstand, der ihm in die Hand gelegt wird (Handgreifreflex); er ist aber noch nicht imstande, einen Gegenstand zu ergreifen, der ihm auf andere Weise nahe gebracht wird. Dagegen besitzt er die stammesgeschichtlich niedere Fähigkeit, mit dem Mund zu greifen, so daß er die nahrungspendende Brustwarze auffinden kann. Eine Reihe von Reflexen sichert diesen lebenswichtigen Vorgang. Die einzelnen Kinder zeigen sich dabei recht verschieden erregbar. Beim gleichen Kinde schwankt die Reflexerregbarkeit mit dem Lebensalter, der Stimmung, der Ermüdung und dem Schläfe, dem Sättigungs- und dem Gesundheitszustande. Manche Reflexe finden sich bei allen gesunden Säuglingen, andere nur bei einzelnen Kindern.

Auslösend wirken vor allem Berührungsreize. Ob darüber hinaus beim Neugeborenen die Reizung anderer Sinnesgebiete wirksam ist, erscheint mir noch immer fraglich. Nach SIKORSKI wendet der junge Säugling sein Gesicht der Wärmequelle zu. Brachte man eine Flasche mit warmem Wasser in die Nähe des Gesichtes, so traten daraufhin lebhaftere Kopf- und Lippenbewegungen auf, bis das Kind sein Gesicht ganz in die Richtung der Wärmequelle gedreht hatte. Ich wiederholte den Versuch bei hungrigen Säuglingen der ersten Lebenswochen, indem ich als Wärmequelle einen elektrischen Wärmestrahler benutzte, mit dem ich die auf dem Rücken liegenden Säuglinge von der Seite bestrahlte. Es gelang mir jedoch nicht, auf diese Weise eine Kopfbewegung hervorzurufen. CH. DARWIN hat angegeben, daß sein Kind im Alter von 32 Tagen die mütterliche Brustwarze auf eine Entfernung von 75—100 mm erkannt habe; das Kind wurde nach seiner Ansicht durch Geruchs- oder Wärmereize geleitet. Beweise für die Ansicht wurden aber bisher nicht erbracht, auch nicht von BALASSNIKOWA und MODEL, die sich ähnlich geäußert haben. Die Versuche von CANESTRINI, RIPIN und HETZER sprechen gegen eine derartige Wirkung der Geruchsreize.

Dagegen ist die Wirksamkeit der Berührungsreize jederzeit leicht festzustellen. Die dabei entstehenden Reflexe sind im Laufe der Zeit immer wieder neu entdeckt und beschrieben worden. Wohl der erste, der den Suchreflex erwähnte, war S. PEPYS (1667): Wenn man die Wange des Säuglings mit der Fingerspitze wie mit einer Brustwarze berührt, so folgt er mit dem Munde aufwärts und abwärts und macht seinen Mund zum Saugen bereit. Eine ausführliche Beschreibung stammt von KUSSMAUL (1859): „Ein Neugeborenes von 5 Stunden war sehr unruhig geworden, bewegte den Kopf suchend hin und her und schrie viel. Ich streichelte, als es gerade nicht schrie, aber wach und unruhig war, mit dem Zeigefinger sachte seine linke Wange, ohne die Lippen zu berühren. Rasch wendete es den Kopf auf diese Seite, faßte meinen Finger und begann zu saugen. Ich nahm den Finger heraus und streichelte die rechte Wange. Ebenso rasch wendete es sich jetzt auf diese Seite und faßte den Finger nochmals usw. . . . Am ersten schien der Versuch zu gelingen, wenn ausgetragene und von Natur sehr lebhaftere Kinder durch starkes Hunger- und Durstgefühl sehr wach

und aufgeregt geworden sind.“ PREYER sah bei seinem Kinde in den ersten Lebenswochen regelmäßig, wenn es an die Brust gelegt wurde, starkes seitliches Hin- und Herwenden des Kopfes. Am 8. Lebenstage, als es zum ersten Male die Brust ohne Nachhilfe nahm, hatten die seitlichen Kopfbewegungen ganz das Aussehen, als ob das Kind suchte.

Aus dieser gewissermaßen gezielten Gesamtbewegung lösen sich unter Umständen einzelne Reflexbewegungen heraus. MORO beschrieb bereits, daß bei manchen Neugeborenen ein Facialisphänomen auszulösen ist, und zwar reagieren gelegentlich nach einseitiger Reizung beide Seiten. Eine derartige mechanische Übererregbarkeit der peripheren Nerven findet sich besonders häufig bei Frühgeburten in den ersten Tagen nach der Geburt. Beklopfen des Plexus brachialis und anderer Nervenstämmen hat das gleiche Ergebnis. Bei manchen gesunden Neugeborenen findet sich aber auf Beklopfen des Facialispunktes noch eine andere Reaktion, die zu den Suchreflexen gehört: Die Neugeborenen drehen daraufhin den Kopf nach der gereizten Seite (CATEL, eigene Beobachtungen).

Wiederholtes Beklopfen der Lippen bewirkt, zumal bei hungrigen Säuglingen, Saugbewegungen. Hierbei kann sich auch die Stellung der Lippen ändern. So beschreibt ESCHERICH ein „Mundphänomen“ der Neugeborenen: Wenn man den Mundwinkel oder die Oberlippe des ruhig schlafenden Kindes beklopft, so erhält man eine deutliche Zuckung des M. orbicularis oris auf der Seite, die der beklopften Stelle entgegengesetzt ist; zugleich spitzen sich die Lippen wie zum Pfeifen. Nach THIEMICH ruft das Beklopfen einer beliebigen Stelle der Oberlippe eine plötzliche Zusammenziehung des M. orbicularis oris hervor, so daß der Mund auf einen kurzen Augenblick rüsselförmig oder besser vielleicht in Form eines Karpfenmaules vorgeschoben wird. Dementsprechend haben BESSAU diesen Reflex als „Schnutenphänomen“, BALLASSNIKOWA und MODEL als „Rüsselreflex“ beschrieben. POPPER bezeichnet die „Rüssel“bildung als die beständigste, vielleicht die einzig beständige Teilerscheinung der Saugbewegungen. TOULOUSE und VURPAS sowie LAMBRANZANI und PIANETTA haben die gleiche Lippenbewegung als buccalen Reflex beschrieben. Sie fassen diesen als Teil einer Saugbewegung auf. Er wurde von ihnen bei gesunden Säuglingen und bei Erwachsenen mit schweren Hirnstörungen beobachtet.

Besonders auffallend ist das Verziehen der Lippen auf Berührungsreize, wie es von THOMPSON als Lippenreflex, von GAMPER und UNTERSTEINER als oraler Einstellreflex beschrieben wurde: Berührt man beim jungen Säugling die Mitte der Oberlippe, so wölbt sich diese unter Öffnung des Mundes rüsselförmig nach oben, während gleichzeitig der Kopf nach hinten gebeugt wird. Umgekehrt wird auf Berühren der entsprechenden Stelle der Unterlippe der Mund geöffnet, die Unterlippe gesenkt und der Kopf nach vorne gebeugt. Bei seitlicher Berührung wird der Mundwinkel nach der gereizten Seite hin verzogen und der Kopf zur Seite gedreht. Dieser Reflex ist vorübergehend wohl bei jedem gesunden Säugling nachzuweisen. Das Öffnen des vorher geschlossenen Mundes ist bei dem Reflex sehr auffallend. POPPER spricht deshalb von einem „Schnappreflex“.

Im allgemeinen sind die Suchreflexe am hungrigen Säugling lebhafter als am satten, bei dem sie aber doch nicht ganz verschwunden sind. POPPER hat darin recht, daß er eine eindeutige Beziehung zwischen der Reizbarkeit und dem Hungerzustande ablehnt. Wiederholt wird angegeben, daß sich die Suchreflexe

am schlafenden Säugling leichter nachweisen lassen. Dementsprechend ist auch die Schreckreaktion am schlafenden Säugling deutlicher als am wachenden hervorzurufen [PEIPER (9)]. HÄGGSTRÖM beobachtete die Suchreflexe bei allen Säuglingen bis zum 3. oder 4. Lebensmonat, am schlafenden Kinde sogar gelegentlich bis zum 7. Jahr hinauf. Der Reflex fehlte fast immer, wenn das Kind mit irgend etwas beschäftigt war, z. B. Harn oder Stuhl entleerte, erbrach, schrie usw.

Stammesgeschichtlich sind die Suchreflexe für niedere Lebensformen lebenswichtig; die Greiftätigkeit der Arme ist erst eine viel spätere Errungenschaft. Die Reflexe finden sich daher gerade bei niederen Entwicklungsstufen mit unentwickeltem Nervensystem. So beobachtete MINKOWSKI den „oralen Reflex“, der oft die Saugbewegung einleitete, schon bei unreifen menschlichen Früchten von 2 und 3 Monaten; am absterbenden Kinde war die Reaktion manchmal noch zu einer Zeit auslösbar, wo bereits alle übrigen Reflexe erloschen waren. Die reflexogene Zone erstreckte sich manchmal über die Mund- und Zungenschleimhaut hinaus, so daß der Reflex vom Kinn, von den Wangen, den Lidern und der Stirne aus hervorzurufen war. Als auslösender Reiz diente die Berührung.

Schon hiernach handelt es sich bei den Suchreflexen um eine tiefstehende Leistung des Nervensystems. Dementsprechend finden sie sich bei schweren angeborenen Hirnmißbildungen, z. B. bei dem menschlichen Mittelhirnwesen, das GAMPER beschrieben hat. Beim gesunden Säugling werden sie im Laufe der weiteren Entwicklung durch die Tätigkeit der höheren Zentren gehemmt, können aber noch beim älteren Kind und beim Erwachsenen wieder enthemmt werden (OPPENHEIM, TOULOUSE und VURPAS, FÜRNRÖHR, POPPER, GAMPER und UNTERSTEINER).

Die Suchreflexe bilden die Grundlage für die Entwicklung bestimmter menschlicher Ausdrucksbewegungen, nämlich des Kopfschüttelns und -nickens, vielleicht auch des Lächelns [PEIPER (10)].

Gelegentlich wurden die Suchreflexe auch bei Tiersäuglingen beschrieben, doch fehlt es noch an einer eingehenden Untersuchung. Nach PREYER wenden bei Beginn des Saugens viele Junge den Kopf stark hin und her, bis die Brustwarze fest gefaßt ist. TILNAY und CASAMAJOR beschreiben ähnliche Reflexe bei jungen Katzen, v. ALLESCH beim jungen Affen. Gelegentlich unterstützte die Affenmutter das Kind, indem sie ihm die Brust entgegenschob.

CH. DARWIN beschreibt bei Tiersäuglingen weitere Reflexe, die aber dem menschlichen Säugling fehlen: Junge Katzen, Hunde, Schweine und wahrscheinlich viele andere junge Tiere stoßen mit ihren Vorderfüßen gegen die Milchdrüsen der Mutter, um eine reichlichere Milchabsonderung zu erregen oder sie zum Fließen zu bringen. Bei jungen Katzen treten diese Klopfbewegungen der Vorderfüße auch ein, wenn sie auf einem weichen Gegenstande liegen; ihre Zehen sind dabei ausgebreitet und ihre Krallen leicht ausgestreckt, als wenn sie an ihrer Mutter saugen.

c) Unbedingte Saugbewegungen.

Die gleichen Berührungsreize der Lippen und der Umgebung des Mundes, von denen die Suchreflexe hervorgerufen werden, können auch rhythmische Saugbewegungen von kürzerer oder längerer Dauer hervorrufen. Ihr Eintritt wird begünstigt durch mehrfaches Wiederholen des gleichen Reizes. Ferner

treten Saugbewegungen auf nach Berühren der Mundhöhle, besonders der Zunge, weiter der Wangenschleimhaut, der Kiefer und des harten Gaumens. Wird ein geeigneter länglicher Gegenstand in den Mund gebracht, so stellen sich Saugbewegungen ein. Flüssigkeit, auch wenn sie keinen Geschmack besitzt, wirkt ebenso.

Daß auch Geschmacksreize kräftige Saugbewegungen auslösen, ist schon lange bekannt (KUSSMAUL, GENZMER, PREYER). Wirksam sind vor allem süße Stoffe, während nach bitteren, salzigen oder sauren Abwehrreflexe auftreten. Diese Regel gilt aber nicht ohne Ausnahme. GENZMER und STIRNIMANN sahen gelegentlich Saugbewegungen auf verdünnte Chinin- oder Salzlösung. Ob es allerdings Neugeborene gibt, die auf widrig schmeckende Stoffe in genügender Konzentration bei wiederholter Prüfung nur mit Saugbewegungen antworten, ist wohl noch nicht sichergestellt. In den Versuchen ECKSTEINs zeigte die Mehrzahl der Säuglinge einschließlich der Frühgeburten auf „Süß“ den Saugreflex gesteigert, eine ganze Anzahl reagierte ebenso auf „salzig“ und „bitter“. Fast stets hemmte der bittere Stoff sofort die Saugbewegungen. JENSEN bestimmte die obere und untere Temperaturschwelle und den Schwellenwert für die Konzentration schmeckender Stoffe am Neugeborenen mit Hilfe der Saugbewegungen. Es ergaben sich große Schwankungen von Kind zu Kind; die Schwellen des gleichen Kindes veränderten sich während der Dauer der Untersuchung nicht wesentlich.

Neben den Sinnesreizen, die am Munde selbst angreifen, können auch Reize ganz anderer Art, die an sich nichts mit der Nahrungsaufnahme zu tun haben, beim jungen Säugling Saugbewegungen hervorrufen. Wirksam sind z. B. Licht-, Schall-, Berührungs- und leichte Schmerzreize, zumal wenn sie das Kind im Schläfe stören. Auf eine einzelne Reizung erfolgen vielleicht 4—5, manchmal auch wesentlich mehr volle Saugbewegungen. Hat das Kind einen Sauger im Munde, so kann der Saugvorgang längere Zeit andauern, ohne daß das Kind Nahrung erhält.

Wie die Suchreflexe sind auch die Saugbewegungen vom Gesamtzustande, besonders dem Sättigungszustande des Säuglings abhängig. Während sie zu Beginn der Mahlzeit häufig und ununterbrochen auftreten, werden sie im weiteren Verlaufe allmählich seltener und verschwinden schließlich ganz, auch wenn noch weiter Nahrung angeboten wird, wenn also der Reiz, der die Nahrungsaufnahme in Gang brachte, unverändert fortdauert. Die Frage, ob die Saugbewegungen durch Ermüdung oder durch Sättigung gehemmt werden, ist verschieden beantwortet worden. CRAMER stellte die Ermüdung als Hauptursache hin; PETERS betonte dagegen, daß Brustkinder an schwer gehender Brust auch ungesättigt vor Ermüdung einschlafen, SÜSSWEIN führte das Aufhören der Saugbewegungen auf Ermüdung und Sättigung zugleich zurück.

Es ist die Frage, ob sich beim Säugling die Folgen der Ermüdung und der Sättigung voneinander trennen lassen, da sich beide während der Nahrungsaufnahme einstellen und beide eine Hemmung herbeiführen. Ermüdet doch der Erwachsene im Anschluß an eine größere Mahlzeit. Vor der Nahrungsaufnahme ist der Säugling lebhaft und unruhig, hinterher schläfrig und ruhebedürftig.

Während des Trinkens verändern sich durch die fortschreitende Hemmung die Saugbewegungen in ihrem Rhythmus. Nach SÜSSWEIN erfolgen sie anfangs ziemlich rhythmisch und nicht zu hastig, 40—90mal in jeder der ersten 2 bis

3 Minuten, wobei jede oder fast jede Saugbewegung von einer Schluckbewegung gefolgt wird. Ist die Milchmenge groß genug, so fühlt der Finger auf dem Kehlkopf ein feines Rieseln, sonst nur das Aufsteigen des Kehlkopfes. In der 3.—4. Minute entfällt nur auf 2—3—4 Saugbewegungen eine Schluckbewegung. Das Saugen wird etwas häufiger, aber von Ruhepausen unterbrochen, so daß die Gesamtzahl der in einer Minute ausgeführten Bewegungen dennoch kleiner ist als in den vorhergehenden Minuten. In den nächsten werden die Pausen immer deutlicher und länger, die Schluckbewegungen immer seltener. Im Zusammenhang damit sinken die aufgenommenen Milchmengen, so daß nach 5 Minuten mehr als die Hälfte der Nahrung getrunken ist. Saugt ein kräftiges Kind an schwer gehender Brust, so sind die Saugbewegungen meistens verlangsamt, manchmal allerdings auch beschleunigt. Ruhepausen treten dann häufiger und früher ein. Bei Neugeborenen werden die Saugbewegungen häufiger als bei älteren Säuglingen unterbrochen (KASAHARA). Schwache Säuglinge saugen nach SÜSSWEIN langsamer; sie schlucken danach im Verhältnis 1 : 1 oder 2 : 1, später noch seltener. Andere machen häufige schnappende Saugbewegungen, schlucken selten und liegen in der Zwischenzeit wie schlafend an der Brust. Die Saugbewegungen der Frühgeburten und Idioten gehören schon in das Bereich der Pathologie und werden dort besprochen (s. S. 562).

Flaschenkinder trinken nach SÜSSWEIN gleichmäßiger als Brustkinder und machen seltener Ruhepausen. Die Hemmung dürfte deshalb nicht so rasch eintreten, weil sie sich weniger anzustrengen haben.

Saugbewegungen im Schlafe, besonders nach unterschwelligem Weckreizen, sind noch bei Schulkindern nicht selten. Das Zähneknirschen, das sich bei manchem Erwachsenen nicht selten im Schlafe einstellt, dürfte gleichfalls als Saugbewegung des zähnebesetzten Unterkiefers aufzufassen sein. Die Schlafhemmung läßt die Hirntätigkeit auf eine niedere Stufe hinabsinken, wie sich auch im Gähnen (s. S. 558) zeigt.

d) Bedingte Reflexe der Nahrungsaufnahme.

Für den Säugling sind die lebenswichtigsten nervösen Tätigkeiten die Atmung und die Nahrungsaufnahme. Unter den wechselnden Einflüssen der Umgebung ändert sich die Atmung in ihrem Rhythmus. Einflüsse auf die Nahrungsreaktionen sind noch leichter nachzuweisen, weil diese im allgemeinen in der Ruhe fehlen und unter dem Einfluß entsprechender Reize überhaupt erst auftreten. So eignen sich gerade die Nahrungsreaktionen für den Nachweis des Lernvorganges, unter dem hier die Fortschritte in Abhängigkeit von vorausgegangenen ähnlichen Reizen verstanden werden.

PAWLOW hat am Hunde gezeigt, wie das Tier sich dadurch seiner Umgebung anpaßt, daß die angeborenen (unbedingten) Reflexe an die ständig wechselnden Reize der Umgebung geknüpft (bedingt) werden. Bringt man einem Versuchstier Futter in den Mund, so fließt als unbedingte Reaktion sofort Speichel, der das Futter benetzt und chemisch bearbeitet. Der Reflex wird durch die physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Stoffe bei ihrer Berührung mit der Mundschleimhaut ausgelöst. Die gleichen Stoffe rufen aber dieselben Reaktionen hervor, wenn sie sich vor dem Hunde in einer gewissen Entfernung befinden und nur auf dessen Auge oder Nase einwirken. Dieselben Reaktionen erscheinen auch dann, wenn vor dem Hunde nur die Geräte stehen, aus denen

vorher die Nahrungsstoffe in seinen Mund gelangten. Die gleiche Wirkung hat auch das Erscheinen des Menschen, der gewöhnlich diese Dinge bringt, ja der bloße Schall seiner Schritte aus dem Nebenzimmer. Alle diese Reaktionen sind nicht angeboren, sondern werden erst dadurch erworben, daß die einzelnen Reize wiederholt mit den unbedingten Reaktionen zusammengefallen sind.

In ähnlicher Weise verbinden sich beim Säugling die unbedingten Reaktionen der Nahrungsaufnahme, vor allem die Saugbewegungen, die Mundöffnung und die Speichelabsonderung mit den gewohnten Vorbereitungen der Nahrungsaufnahme zu bedingten Reflexen. KRASNOGORSKI konnte sogar mit Hilfe der bedingten Nahrungsreflexe das Unterscheidungsvermögen des Säuglings für die verschiedenen Sinne genau untersuchen.

Überhaupt knüpfen sich die ersten bedingten Reflexe des Säuglings an seine Nahrungsaufnahme. Meistens schon im 1. Monat bildet sich der bedingte Zeitreflex, der das Leben des Kindes im Anschluß an die Nahrungsaufnahme in bestimmte Zeitabschnitte zerlegt.

MARQUIS hat bereits über bedingte Reflexe in den ersten 10 Lebenstagen berichtet. Er verband den Saugvorgang mit Schallreizen als bedingten Erregern. Der Deutung seiner Versuche wurde jedoch widersprochen. Anfangs werden nämlich Saugbewegungen durch Reize zustande gebracht, die später nichts mehr mit der Nahrungsaufnahme zu tun haben.

Schon das Leersaugen des jungen Säuglings zeichnet sich nach ECKSTEIN durch gesetzmäßigen Rhythmus, gleichmäßige Stärke und geringe Ermüdbarkeit aus. Von RIPIN und HETZER wurden die Saugbewegungen anfangs ganz unabhängig von der Nahrungsaufnahme gefunden; sie treten beim hungrigen Kinde nicht häufiger als beim sattten auf, gehören aber zu den bevorzugten Bewegungen. Die verschiedensten Störungsreize wie Berührung, Lageveränderung, oder lauter Schallreiz können Saugbewegungen hervorrufen. Allmählich stellt sich das Kind immer mehr auf die Nahrungsaufnahme ein. Reize, die nichts damit zu tun haben, verlieren die Fähigkeit, Saugbewegungen oder andre Nahrungsreaktionen hervorzurufen, während diese bereits bei den Vorbereitungen der Nahrungsaufnahme erscheinen. RUBINOW und FRANKL haben im Anschluß an LOEBENSTEIN diese Vorgänge näher untersucht. Sie fassen als „Flaschenerkennungsreaktion“ folgende Reaktionen zusammen: Ansehen, Mund aufsperrn, Mundbewegung, Armbewegung, Kopfheben usw. Die Flaschenerkennungsreaktion tritt in 5 Erkennungsstufen auf:

1. Plötzliches Hinbewegen eines Gegenstandes.
2. Hinbewegen eines spitzigen Gegenstandes.
3. Zeigen eines Saugers, der an Flasche oder flaschenähnlichem Gegenstande befestigt ist.
4. Zeigen einer Flasche, die mit weißer Flüssigkeit und Sauger versehen ist.
5. Zeigen der Flasche, die mit weißer Flüssigkeit versehen ist.

So werden immer mehr die wesentlichen Merkmale der Nahrungsaufnahme wirksam, während die unwesentlichen ihre Wirksamkeit verlieren. Nach CH. BÜHLER wird diese stufenweise erfolgende Selbstverbesserung nicht nach dem Versuch-Irrtum-Verfahren erworben, vielmehr stelle sie sich von selbst mit der Reifung ein. Die Struktur der Gegebenheiten ändere sich für das Kind nicht infolge äußerer Einwirkungen, sondern weil seine eigene Intention sich ändere. Indessen wurde in den beschriebenen Versuchen zweifellos die Bildung bedingter Reflexe verfolgt, die sich allmählich bei der Nahrungsaufnahme der

Säuglinge einstellen. Deutlich lassen sich die Gesetze erkennen, die bei der Bildung bedingter Reflexe von PAWLOW nachgewiesen wurden: Zunächst besteht beim jungen Säugling eine *Generalisation*, bei der alle Reize wirksam sind. Nach häufig wiederholtem Zusammenfallen der Nahrungsaufnahme mit ganz bestimmten Reizen werden diese zu bedingten Erregern, während die andern Reize eine Hemmung bewirken, ein Vorgang, der von PAWLOW als *Differenzierung* bezeichnet wurde. Die fortschreitende Differenzierung, die sich am menschlichen Säugling in den beschriebenen Ernährungsversuchen nachweisen läßt, ist also nicht, wie CH. BÜHLER annimmt, Ausdruck der Reifung, sondern eine Erscheinung, die gesetzmäßig und unabhängig vom Alter die Bildung bedingter Reflexe begleitet. KRASNOGORSKI hat nachgewiesen, daß die Generalisation und Differenzierung der bedingten Reflexe beim Säugling den gleichen Gesetzen gehorcht wie beim Tier.

Nach KROH lassen sich schon am Säugling von 14 Tagen „Erwerbungen“ nachweisen. Er beobachtete das Verhalten des Kindes, dem bald die Brust, bald die Flasche gereicht wurde. Verwandte man einen Sauger mit weiter Öffnung, so verhielt sich das Kind bei der nächsten Brustmahlzeit, die es sonst gerne nahm, ähnlich wie vorher gegenüber dem Sauger mit enger Öffnung: Es schrie und setzte öfters ab. Es bedurfte erst einer gewissen Übergangszeit, bis sich das Kind eingestellt hatte. Diese Störung fiel weg, wenn dem Brusttrinken eine Ernährung mit dem engen Sauger vorausgegangen war. KROH erklärte diesen Vorgang mit der Annahme, daß von jeder Nahrungsaufnahme eine Disposition zurückbleibt, die die Weise des Saugens bei der nächsten Mahlzeit 4 Stunden später bestimmt.

Wie die bedingten Reflexe allmählich bei der Nahrungsaufnahme wirksam werden, zeigt ein einfacher Versuch: Anfangs stellen sich die Suchreflexe nur ein, wenn der Gummisauger die Umgebung des Mundes berührt. Nach einiger Zeit kann man aber ein Hin- und Herwenden des Kopfes bereits erzielen, wenn man die Flasche nur in die Nähe des kindlichen Mundes bringt und dann den zugehörigen Gummisauger hin- und herbewegt, ohne den Mund zu berühren. Auch jetzt folgt der Säugling den Bewegungen mit dem Kopfe. Die Gesichtseindrücke, die anfangs unwirksam waren, genügen schließlich, wenn sie oft mit dem unbedingten Erreger, dem Berührungsreiz, zusammengefallen sind, um die Suchreflexe hervorzubringen. Sie sind damit zu bedingten Erregern geworden.

Alle diese Versuche lassen nur erkennen, wieweit der Säugling imstande ist, auf bestimmte Reize zu reagieren. Etwa begleitende Bewußtseinsvorgänge, von denen in den psychologischen Arbeiten viel die Rede ist, bleiben völlig unbekannt. Der subjektiven Psychologie ist das Säuglingsalter grundsätzlich unzugänglich [PEIPER (13)]. So lassen sich auch nicht, wie behauptet wurde, mit Hilfe der bedingten Nahrungsreflexe Assoziationen nachweisen.

e) Trinken an der Brust.

Daß der Säugling seine Nahrung nicht nur durch Saugen gewinnt, ist eigentlich schon lange bekannt. ERASMUS DARWIN hat bereits 1795 den Saugvorgang in einer Weise beschrieben, die heute noch in allen Punkten als richtig anzuerkennen ist: Wenn das Kind zuerst zu saugen versucht, so drückt es die Warze nicht sanft zwischen den Lippen zusammen und saugt so, wie es ein Erwachsener machen würde, indem er die Milch einschlürft, sondern es nimmt die

ganze Warze in den Mund, drückt sie zwischen dem Zahnfleisch zusammen und, indem es an der Warze gleichsam wiederholt kaut, drückt es die Milch hervor, völlig auf dieselbe Art wie das Milchmädchen mit den Fingern die Milch aus dem Euter der Kuh hervorzieht.

In der Folgezeit sah man jedoch, anders als ERASMUS DARWIN, in der Nahrungsaufnahme des Säuglings *nur* ein Saugen und verglich es mit der Tätigkeit einer Saugpumpe, die den luftverdünnten Raum durch die Bewegung des Kolbens herstellt (ALLIX). Eine Rückwärtsbewegung der Zunge sollte der Bewegung des Kolbens entsprechen. BIEDERT und VIERORDT erkannten jedoch, daß die Mundhöhle nicht durch das Zurückziehen der Zunge, sondern durch eine *Senkung des Unterkiefers* erweitert wird. Bei diesem „Mundsaugen“, der ersten Phase des Saugvorganges, ist die Mundhöhle nach hinten verschlossen; ein inspiratorisches Saugen dagegen, bei dem die Verbindung der Mundhöhle mit der Luftröhre offen ist und der ganze Brustkorb in Tätigkeit tritt, kommt nur für den Erwachsenen, aber noch nicht für den Säugling in Frage. AUERBACH erkannte zuerst den Unterschied zwischen den beiden Saugformen. Er macht darauf aufmerksam, daß sich bei geschlossenen Lippen nur ein geringer Luftraum in der Mundhöhle befindet, weil der Zungenrücken fast ganz dem harten oder weichen Gaumen anliegt. Da der Säugling noch keine Zähne hat, ist bei ihm der Luftraum besonders gering (Abb. 1). Die Senkung des Unterkiefers ist bei jedem saugenden Säugling sichtbar. Nach AUERBACH findet sie sich noch bei Kindern bis in das 2. und 3. Lebensjahr, wenn diese aus einer Saugflasche oder aus einem offenen Gefäß trinken. Der Erwachsene vermeidet es dagegen beim Trinken möglichst, den Unterkiefer zu benutzen.

Wiederholt hat man versucht, mit Hilfe eines Steigrohres den Druck zu messen, der durch das Saugen des Kindes entsteht. Die gefundenen Werte sind aber untereinander schwer vergleichbar, weil man mit verschiedenen Verfahren untersuchte und den Begriff des zu bestimmenden Höchstwertes verschieden faßte. Jede einzelne Senkung des Unterkiefers bewirkt eine Druckerniedrigung von 4—16 cm H₂O (HERZ, BASCH, PFAUNDLER). Nach jeder einzelnen Saugbewegung stellt sich entweder der Anfangsdruck sofort wieder her, oder es sinkt der Druck während mehrerer Saugstöße treppenartig, indem sich die Wirkung der einzelnen Stöße summiert, wie besonders deutlich aus den Kurven HARNAPPS hervorgeht. PFAUNDLER verhinderte das Sinken des Druckes in der Entspannungsphase durch ein Ventil. Bei diesem Vorgehen stellte sich das Kind auf eine bestimmte, genau meßbare Höhe, den „maximalen Saugdruck“ ein, der bei schwächlichen Säuglingen 10—30 cm H₂O und bei kräftigen Kindern bis 70 cm betrug. CRAMER fand höhere Werte, nämlich 58—140 cm H₂O, die Werte BARTHS betragen sogar 82—204 cm H₂O.

Nach PFAUNDLER sinkt der maximale Saugdruck während einer Mahlzeit, er steigt wieder während der Nahrungspause und scheint dem allgemeinen Kräftezustand ziemlich zu entsprechen. Die Saugenergie ließ sich durch längere Übung vermehren. Spontan sah man dies vielfach bei Brustkindern eintreten. Flaschenkinder im Gegenteil verlernten infolge des Angebotes einer mühelos aufzunehmenden Nahrung zu saugen.

Bei diesen Versuchen gab man den Kindern meistens in irgendeiner Form das Ende eines Steigrohres in den Mund; BARTHS Kinder saugen an einem Saughütchen, das mit einem Steigrohr verbunden war. Unmittelbar an der Brust

haben die Kinder nicht gesogen. Wir erfahren daher nur, welche Saugkraft sie unter den Versuchsbedingungen entwickeln, aber nicht, welche Kraft sie nun tatsächlich *an der Brust* aufwenden.

Es ist nicht bekannt, ob überhaupt schon während der Senkung des Unterkiefers Milch aus der Brust in die Mundhöhle übertritt, ob dies stets oder nur in einem Teil der Fälle geschieht. Der Unterdruck, der zur Entleerung der Brust nötig ist, wurde mehrfach mit wechselndem Ergebnis bestimmt. BASCH setzte der Brust eine gläserne Saugglocke auf, erniedrigte den Innendruck und bestimmte die Druckschwelle, bei der gerade Milch aus der Brust heraustrat. Er benötigte bei einer gut gehenden Brust 54 cm H₂O, bei schwer zu entleerenden Brüsten betrug die Werte 68—81 cm. Da er die Saugkraft des Säuglings zu 4—14 cm bestimmt hatte, schloß er, der Säugling sei nicht imstande, nur durch Saugen den normalen Tonus der Warzenhofmuskulatur zu überwinden. CRAMER kam mit dem gleichen Verfahren zu einem entgegengesetzten Ergebnis. Nach seinen Messungen kann der Säugling den notwendigen negativen Druck entwickeln, um die Milch aus der Brust herauszusaugen. LITINSKI schreibt gleichfalls auf Grund seiner Bestimmungen die Hauptrolle im Saugvorgange dem Ansaugen zu. Nach BARTH ist die Kompression für den Trinkvorgang nicht unumgänglich nötig, doch wird durch das Auspressen die Nahrungsaufnahme unterstützt. Wie SCHEER mitteilt, entspricht nach Angabe der Mütter das Gefühl, das durch die Saugwirkung des Kindes entsteht, einem Unterdruck von 136—204 cm H₂O.

Bei diesen Widersprüchen ist es zweifelhaft, ob sich die Schwer- oder Leichtgiebigkeit der Brust mechanisch messen läßt, zumal sich manche Brüste besser abdrücken und andere wieder besser abpumpen lassen (FINKELSTEIN, PFAUNDLER). Nach BASCH unterscheidet sich die schwer- und die leichtgiebige Brust durch den Grad der Druckkraft, der notwendig ist, um den Tonus der Brustwarzenmuskulatur zu überwinden. Nach CRAMER und BARTH bedarf die schwergiebige Brust eines größeren Saugdruckes; diese Eigenschaft der schwergiebigen Brust ist nach CRAMER von ihrem Milchgehalt abhängig, eine Ansicht, die nicht ohne Widerspruch geblieben ist. Überhaupt scheidert der Vergleich daran, daß wir weder den Unterdruck kennen, der *während des Stillens* zur Entleerung der Brust nötig wäre, noch den Unterdruck, den das trinkende Brustkind tatsächlich aufbringt. Vor allem bleibt hierbei unberücksichtigt, daß die Brust sich selbst entleeren kann. Gerade dieser verwickelte Vorgang (s. S. 535) wird bei dem Anlegen des Säuglings an die Brust besser ablaufen als bei dem Aufsetzen einer Saugglocke. So werden die bedingten Reflexe der Mutter, von denen der Tonus der Schließmuskeln, wahrscheinlich aber auch die Neubildung der Milch während des Trinkens mitabhängig ist, bei der künstlichen Entleerung eher gehemmt werden. Da letzten Endes unbekannt Werte miteinander verglichen werden, ist es verständlich, daß das Ergebnis nicht eindeutig ist. PFAUNDLER hat sich ähnlich geäußert: Die Gründe für das Leicht- oder Schwergiebig sind nicht sicher bekannt. Ausschlaggebend für den Entleerungsmodus der Brust ist die Koordination des ganzen dabei wirksamen Muskelspiels und die Wegsamkeit der gesamten Reflexbahnen.

Daß der Säugling nur durch Saugen die Brust entleeren kann, hat PFAUNDLER hervorgehoben. Übrigens berichtet REIMARUS (1773), daß es ihm als Erwachsenen nicht gelungen sei, mit Erfolg an der Brust zu saugen. Er wird tatsächlich nur gesogen und deshalb nichts erhalten haben. Werden dagegen die

Kinder nicht rechtzeitig abgesetzt, so beherrschen sie später das Verfahren besser und gewinnen bis in das schulpflichtige Alter hinein mühelos Milch an der mütterlichen Brust.

In der 2. Phase des Saugvorganges wird die Brustwarze durch die Aufwärtsbewegung des Unterkiefers ausgedrückt (BASCH). Man kann den Druck deutlich fühlen, wenn man den Finger in die Mundhöhle des Säuglings einführt. Nach BASCH beträgt der Druck, der von den Kiefern des Neugeborenen ausgeübt wird, 200—300 g; er steigt im Verlaufe der ersten 2 Lebenswochen auf 700—800 g. DREYFUS fand mit einem andern Verfahren ähnliche Werte, nämlich 500 bis 600 g. Der Druck trifft die Milchsäckchen und Milchgänge der mütterlichen Brust, die sich bei dem vorhergehenden Ansaugen mit Milch gefüllt haben. Läßt man das Kind am Finger saugen, so fühlt man, daß im Vergleich zu dem Kieferdruck der Druck, den die Lippen ausüben, nur gering ist.

Während sich der Unterkiefer hebt, wird die Brustwarze nicht nur ausgedrückt, sondern gleichzeitig auch ausgestrichen (gemolken). Dieses Ausstreichen kommt durch die einander entgegengesetzten Bewegungen zustande, die von der Zunge des Kindes und der Brustwarze der Mutter ausgeführt werden.

Die Bewegung der Zunge während des Saugvorganges ist recht verschieden aufgefaßt worden. Man glaubt heute nicht mehr, daß sie sich beim Saugen wie der Stempel einer Saugpumpe rückwärts bewegt. Während sich der Unterkiefer senkt, bewegt sich die Zungenspitze nicht abwärts, wie BARTH angegeben hat, sie bleibt auch nicht ruhig am Kiefernrande liegen, wie BASCH annimmt, sondern sie streckt sich nach vorne und umfaßt die Brustwarze von unten (HERZ, SÜSSWEIN, PFAUNDLER). Man kann diese Bewegung deutlich fühlen, wenn man das Kind am Finger saugen läßt. Man kann sie sehen, wenn man den Finger während des Saugens plötzlich aus dem Munde entfernt und diesen leicht offen hält. Meistens kommt es dann noch zu einigen weiteren Saugbewegungen, bei denen die Zunge jedesmal deutlich vorgestreckt wird. Dabei wird eine löffelförmige Wölbung der Zunge sichtbar, von der die Brustwarze an ihrer Unterseite umfaßt wird. Diese Hohlkrümmung der Zunge ist also nicht, wie AUERBACH und BARTH annehmen, nur eine Folge des Luftdruckes.

Der sich hebende Unterkiefer drückt die Zunge als Polster (SELLHEIM) gegen die Brustwarze. Gleichzeitig zieht sich die Zunge in den Mund zurück und streicht so die Brustwarze aus. Auch diese Zungenbewegung kann man sich beim Leersaugen sichtbar machen. Das Ausstreichen wird dadurch noch verstärkt, daß die Brustwarze bei jeder Hebung des Unterkiefers etwas aus dem Munde herausgleitet. Nach BASCH gerät die Brustwarze jedesmal während der Senkung des Unterkiefers in Erektion und erschlafft, wenn sie ausgedrückt wird. Ist diese Auffassung richtig, so bewegt sich auch hiernach die Brustwarze entgegengesetzt zur Zunge. Daß die Stellung der beiden Kiefer zueinander das Ausstreichen und Ausdrücken begünstigt, wurde S. 538 beschrieben.

Im 2. Abschnitt des Saugvorganges tritt Milch aus der Brustwarze in die Mundhöhle des Kindes, wie BASCH und PFAUNDLER mit Hilfe des Saugspiegels feststellten. Durch eine Welle, die über den Zungenrücken hinschreitet, wird die Milch nach hinten befördert (BASCH).

Es gibt einen Reflex, mit dessen Hilfe man ein gutes Bild von dem Saugvorgang gewinnen kann. Gewöhnlich besteht dieser in rhythmischen Bewegungen. Unter Umständen erhält man aber auf einen Einzelreiz nur eine Einzelbewegung,

die gewissermaßen ein Bruchstück des Saugvorganges bildet. Der auslösende Reiz besteht in einem leichten Schlag auf die Wange neben dem Mundwinkel, die Reaktion in einer Zungen- und Kieferbewegung. Ich bezeichne die Erscheinung deshalb als *Zungen-Kieferreflex* (Abb. 2). Einmaliges Beklopfen bewirkt einmaliges Vor- und Zurückziehen der Zunge. Dabei hebt sich der Unterkiefer. Man hat den Eindruck, als ob der Kieferschluß vor dem Zurückziehen der Zunge erfolgt; allerdings ist es schwer, einen so raschen Vorgang genau zu beurteilen. Dem einmaligen Beklopfen entspricht ein einmaliger Reflex. Kurz aufeinanderfolgendes Beklopfen läßt die Zunge immer weiter nach vorne treten und schließlich zwischen den Lippen erscheinen. Übergang in rhythmische Saugbewegungen ist häufig. Bei geschlossenen Lippen sind die Bewegungen des Unterkiefers und der Zunge nicht so deutlich zu erkennen. Sie werden aber nachweisbar, wenn man den Mund des Kindes offen hält (Abb. 2c).

Der Zungen-Kieferreflex des Säuglings ist in den ersten Lebenstagen bald mehr, bald weniger angedeutet und hält sich in geringer Stärke oft monatelang. Man muß aber schon eine Reihe von Neugeborenen wiederholt untersuchen, um ihn einmal mit besonderer Stärke auftreten zu sehen; auch dann pflegt er sich rasch wieder abzuschwächen.

Welche Beziehungen der Zungen-Kieferreflex des Säuglings zu den Zungen- und Kieferreflexen besitzt, die SCHÖN im Tierversuch nachgewiesen hat, soll dahingestellt bleiben.

Während seiner Nahrungsaufnahme muß der Säugling gleichzeitig saugen, atmen und schlucken. Entgegen den Anschauungen HASSEs kreuzen sich auch beim Säugling die Nahrungs- und Atemwege am Kehlkopfeingang, wie HOFMANN und PEIPER nachgewiesen haben (s. S. 540). Da sich trotzdem Schlucken und Atmen nicht gegenseitig stören, ist offenbar der Rhythmus beider Tätigkeiten voneinander abhängig. Es wäre auch schwer vorzustellen, daß die beiden so nahe beieinander liegenden Zentren in rhythmische Erregungen gerieten, die voneinander unabhängig sind.



a Umstülpfen der Unterlippe nach außen.



b Vorstrecken der Zunge, Umstülpfen der Unterlippe.



c Mund passiv geöffnet. Vorstrecken der Zunge.
Abb. 2a—c. Kiefer-Zungenreflex, ausgelöst durch einen Schlag neben den Mundwinkel. Reaktion: Umstülpfen der Unterlippe nach außen, Hebung des Unterkiefers, Vorstrecken der Zunge.

Nach VIERORDT und BASCH unterbricht der Säugling beim Schlucken die Atmung jedesmal in der gleichen Weise wie der Erwachsene. BASCH, der die Saug- und Atembewegungen graphisch darstellte, fand in gewissen Abständen auf der Höhe der Ausatmung einen Atemstillstand, in den eine niedrige Welle fiel. In ihr sah er den Ausdruck einer Schluckbewegung, von der die Atmung notwendig unterbrochen werde. Nach CZERNY (in seinen Vorlesungen), HASSE, VALLOIS und FLEIG sowie FREUDENBERG kann dagegen der Säugling gleichzeitig atmen und schlucken. Im Anschluß an die anatomischen Unter-

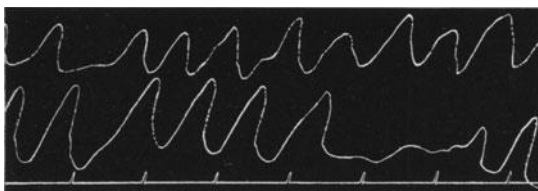


Abb. 3. Auf jede Atembewegung (oben) kommt eine Saugbewegung (unten). In der zweiten Hälfte wurde die Flasche vorübergehend entfernt, woraufhin die Saugbewegungen ebensolange aussetzten. — Obere Kurve: Einatmung aufwärts. Untere Kurve: Senkung des Unterkiefers aufwärts. Zeit in Sekunden.

suchungen HASSES stellte man sich vor, daß die Milch während der Atmung zu beiden Seiten um den hochstehenden Kehlkopf herumlaufe.

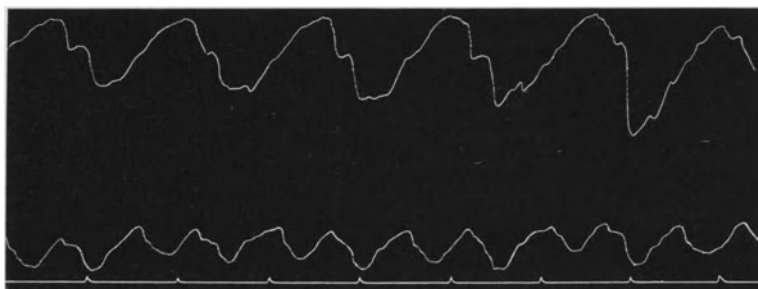


Abb. 4. Auf eine Atembewegung (oben) kommen 2 Saugbewegungen (unten). — Obere Kurve: Einatmung aufwärts. Untere Kurve: Senkung des Unterkiefers aufwärts. Zeit in Sekunden.

Der Verlauf der einzelnen Bewegungen läßt sich am besten beurteilen, wenn man sie graphisch darstellt, indem man sie mit kleinen Gummiblasen aufnimmt und deren Druckschwankungen auf eine Schreibröhre überträgt [PEIPER (3)]. Der hungrige Säugling macht zu Beginn der Mahlzeit etwa 60—80 Saugbewegungen. Wenn er ungestört trinkt, so lassen im Beginn seiner Mahlzeit weder die Saug- noch die Atembewegungen eine deutliche Unterbrechung erkennen, die auf die Schluckbewegung zu beziehen wäre. Pausenlos folgen anfangs die Saug- und die Atembewegungen aufeinander (Abb. 3 und 4).

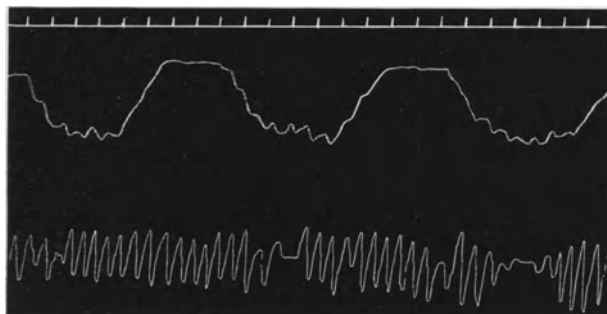


Abb. 5. Saugbewegungen mit periodischen Pausen (unten), denen Schluckbewegungen in der Speiseröhre entsprechen (oben). Zeit in Sekunden.

Erst wenn das Kind müde wird und weniger eifrig trinkt, stellen sich Unterbrechungen ein (Abb. 5). Wenn BASCH angibt, daß nach mehreren raschen Saugbewegungen eine Pause eintritt, in der einige tiefe Atemzüge gemacht werden, so trifft dies im allgemeinen erst für die spätere Zeit der Mahlzeit zu, in der sich bereits das Einsetzen der Ermüdung gelten macht. ECKSTEIN sah bei jungen Frühgeburten nach heftigen Saugstößen die Atmung oberflächlich werden. Dies sind Ausnahmestände, die nicht für das gewöhnliche Trinken des gesunden Säuglings gelten.

Wie schon SÜSSWEIN durch Betasten des Kehlkopfes feststellte, entfällt in der ersten Zeit des Trinkens auf jede oder fast jede Saugbewegung eine Schluckbewegung. Das gleiche ergibt sich, wenn man ein Kind vor dem Röntgenschild beobachtet, während es Bariummilch aus der Flasche trinkt. Häufig bleibt die Milch keinen Augenblick in der Mundhöhle liegen, sondern gleitet sofort durch den Rachen in den Schlund und weiter eine Strecke in die Speiseröhre hinein. Erst dort verlangsamt sich meistens die Bewegung. Die Milch spritzt sozusagen aus dem Sauger im Bogen in die Speiseröhre. Man erkennt übrigens gleichzeitig, daß die Milch immer nur während des Kieferschlusses, aber nicht während der Senkung des Unterkiefers, aus dem Sauger in die Mundhöhle übertritt. Fließt dem Kinde bei jeder Kinnhebung Nahrung in den Mund, so kann sie genau im gleichen Rhythmus weiter befördert werden, so daß also jeder von außen sichtbaren Saugbewegung auch eine volle buccopharyngeale Schluckbewegung entspricht. Nicht selten allerdings bleibt die Nahrung während einiger Saugbewegungen in der Mundhöhle liegen, sammelt sich dort und wird dann auf einmal in die Speiseröhre weiterbefördert.

Aus den Abb. 3 und 4 geht hervor, daß eine ganze Atembewegung zeitlich mit einer oder zwei ganzen Saugbewegungen zusammenfällt. Voraussetzung ist dabei nur, daß das Kind ganz regelmäßig und ungestört trinkt. Saug- und Atemzentrum arbeiten also im gleichen Rhythmus. Da die Saug- und Schluckbewegungen im gleichen Rhythmus erfolgen, müssen auch Atmung und Schlucken in ihrem Rhythmus voneinander abhängig sein.

In welcher Atemphase aber schluckt das Kind, ohne die Atmung zu unterbrechen? Es gelang nicht, die Schluckbewegungen in der gleichen Weise wie die Atem- und Saugbewegungen mit Hilfe von Gummiblasen aufzunehmen. HOFMANN und PEIPER stellten deshalb die Saug-, Schluck- und Atembewegungen röntgenkymographisch dar (Abb. 6). Wie sich auf diese Weise ergab, schluckt der Säugling immer nur in der äußerst kurzen Pause, in der die Atemphase wechselt, d. h. die Ausatmung in die Einatmung oder umgekehrt die Einatmung in die Ausatmung übergeht. Während nach CLARK der Erwachsene, um zu schlucken, seine Atmung 1,5 Sekunden unterbrechen muß, versperrt beim Säugling die Nahrung den Kehlkopfeingang nur 0,15 Sekunden lang. Diese äußerst kurze Sperre, die außerdem mit der Umkehr der Atemphasen zusammenfällt, ist bei Luftübertragung nicht mehr darzustellen.

Abb. 6 zeigt weiter, wie die buccopharyngealen Schluckbewegungen allmählich in die Peristaltik der Speiseröhre übergehen. Die Querschatten, die von den Schluckbewegungen herkommen, verbreitern sich und fließen schließlich ineinander. Die auch in der Abbildung sichtbare Peristaltik der Speiseröhre zeigt einen ganz andern Rhythmus als die Schluckbewegungen. Das gleiche ergibt sich, wenn man mit Hilfe der Luftübertragung die Peristaltik der Speiseröhre mit den

Saugbewegungen vergleicht, die ja den gleichen Rhythmus wie die Schluckbewegungen besitzen (Abb. 7). Eine Reihe von Saugbewegungen (4—10)

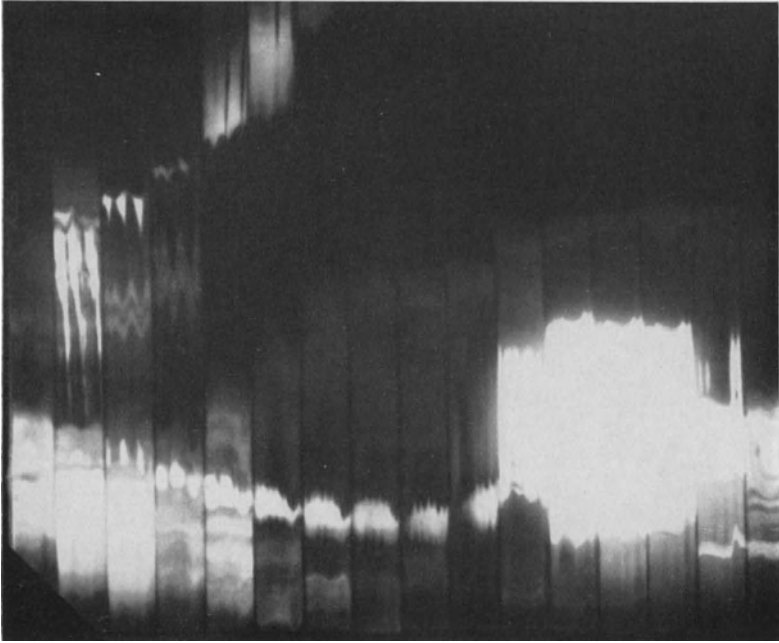


Abb. 6. Röntgenkymographie eines Säuglings, während er aus der Flasche trinkt. Auf etwas mehr als $1\frac{1}{2}$ Atemzüge, an den Atembewegungen des Mageninhaltes zu erkennen, entfallen 3 Saug- und 3 Schluckbewegungen. (Die Bewegungen der vorderen Brust- und Bauchwand sind auf der Wiedergabe nicht sichtbar.) Die 3 Schluckbewegungen erfolgen, während die Atemphase wechselt. Dauer der Aufnahme 3 Sek.

gehören zu einer peristaltischen Welle in der Speiseröhre. So wird die Peristaltik der Speiseröhre durch die Schluckbewegungen wohl in Gang gebracht, gehorcht aber im übrigen ihren eigenen Gesetzen (ISBERT und PEIPER).

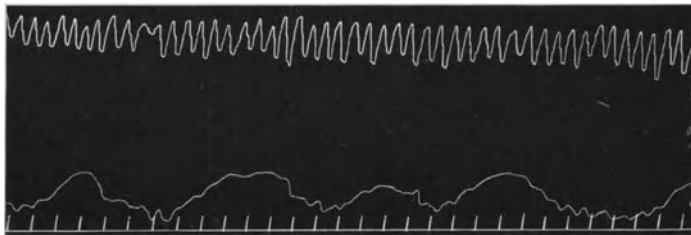


Abb. 7. Pausenloses Saugen (oben), unabhängig davon die Schluckbewegungen in der Speiseröhre (unten). — Obere Kurve: Senkung des Unterkiefers aufwärts. Untere Kurve: Tonussteigerung in der Speiseröhre aufwärts. Zeit in Sekunden.

Den schematischen Darstellungen, in denen BASCH und v. JASCHKE den Saugvorgang wiedergegeben haben, muß in mehreren Punkten widersprochen werden: Während des Stillens bildet die Körperachse des Säuglings mit der Körperachse der Mutter keinen nach unten offenen Winkel. Der trinkende Säugling drückt sein Gesicht gegen die Brust der Mutter, so daß meistens kein

freier Zwischenraum zwischen seinem Kinn und der Brust entsteht. Er erfaßt die Brustwarze nicht nur mit den Lippen, sondern auch mit den Kiefern. Während der *beiden* Kieferbewegungen ist die Mundhöhle nach hinten abgeschlossen, weil der Säugling sonst nicht gleichzeitig atmen könnte. Außerdem gibt in den Abbildungen der tiefe Stand des Kehlkopfeinganges eher die anatomischen Verhältnisse des Erwachsenen als des Neugeborenen wieder.

Das Schema SELLHEIMS, in dem vom Säugling nur die vordere Mundhälfte dargestellt ist, wird den anatomischen Besonderheiten dieser Entwicklungsstufe besser gerecht. Es fehlt die austreichende Zungenbewegung.

Anhang: Flaschentrinken.

Die Bemühungen, den gewöhnlichen Gummisauger zu verbessern, müssen von der Mechanik des Flaschentrinkens ausgehen. Nicht wenige Verbesserungsvorschläge lassen eine gründliche Kenntnis dieses Vorganges, der von PFAUNDLER und HARNAPP klargestellt wurde, durchaus vermissen.

Es wird oft übersehen, daß das Flaschentrinken (ebenso wie das Trinken an der Brust) nur zum Teil ein eigentliches Saugen ist. Wie PFAUNDLER ausführt, kann man immerhin aus der Brust durch reines, ununterbrochenes Saugen beträchtliche Milchmengen gewinnen, da die Brustdrüse nachgiebige Wände hat; versieht man dagegen die Flasche mit einem starren Ansatz, so erhält der Erwachsene durch reines Saugen nur wenig Flüssigkeit. Erst wenn durch die Öffnung im Ansatz Luftperlen einströmen und sich, durch die Flüssigkeitsschicht aufsteigend, mit der Luftblase am Flaschenboden vereint haben, gelingt es wieder, einige Kubikzentimeter zu gewinnen (Entleerungstypus I). Zweifellos kann man Säuglinge dazu bringen, ihre Flasche auf diese Weise zu entleeren. Ich sah Kinder, die ihre Flasche mit Hilfe eines starren Saugers, obwohl er ihnen ungewohnt war, fast ebenso rasch tranken wie gewöhnlich. Der ganze Vorgang wird aber durch Verwendung eines nachgiebigen Saugers wesentlich vereinfacht (PFAUNDLERS Entleerungstypus II). Der nachgiebige Sauger wird durch Lippen- und Kieferschluß unter Mitarbeit der Zunge zusammengedrückt. Während der Kieferöffnung sucht sich der druckentlastete Gummi wieder auszudehnen und saugt dabei Luft aus der Mundhöhle in die Flasche. So ist der Gummihut ein wahrer „Sauger“, dagegen spielt die Saugbewegung, die an ihm geübt wird, eine untergeordnete Rolle (PFAUNDLER).

Nach HARNAPP entleert ein Teil der Säuglinge die Flasche, ohne zu saugen, durch „Drücken“ d. h. dadurch, daß sie den Sauger mit den Kiefern zusammendrücken. Die Mehrzahl nimmt die Flüssigkeit durch Saugen oder durch gleichzeitiges Saugen und Drücken auf. Das Melken (Ausstreichen) spielt nur eine geringe Rolle. Nach den Kurven, die HARNAPP von den Druckschwankungen innerhalb der Flasche gewann, nimmt das gut trinkende Kind, besonders der ältere Säugling, seine Nahrung meist durch reines Saugen auf, und zwar entweder durch kurze Saugstöße, nach denen jedesmal der Druck wieder auf den Anfangswert steigt, oder durch Reihen von Saugstößen, bei denen der Druck treppenartig fällt und dann durch das Einströmen der Luft auf den Anfangswert zurücksteigt.

Die Säuglinge haben die Fähigkeit, sich unter Umständen auf ganz bestimmte Entleerungsformen einzustellen. So ist bei Wolfsrachen ein echtes Saugen unmöglich. Trotzdem kann das Kind die Brust oder die Flasche entleeren. Aus

der Flasche wird dann die Milch durch „Drücken“ gewonnen, während das Melken oder Ausstreichen des Saugers nur eine ganz unwesentliche Rolle spielt (HARNAPP). Andererseits kann der Säugling, wie PFAUNDLER hervorhob, die Brust unter Umständen entleeren, die jegliche Druckwirkung ausschließen (Saughütchen auf gläsernem Ansatz, große Saugglocke). Das gleiche gilt für die Entleerung der Flasche mit starrem Ansatzstück.

An sich stehen dem Säugling verschiedene Fähigkeiten, Brust oder Flasche zu entleeren, zu Gebote; nach dem Probierv erfahren der Psychologen (method of trial and error) wird dann das erfolgreiche Vorgehen „ausgewählt“ und beibehalten. Erfolgreich ist das Verfahren, das mit der geringsten Kraftanstrengung zum Ziele führt. Auf jeden Fall unterscheidet sich das Flaschen-trinken in seiner Mechanik von dem Trinken an der Brust, selbst wenn man von der Tätigkeit der Brustdrüse selber absieht. Wird ein neuer Sauger eingeführt, der etwa eine „getreue Nachbildung der Natur“ sein soll, so darf dies nicht außer acht gelassen werden. Daß das Gedeihen der Säuglinge von der Mechanik ihrer Nahrungsaufnahme abhinge — grobe Mißbräuche natürlich ausgeschlossen — hat bisher niemand bewiesen. Es ist gleichgültig, ob der Sauger in seiner äußeren Form der mütterlichen Brust möglichst nahekommt, ist doch die Mechanik der Nahrungsaufnahme in jedem Falle eine andre. Ein empfehlenswerter Sauger muß vielmehr folgende Eigenschaften haben: Er soll elastisch, glatt, leicht zu reinigen und möglichst haltbar sein sowie das Auskochen vertragen. Da es sich um einen Gegenstand des täglichen Bedarfes auch der ärmeren Bevölkerung handelt, ist ein möglichst niedriger Preis anzustreben. In diesen Beziehungen wird der gebräuchliche Gummisauger durch keines der vielen Ersatzmittel auch nur erreicht, geschweige denn übertroffen. Teurer sind sie wohl alle.

Immer wieder tauchen neue Saugerformen auf, die angeblich gewaltige Fortschritte darstellen. So ist z. B. nach JUNKERS-KUTNEWSKY der Natursauger „eine neue wirksame Waffe im Kampfe gegen die Säuglingssterblichkeit“. Und doch darf man bezweifeln, ob es in den letzten Jahrzehnten gelungen ist, die Sauger irgendwie zu verbessern.

Mit Recht verschwunden sind die Kindersaugflaschen mit Rohr oder Schlauch. In Frankreich sind sie durch ein Gesetz vom 6. 4. 1910 verboten. Der Entwurf eines ähnlichen Gesetzes wurde im deutschen Reichstag am 30. 11. 1912 verhandelt. Ich vermochte aber nicht festzustellen, ob er zum Gesetz erhoben wurde. Jedenfalls sind Kindersaugflaschen mit Rohr oder Schlauch abzulehnen, weil sie schlecht zu reinigen sind.

Der gleiche Vorwurf trifft aber manche, heute noch empfohlenen Ersatzsauger. Man will z. B. den Flaschenkindern die Trinkarbeit erschweren, damit sie ebenso langsam wie die Brustkinder trinken. Man erreicht dies zwar am einfachsten durch die entsprechende Größe des Loches im Sauger. Aber THOMÄ hat für die Trinkflasche ein Ventil angegeben, das die Nahrungsaufnahme erschwert und verlangsamt. Um sich der Saugkraft des Kindes anzupassen, benutzt er Ventilkörper verschiedener Stärke, stellt also an die Beobachtungsgabe der Mutter erhebliche Ansprüche. Ein einfaches Ventil, das die Luftzufuhr zur Flasche regelt, hatte bereits A. SCHMIDT angegeben. Ventile sind schwerer zu reinigen als ein glatter Gummisauger. Der Natursauger von FERVERS erschwert durch seine Form gleichfalls die Reinigung. Gewiß ist es in einem Säuglingsheim mit

geschulten Kräften leicht, einen unregelmäßig gestalteten Sauger sauber zu halten. Im täglichen Leben darf er aber auch einer Mutter mit geringem Verständnis keine Schwierigkeiten bieten.

Nach DREYFUS sind die gebräuchlichen Sauger für die Gesichtsbildung verhängnisvoll und können auch eine allgemeine Schädigung bewirken. Während des Saugens habe der Gaumen regelmäßig einen Druck bis zu 500 oder 600 g auszuhalten. Infolgedessen verkleinere sich der Raum der Nasenhöhlen und verkrümme sich die Nasenscheidewand. So entstehe, besonders bei rachitischen Kindern, Mundatmung und enger Brustkorb. Aus diesen Gründen empfiehlt DREYFUS den von ihm angegebenen Puposauger, dessen Spitze widerstandsfähiger ist. K. F. HOFFMANN, der gleichfalls von dem gebräuchlichen Sauger Schäden in der Kiefer-, Zahn-, Gesichts- und Nasenbildung befürchtet, hält den Naturasauger von FERVERS noch für überlegen.

Wenn dem allgemein gebrauchten Sauger derartig schwere Nachteile zugeschrieben werden, so ist eine nicht nur theoretische Begründung zu verlangen. Der Nachweis müßte nicht schwer sein, daß die beschriebenen Mißbildungen unter dem Gebrauch des Saugers bei Säuglingen eintreten, von deren Gesundheit man sich vorher einwandfrei überzeugt hat. Eine vorhergehende Untersuchung ist deshalb nötig, weil angeborene Kiefermißbildungen, z. B. ein zu kurzer Unterkiefer, nicht selten sind (s. S. 565). Weiter wäre zu zeigen, daß unter dem Gebrauch der beschriebenen Sauger die Mißbildungen vermieden werden. Derartige Beweise wurden bisher nicht einmal versucht.

Nach DREYFUS, VAHL und ORAVESZ füllt sich bei dem Gebrauch des Pupon- und des Naturasaugers der Magen weniger mit Luft als bei der Verwendung des gewöhnlichen Saugers. Selbst wenn diese Angabe richtig ist, so beweist sie noch nichts gegen den gewöhnlichen Sauger. Nicht auf die Größe der Magenluftblase kommt es an, sondern auf das Gedeihen der Kinder.

In der Kriegezeit mit seiner Gummiknappheit war man bestrebt, die Sauger aus andern Stoffen herzustellen. Die Bemühungen, unstarre Sauger von der Form der gewöhnlichen Sauger zu gewinnen, waren wenig erfolgreich (FINKELSTEIN, PFAUNDLER, EDELSTEIN). Besser bewährten sich starre Ansätze aus Glas, Bein, Horn, Holz, Galaktit und anderen Stoffen, wie sie zum Teil vor der Verbreitung des Gummisaugers gebraucht wurden. Aus der Übersicht PFAUNDLERS, der 14 verschiedene Formen abbildet, geht hervor, wie verschieden brauchbare Sauger geformt sein können. Weitere Beschreibungen stammen von GRIMM, SILBERSTEIN und LANGSTEIN. Bewährt hat sich uns der einfache gläserne Sauger, den OPPENHEIMER angegeben hat: Eine Glasröhre trägt an ihrem freien Ende eine Erweiterung von der Größe eines 5-Pfennigstückes, die von beiden Seiten flach zusammengepreßt ist und für den Mund des Säuglings eine schlitzartige Öffnung besitzt. Ein Korkstück vermittelt die Verbindung mit der Flasche.

Konnte man sich auf diese Weise auch leidlich behelfen, so sind doch alle Ersatzsauger der Kriegezeit rasch verschwunden, als es wieder Gummi gab.

Jedenfalls unterscheidet sich das Flaschentrinken in seiner Mechanik vom Brusttrinken. Durch die Form des Saugers läßt sich dieser Unterschied nicht ausgleichen. Im allgemeinen muß sich der Säugling beim Brusttrinken mehr anstrengen, doch ist durch eine kleinere Öffnung im Sauger auch das Flaschentrinken zu erschweren. Die Milch fließt ziemlich gleichmäßig aus der Flasche

in den Mund; beim Brusttrinken erhält das Kind dagegen die Hauptmenge der Nahrung in den ersten Minuten. Beim Flaschentrinken läßt sich wohl die Leistungsfähigkeit des Kindes in gewisser Hinsicht messen, doch ist damit noch keine geeignete Grundlage für einen Vergleich mit der Arbeit gewonnen, die der Säugling an der Brust zu leisten hat; diese Arbeit ist bisher nicht gemessen worden. Beim Flaschenkinde entsteht im Magen eine größere Luftblase als beim Brusttrinken (R. HESS).

f) Stammesgeschichtliche Entwicklung des Saugvorganges.

Die Milchdrüsen werden für umgeformte Schweißdrüsen gehalten. Beim Schnabeltier bildet sich eine Mammartasche, auf deren Grund die Drüsen einmünden. Die Absonderung, die man als „fetthaltigen Schweiß“ (GRIMMER)

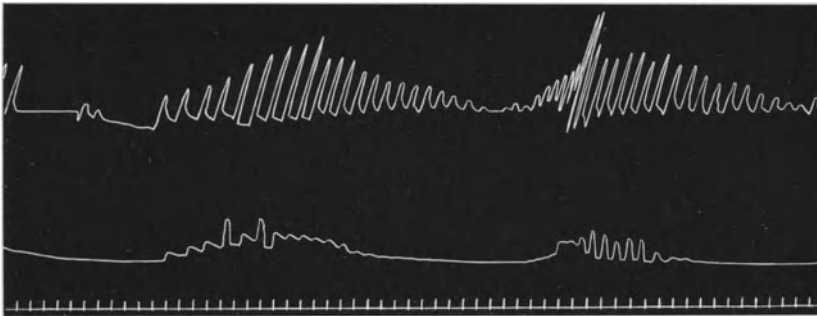


Abb. 8. Oben Zwerchfell-, unten Unterkieferbewegungen. Auf der Höhe der Atembewegungen des Zwerchfelles treten rhythmische Kieferbewegungen auf. Zeit in Sekunden.

bezeichnet hat, wird von den Jungen abgeleckt. Hiernach wäre die Saugbewegung ursprünglich aus der Leckbewegung hervorgegangen. Vielleicht erklärt sich das beschriebene Vorstrecken der Zunge beim Saugvorgange auf diese Weise. Daß der Neugeborene schon am 1. Lebenstage lecken kann, hat PREYER beschrieben.

So sehr sich beim Erwachsenen die Aufgaben der Atmung und des Schluckvorganges voneinander unterscheiden, haben beide Vorgänge doch ursprünglich zusammengehört. Noch beim Erwachsenen wird während des Schluckens eine Atembewegung gemacht (ZWAARDEMAKER). Die Nahrungsaufnahme des Säuglings ist dadurch besonders gekennzeichnet, daß Atmung und Schlucken auf das engste miteinander verbunden sind. Dieser entwicklungsgeschichtlich niedersten Form der Nahrungsaufnahme entspricht eine „Schluckatmung“ in der Stammesgeschichte. Die Kiementaschen entwickeln sich nämlich als Ausstülpungen des vorderen Darmabschnittes, und aus den hinteren Kiementaschen bilden sich später die Lungen. Tiefstehende Lungenatmer atmen noch nicht mit dem Brustkorb, sondern schlucken Luft durch die Bewegung der Kiemenbogen. So ist das Schlucken geradezu die niederste Atemform. Daher werden gelegentlich beim Menschen wie beim Tier noch Schluckbewegungen als letzte Notatmung beobachtet, wenn selbst die tieferen Bestandteile des Atemzentrums ihre Tätigkeit eingestellt haben [Literatur s. PEIPER (4)].

Ein Zurückgleiten in die Schluckatmung der Säuglingszeit bildet das Gähnen, das aus einer Atem- und Schluckbewegung besteht [PEIPER (6) und (10)]. Es

stellt sich ein, wenn sich in der Ermüdung Hemmungen im Gehirn ausbreiten, so daß die Hirntätigkeit auf eine niedere Stufe hinabsinkt. Nach MUMFORD entsprechen die Reckbewegungen, von denen oft das Gähnen begleitet wird, den Ruderbewegungen der Wassertiere.

In schwerer Dyspnoe werden die Zwerchfellbewegungen nicht selten von entsprechenden Bewegungen des Unterkiefers begleitet [PEIPER (7)]. Eine derartige Notatmung findet sich bei sterbenden Kindern besonders dann, wenn sich die Agone über längere Zeit hinzieht, z. B. bei toxischer Diphtherie und bei schwerer Pneumonie. Ich sah kein Kind diesen Zustand lange überleben. Während der Notatmung sterbender Frühgeburten treten gleichfalls nicht selten Mitbewegungen des Unterkiefers auf (Abb. 8).

Stammesgeschichtlich tiefer als das Ergreifen mit den Händen steht das Ergreifen mit dem Munde, wozu der junge Säugling durch die Suchreflexe befähigt wird. Das Hauptsinnesorgan, mit dem die Gegenstände geprüft werden, ist zunächst der Mund. Was sich in den Händen befindet, wird im Säuglingsalter zur weiteren Prüfung in den Mund befördert.

g) Neurologische Begleiterscheinungen des Saugvorganges.

Der Saugvorgang wird von nervösen Erscheinungen begleitet, die wohl in wechselnder Stärke auftreten, aber niemals ganz fehlen. Besonders auffallend ist das Verschwinden der Bewegungsunruhe, die dem wachen Säugling sonst eigentümlich ist. Das Kind, das eben noch auf die Vorbereitungen der Mahlzeit hin unruhig geworden ist, den Kopf hin- und herwandte, den Mund öffnete, rascher atmete, vielleicht auch schrie, liegt völlig bewegungslos mit schlaffen Muskeln da, wenn nur die Nahrungsaufnahme erst einmal richtig in Gang gekommen ist. Mit Recht spricht das Volk von einem „Stillen“ des Säuglings. Kräftige Reize, selbst schmerzhafter Art, lassen das Kind in gewissen Grenzen ungestört. WOLOWIK bestimmte am Säugling die Reizschwelle des galvanischen Stromes vor und während des Trinkens. Der Säugling erwies sich beim Trinken an der Brust oder aus der Flasche wesentlich unempfindlicher gegenüber dem Strome als vor- und nachher. Man kann sich vorstellen, daß die nervöse Energie, d. h. die Fähigkeit, nervöse Arbeit zu leisten, im Gehirn des Säuglings beschränkt ist, so daß er nicht imstande ist, gleichzeitig zwei verschiedene Tätigkeiten auszuführen. PEIPER (4) sah bei Frühgeburten die periodische (CHEYNE-STOKESsche) Atmung, in ungünstigen Fällen auch die Schnappatmung, im Anschluß an die Nahrungsaufnahme auftreten (Abb. 9). Der Verbrauch der nervösen Energie führte dazu, daß die Erregbarkeit des Atemzentrums auf eine niedrigere Stufe hinabglitt.

Im Anschluß an die Mahlzeit pflegt der Säugling einzuschlafen.

Weitere neurologische Begleiterscheinungen des Saugvorganges wurden von MODEL und BALIASSNIKOWA beschrieben: Der Puls beschleunigt sich dabei um 16—30 Schläge; das Gesicht rötet sich; eine unregelmäßige Atmung wird regelmäßig, manchmal wird sie durch lang dauerndes Aufseufzen unterbrochen. Der Stuhl wird gleich nach dem Saugen entleert. Im Beginn des Saugens kommen Erektionen vor. Der Augenglanz erhöht sich während des Saugens, die Körperwärme erniedrigt sich danach.

Über die Frage, wie die Speichelabsonderung vom Saugvorgang beeinflusst wird, ist wenig bekannt; offenbar ist es schwer, während des Saugens Speichel zu gewinnen. IBRAHIM ließ einen Neugeborenen mit angeborener Ösophagus-Trachealfistel am undurchlochtem Sauger kräftig saugen und gewann reichlich Speichel, als er hinterher den Blindsack ausheberte. Hiernach bewirkt der Saug- oder Lutschvorgang schon in den ersten Lebenstagen reichlichen Speichelfluß. ISBERT und PEIPER nahmen die Bewegungen der Speiseröhre mit einer kleinen Gummiblase auf und übertrugen sie auf eine Schreibtrommel. Im wachen und halbawachen Zustande kam es hin und wieder, in unregelmäßigen Zwischenräumen, zu Schluckbewegungen. Ziemlich häufig waren diese, wenn

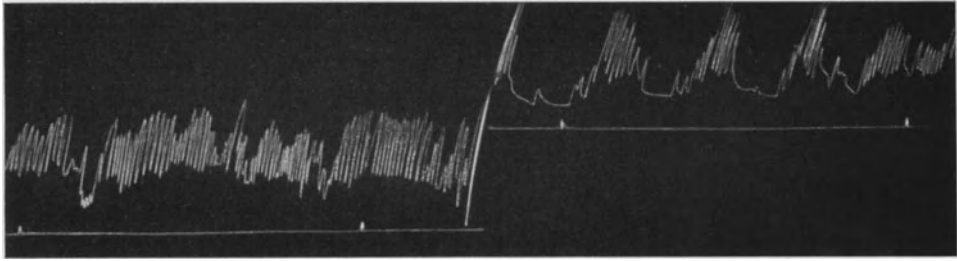


Abb. 9. Auftreten periodischer Atmung nach dem Trinken. Zeit in Minuten.

der Säugling an einem Sauger lutschte, ein Zeichen, daß dabei Speichel abgesondert wird.

Nachdem PAWLOW im Tierversuch gezeigt hatte, daß der Vorgang der Fütterung allein den Magensaftfluß reflektorisch anregt, lag es nahe, die entsprechenden Verhältnisse am Neugeborenen zu untersuchen. COHNHEIM und SOETBEER führten bei neugeborenen Hunden die Ösophagotomie aus und fanden so, daß saugende Hunde, selbst ohne Nahrung zu erhalten, „psychischen“ Magensaft absondern. Sie halten hiernach den Reflex für angeboren. Schon vorher hatte PFAUNDLER am menschlichen Säugling gefunden, daß der Saugvorgang, sei es auf dem Wege vermehrter Speichelabsonderung, sei es auf dem Wege besonderer Reflexvorgänge, den Magensaftfluß anregt. NOTHMANN ließ Neugeborene, die noch niemals getrunken hatten, an einer leeren Flasche saugen und konnte so Magensaft gewinnen, der Salzsäure, Pepsin und Lab enthielt. So kommt er gleichfalls zu dem Ergebnis, daß der Magensaftfluß einen angeborenen Reflex darstellt, der vom Munde aus gleichzeitig mit den Saugbewegungen oder durch sie ausgelöst wird, ohne daß dazu Nahrung zugeführt werden müßte.

ROOD TAYLOR und A. SCHMIDT bestritten die Beweiskraft dieser Versuche. A. SCHMIDT konnte eine Absonderung des Magensaftes schon vor dem Beginn des Saugens als „Hungerabsonderung“ nachweisen; ROOD TAYLOR bewirkte dadurch eine Scheinfütterung, daß die Nahrung wieder aus der Speiseröhre abgesaugt wurde, und konnte so keinen Magensaftfluß finden, obwohl die Milch in den Mund gelangte und verschluckt wurde. Nach diesen Versuchen wäre der Magensaftfluß vom Saugvorgange unabhängig.

Zweifelhaft ist die Frage, ob der Saugvorgang die Magenperistaltik anregt. PFAUNDLER und A. SCHMIDT verglichen die Magenentleerungszeiten miteinander, nachdem die Säuglinge einmal aus der Flasche getrunken und einmal die Nahrung mit der Sonde erhalten hatten. PFAUNDLER, der den Magen hinterher ausheberte, fand den Mageninhalt fast stets nach den aktiven Mahlzeiten kleiner als nach den sondierten; A. SCHMIDT, die sich auf Röntgenuntersuchungen stützt, konnte dagegen keinen deutlichen Unterschied nachweisen. Daß die Speiseröhrenperistaltik nicht auf den Magen übergreift, haben ISBERT und PEIPER gezeigt.

In den Anstalten ist es heute üblich geworden, die Säuglinge nur ihrer eigenen Mutter anzulegen, sie aber mit abgespritzter Frauenmilch zu ernähren, wenn diese von einer fremden Mutter stammt. Für den Ernährungserfolg ist ein derartiges Vorgehen nicht gleichgültig; dieser ist vielmehr besser, wenn die Kinder gestillt werden (R. HESS, FISCHL). Ähnlich fand CATEL in Ernährungsversuchen an Ziegen, daß die Tiere besser gediehen, wenn sie am Euter saugen, als wenn sie mit gemolkener Milch ernährt wurden. Es ist unbekannt, worauf diese Unterschiede im Ernährungserfolg zurückzuführen sind; jedenfalls ist der Saugvorgang nicht restlos zu ersetzen.

Wiederholt wurde die Frage besprochen, ob das Leersaugen dadurch schädlich wirkt, daß Verdauungssäfte umsonst abgesondert werden. Klinisch ist ein derartiger Schaden bisher nicht nachgewiesen worden.

h) Fingersaugen.

Die Fähigkeit, den Finger in den Mund zu stecken und daran zu saugen, ist schon bei der Geburt vorhanden. BLANTON beobachtete einen Neugeborenen, der 20 Minuten nach der Geburt seinen Daumen in den Mund steckte und daran sog. Ein anderer steckte in den ersten beiden Lebensstunden einen Finger 6mal in den Mund. Bei den ziellosen Bewegungen der Neugeborenen geraten die Hände an den Mund. Werden dabei die Lippen berührt, so treten leicht Saugbewegungen ein (PREYER).

Später neigt der Säugling sehr zum Fingersaugen. Oft bilden sich dabei Gewohnheiten heraus, so daß er etwa immer nur an 2 bestimmten Fingern einer bestimmten Hand saugt. Seltener als der Finger wird ein Gegenstand der Umgebung, etwa ein Bettzipfel bevorzugt. Schreiende Säuglinge beruhigen sich nicht selten, indem sie einen Finger in den Mund stecken und daran saugen, wie sie auch umgekehrt leicht erregt werden, wenn ihnen der Finger aus dem Munde entfernt wird. Manche Säuglinge haben sich an das Fingersaugen gewöhnt, so daß sie nicht einschlafen können, wenn der Finger nicht im Munde steckt. Werden sie durch irgendeinen Reiz im Schlafe gestört, ohne ganz zu erwachen, so machen sie wohl einige Saugbewegungen, wobei manchmal der Finger in den Mund gebracht wird. Das Volk hat die Möglichkeit, die Kinder durch Saugenlassen zu beruhigen, längst erkannt und verwendet zu diesem Zwecke Lutscher oder Sauger der verschiedensten Art.

So wird das Saugen am Finger oder Sauger zum bedingten Reflex, der manchmal recht schwer wieder zu hemmen ist. Bis in das Schulalter hinein kann er sich erhalten, selbst beim Erwachsenen ist er noch beschrieben worden. Das ältere Kind onaniert nicht selten während des Fingersaugens (LINDNER).

Die Psychoanalytiker stellen das Fingersaugen des Kindes als eine Äußerung des Sexualtriebes hin und schreiben ihm daher eine große Bedeutung zu. So sagt HUG-HELLMUTH: Bei meinem Neffen trug der Gesichtsausdruck beim Lutschen deutlich den Stempel der sexuellen Erregtheit zu Beginn, der wohligen Erschlaffung bei allmählichem Einschlafen. Eine derartige Einstellung macht den Wunsch nach einer Überwachung des Fingersaugens begreiflich, das nach W. SCHMIDT die Verstandesentwicklung in den ersten Lebensmonaten begünstigt. Nach W. SCHMIDT muß das Fingersaugen durch eine pädagogisch richtige (d. h. psychoanalytisch eingestellte) Umgebung überwacht werden, damit sich das Kind in jeder Beziehung normal entwickeln kann. Dieses recht weitgehende Verlangen wird mit der Beobachtung eines einzigen Kindes nicht ausreichend begründet.

In der Verlegenheit oder aus Furcht steckt das Kind seinen Finger in den Mund. Hieraus ist geradezu eine Ausdrucksbewegung geworden.

Nach Ansicht der Zahnärzte (G. FISCHER, KANTOROWICZ, ORAVECZ) gefährdet das Fingerlutschen oder der ständige Gebrauch eines Saugers als Beruhigungsmittel die Kieferbildung. Die von ihnen wiedergegebenen Abbildungen zeigen allerdings erhebliche Veränderungen, und doch kann diesen keine volle Beweiskraft zugeschrieben werden. Da nämlich Angaben über die Beschaffenheit dieser Gebisse bei der Geburt fehlen, können angeborene Mißbildungen, wie sie der Kinderarzt nicht selten schon beim Neugeborenen zu sehen bekommt, nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Daß das Fingerlutschen alleine, auch beim rachitischen Kinde, nicht immer die Kieferbildung schädigt, lehrt die tägliche Erfahrung.

4. Pathologie des Saugvorganges.

Je unreifer ein Kind geboren wird, desto weniger sind bei ihm die lebenswichtigen Zentren der Atmung und der Nahrungsaufnahme arbeitsfähig. Die zentralen Atemstörungen der Frühgeburten, die durch den Zerfall des unreifen Atemzentrums in seine entwicklungs- und stammesgeschichtlich niederen Teilzentren entstehen, wurden an anderer Stelle [PEIPER (4)] ausführlich geschildert. In der gleichen Weise wie die zentrale Atemschwäche entsteht die *zentrale Saugschwäche* als Ausdruck der verminderten Erregbarkeit der Nahrungszentren. Auch die zentrale Saugschwäche wird von den Zeichen der verminderten nervösen Erregbarkeit begleitet, vor allem von zentralen Atemstörungen, daneben von dem Verschwinden oder Fehlen bestimmter Reflexe, z. B. des Augenreflexes auf den Hals, des Lidschlusses auf Belichtung oder des Würgreflexes.

Wie bereits erwähnt, wird der Eintritt der zentralen Saugschwäche durch die Unreife des Kindes begünstigt. Außerdem ist das Kind desto stärker gefährdet, je geringer sein Geburtsalter ist. Oft besteht die zentrale Saugschwäche, ebenso wie die zentrale Atemschwäche, von Geburt an. Nicht selten stellt sie sich erst Tage oder Wochen nach der Geburt ein, begleitet von schweren oder leichten zentralen Atemstörungen. Dann lassen sich meistens Schädigungen nachweisen, von denen das Kind betroffen wurde, z. B. Ernährungsstörungen oder Infekte. Manchmal stellt sich die zentrale Saugschwäche ein, wenn der Gewichtsverlust des Neugeborenen seinen Tiefstand erreicht hat.

Sind auch die Anlässe verschieden, so ist doch das Bild immer das gleiche. Oft wollen die Kinder schon bei Beginn der Mahlzeit nicht trinken. Ermuntert

man sie, etwa durch Rütteln oder durch Bewegung der Warze oder des Saugers im Munde, so machen sie nur einzelne kraftlose Saugbewegungen und hören dann wieder auf zu trinken. Werden sie erneut ermuntert, so saugen sie wieder nur kurze Zeit. Selbst lange fortgesetzte Bemühungen bleiben vergeblich; sie sind eher schädlich, wenn das wärmebedürftige Kind an der Brust auszukühlen droht. Man kann sich zunächst dadurch zu helfen suchen, daß man die Zahl der Mahlzeiten vermehrt. Bei ernstlicher zentraler Saugschwäche hilft aber dieses Vorgehen höchstens vorübergehend. Die aufgenommenen Nahrungsmengen reichen nicht aus und die Kinder verhungern geradezu, wenn nicht eingegriffen wird. Mit der Sonde, die manchmal wochenlang angewandt werden muß, ist den Kindern wirksam zu helfen. Liegen keine weiteren Störungen vor, fehlt vor allem eine ernstere zentrale Atemschwäche, so ist die zentrale Saugschwäche an sich ungefährlich. Über kurz oder lang verbessert sich die nervöse Erregbarkeit und die Kinder lernen es, ihre Nahrung selbständig aufzunehmen.

Allerdings besteht noch eine weitere Gefahr für die Kinder: Ist die nervöse Erregbarkeit herabgesetzt, so gerät leicht Nahrung in die tieferen Luftwege und bewirkt dort eine Aspirationspneumonie. Oft fehlt bei diesen Kindern der Würgreflex, der den Eingang in die tieferen Luftwege verteidigt, doch ist auch sein Vorhandensein kein sicherer Schutz vor dem Verschlucken. Bei den Sektionen der meisten Frühgeburten, die nur einige Tage oder Wochen alt geworden sind, finden sich Pneumonien. Oft wurde Nahrung in den Luftwegen nachgewiesen. Dabei bleibt freilich immer noch fraglich, wieweit es sich um eine Folge der Agone oder um eine Bewegung des Mageninhaltes in der Leiche handelt.

Daß aber tatsächlich selbst beim reifen gesunden Neugeborenen leicht Nahrung in die tieferen Luftwege gerät, haben die Lübecker Erkrankungen an Säuglingstuberkulose auf das deutlichste bewiesen. Die tuberkulösen Lungenprimäraffekte, die bei 15 von 72 gestorbenen Kindern gefunden wurden, werden als „*Fehlschluckpneumonien*“ angesprochen (SCHÜRMAN und KLEINSCHMIDT). Die Neugeborenen hatten den virulenten Impfstoff nicht durch Säugen, sondern mit dem Löffel erhalten. Einzelne Kinder erbrachen und haben vielleicht das Erbrochene aspiriert. 6 von den 15 Kindern wurde die Nase zugehalten, damit der Impfstoff leichter in die Speiseröhre hineingleite. Mit Recht betonen SCHÜRMAN und KLEINSCHMIDT, daß auf diese Weise eher das Hineingleiten in die Luftröhre gefördert wurde. Bei 5 Kindern konnten die Mütter sich nicht erinnern, ob die Kinder gebrochen hätten oder ob ihnen die Nase zugehalten worden war. So war zum mindesten bei ihnen die Aspiration des Impfstoffes in die Lungen unbemerkt zustande gekommen.

Das Vorkommen von Fehlschluckpneumonien bei künstlich gefütterten Neugeborenen muß Anlaß zu der Prüfung geben, wieweit die erwähnten *Pneumonien der Frühgeburten gleichfalls durch Fehlschlucken entstehen*. Werden doch die Frühgeburten mit zentraler Saugschwäche vielfach mit dem Löffel oder aus der Pipette gefüttert. *Unter allen Umständen als unphysiologisch zu verwerfen ist das Einträufeln von Nahrung in die Nase*, wie es für saugschwache Frühgeburten noch allgemein in den Lehrbüchern empfohlen wird. Der Säugling atmet durch die Nase; er tut dies sogar während des Saugvorganges. Deshalb muß das Einbringen von Nahrung in den Atemweg des atmenden Kindes die Aspirationsgefahr erheblich vergrößern. Daß der Vorgang der Aspiration von der fütternden

Schwester oder Mutter nicht bemerkt wird, beweisen die Lübecker Erfahrungen zur Genüge.

Ebenso wie die zentrale Atemschwäche wird auch die zentrale Saugschwäche gewöhnlich für den Ausdruck einer geburtstraumatischen Hirnblutung gehalten (FRANKL, SEITZ, YLPPÖ, FISCHER, SCHWARTZ, DOLLINGER). Niemand wird bezweifeln, daß schwere Hirnblutungen die Hirntätigkeit beeinträchtigen und eine zentrale Saugschwäche herbeiführen können. Diese ist aber deshalb noch kein Zeichen einer Hirnblutung, wie immer wieder behauptet und erst kürzlich von BRANDER als selbstverständlich hingestellt wird. Können doch *alle* ernsten Schäden, wie Infekte oder Ernährungsstörungen, bei denen niemand eine Hirnblutung annimmt, das Bild der zentralen Saugschwäche herbeiführen.

Auch die zentralen Atemstörungen werden gewöhnlich auf geburtstraumatische Hirnblutungen zurückgeführt. Hier haben CREUTZFELDT und PEIPER durch den Vergleich klinischer und hirnhistologischer Befunde gezeigt, daß schwere, tödlich verlaufende Atemstörungen ohne die behaupteten Blutungen in oder um das verlängerte Mark auftreten können. Für die zentrale Saugschwäche fehlt es an entsprechenden Untersuchungen, die allerdings wenig aussichtsvoll sind.

So erblicke ich in der zentralen Saugschwäche der Frühgeburten, ebenso wie in ihren zentralen Atemstörungen, den Ausdruck der Unreife ihres Nervensystems, das gegen Schäden aller Art empfindlicher ist als später. Narkose der Mutter oder Auskühlung können auch beim reifen Neugeborenen einen ähnlichen Zustand herbeiführen (BALARD, PFAUNDLER).

Bei organischen Hirnschäden kann der Saugvorgang schwer auslösbar sein oder überhaupt fehlen. Zum Unterschiede von der zentralen Saugschwäche der Frühgeburten ist der Allgemeinzustand der Kinder nicht geschädigt und die allgemeine nervöse Erregbarkeit nicht herabgesetzt; es bestehen nur mehr oder weniger umschriebene Ausfälle der Hirntätigkeit.

JOGICHES sammelte bei älteren Kindern mit angeborenen Krankheiten des Nervensystems Angaben über die frühere Saugfähigkeit. Diese war gestört bei doppelseitiger Athetose, LITTLEScher Krankheit, angeborener Hemiplegie und Diplegie, Epilepsie, Psychopathie und Dysgenese unbestimmter Art. In manchen Fällen waren die Kinder Wochen und Monate, einige Male während der ganzen Stillzeit saugunfähig geblieben. Soweit als Ursache dieser Krankheiten geburtstraumatische Hirnblutungen in Frage kommen, nimmt JOGICHES keine unmittelbare Verletzung des Saugzentrums selbst an, sondern Fernwirkungen anderweitig sitzender Herde; Verletzungen des Saugzentrums selbst würden auch das benachbarte Atemzentrum treffen und so die Kinder lebensunfähig machen. Indessen sind gerade Atemstörungen — ebenso wie Bewegungsstörungen — bei schwachsinnigen Säuglingen nicht selten zu treffen [PEIPER (2)], womit allerdings über die Art der Hirnschädigung nichts ausgesagt ist. Nach KASAHARA verlaufen die Saugkurven schwachsinniger Säuglinge immer unregelmäßig.

Offenbar können schwere angeborene Hirnschädigungen, seien sie nun geburtstraumatisch bedingt oder anderer Herkunft, das Saug- und das Atemzentrum in Mitleidenschaft ziehen. Länger dauernde Saugunfähigkeit eines sonst kräftigen Säuglings muß deshalb den Verdacht eines organischen Hirnleidens erwecken, ist aber keineswegs ein Beweis für das Vorliegen einer geburts-

traumatischen Hirnblutung; nach eigener Erfahrung ist besonders an LITTLEsche Krankheit zu denken. FINKELSTEIN beschreibt einen Säugling, bei dem der Saugreflex bis zum 6. Monat fehlte und dessen Intelligenz sich trotzdem später normal entwickelte.

Weniger ernst zu nehmen sind weitere Saugstörungen, die hier im Anschluß an PFAUNDLER beschrieben werden. Das „saugungeschickte“ Kind zeigt wohl Nahrungsbedürfnis und greift mit Gier nach der Warze, erreicht aber mit seinen Bemühungen wenig, wird daher unruhig, verdrießlich, es verliert die Warze oder stößt sie aus dem Munde, sucht sie wieder, erneut seinen Ansturm ohne besseren Erfolg usw. An Hunger und Muskelkraft fehlt es dem Kinde nicht. Dieser Zustand wird meist durch Erlernung des Saugvorganges überwunden. Das „brustscheue“ Kind wird an der Brust zunehmend unruhig, wendet den Kopf, ja wirft den ganzen Körper widerwillig zur Seite, bäumt sich auf und ist zu keiner ausreichenden Nahrungsaufnahme zu bringen. Flaschenmahlzeiten gehen fast immer ganz gut. Das Kind durch Hunger zu zwingen, gelingt nicht. PFAUNDLER beobachtete die Brustscheu vor allem in neuropathischen Familien. Die Ernährung dieser Kinder macht natürlich viele Mühe, doch ist die Prognose leidlich günstig. Bei dem „freiwilligen Hungern an der Brust“ machen die Säuglinge von einem ausreichenden Nahrungsangebot nicht genügend Gebrauch, obwohl sie nicht saugschwach, saugungeschickt oder brustscheu sind. Der Hunger scheint zu gering zu sein, gewissermaßen wird die aufzunehmende Nahrungsmenge nicht richtig geschätzt.

Gestört wird der Saugvorgang durch schmerzhafte Erkrankungen der Mundschleimhaut, dicken Zungenbelag, gelegentlich wohl auch durch Verlegung der Nase bei Schnupfen. Kurzatmige Kinder trinken im allgemeinen schlecht. Daß überhaupt schwere Krankheitszustände die Nahrungsaufnahme beeinträchtigen, ist bekannt.

Hasenscharte und Wolfsrachen können den Saugvorgang wohl erschweren, bilden aber selbst für das Trinken an der Brust kein unbedingtes Hindernis. Kiefermißbildete Kinder können nicht saugen. Aus der Flasche gewinnen sie ihre Nahrung durch „Drücken“, während dabei das „Melken“ von untergeordneter Bedeutung ist (HARNAPP). Angeborene Zähne können die Brustwarze verletzen und werden daher zweckmäßigerweise entfernt.

Nach CZERNY und KELLER bildet der zu kurze Unterkiefer ein recht ernstes Saughindernis. Sie betonen, daß es sich dabei um eine *angeborene* Mißbildung handelt, und stellen sich damit in Gegensatz zu vielen Zahnärzten, von denen die Verbildung der Kiefer auf das Lutschen zurückgeführt wird (s. S. 562).

Die Stillschwierigkeiten von seiten der Mutter sollen hier nicht im einzelnen besprochen werden. Ich verweise auf die entsprechenden Darstellungen von BASCH, CZERNY-KELLER und PFAUNDLER. Die Schwergiebigkeit der Brust wurde S. 549 besprochen.

Zusammenfassende Darstellung des Saugvorganges.

Der Säugling erfaßt mit Hilfe der Suchreflexe die Brustwarze der Mutter und drückt dabei seinen Mund fest gegen die mütterliche Brust. Damit er während des Trinkens unbehindert atmen kann, hält die Mutter die Brust mit den Fingern von der Nase des Kindes zurück. Die Brustwarze und ein Teil des

Warzenhofes befinden sich im Munde des Kindes; bei jedem Senken des Unterkiefers wird die Brustwarze noch etwas tiefer hineingezogen — vielleicht erigiert sie sich dabei jedesmal —, bei jedem Heben wird sie entsprechend wieder ausgestoßen. Die Brustwarze steckt so tief im Munde des Kindes, daß sie durch den Kieferschuß zusammengepreßt werden kann. Allerdings wird sie von dem freien Rand des Unterkiefers nicht unmittelbar berührt; dieser drückt vielmehr die Zunge, die sich etwas vorstreckt und muldenförmig aushöhlt, gegen die Unterseite der Brustwarze. Gleichzeitig wird die Mundhöhle durch die Lippen abgedichtet, die sich etwas nach außen umstülpfen.

Die Saugbewegung erfolgt in 2 Abschnitten:

Das Hauptkennzeichen des ersten Abschnittes ist die Senkung des Unterkiefers. Hierdurch entsteht ein luftverdünnter Raum in der Mundhöhle, der die Brustwarze, wie erwähnt, tiefer in die Mundhöhle hineinzieht und die Milch in die Milchsäckchen und Milchgänge der mütterlichen Brust hineinsaugt. Die Zungenspitze bewegt sich in diesem Abschnitte vorwärts. Ob schon jetzt Milch aus der Brustdrüse in die Mundhöhle des Säuglings übertritt, ist nicht sicher festgestellt. Möglich wäre, daß ein derartiger Übertritt manchmal stattfindet und manchmal nicht.

Im 2. Abschnitt macht der Unterkiefer die entgegengesetzte Bewegung: er hebt sich und preßt die vorgestreckte Zungenspitze gegen die Brustwarze, deren Tonus jetzt nachläßt, und diese gegen den Oberkiefer. Die beiden Kiefer klappen nicht zangenartig zusammen, vielmehr steht der Unterkiefer gegen den Oberkiefer etwas zurück. Die Zungenspitze, die vom Unterkiefer gegen die Brustwarze gedrückt wird, zieht sich dabei zurück, macht also an der Brustwarze eine Melk- oder Ausstreichbewegung. Dieses Ausstreichen wird dadurch noch weiter begünstigt, daß die Brustwarze jetzt aus dem Munde etwas zurückgleitet und ihre Erektion nachläßt. Die Lippen unterstützen wohl das Ausdrücken der Brustwarze, doch ist der von ihnen ausgeübte Druck gering.

In diesem Saugabschnitt tritt Milch aus der Brust in die Mundhöhle. Über den Zungenrücken rollt eine peristaltische Welle, von der die Milch weiter befördert wird.

Während der beiden Saugabschnitte ist die Mundhöhle gegen den Kehlkopf abgeschlossen; denn das Kind atmet dabei ununterbrochen. Auf jeden vollen Atemzug entfallen ein oder zwei volle Saugbewegungen, wenn das Kind ganz regelmäßig saugt und atmet. Die Schluckbewegung erfolgt in dem kurzen Zeitabschnitt, in dem sich die Atemphase ändert, d. h. die Einatmung in die Ausatmung oder die Ausatmung in die Einatmung übergeht. In diesem Augenblick gleitet die Milch über den geschlossenen Kehlkopfdeckel in die Speiseröhre.

Im 1. Saugabschnitte saugt der Säugling durch Senkung des Unterkiefers, im 2. drückt er die Brustwarze und einen Teil des Warzenhofes durch Hebung des Unterkiefers zusammen und streicht gleichzeitig die Brustwarze, während sie sich etwas zurückzieht, mit einer entgegengesetzten Zungenbewegung aus.

Während des Stillens kommen den Bemühungen des Säuglings unbedingte und bedingte Reflexe der Mutter entgegen, von denen die Milchabsonderung verstärkt und der Milchaustritt erleichtert wird.

Nach K. BÜHLER, der den Saugvorgang zu den Instinkten rechnet, erscheinen diese beim Menschen im Vergleich zu den Insekten „wie verschwommen, auf-

gelöst, zerfasert“. Wer sich einmal den Saugvorgang des menschlichen Säuglings klarmacht, wird Mühe haben, K. BÜHLER in seiner Behauptung recht zu geben.

Es ist in der kinderpsychologischen Literatur üblich geworden, von der „erbarmungslosen Hilflosigkeit“ des menschlichen Neugeborenen zu sprechen. Und doch war REIMARUS als Erwachsener nicht imstande, die Leistung des Neugeborenen zu vollbringen. Es geht nicht an, wie es geschehen ist, den Erwachsenen als die Norm für den Neugeborenen hinzustellen, dieser ist vielmehr, neurologisch gesprochen, ein völlig anderes Wesen, dem ganz andere Aufgaben gestellt sind. Wer die nervösen Leistungen des menschlichen Säuglings, auch schon des Neugeborenen, untersucht, wird immer wieder erstaunt sein, mit welcher Sicherheit auch verwickelte Aufgaben gelöst werden. Ein Beispiel hierfür ist der Saugvorgang. Dem Neugeborenen stehen noch andere gut arbeitende nervöse Einrichtungen zu Gebote, z. B. die Atmung [PEIPER (4)], die Reflexe der Lage und der Bewegung [PEIPER (1 und 5)], die Hautschutzreflexe [PEIPER (12)] und die Gesichtsreflexe, aus denen sich das Mienenspiel entwickelt [PEIPER (10)].

XII. Die Erythroblastenanämie.

Von

HEINRICH LEHNDORFF-Wien.

Mit 12 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	568
I. Erythroblastenkrankheiten	571
II. Erythroblastenanämie	577
1. Geschichtliches	577
2. Klinik	578
3. Hämatologie	588
4. Pathologische Anatomie	598
5. Diagnose, Prognose und Therapie	601
III. Erythroblastenanämie in Europa	605
IV. Anaemia pseudoleucaemica und andere verwandte Zustände	609
V. Pathogenese der Erythroblastenanämie	612

Literatur.

1. Erythroblastenanämie, Morbus Cooley in Amerika.

- ARIES: Erythroblastic anemia in infancy. Amer. J. Dis. Childr. **45**, 1369 (1933).
- BATY: Anemia in infants and children. New England J. Med. **203**, 319 (1930).
- BLACKFAN and DIAMOND: Blood studies in infants and children. I. Erythroblastic anemia; a clinical and pathologic study. Amer. J. Dis. Childr. **43**, 667 (1932).
- BIASI, DE: Anemia di Cooley o anemia eritroblastica familiare dell'infanzia. Scritti med. in onore R. JEMMA I. 353 (1934).
- BORZELL: Erythroblastic anemia (COOLEY's syndrom). Amer. J. Roentgenol. **30**, 657 (1930).
- CAPPER: The nature of v. JAKSCH anemia and effect of splenectomy. Amer. J. med. Sci. **181**, 620 (1931).
- COOLEY: v. JAKSCH anemia. Amer. J. Dis. Childr. **33**, 786 (1927).
- Likenesses and contrasts in the hemolytic anemias of childhood. Amer. J. Dis. Childr. **36**, 1257 (1928).
- Erythroblastic anemia. Scritti med. in onore R. JEMMA **1**, 317 (1934).
- and LEE: A series of cases of anemia with splenomegaly and peculiar bone changes. Trans. amer. pediatr. Soc. **37**, 29 (1925).
- Erythroblastic anemia: additional comments. Amer. J. Dis. Childr. **43**, 705 (1932).
- — The rôle of erythrocyte fragmentation in the genesis of anemia. J. of Pediatr. **3**, 55 (1933).
- WITWER and LEE: Anemia in children with splenomegaly and peculiar changes in the bones. Amer. J. Dis. Childr. **34**, 347 (1927).
- CRAWFORD and WILLIAMSON: Erythroblastic anemia of childhood. Amer. J. Dis. Childr. **46**, 565 (1933).
- FEINGOLD and CASE: Roentgenologic skull changes in the anemias of childhood. Amer. J. Roentgenol. **29**, 194 (1934).
- FRIES, DUHAN and SHAIR: Erythroblastic anemia. J. of Pediatr. **2**, 487 (1933).
- GRINNAN: Roentgenologic bone changes in sickle cell and erythroblastic anemia. Report of nine cases. Amer. J. Roentgenol. **34**, 297 (1935).

- HITZROTH: Unclassified type of splenomegaly in children. *Ann. Surg.* **88**, 361 (1928).
- KARSHNER: Roentgen studies of the bones in certain diseases of the blood and hematopoietic system. *Amer. J. Roentgenol.* **20**, 433 (1928).
- KATO and DOWNEY: The hematology of erythroblastic-anemia (Type COOLEY). *Fol. haemat. (Lpz.)* **50**, 55 (1933).
- KOCH and SHAPIRO: Erythroblastic anemia. Review of cases reported showing roentgenographic changes in bones. *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 318 (1932).
- MANDEVILLE: Roentgen-ray findings in sickle-cell (drepanocytic) anemia and in Mediterranean (erythroblastic) anemia. *Radiology* **15**, 72 (1930).
- MONCRIEFF and WHITBY: COOLEY's anemia. *Lancet* **1934 II**, 648.
- NUSSBAUM: Anemia of infancy and childhood. *Arch. of Pediatr.* **48**, 578 (1931).
- PARKER: Erythroblastic anemia. *New England J. Med.* **208**, 1147 (1933).
- PARSONS and HAWKSLEY: Anemia in infancy and childhood. V. The haemolytic (erythro-noclastic) anaemias of later infancy and childhood. *Arch. Dis. Childh.* **8**, 184 (1933).
- PARMELEE: Anemia with peculiar bone-changes in the skull. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 1364 (1930).
- PENBERTHY and COOLEY: Results of splenectomy in childhood. *Ann. Surg.* **102**, 645 (1935).
- STILLMANN: A study of v. JAKSCH Anemia. *Amer. J. med. Sci.* **153**, 218 (1917).
- VALDES u. DEPRETRIS: Familiäre Anaemia splenica erythroblastica (spanisch). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **31**, 260 (1935).
- VELASCO BLANCO, COPELLO et ETCHEGARAY: Anémie érythroblastique de COOLEY (spanisch). *Archivos amer. de Med.* **8** (1932).
- VOGEL: Erythroblastic or Mediterranean Anemia. *Med. Soc. New Jersey* **32**, 185 (1935).
- VOGT and DIAMOND: Congenital anaemias roentgenologically considered. *Amer. J. Roentgenol.* **23**, 625 (1930).
- WALD, LE: Roentgen evidence of osseous manifestations in Mediterranean (erythroblastic) anemia. *Radiology* **18**, 792 (1932).
- WHIPPLE and BRADFORD: Racial or familial anemia of children associated with fundamental disturbances of bone and pigment metabolism (COOLEY-v. JAKSCH). *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 336 (1932).
- REEVES and COBB: Atypical haemolytic anemia with splenomegaly in children. *Ann. Surg.* **88**, 380 (1928).
- WHITCHER: Erythroblastemia of infants (v. JAKSCH disease). *Amer. J. med. Sci.* **179**, 236 (1930).
- WOLLSTEIN and KREIDL: Familial hemolytic anemia of childhood — v. JAKSCH. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 115 (1930).

2. Erythroblastenanämie in Europa und verwandte Zustände.

- AUDÉOUD: Trois cas d'anémie infantile grave. *Arch. Méd. Enf.* **38**, 288 (1935).
- AURICCHIO: Su alcune sindromi di anemia con splenomegalia a carattere familiare nell'infanzia. *Pediatria* **36**, 1023 (1928).
- BASERGA: Contributo allo studio della patogenesi dell'anemia di JAKSCH-LUZET. *Arch. ital. Pediatr.* **1**, 419 (1933).
- BETERVIDE et BIANCHI: L'anémie de v. JAKSCH-LUZET (Hémo-histioblastose érythro-leucémique érythropoïétique). *Arch. Méd. Enf.* **28**, 144 (1925).
- BLONDEL-CHIGHIN: L'anémie infantile érythroblastique. Type COOLEY. Thèse de Lyon **1936**.
- CACCIAPUOTI: Mielosi eritroleucemica infantile o morbo di JAKSCH-COOLEY a tipo familiare. *Gazz. Osp.* **55**, 808 (1934).
- CAMINOPETROS: Erythroblastike Anaimia (COOLEY) (griechisch). *Kliniké* **24** (1935). Anémie érythroblastique (COOLEY) considérée comme particulière des races de la méditerranéennes et un nouveau type d'anémie (Anémie des géophages). Die französische Übersetzung wurde mir vom Autor im Manuskript freundlich überlassen.
- CAMUS et DREYFUSS: Un cas d'anémie pseudoleucémique infantile. Type v. JAKSCH-LUZET. *Sang* **8**, 1020 (1934).
- CARRÉDU: Anemia splenica infantile e terapia attinica. *Riv. Clin. pediatr.* **27**, 1 (1929).
- CASSANO: Anemie emolitiche. Monographie CAPELLI 1930. Zit. nach DONDI.
- CASTAGNARI: La sindrome radiografica dell'Anemia mediterranea o Anemia eritroblastica di tipo COOLEY. *Boll. Soc. pediatr.* **3**, 513 (1934).

- CERZA: Contributo alla conoscenza delle, anemia con splenomegalia a carattere familiare nell'infanzia. *Pediatria* **40**, 685 (1932).
- CHEVALLIER, COLIN, GORSE et ELY: Deux cas de chlorose érythroblastique de la première enfance. *Sang* **10**, 102 (1936).
- COMBY: Thalassanémie ou anémie méditerranéenne. *Arch. Méd. Enf.* **37**, 732 (1934).
- DENZER: A critique of v. JAKSCH anemia. *Arch. of Pediatr.* **44**, 537 (1927).
- DESSYLLA: Contributo alla malattia di JAKSCH-LUZET. Mielosi eritroleucemica splenomegalica infantile. *Haematologica (Pavia)* **12**, 301 (1931).
- DIAMOND, BATY and BLAKFAN: Erythroblastosis fetalis. *J. Pediatr.* **1**, 269 (1931).
- DONDI: Anemia splenomegalica emolitica con eritroblastosi, tipo COOLEY. *L'Osped. Novara* **13**, No 12 (1934).
- FANCONI: Présentation de deux cas d'anémie COOLEY. *Soc. Suisse de Pédiatr.* **1935**.
- FERRI: Considerazioni su quattro casi di anemia di JAKSCH-LUZET. *Haematologica (Pavia)* **15**, 217 (1934).
- FORNARA e DONDI: Contributo alla conoscenza delle anemie splenomegaliche emolitiche nell'infanzia. *Boll. Soc. Pediatr.* **4**, 42 (1935).
- FRONTALI: Il fattore emolitico nell'anemia splenica infantile. *Atti soc. med.-chir. Padova* **13**, 21 (1935). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **30**, 558 (1935).
- GANDOLFO: Reperti di autopsia e note istopatologiche in un caso di cosiddetta anemia splenica infantile. *Riv. Clin. pediatr.* **25**, 462 (1927).
- GIERKE, v.: Über fetale Blutkrankheiten. *Virchows Arch.* **275**, 330 (1930).
- GUGLIELMO, DI: Le eritremie. *Haematologica (Pavia)* **9**, 301 (1928).
- Le malattie del sangue e degli organi emopoietici. *Trattato Italian. di Medicina interna IV.* Milano 1931.
- Morbo di VAQUEZ: Mielosi eritremica, Mielosi eritroleucemica. FERRATA: *Le Emopatie.* Milano: Società editrice libraria 1935.
- HOFF: Beiträge zur Pathologie der Blutkrankheiten. *Virchows Arch.* **261**, 142 (1926).
- KRSTULOVIC: Briefliche Mitteilung.
- LATTES: Eritremia acuta a tipo normoblastico in un lattante. *Pediatria* **40**, 629 (1932).
- LEHNDORFF: Die Erythroblastosen im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **56**, 423 (1934).
- Die Erythroblastenkrankheiten. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 333.
- Les maladies érythroblastiques. *Sang* **9**, 206 (1935).
- Familiäre und hereditäre Anämien. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 748.
- MACCANTI: Contributo alla conoscenza dell'anemia splenica infantile a tipo familiare. *Riv. Clin. pediatr.* **26**, 620 (1928).
- MAKKAS: Deux cas d'érythroblastose typique. *Soc. Pédiatr. Greque Athènes 1935.* Zit. nach BLONDEL-CHIGHIN.
- MARCALIS: Considerazioni cliniche ed ematologiche su qualche caso di anemia pseudo-leucemica infantum. *Clin. pediatr.* **15**, 508 (1933).
- MILLO: Mielosi eritroleucemice tipo familiare. *Rinasc. med.* **7**, 445 (1930).
- MITROPOULES: Sur les cas d'anémie grave d'enfance. *Klinike Athen 1933*, 704. Zit. nach BLONDEL-CHIGHIN (griechisch).
- NAEGELI: *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, 6. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.
- *Allgemeine Konstitutionslehre in naturwissenschaftlicher und medizinischer Betrachtung*, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1934.
- *Klinische Erbpathologie innerer und Nervenkrankheiten.* *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **46**, 54 (1934).
- *Blutkrankheiten als Konstitutions- und Erbkrankheiten.* *Med. Welt* **1934**, Nr 14.
- NOTO-CAMPANELLA: Sopra un caso di anemia eritroblastica o morbo di COOLEY in lattante. *Boll. Soc. Pediatr.* **3**, 420 (1934).
- PARADISO: Contributo allo studio dell'eritroblastosi leucemica. *Lattante* **8** (1930).
- Su di un caso di eritremia cronica con ipertrofia del cuore. *Arch. ital. Pediatr.* **1**, 405 (1933).
- Su alcuni casi d'anemia con eritroblastosi ed alterazioni scheletriche a base prevalentemente osteoporotica. *Pediatr. Medico prat.* **9**, 519 (1934).
- PÉHU, NOVÉ-JOSSERAND et NOEL: Erythroblastose type COOLEY (anémie méditerranéenne) observée tout récemment (mars 1935) a Lyon, chez deux soeurs nées de parents sardes. *Bull. Acad. Méd. Paris* **113**, 462 (1935). *Rév. franç. péd.* **11**, 390 (1935).

- PÉHU et NOËL: Les érythroblastoses infantiles à type familial ou racial. Bull. Acad. Méd. Paris **113**, 269 (1935). — Nourrison **23**, 163 (1935).
- PERDIKOLOGOS: Un cas typique d'érythroblastose prolongée. Soc. Pédiatr. Athen, 1935. Zit. nach BLONDEL-CHIGHIN (griechisch).
- PFANDLER: Pathologie des Blutes und der Blutungsbereitschaft im Lehrbuch der Kinderheilkunde von FEER, 11. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1934.
- PINCHERLE: Presentazione di due casi di sindrome tipo COOLEY. Boll. Sci. med. **12**, 106 (1934).
- PREBIL: Contributo clinico allo studio delle mielosi eritremiche. Pediatria **39**, 595 (1931).
- RAUTMANN: Über Blutbildung bei der fetalen allgemeinen Wassersucht. Beitr. path. Anat. **54**, 332 (1912).
- RAVENNA e CANELLA: Una forma nuova di grave anemia infantile associata ad osteoporosi diffusa. Policlinico, sez. prat. **41**, 807 (1934).
- ROBIN: Leuko-erythroblastic anemia with account of four cases. Guy's Hosp. Rep. **85**, 163 (1935).
- ROSSI: La splenectomia nella anemia splenomegalica infantile (Tipo Cardarelli). Haematologica (Pavia) **9**, 243 (1928).
- SANTORO: La roentgentherapie dell'anemia pseudo-leucemica dei bambini. L'Actinoter. **10**, 147 (1935).
- SCHRIDDE: Die angeborene allgemeine Wassersucht. Münch. med. Wschr. **1910 I**, 397.
- SINDONI: Contributo allo studio dell'idrope congenito universale. Ann. Ostetr. **54**, 219 (1932).
- SORRENTINO: Un caso di mielosi eritroleucemica a tipo megaloblastico in un lattante. Pediatria **38**, 441 (1930).
- SYROPOULOS: Contribution a l'étude de l'anémie pseudoleucémique des enfants. Arch. Méd. Enf. **39**, 73 (1936).
- VALDES et DEPRETIS: Anemia splenica familiaris. Anemia erythroblastica. Clin. Ped. Univ. Cordoba. Zit. nach BLONDEL-CHIGHIN.
- VASILE: Contributo clinico alla conoscenza dell'anemia pseudoleucemica di JAKSCH-HAYEM. Pediatria **38**, 997 (1931).
- Malattia di JAKSCH-LUZET a forma eritremica. Pediatria **41**, 1412 (1933).
- VOLTA, DALLA: Splenomegalia emolitica familiare eritremica (sindrome di COOLEY). Arch. Pat. e Clin. med. **15**, 34 (1935).

I. Erythroblastenkrankheiten.

Es gibt eine Anzahl von Krankheiten, die — bei weitgehenden Divergenzen im klinischen Aspekt — alle durch ein auffallendes Symptom gekennzeichnet sind; durch eine Blutalteration so besonderer Art, daß diese allein schon ihre Sonderstellung rechtfertigt. Es ist dies die dauernde Überschwemmung des Blutes mit großen Mengen kernhaltiger roter Blutkörperchen, also eine *intensive und persistente Erythroblastose*. Als Sammelname für diese Affektionen wird der Terminus *Erythroblastenkrankheiten* vorgeschlagen. Erythroblastenkrankheiten sind dem Wortsinn nach zu definieren als Blutkrankheiten, und zwar als spezielle Alterationen des erythropoetischen Gewebes; es war daher zu erwarten, daß sie als solche in Erscheinung treten, etwa als besondere Anämie oder unter den bekannten Zeichen, die immer bei Wucherungsvorgängen der blutbildenden Organe auftreten, ähnlich wie bei den Leukoblastosen. Das trifft aber nicht zu; die Erythroblastosen der Neugeborenen bieten überhaupt nicht das Bild einer Blutkrankheit, das Hämatologische tritt ganz in den Hintergrund und das Leiden erscheint einmal unter dem Bilde einer Wassersucht, ein andermal unter dem einer malignen verlaufenden Gelbsucht. Eine Anämie, wenn überhaupt vorhanden, ist nie die Hauptsache, ist Begleiterscheinung oder Folge. Dagegen verlaufen die Erythroblastenaffektionen älterer Säuglinge und Kleinkinder ausnahmslos als Blutkrankheiten, als schwere Anämien mit großem Leber- und

Milztumor. Diese bedeutenden Unterschiede der klinischen Erscheinungsform können vielleicht durch die Besonderheiten des Organismus, die andersartigen Reaktionsformen in den einzelnen Lebensepochen erklärt werden; schwieriger ist es, einen Grund für die Verschiedenheit der Prognose zu finden. Übersteht ein Säugling den Icterus gravis und die nachfolgende Anämie, so wird er vollständig gesund und bleibt es bei ganz normalem Blutbild dauernd für sein weiteres Leben. Dagegen ist die Blutveränderung bei der Erythroblastenanämie älterer Kinder nach allen bisherigen Erfahrungen irreversibel, die Anämie ist trotz aller therapeutischer Bemühungen progredient und führt immer zum Tode. Auch daß die Erythroblastose der älteren Kinder eine rassegebundene Anämie ist, die Neugeborenenerythroblastosen hingegen überall, bei allen Nationen, vorkommen, stellt ein sehr beachtenswertes unterscheidendes Moment dar; andererseits sprechen morphologische Gründe, die Identität der hämatologischen und histologischen Veränderungen eher für eine enge Zusammengehörigkeit der Erythroblastenaffektionen aller Altersperioden. Das Problem ist also noch nicht spruchreif; es wäre denkbar, daß bei den Neugeborenenaffektionen andere Faktoren zur erythroblastischen Blutalteration Anlaß geben, als bei der Erythroblastenanämie der älteren Kinder.

Es war beabsichtigt, die klinischen Bilder *aller* Erythroblastenkrankheiten, in jeder Altersstufe und in allen Verlaufsformen darzustellen, die nahe Verwandtschaft der klinisch so wechselnden Bilder durch die Wesensgleichheit der Blut- und Organveränderungen zu beweisen: Daraus sollte sich der Schluß ergeben, daß die mannigfachen Krankheitsbilder nur verschiedene Manifestationen *einer stets gleichartigen primären Störung der Erythropoese* sind. Diese Arbeit sollte den Titel „*Erythroblastenkrankheiten*“ führen; sie war zum größten Teil bereits fertiggestellt, als die genannten Bedenken den Abschluß verhinderten; ich glaube, es ist bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse verfrüht, die *Neugeborenen-Erythroblastosen* mit den *Erythroblasten-Anämien* der späteren Lebensperioden völlig zu identifizieren. Ich möchte die Darstellung der ersteren einer späteren Mitteilung vorbehalten und heute nur die *Erythroblastenanämie* besprechen.

Über die Erythroblastenkrankheiten der ersten Lebensstage existiert eine große Literatur und auch eine Anzahl monographischer Darstellungen (DIAMOND, BATY und BLACKFAN, PÉHU und Mitarbeiter, v. GIERKE und viele andere), die auf Grund klinischer, hämatologischer und anatomischer Befunde mit Sicherheit beweisen, daß die Grundlage bei allen Formen eine *fetale Blutkrankheit* bildet, eine Erythro- bzw. Erythroleukoblastose. Drei klinische Formen sind bekannt: 1. *Hydrops foetus universalis*, 2. *Icterus gravis familiaris* und 3. *Anaemia congenita*.

Über die *Erythroblastenanämien* der älteren Kinder ist das Schrifttum nicht so groß. Speziell in deutscher Sprache gibt es noch keine zusammenfassende Darstellung. Alle Mitteilungen stammen aus Amerika und sind in englischer Sprache erschienen; galt doch das Leiden bis zum Jahre 1934 als eine nur bei Kindern italienischer und griechischer Einwanderer vorkommende Affektion. Erst in diesem Jahre entdeckte man ihr Vorkommen in Europa. Die Erythroblastenanämie ist für die deutsche Pädiatrie eine ganz neue Krankheit und verdient schon deshalb eine eingehende Darstellung. Man könnte dagegen einwenden, es sei nach allen bisherigen Erfahrungen ein rassebedingtes, in ihrem Auftreten geographisch auf Kinder der Mittelmeerbewohner beschränktes Leiden,

dem keine große praktische Bedeutung zukomme und daher nicht mehr Interesse verdiene, als eine andere seltene exotische Affektion. Aber die große Bedeutung dieser Krankheit liegt in ihrer Pathogenese. Die Erythroblastenanämie stellt das Paradigma einer Blutarmut dar, bei der *exogene* Faktoren, Infekte, Intoxikationen usw. ätiologisch evident keine Rolle spielen, wo nur *endogene* Momente in Frage kommen. Hier wird ohne äußeren Anlaß die Erythropoese abwegig, die blutbereitenden Organe verlieren die Fähigkeit, die roten Blutkörperchen bis zu funktionstauglichen kernlosen Scheiben ausreifen zu lassen und senden sie im jugendlich-kernhaltigen Stadium als biologisch minderwertige Formen in die Zirkulation. Die *Erythroblastenbildung ist das Primäre* und die Anämie die Folge der Produktion minderwertiger Blutkörperchen. Diese Ansicht, die wir ausführlicher darzustellen und für die wir noch Beweise beizubringen haben werden, führt weiterhin dazu, die *Erythroblastenanämie* einigen anderen Anämietypen zur Seite zu stellen, der Sichelzellenkrankheit und dem familiären hämolytischen Ikterus. Die Erythroblastose gewinnt dadurch eine besondere Dignität. Sofort wird uns das Wesen des Leidens verständlich, wenn wir in dem Erythroblasten nicht wie bisher eine jugendliche Zelle sehen, aus derem Erscheinen wir auf ein gesundes, besonders aktives Mark schließen, sondern eine *pathologische Zelle*, wie es der Mikroglobulocyt bei der hämolytischen Anämie und der Drepanocyt bei der Sichelzellenkrankheit sind. Der Repräsentant der Erythroblastenanämie ist die von COOLEY entdeckte *Anaemia erythroblastica*. Die neue Krankheit mit der Vielheit der Symptome und dem charakteristischen roten Blutbild hat als klinische Entität rasch allgemeine Anerkennung gefunden. Nicht so leicht wird dies sein mit der Deutung als *Primärerkrankung des erythropoetischen Systems*. Solche kannte man bisher nicht; Erythroblastosen waren in Klinik und Pathologie unbekannte Begriffe. Weder in den Lehrbüchern der inneren Medizin noch in der hämatologischen Fachliteratur ist viel darüber zu finden. Während die „*Leukoblastosen*“, die Leukämien, allgemein bekannte, klinisch scharf umgrenzte Krankheitsbilder darstellen, wußte man nichts von einem roten Gegenstück: Von „*Erythroblastosen*“. Noch PAPPENHEIM hat die Möglichkeit der Existenz einer solchen geleugnet. Dazu kommt noch ein Moment, das die Frage komplizierter und verwirrter macht: Das Wort *Erythroblastose*. Dieses wird nämlich in verschiedenem Sinne gebraucht. Man spricht von Erythroblastosis und meint damit das Zirkulieren großer Mengen jugendlicher kernhaltiger roter Blutkörperchen; will damit also die besondere morphologische Blutveränderung kennzeichnen. Erythroblastose sagt man aber auch, um eine Systemerkrankung des erythropoetischen Apparates als Analogon zur Leukoblastose zu charakterisieren.

Der Terminus „*Erythroblastosis*“ erscheint zum erstenmal in der medizinischen Literatur im Jahre 1912, von RAUTMANN erdacht, um die anatomische Grundlage des merkwürdigen Krankheitsbildes der angeborenen allgemeinen Wassersucht zu kennzeichnen. Durch histologische Untersuchungen war schon früher von SCHRIDDE festgestellt worden, daß Leber, Milz und andere Organe in solchen Fällen mit ausgebreiteten Blutneubildungsherden, wie bei einer Leukämie überfüllt sind. RAUTMANN hat zwingende Beweisgründe dafür erbracht, daß die Zellen in diesen Infiltrationen nicht Leukocyten und deren Vorstufen sind, sondern kernhaltige rote Blutkörperchen und deren Mutterzellen, Erythroblasten. Schon diese morphologische Feststellung war von Wichtigkeit; ihre

große Bedeutung gewinnt sie dadurch, daß RAUTMANN überzeugend darlegte, daß die Erythroblastenvermehrung im Blute und in den Organen *nicht eine sekundäre Reaktion* bedeute, nicht als Ausdruck einer über das Ziel schießenden Reparationstendenz der jugendlichen Blutbildungsorgane anzusehen sei, sondern daß hier eine *primäre pathologische Wucherung des erythropoetischen Systems* vorliege; ein Zustand, den er *Erythroblastose* nannte. Damit war ein neuer Begriff in die Pathologie eingeführt und hatte gleich einen bestimmten Sinn und Inhalt erhalten. v. GIERKE hat dann das Problem weiter ausgebaut und gezeigt, daß der Hydrops universalis und der maligne Ikterus der Neugeborenen zwei klinisch verschiedene Erscheinungsformen einer und derselben primären *fetalen Blutkrankheit* sind. Die *Erythroblastose* im Blut und Gewebe ist jene Form, wo die jugendlichen Vorstufen der roten Blutkörperchen überwiegen; die anderen Varianten sind die *Leukoblastosen*, die angeborenen Leukämien und die Mischformen, die *Erythroleukoblastosen*. Zur Charakterisierung des Wesens dieser Krankheiten schien mir der Terminus „*Erythroblastose*“ nicht glücklich gewählt. Bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse, wo Ursache und Mechanismus der Blutalteration noch nicht klar zutage liegen, schien es mir zweckmäßiger, sich bei der wissenschaftlichen Benennung damit zufrieden zu geben, das Hauptmerkmal im Namen hervorzuheben und eine Bezeichnung zu vermeiden, die an sich schon ein Urteil über die Genese ausdrückt. Beim Klang des Wortes *Erythroblastose* wird jeder Kliniker und Hämatologe mit dem ihm geläufigen Begriff *Leukoblastose* assoziieren und in Analogie hierzu sich die Erythroblastosen als systematische Wucherungen des erythropoetischen Apparates vorstellen. Trotz weitgehender histologischer Ähnlichkeiten soll es meiner Meinung nach vermieden werden, sich in dieser Hinsicht festzulegen; es sei nur auf die Heilbarkeit und die Reversibilität des erythroblastischen Prozesses bei einigen Formen hingewiesen. Aus dieser Überlegung resultierte mein Vorschlag, alle mit Erythroblastenvermehrung einhergehenden Affektionen unter dem deskriptiven Namen *Erythroblastenkrankheiten* zusammenzufassen. Um meine Bedenken zu zerstreuen, meint v. GIERKE in einem Briefe, Erythroblastose müsse der Wortbildung nach nicht unbedingt maligne Wucherung bedeuten. Die Endung „*osis*“ meine in der Regel „voll von etwas“. Für ihn bedeute Erythroblastosis nur „voll von Erythroblasten“ und Leukoblastosis bezeichne das reichliche Vorhandensein von Leukoblasten. Vom philologischen Standpunkt hat v. GIERKE vollständig recht; aber ich fürchte, die Mehrzahl der Ärzte wird doch beim Vernehmen des Wortes Erythroblastose nicht auf die Endung „*ose*“ achten, sondern „*Blastose*“ heraushören und sich geradezu zwangsläufig systematische Proliferationsprozesse — wie bei einer Leukämie — darunter vorstellen.

Die Hämatologie hat sich bisher noch wenig mit Primärerkrankungen des erythropoetischen Systems beschäftigt. Die Leukämien sind schon seit langer Zeit allgemein bekannte, hämatologisch und histologisch gut definierte Affektionen, aber ein rotes Pendant — eine *Erythrämie* — kannte man nicht. Man wußte von Verlaufsvarianten der Leukämien, wo Normoblasten in außerordentlich großer Zahl in der Zirkulation erschienen, so daß eigentlich sie das hämatologische Bild beherrschten; aber das waren doch immer nur Mitreaktionen, *Reizungserythroblastosen*. Wenn die hämatologischen Lehrbücher von *Erythrämie* sprechen, so ist damit die *Polyglobulie*, die VAQUEZSche und GAISBÖCKSche Form der Polycythämie gemeint (HIRSCHFELD). Diese Erythrämien haben nichts mit

den Erythroblastenkrankheiten zu tun. Die Polyglobulien sind durch eine numerische Vermehrung der Erythrocyten charakterisiert, wobei eine große Menge jugendlicher, kernloser Zellen in der Zirkulation erscheint; gelegentlich zeigen sich einzelne oder auch zahlreiche Normoblasten. Dann sind es ausgereifte Normoblasten, aber niemals blutfremde, niemals pathologisch abgeartete Zellen. Zum Wesen der leukämischen Prozesse gehört die *Anaplasie*, die Hemmung der Ausreifung, die pathologische Richtung der Zellbildung. Wenn wir von Erythämie, als dem Gegenstück zur Leukämie, sprechen, dann müssen wir eine große Menge kernhaltiger Elemente im Blut erwarten, und zwar nicht nur reife Normoblasten mit einem zur Ausstoßung bereiten alten pyknotischen Kern, sondern ganz jugendliche Erythroblasten, bis hinauf zu den sehr großen einkernigen Stammzellen, zu Formen, die postnatal niemals im Blut vorkommen. Ich möchte hier die Bemerkung einfügen, daß der Grund, warum die Erythroblastosen so viel weniger erforscht sind als die Leukoblastosen, abgesehen von ihrer Seltenheit, darin gelegen sein könnte, daß der Formenreichtum der Leukocyten, die wechsellvollen Gestalten und Farbreaktionen der Kerne und der Granula, die so außerordentliche Buntheit des Bildes im gefärbten Präparat viel mehr das Interesse der Forscher auf sich ziehen mußte, als das relativ einförmige Blutbild bei den Erythropathien. Hier ist von hämatologischen Forschungen noch viel zu erwarten; denn die feinere Morphologie der Erythroblasten ist noch sehr wenig erforscht, vielfach fehlen die Kriterien zur Differenzierung zwischen jugendlichen und pathologischen Zellen.

Ein Versuch, alle Erythropathien in ein System einzuordnen, wurde von dem italienischen Hämatologen DI GUGLIELMO unternommen; in Analogie zu den Leukämien werden die *Erythrämien als primäre Läsionen des erythropoetischen Parenchyms* aufgefaßt.

Sein Schema lautet:

I. *Einfache Hyperplasie* des erythropoetischen Gewebes ohne jegliche Anaplasie, ohne Hemmung der Differenzierung. Hämatologisch ist der Zustand gekennzeichnet durch eine numerische Vermehrung der roten Blutkörperchen bei Fehlen pathologischer Zellen. Das klinische Bild stellt den Morbus VAQUEZ dar.

II. In die 2. Hauptgruppe gehören jene Affektionen, wo sich *Hyperplasie mit Anaplasie* kombiniert.

1. Bei einem Typus sind außer dem erythrocytären auch die anderen Blutbildungssysteme, Leukocyten und Plättchen, in Mitleidenschaft gezogen. Im Blute Jugendformen und pathologisch entwickelte Zellen aller Art. DI GUGLIELMO hat für diesen Zustand einen Namen gewählt, der wohl kaum Beifall finden dürfte: „*Erythroleucopiastrinaemia*“.

2. Beim 2. Typus beschränkt sich *Hyperplasie und Anaplasie auf das erythropoetische Gewebe: das sind die isolierten Erythrämien*, die uns hier interessieren. Von diesen gibt es zwei Gruppen:

a) Die eine, bei der die *Zellentwicklung auf normoblastischem Wege* vor sich geht. *Hierher gehören wohl die meisten Formen der Erythroblastenkrankheiten.*

b) Bei der 2. Gruppe erfolgt die Erythrocytenbildung nach megaloblastischer Art. Der prominenteste Typus wäre die BIERMERSche perniziöse Anämie.

Wir haben das Schema DI GUGLIELMOs etwas ausführlicher mitgeteilt, weil es außerhalb Italiens noch wenig bekannt ist. Dort gibt es bereits eine große Literatur über erythrämische bzw. erythroleukämische Myelosen, und darunter sind Fälle, die wir mit Sicherheit mit unseren Erythroblastenkrankheiten identifizieren können. So wird der Icterus gravis von DI GUGLIELMO, der Hydrops fetus von SINDONI, die JAKSCHSche Anaemia pseudoleucaemica von DESSYLLA u. a. als *erythroleukämische Myelose* aufgefaßt.

Ehe wir mit der Schilderung der klinischen Bilder der Erythroblastenanämien beginnen, müssen wir, um zu einer möglichst scharfen Abgrenzung zu gelangen, ausdrücklich jene Affektionen ausschließen, die wir trotz ähnlichem Blutbefund als nicht hinzugehörend ansehen wollen. Das Erscheinen von kernhaltigen roten Blutkörperchen in der Zirkulation ist, auch wenn die Zahl sehr groß ist, an sich kein Grund, von Erythroblastenkrankheit zu sprechen. Es gibt eine Anzahl von Affektionen, wo auf besondere Reize hin Erythroblasten im Blut auftreten und nach Beseitigung der Noxe prompt verschwinden. Das sind *passagere, reversible Reaktionen*. Wir kennen solche als Ausdruck einer überstürzten übermäßigen Heilungstendenz des Markes, im Anschluß an Blutverluste oder an akuten Blutzerfall: Bei hämolytischen Anämien, als sog. „*Blutkrisen*“. Eine Erythroblastenausschwemmung, manchmal in erstaunlicher Höhe, setzt nach Splenektomie ein und ist hier ein eindrucksvolles Zeichen der Entfesselung des Knochenmarkes, dessen Zellproduktion durch Hypersplenie gehemmt war; ferner kann ein durch Carcinometastasen irritiertes Mark Kernhaltige in sehr großer Menge in die Blutbahn abgeben.

Bei allen diesen Zuständen liegt eine bekannte und wohldefinierte Grundkrankheit vor, eine Carcinose, Leukämie, hämolytische Anämie usw., und diese ist die Hauptsache, an deren Wesen das Vorkommen von kernhaltiger roten Blutkörperchen nichts ändert. Die Erythroblastämie ist etwas Sekundäres, ein Begleitsymptom.

Von diesen *sekundären erythroblastischen Reaktionen* sind prinzipiell zu unterscheiden die *primären Erythroblastenkrankheiten*. Hier gibt es keine von außen einwirkende Noxe, die Blutalteration entsteht aus einem inneren Anstoß, durch endogene Faktoren. Diese sind freilich hypothetischer Natur, wir kennen weder ihr Wesen, noch die Art ihrer Einwirkung, wir sehen nur die Folgen. Irgendwie entsteht eine Alteration der Blutbildung, ein Abwegigwerden der Erythropoese, was zur Folge hat, daß statt der physiologisch einzig zweckmäßigen Zelle, der kernlosen Scheibe, die roten Blutzellen unfertig als kernhaltige Erythroblasten in die Blutbahn gelangen. Diese Erythroblasten sind minderwertig, frühem Zerfall und Untergang geweiht, und daraus erst resultiert die Anämie. *Bei der Erythroblastenanämie ist die fehlerhafte Blutzellbildung — die Hemmung der Ausreifung — das Primäre und Wesentliche; die Anämie ist die Folge, das Sekundäre.*

Bei dem derzeitigen Stand unserer hämatologischen Erfahrung mag die Abgrenzung von Reaktion und Krankheit manchmal schwierig sein; denn die morphologischen Kriterien lassen noch im Stich, und wir sind nicht immer imstande, eine *reparative Normoblastose* von einer *essentiellen Erythroblastose* mit Sicherheit zu unterscheiden. Im allgemeinen kann man sagen, daß bei den Reaktionen überwiegend reife hämoglobinreiche Normoblasten im Blut sich zeigen, während bei den „*idiopathischen Erythroblastenkrankheiten*“ die Entdifferenzierung viel weiter geht, ganz jugendliche Vorstufen, hämoglobinarmer lymphocytenähnliche Erythroblasten erscheinen, wobei verschiedene Atypien auf eine tiefgreifende Störung der Erythropoese hinweisen.

Die Erythroblastenanämie, anfangs, als sie entdeckt wurde, nichts anderes als eine biologisch und hämatologisch interessante Varietät einer schweren splenomegalen Anämie bei italienischen und griechischen Einwandererkindern.

wird bei dieser Betrachtungsweise zu einer alle Ärzte und Hämatologen interessierenden Affektion. Vielleicht wird sie zum Anlaß, das Problem der *Erythro-pathien* eingehender zu studieren. Vielleicht wird ein Eindringen in das Wesen der Erythroblastosen uns den Weg weisen zu einem besseren Verstehen der häufigeren und praktisch wichtigeren Leukoblastosen, der Leukämien.

II. Die Erythroblastenanämie.

1. Geschichtliches.

COOLEYSche Krankheit. Mediterranänämie.

Unter allen Erythroblastenkrankheiten stellt die *Anaemia erythroblastica* das bestumgrenzte klinische Bild dar. Eine schwere, mit hochgradiger Milz- und Leberschwellung einhergehende progrediente Anämie, begleitet von eigenartigen Veränderungen der Exterieurs, charakteristischen Knochenveränderungen usw., dabei im Blutbefund eine dauernde, mächtige Erythroblastose. Also eine Fülle prägnanter Symptome und dazu noch das Außerordentliche, das ausschließliche Vorkommen bei Kindern einer bestimmten Rasse. Wenn wir diese Überfülle an auffallenden Zeichen überblicken, so muß es wundernehmen, daß so ein Zustand so lange unerkant bleiben konnte. Schuld daran war die *Anaemia pseudoleucaemica infantum*. Es war ein großes Verdienst des amerikanischen Pädiaters THOMAS B. COOLEY (Detroit), erkannt zu haben, daß hier ein *Morbus* vorliegt und nicht nur eine schwere Kinderanämie, hämatologisch bemerkenswert durch die Intensität der erythroblastischen Reaktion, nicht eine Variante der JAKSCHSchen Anämie, sondern eine *neue, selbständige Krankheit*.

Freilich war der Weg zu dieser Erkenntnis nicht ganz einfach. 1925 berichteten COOLEY und LEE am Kongreß der American Pediatric Society über Fälle von „*Anämien mit Splenomegalie und eigenartigen Knochenveränderungen*“. Seit 1923 waren ihnen gewisse Besonderheiten bei schweren Kinderanämien aufgefallen. Es waren 2 Geschwister italienischer Eltern, die beide eine eigenartige an die chinesische oder mongolische Rasse erinnernde Gesichtsbildung aufwiesen, ferner osteoporotische Knochenveränderungen besonderer Art, die sich in merkwürdigen, bisher nicht gesehenen Röntgenbildern ausprägten, dazu ein mächtiger Milztumor und eine Anämie mit Massen von kernhaltigen roten Blutkörperchen; all das gab Berechtigung genug, diesen Fällen eine Sonderstellung unter den splenomegalen Anämien des Kindesalters einzuräumen. Auf Grund weiterer Erfahrung kamen COOLEY und seine Mitarbeiter 2 Jahre später zur Überzeugung, daß hier eine *besondere Form einer hämolytischen Anämie* vorliege; schon damals wird die Vermutung geäußert, daß ein kongenitaler Defekt im Blutbildungssystem Ursache der merkwürdigen Krankheit sei. Noch wird bezüglich der Pathogenese keine Entscheidung getroffen; die Autoren meinen, daß im klinischen Bild manche dieser Fälle der JAKSCHSchen Anämie gleichen, wenn man dieser überhaupt die Dignität einer klinischen Entität zugestehen will; andere gehören vielleicht in die große Gruppe der atypischen hämolytischen Anämien. Um Klarheit zu gewinnen, unternahm es COOLEY, die Kasuistik der JAKSCHSchen Krankheit kritisch zu studieren. Es waltet ein Unstern über dieser Affektion, die schon so viel Verwirrung in der Pädiatrie und Hämatologie geschaffen hat; es fehlte nicht viel und sie hätte sich auch hier

unheilvoll geltend gemacht. COOLEY ging zunächst ganz logisch vor; er bewies unwiderleglich, daß der Begriff der *Anaemia pseudoleucaemica* inhaltslos geworden sei, er wies darauf hin, daß erstens kein Mensch mehr wissen könne, was für einen anämischen Zustand JAKSCH seinerzeit gemeint habe, als er die Krankheit entdeckte und daß zweitens seither alles Mögliche unter diesem Namen publiziert worden war: Sekundäre Anämien mit besonders starker normoblastischer Blutreaktion, Splenomegalien aller Art, so daß der Begriff uferlos und für die Klinik und Diagnostik unbrauchbar geworden war. Es sei daher sehr fraglich, meint COOLEY, ob es zweckmäßig sei, die Bezeichnung JAKSCHSche Anämie überhaupt beizubehalten. Trotzdem, vielleicht aus einem Gefühl für Tradition ändert er seine Meinung; er ist zwar überzeugt davon, daß die von ihm und seinen Mitarbeitern beschriebenen Fälle eine besondere, klinisch gut definierte Gruppe darstellen und daß seine neue Krankheit gar nicht mit dem Zustand übereinstimmt, den JAKSCH beschrieben hatte, sagt aber dann, „es sei besser, sie JAKSCHSche Anämie zu nennen, um so dem sinnlos gewordenen Begriff einen neuen Inhalt zu geben“. Diese vornehme Bescheidenheit COOLEYs war aber gar nicht zweckmäßig; denn, wäre es dabei geblieben, so hätte die neu entdeckte Affektion es schwer gehabt, sich durchzusetzen; wäre sie doch mit dem in Mißkredit gekommenen Namen „*Anaemia pseudoleucaemica*“ belastet gewesen. Schließlich siegte bei COOLEY diese Überlegung und er schlug im nächsten Jahr den Titel *Erythroblastenanämie, erythroblastic anemia*, vor. Dieser Terminus wurde sogleich allgemein akzeptiert; er kennzeichnet die Affektion als eine Anämie, deren Besonderheit, die Bluterthroblastose, als eindrucksvollstes und pathogenetisch wichtigstes Symptom im Namen Ausdruck gefunden hat. Anfangs konnten sich einige amerikanische Autoren noch nicht von der gewohnten Assoziation freimachen, derzufolge sie jede schwere Kinderanämie, wenn sie mit großem Milztumor einherging, als JAKSCHSche Krankheit ansprachen. Sie waren zwar davon überzeugt, daß hier ein neues Krankheitsbild vorliege, sprachen auch von *Erythroblastämie*, fügten aber in Klammer hinzu „v. JAKSCH anemia“ (WHITCHER); WOLLSTEIN und KREIDEL nennen die Krankheit „Familiäre hämolytische Anämie v. JAKSCH“. WHIPPLE und BRADFORD verwenden im Titel beide Autorennamen: *Racial or familial anemia COOLEY-v. JAKSCH*. Von letzteren Forschern stammt der Vorschlag, das Leiden, um der auffallenden Tatsache des ausschließlichen Vorkommens bei Kindern von Bewohnern der Mittelmeerländer Ausdruck zu verleihen, „*Mediterraneanämie*“ oder „*Thalassämie*“ zu nennen. Die Anregung hat wenig Anklang gefunden. Alle amerikanischen Autoren sprechen von Erythroblastenanämie und ebenso jetzt auch die Italiener. Immer häufiger wird der Name des Entdeckers im Titel verwendet: *Morbus COOLEY* oder *Anaemia di tipo COOLEY* oder *Sindrome di COOLEY* usw. Dagegen hat sich COOLEY kürzlich ausgesprochen und gemeint, die Einführung von Autorennamen habe sich immer als unzweckmäßig erwiesen. Der Einwand wird nicht hindern, daß COOLEYs Name als der des Entdeckers einer neuen Anämieform mit dem Namen *Erythroblastenanämie* verknüpft bleiben wird.

2. Klinik.

COOLEY und seine Mitarbeiter haben in mehreren Publikationen das klinische Bild der *Anaemia erythroblastica* ganz genau beschrieben; alle späteren Publikationen haben in dieser Hinsicht nichts Wesentliches hinzugefügt. Nach den

zusammenfassenden Darstellungen von BATY, BLACKFAN und DIAMOND, von KATO und DOWNEY, KOCH und SCHAPIRO und mehreren anderen läßt sich die Krankheit folgendermaßen definieren: *Eine schwere, progrediente Anämieform, nur bei jungen Kindern von Italienern, Griechen und anderen Mittelmeerbewohnern vorkommend, familiär auftretend, gekennzeichnet durch eine eigenartige Facies, eine besonders große Milzschwellung, durch osteoporotische Vorgänge am Skelet, die radiologisch sehr charakteristische Bilder liefern und schließlich durch die unikale Blutalteration einer intensiven und persistenten Erythroblastose.*

Häufigkeit. Ob die COOLEYSche Krankheit häufig oder selten ist, kann nicht mit Sicherheit angegeben werden. Würde man nur aus der Zahl der mitgeteilten Beobachtungen Schlüsse ziehen, so wäre sie zu den selteneren Affektionen zu rechnen. BATY und Mitarbeiter zählen 1932 erst 46 Fälle und mit den seither publizierten sind es noch immer nicht 100. Die Krankheit ist aber noch zu wenig bekannt; jene Autoren, die sie gesehen haben und an Spitälern arbeiten, die von italienischen Einwanderern frequentiert werden, sehen sie stets in größerer Zahl. BATY, BLACKFAN und DIAMOND in Boston bringen gleich 20 Krankengeschichten. WOLLSTEIN und KREIDL in NEW YORK 9, VOGT und DIAMOND 13 usw. COOLEY sagt in der letzten Arbeit ausdrücklich, sie sei unter den Kindern von Italienern und Griechen in Nordamerika gar nicht selten.

Geographische Verbreitung. Bis in die letzten Jahre stammten alle mitgeteilten Fälle aus Nordamerika: Aus Detroit, New York, Boston, New Orleans, Chicago und anderen großen Städten. Später kam eine Mitteilung aus Südamerika hinzu, aus Buenos Aires (VELASCO BLANCO und Mitarbeiter).

Die in England beobachteten Fälle betrafen griechische Kinder (PARKER, MONCRIEFF und WHITBY). Für die Auffassung des Wesens der Krankheit war es von entscheidender Bedeutung, ob sie ein Leiden von Auswandererkindern ist oder auch autochthon in den Heimatländern vorkommt. Bis vor 2 Jahren gab es in der großen pädiatrischen und hämatologischen Literatur Italiens keine Mitteilungen über Erythroblastenanämie, so daß man annahm, es sei eine Krankheit, die nur bei nach Amerika eingewanderten italienischen Kindern vorkommt. Nach DONDI, der die geschichtliche Entwicklung der Erythroblastenanämie in Italien ausführlich darlegt, erscheint im Jahre 1934 der Ausdruck *Anemia di COOLEY* zum erstenmal in der Mitteilung von RAVENNA und CANELLA. Seither wird die neue Krankheit überall in Italien gesehen und heute weiß man, daß sie gar nicht selten ist.

Außer bei Kindern italienischer Abstammung wurde die COOLEYSche Krankheit in Amerika bei Kindern von Griechen gesehen. BATY und Mitarbeiter hatten in ihrem Bostoner Material so auffallend viel griechische Kinder, daß sie dadurch zu einer merkwürdigen Hypothese veranlaßt wurden. Sie meinen, daß zur Zeit der Höhe der sog. griechischen Aera der Zivilisation, während der Regierung Alexander des Großen, eine extensive Kolonisation aller Mittelmeerländer durch die Griechen erfolgt sei: Im Hinblick darauf läßt die Rassegebundenheit der Krankheit auf die Möglichkeit schließen, daß die Erythroblastenanämie ein vererbbares Leiden sei, beschränkt auf Menschen mehr oder weniger direkt griechischer Abstammung. Auch in Griechenland kommt die COOLEYSche Krankheit autochthon vor, auch dort gar nicht selten, seitdem CAMINOPETROS im Vorjahr die Aufmerksamkeit der Ärzte darauf gelenkt hat (MAKKAS, PERDIKOLOGOS u. a.).

In Amerika wurde ein Kind mit Erythroblastenanämie beobachtet, das aus Syrien kam; die in Lyon gesehene Fälle (PÉHU, BLONDEL-CHIGHIN) betrafen zwei in Frankreich geborene Schwestern sardinischer Eltern. Vereinzelte Fälle in Kleinasien und einer in Alexandrien betrafen Kinder emigrierter Griechen. COOLEY hat bis heute wenigstens recht, wenn er sagt, man kenne die Erythroblastenanämie nur bei Kindern von Bewohnern der *Nordküste* des Mittelmeeres.

Familiarität. Familiäres Vorkommen gehört zum Wesen der Erythroblastenanämie. Natürlich kommen auch isolierte Fälle vor, aber das sind Ausnahmen. Von allen Autoren wird die auffallende Tatsache betont, daß immer mehrere Kinder in einer Familie erkranken; zwei-, drei-, viermal und öfter wiederholt es sich, daß bei gesund geborenen Kindern von einem bestimmten Termin an sich die Zeichen der Krankheit einstellen, die in jahrelangem Verlauf langsam, aber unaufhaltsam zum tödlichen Ende führt. Auch bei Zwillingkindern wurde die Krankheit beobachtet, und bei Geschwisterkindern. Das Erkranken am Erythroblastenübel ist innerhalb einer Familie nicht für alle Nachkommen obligat; es werden wohl mehrere Kinder befallen, aber niemals alle; regellos, vorher, dazwischen, nachher gibt es gesunde Geschwister.

Von *Heredität* bei der Erythroblastenanämie zu sprechen, geht nicht an; keines der von ihr befallenen Individuen erlebt seine Pubertät. Die einzige Ausnahme — der Patient STILLMANNs — wurde 25 Jahre alt, hatte aber keine Kinder.

Es muß besonders betont werden, daß die Eltern, soweit sie untersucht wurden, vollständig gesunde Menschen waren, speziell daß sich kein Zeichen einer Anomalie der Blutbildungsorgane fand. Das gleiche gilt für die gesunden Geschwister: Sie sind nicht anämisch, haben keinen Milztumor, keine Knochenveränderungen. Zwischenformen und Übergänge scheinen vollständig zu fehlen; ob es latente und kompensierte Fälle von Erythroblastenanämie gibt, so wie bei anderen konstitutionellen Anämien, wissen wir nicht. Es wurde bisher zu wenig darauf geachtet. Bisher liegt ein einziger Befund vor: Abnorme Resistenzbreite der Erythrocyten gegen Kochsalzlösungen bei den Eltern und beim Patienten CAMINOPETROS.

Von vielen amerikanischen Autoren wird das Leiden als *kongenital* bezeichnet. COOLEY bezieht dies auf die Anlage und meint, die Erythroblastenanämie sei ebenso eine kongenitale Diathese wie die Sichelzellenanämie und der hämolytische Ikterus. Andere Autoren verwenden den Ausdruck kongenital in dem Sinne, daß sich die ersten Zeichen des Leidens in so früher Lebenszeit entwickeln, daß exogene Noxen: Infekte, Nährschäden usw. ursächlich nicht in Frage kommen können.

Das *Geschlecht* der Kinder spielt gar keine Rolle; BATY fand ein Überwiegen der Mädchen, andere Autoren ein solches der Knaben.

Auch die *soziale Position* der Eltern und das Milieu scheinen ohne Bedeutung zu sein; die in Amerika beobachteten Fälle betrafen meist Einwanderer, Menschen in nicht besonders günstigen Verhältnissen; doch kennt man auch Erythroblastenanämien in Familien in erhobener Position.

Nach allen bisherigen Erfahrungen ist also nur die *Zugehörigkeit zu den Mediterranvölkern* — Italienern und Griechen — von Bedeutung.

Der Manifestationstermin ist nicht genau festzustellen. Zur Zeit der ersten Mitteilungen, als man die Initialzeichen des Leidens noch nicht genau kannte, schien es, als würde es immer erst jenseits des Säuglingsalters einsetzen. BATY,

BLACKFAN und DIAMOND meinen (1932), daß die frühesten Zeichen meist während der ersten 2 Lebensjahre bemerkbar werden, sehr oft aber erst mit 3, 4 Jahren oder noch später. Sie berechnen aus den anamnestischen Angaben der Eltern als Durchschnitt für das Auftreten der Frühsymptome den 16. Lebensmonat und als Zeitpunkt, wann die Kinder zum erstenmal in ärztliche Beobachtung kamen, $2\frac{3}{4}$ Jahre. In dem Maße, als die Kenntnis der Krankheit allgemeiner wurde, rückten diese Termine in viel frühere Monate. In seiner letzten Publikation (1934) sagt COOLEY, daß die ersten Zeichen der Krankheit zwischen dem 4. und 18. Monat bemerkt werden. Damit stimmen auch die Angaben der italienischen Autoren überein, die als Beginn der Krankheit die Mitte des 1. Lebensjahres angeben.

Frühsymptome. Ein genauer Zeitpunkt des Krankheitsausbruches kann schon deshalb nicht angegeben werden, weil er *immer schleichend* einsetzt. Es gibt keine alarmierenden Symptome; meist werden die Kinder rechtzeitig und vollgewichtig geboren, entwickeln sich in den ersten Monaten tadellos; ganz allmählich ändert sich das Bild: Die Säuglinge gedeihen nicht mehr recht, Zunahmen bleiben aus, sie werden schwach und spielunlustig; gelegentlich stellen sich subfebrile Temperaturen ein. Nur ausnahmsweise sind die Kinder schon von Anfang an blasse, dystrophische Individuen. Ein Grund, warum die Frühzeichen der Krankheit so oft der ärztlichen Beobachtung entgehen, ist in der Indolenz der armen Einwanderer gelegen und in den fehlerhaften Anamnesen, da sie ja die Sprache nicht genügend beherrschen. Dazu kommt noch, daß der dunkle, pigmentreiche Teint der Südländer die für das Leiden charakteristische blaßgelbe Färbung überdeckt und weiter, daß bei diesen Kindern Rachitis, Malaria etwas so häufiges ist, daß ein abnorm großer Bauch und Knochenveränderungen nicht gleich von den Eltern als ein besonders ernstes Leiden gewertet werden. Diese Umstände machen es erklärlich, daß die Einwandererkinder so oft erst in sehr späten Stadien der Krankheit der ärztlichen Hilfe zugeführt werden. Gelegentlich hat man eine Erythroblastenanämie zufällig entdeckt, wenn die Kinder wegen eines anderen Leidens ins Spital gebracht wurden. Nur wenn schon einmal ein Kind dieser Anämie erlegen war, wird die Angst der Eltern die Patienten schon mit Frühsymptomen dem Arzt zuführen. Solche sind: Das Großwerden des Bauches bei Stehenbleiben der Entwicklung, die Blässe und auffallende Änderung der Gesichtsform ins Asiatische, die Milzschwellung usw. Es wird berichtet, daß gelegentlich die ersten Zeichen der Krankheit sich an Keuchhusten, Masern, Ernährungsstörungen oder an den Zahndurchbruch angeschlossen haben; vielleicht haben diese Infekte die Bedeutung von Realisationsfaktoren, die eine bis dahin latente hämatische Diathese manifest werden lassen. Wann das für die Krankheit pathognomonische Symptom, die Erythroblastenvermehrung im Blute, erscheint, ob es vor der klinisch wahrnehmbaren Blässe da ist oder sich erst später entwickelt, wissen wir noch nicht; immer war es schon bei der ersten ärztlichen Untersuchung nachweisbar.

Ist einmal das Leiden ausgebildet, dann nimmt es seinen unaufhaltsamen Verlauf. Auf der Höhe der Krankheit präsentieren sich die Kinder als schwache, zurückgebliebene Individuen mit eigenartig blaßgelblichem Teint, einem chinesischemongolischen Gesicht, einem durch Milz- und Leberschwellung ausgedehnten Abdomen. Allmählich werden sie blasser und schwächer; Störungen

des Appetites und der Ernährung stellen sich ein, sie werden widerstandslos gegen Infekte, denen sie schließlich nach jahrelangem Kranksein, im Stadium der Kachexie erliegen.

Analyse der einzelnen Symptome.

Facies. Die Veränderung des Schädels und Gesichtes ist niemals ein Frühsymptom. Das „Mongolengesicht“ entwickelt sich immer ganz allmählich und wird erst nach ein- oder mehrjähriger Krankheitsdauer erkennbar. Der orientalische, chinesische oder mongolische Ausdruck, den das Gesicht der Kinder mit Erythroblastenanämie auf der Höhe des Leidens darbietet, ist so einzigartig, daß der bloße Aspekt den Erfahrenen zur richtigen Diagnose führt.

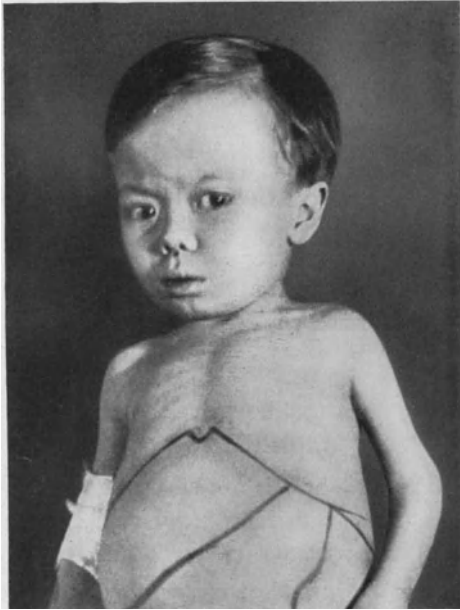


Abb. 1. Typische mongolisch-chinesische Facies bei Erythroblastenanämie. 2 $\frac{3}{4}$ Jahre alter Knabe italienischer Abstammung. Beobachtung von COOLEY.



Abb. 2. Schädel- und Gesichtsveränderung bei Erythroblastenanämie. Beobachtung von WHIPPLE und BRADFORD.

Betrachtet man die Photographien in den verschiedenen Publikationen (Abb. 1—4), so muß man BATY und Mitarbeitern zustimmen, die sagen, daß die Patienten mit Erythroblastenanämie einander viel ähnlicher sähen als ihren gesunden Geschwistern. Es ist dies ganz dasselbe, wie bei Kindern mit Coeliakie, worauf ich und MAUTNER 1927 im 31. Band dieser Ergebnisse aufmerksam gemacht haben. Nebenbei bemerkt zeigt der Exterieur der Kinder mit Erythroblastenanämie manche Ähnlichkeit mit dem bei Coeliakie. In beiden Fällen sind es zurückgebliebene, kleine, blasse Individuen mit breitem Gesicht und mit abnorm großem Bauch.

Die *Erythroblastenanämie-Facies* resultiert aus eigenartigen Veränderungen der Form des Schädels und des Gesichtes und aus Verfärbungen des Hautkolorits. Der Schädel wird sehr groß, in allen Dimensionen verbreitert, mit starker Vorwölbung, speziell der Tubera parietalia und frontalia. Bei hoch-

gradiger Ausbildung entsteht dadurch eine sulcusartige Rinne längs der Sagittalnaht (Abb. 12). Das Antlitz erscheint gleichzeitig verbreitert und abgeflacht mit deutlich vorspringenden Jochbeinen; es wird breit mit verschwommenen Zügen. Eine weitere Veränderung des Gesichtsausdrucks entsteht aus der Veränderung in der Augengegend. Die Bulbi sind prominent, manchmal mit leichtem Exophthalmus. Die Nase ist kurz, breit gesattelt, eine epicanthische Falte ist sehr oft deutlich ausgeprägt; dazu kommt manchmal noch ein Lidödem.

Diese Veränderungen des Gesichtes haben vereint mit dem eigenartigen blaßgelben Kolorit der Haut, Anlaß gegeben, von einer „*mongoloiden Facies*“ zu sprechen. Der Ausdruck, zuerst von COOLEY gebraucht und dann fast ausnahmslos von amerikanischen,



Abb. 3. Sehr ausgeprägte „mongolische“ Gesichtsveränderung bei 3½ Jahre altem Mädchen aus Sardinien. Beobachtet von PÉHU in Lyon. (Aus der These von BLONDEL-CHIGHIN.)



Abb. 4. Exotische, negroide Gesichtsentstellung bei einem griechischen Knaben mit COOLEYScher Krankheit. Nach einer von CAMINOPETROS in Athen zur Verfügung gestellten Photographie.

italienischen und griechischen Autoren übernommen, ist nicht glücklich gewählt; wird man doch unwillkürlich an die Facies bei der mongoloiden Idiotie erinnert, die mit der Erythroblastenanämie absolut nichts zu tun hat. Es besteht auch nicht die geringste Ähnlichkeit mit dem bekannten Gesicht beim Mongolismus; niemals ist der Kopf klein, rund und abgeflacht, im Gegenteil, er ist immer sehr groß und erinnert nach meiner Meinung eher an die turmschädelartige Deformierung beim familiären hämolytischen Ikterus. Wenn die Amerikaner von mongolischer Facies sprechen, so meinen sie damit, daß das breite Gesicht mit den hervorstehenden Backenknochen und dem schmutziggelben Hautkolorit an das Gesicht eines Asiaten, eines Mongolen, Tataren oder Chinesen usw. erinnert. DONDI hat ganz recht, wenn er den Terminus „*mongoloide Facies*“ ablehnt und sagt, man solle richtiger von einem *pseudomongolischen Aspekt* sprechen. Noch weniger als bei

Säuglingen ist die Facies bei älteren Kindern irgendwie ähnlich dem Mongolengesicht. Das beweisen die Bilder des griechischen Knaben und des sardinischen Mädchens (Abb. 3 und 4). Beide Kinder bieten ein exotisches Aussehen. Der Knabe zeigt eher einen negroiden Ausdruck.

Hautkolorit. Verstärkt wird der Eindruck des Exotischen der Patienten noch durch das eigenartige Hautkolorit. Dieses setzt sich zusammen aus der für die südländischen Kinder eigentümlichen dunkleren Pigmentierung, aus Anämie und einem Subikterus. Daraus resultieren, je nach der Mischung, verschiedene Farbtöne: Aschfarbig, schmutziggelblich, gelbbräunlich. COOLEY sagt, die Haut nehme im Verlaufe der Krankheit eine auffallend subikterische Nuance an, zu der noch eine bläuliche Farbentendenz hinzukommen kann, wenn das Leiden cyanotisch wird. BATY, BLACKFAN, DIAMOND bemühen sich, das Eigenartige des Kolorits dadurch zu charakterisieren, daß sie sagen, die Haut sei blaß mit einem fahlgelben Ton; die gelbliche Nuance des Teints erreiche aber niemals solche Grade, daß man von Gelbsucht sprechen könnte. Von guten Kennern der Krankheit (WHIPPLE, WOLLSTEIN und KREIDL) wird ausdrücklich betont, daß das Kolorit nicht den grünlichgelben Farbton des Ikterus aufweist. Gelegentlich wird von einer starken Gedunsenheit des Gesichtes, ausnahmsweise von ausgesprochenem Ödem berichtet. Exantheme kommen nicht vor; spärliche Purpura kann im kachektischen Stadium erscheinen, gehört aber nicht zum Symptomenkreis der Erythroblastenanämie.

Ein konstantes und diagnostisch verwertbares Symptom ist die im Verlaufe der Krankheit immer deutlicher in Erscheinung tretende *Retardation des Wachstums und der Entwicklung*. Sie ist aus den Bildern und den mitgeteilten Zahlen für Länge und Gewicht zu ersehen; BATY, BLACKFAN und DIAMOND betonen ausdrücklich die Kleinheit der Statur und das Zurückbleiben der körperlichen Entwicklung. Die Ursache der Wachstums hemmung kann nicht in der Schwere der Anämie allein gelegen sein. Ich möchte glauben, daß hier ein Zustand vorliegt, den man als „*hämatischen Infantilismus*“ bezeichnen könnte, wobei wir aber gestehen müssen, daß wir derzeit über sein Wesen genau so wenig wissen, wie über den intestinalen, renalen, hepatischen und die sonstigen Infantilismen.

Ein weiteres, schon beim bloßen Aspekt auffallendes Zeichen, das zu den Frühsymptomen gehört, ist das große, *kugelförmig vorgetriebene Abdomen*; manchmal fällt eine besondere Unsymmetrie auf, wenn die linke Seite durch den Milztumor stärker ausgedehnt ist, als die rechte durch die weniger vergrößerte Leber. Die blasse Bauchhaut ist häufig von einem Netz erweiterter Venen durchzogen, nicht selten entsteht eine Nabelhernie. Ganz besonders groß wird der Bauch, wenn sich Coeliakiesymptome — Gasblähung, Enteroptose, Massentühle, Pseudoaszites — zur Erythroblastenanämie hinzugesellen. Ascites kommt nicht vor. In einem Fall, den BATY und Mitarbeiter beobachtet haben, traten unter schweren Allgemeinsymptomen heftigste Bauchschmerzanfälle auf, verursacht durch Thrombosierung kleiner Mesenterialvenen.

Milzvergrößerung ist ein *obligates Symptom* der Erythroblastenanämie. Es gibt kaum eine zweite Krankheit, wo die Splenomegalie so enormen Umfang annimmt. Schon im Frühstadium überschreitet der Milztumor um einige Querfinger den Rippenbogen; im weiteren Verlauf wird er immer größer und breiter, reicht nach vorne bis zur Mittellinie, nach unten bis in Nabelhöhe,

schließlich bis zum Darmbeinkamm oder bis ins kleine Becken hinein (Abb. 5). Die Milz ist hart, die Oberfläche glatt und meist nicht druckempfindlich, die Einkerbungen sind deutlich palpabel.

Die *Leber* ist gleichfalls immer vergrößert, aber nicht in gleich hohem Grade wie die Milz; erst in späteren Stadien der Krankheit wird auch sie sehr groß. Der Lebertumor ist weich, die Oberfläche glatt, der Rand scharf, ohne besondere Druckempfindlichkeit (Abb. 1 und 5).

Lymphdrüsen. Eine nennenswerte Adenopathie gehört nicht zum Bilde der Erythroblastenanämie; eine geringfügige Vergrößerung einzelner Drüsen, sogar eine ausgebreitete indolente Mikropolyadenie wird von BATY und Mitarbeitern und anderen erwähnt.

Zirkulationsorgane. Das *Herz* wird durch die chronische schwere Anämie und die dauernde Raumbengung im Thoraxraume durch das hochgedrängte Zwerchfell fast immer in Mitleidenschaft gezogen. In späteren Stadien der Krankheit sind Verbreiterung und systolische Geräusche häufige Befunde. Die subjektiven Beschwerden bestehen in Dyspnoe bei körperlichen Anstrengungen; einmal wird von ausgesprochener Präkordialangst berichtet.

Die *Atmungsorgane* beteiligen sich nicht primär am Krankheitsprozesse. Über Kurzatmigkeit, dauernd oder in einzelnen asthmaartigen Anfällen wird gelegentlich berichtet; sie ist durch Raumbengung, Hochdrängung des Zwerchfells erklärt. Pneumonien entstehen als terminale Komplikationen und werden dann zur Todesursache.

Verdauungsorgane. Erbrechen, Appetitlosigkeit, schlechtere Verträglichkeit der Nahrung, Stuhlunregelmäßigkeit, namentlich Obstipationen sind bei jüngeren Kindern öfters die ersten Zeichen der Krankheit und geben Veranlassung zu ärztlicher Intervention. In späteren Stadien steigern sich diese Beschwerden und können zu Gewichtsstürzen, Massenstühlen, Pseudoascites, kurz zur Ausbildung des Coeliakiesyndroms Anlaß geben. Bei dem von KRSTULOVIC in Split beobachteten Kinde wurde später auf der Klinik Fanconi in Zürich eine Kombination von HERTFERScher und COOLEYScher Krankheit festgestellt. BATY, BLACKFAN und DIAMOND haben den Magensaft untersucht und fanden Hypochlorhydrie, aber keine komplette Anacidität und normale Salzsäuresekretion nach subcutaner Injektion von Histamin. Niemals wurden im Stuhl Parasiten oder Parasiteneier gefunden. Urobilin wurde oft vermehrt angetroffen und als Zeichen erhöhten Blutzerfalles angesehen.

Fieber. Temperaturerhöhungen treten im chronischen Verlauf der Krankheit fast immer einmal auf, gehören aber nicht zu den obligaten Zeichen; sie bedeuten fast immer das Einsetzen einer Komplikation. Unmotivierte Temperaturerhöhungen hat man mehrmals im Frühstadium beobachtet.

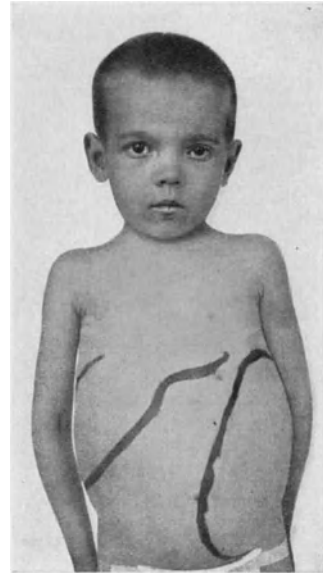


Abb. 5. Italienisches Kind mit Erythroblastenanämie; demonstriert die enorme Milz- und Leberschwellung. Aus der Arbeit von DONDI.

COOLEY sah in einem Falle längerdauernde Fieberperioden, wobei sich ein dem PEL-EPSTEINschen Rückfallfieber ähnlicher Typus ausbildete.

Harn. Der Harn enthält gelegentlich Spuren von Eiweiß, aber keine Zeichen einer Nierenaffektion. Der BENCE-JONESsche Eiweißkörper, auf den im Hinblick auf die systematische Knochenalteration untersucht wurde, fehlt. Der Harn ist dunkel gefärbt, enthält keinen Gallenfarbstoff, aber konstant *ehr reichlich Urobilin und Urobilinogen*, was auf eine besondere Steigerung des Blutzerfalls schließen läßt.

Von seiten des *Nervensystems* sind keine Störungen bekannt; die Intelligenz bleibt immer ganz normal; eine Feststellung, die im Hinblick auf die als mongoloid bezeichnete Gesichtsveränderung wichtig ist.

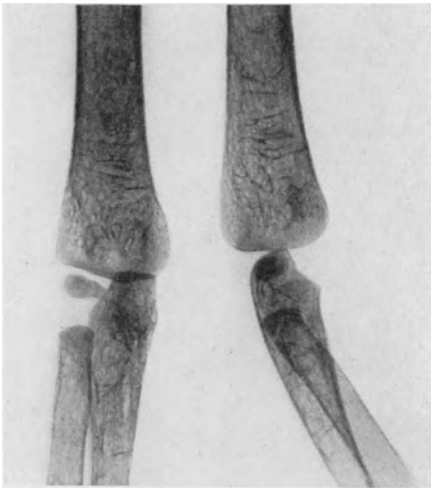


Abb. 6. Hochgradige Osteoporose. Mottenzcrfressenes Aussehen, abnorme Transparenz, verdünnte Corticalis. (Aus COOLEY, WITTEK und LEE.)



Abb. 7. Röntgenogramm der Hand. Typische Veränderungen. Erweiterte Markräume, verdünnte Rinde, erhöhte Strahlendurchlässigkeit. (Aus BATY, BLACKFAN und DIAMOND.)

Die WASSERMANNsche Reaktion ist negativ. Der eine Fall mit positiver Reaktion wurde von COOLEY später als syphilitische megalosplenische Anämie erkannt und als nicht zur Erythroblastenkrankheit gehörend ausgeschieden. *Tuberkulinproben* wurden in jedem Falle angestellt und waren immer negativ.

Skeletsystem. Die krankhaften Veränderungen an den Knochen, obligate Symptome der COOLEYSchen Krankheit, gehören zu den interessantesten Erscheinungen. Sie finden im Röntgenbilde einen so prägnanten Ausdruck, daß Röntgenogramme für die Diagnose von entscheidender Bedeutung werden. Im Beginn des Leidens gibt es keine Knochenalterationen; sie entwickeln sich stets erst nach längerer Krankheitsdauer und werden mit der Progression der Anämie immer deutlicher. Das Wesen derselben besteht darin, daß das mächtig wuchernde Mark die Knochenbälkchen innerhalb der Markhöhle zum Schwinden bringt, die Rinde verdünnt, den Knochen aufbläht und dadurch das Volumen des Knochens vergrößert. So entsteht eine eigenartige Form einer *universellen Osteoporose*. Auf Grund zahlreicher eingehender Untersuchungen ergeben sich

für jeden einzelnen Knochen sehr charakteristische Röntgenbilder: In den langen *Röhrenknochen* erscheinen die Markräume erweitert; der ganze Knochen ist infolge des Kalkmangels abnorm strahlendurchlässig, gleichsam transparent geworden, die Trabekulation ist rarefiziert, aber scharf ausgeprägt. Die Corticalis erscheint verdünnt, manchmal nur mehr als feine Linie sichtbar, der Knochen in seiner C-cumferenz vergrößert. In schwersten Fällen kann das wuchernde Mark die dünne Knochenschale durchbrechen, so daß einzelne, wie ausgeschlagene Stellen erscheinen oder es entsteht bei multiplen punktförmigen Usuren das Bild



Abb. 8. Höchst charakteristisches Röntgenbild des Schädels, Vorgeschrittenes Stadium der Krankheit. Zahllose stachelartige Trabekel senkrecht auf der Tabula interna stehend. Beobachtung von COOLEY. (Aus BATY, BLACKFAN und DIAMOND.)

eines mottenzerfressenen Gewebes. Sehr deutlich zeigen sich solche Veränderungen an den kurzen Metacarpal- und Metatarsalknochen; auch hier weite transparente Markräume mit scharf hervortretenden Bälkchen und eine dünne Rinde (Abb. 6 und 7).

Ähnlich sind die Befunde an den *flachen Knochen*, Beckenschaufel, Rippen, Wirbelsäule, Schulterblatt usw.: unregelmäßige Trabekulation, erhöhte Porosität und Lichtdurchlässigkeit.

Die merkwürdigsten Bilder ergibt die Radiographie des *Schädels*. Im Anfangsstadium sieht man zunächst nur eine Verbreiterung der Knochen, die infolge Kalkarmut dünn und porös erscheinen. Mit dem Fortschreiten der Krankheit, dem Vordringen des wuchernden Markes in der Diploe gegen die Tabula externa wird diese immer mehr usuriert, so daß schließlich gar kein Planum mehr vorliegt. Dabei werden die Markräume immer mehr erweitert, bis zum Vierfachen des Normalen. Im Profil zeigt das Röntgenbild ein Fehlen der Tabula externa und man sieht zahllose, dicht stehende Stacheln senkrecht zur inneren Tabula,

die erhalten geblieben ist. Ganz treffend wurde der Vergleich mit „zu Berg stehenden Haaren“ (BATY, BLACKFAN und DIAMOND) oder auch mit einer Bürste (PÉHU) herangezogen. Ein anderer Autor sagt, es sähe aus wie die Borsten eines Stachelschweines. Von oben her gesehen erscheint im Röntgenbild die Schädeloberfläche wie ein fein poröser Schwamm (Abb. 8).

Es soll noch besonders erwähnt werden, daß die *Gelenke* immer frei bleiben, daß das Periost niemals am Krankheitsprozeß beteiligt ist und daß pathologische Frakturen, trotz der Verdünnung der Knochen sich nur ausnahmsweise ereignen. BATY sah einmal zahlreiche Frakturen, die nur radiologisch nachweisbar waren, ohne klinische Zeichen zu machen.

Als COOLEY zum erstenmal die Röntgenbilder der Knochen sah, glaubte er, überrascht durch die Eigenartigkeit, ein für die Erythroblastenanämie absolut pathognomonisches Signum gefunden zu haben; denn bei keiner anderen Anämieform aus exogenen Ursachen (Syphilis, Rachitis usw.) kannte man derartige Knochenläsionen. Später hat man ähnliche radiologische Veränderungen — wenn auch in viel geringerem Ausmaße — beim hämolytischen Ikterus und bei der Sichelzellenanämie gefunden, bei Affektionen, die als konstitutionelle Anämien in vielfacher Hinsicht mit der Erythroblastenanämie verwandt sind. Die *Skeletalalteration* ist nicht absolut spezifisch für die Erythroblastenanämie, aber bei ihr so außerordentlich stark ausgeprägt, daß darin ihre große diagnostische Bedeutung begründet erscheint (VOGT und DIAMOND, GRINNAN u. a.).

3. Hämatologie.

Das Hauptsymptom des Leidens, das der Krankheit den Namen gegeben hat, und in keinem einzigen Fall vermißt wird, ist die einzigartige Blutveränderung, die *Erythroblastose* oder richtiger *Erythroblasthämie*, das Vorkommen großer Mengen kernhaltiger roter Blutzellen. Manchmal sind es nur einige 100, manchmal 10000 oder 100000 solcher Zellen, die monate- und jahrelang im Blut zirkulieren; diese Erythroblasthämie ist kein passageres Ereignis, sondern ein dauernder Zustand. Ein Blutpräparat von einem Patienten mit Erythroblastenanämie bietet einen überraschenden imponierenden Befund. Die großen Mengen kernhaltiger Zellen in jedem Gesichtsfeld erwecken den Eindruck, als ob man einen Abstrich eines blutreichen Knochenmarkes in höchster Aktivität vor sich hätte. Der erste Blick auf ein solches Blutpräparat mit den Tausenden kernhaltigen Zellen will zur Diagnose Leukämie verleiten; hat man die Kernhaltigen als rote Blutzellen agnosziert, so drängt sich zwangsläufig die Überzeugung auf, daß hier ein rotes Gegenstück zur Leukämie vorliegt, eine *Blutdyskrasie des erythropoetischen Apparates*.

Die Blutalteration ist so imposant, daß es wundert, daß sie noch immer nicht genügend erforscht und in ihrer Bedeutung gewürdigt ist. Viele Berichte sind ganz kurz und begnügen sich mit einer einmaligen Angabe der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes und erwähnen nebenbei das mehr oder weniger reichliche Vorkommen von Kernhaltigen, ohne auf die Qualität dieser Zellen näher einzugehen.

Solange man in der Erythroblastenanämie eine Variante der Anaemia pseudoleucaemica infantum sah, konnten kernhaltige Rote im Blute nicht erstaunlich wirken; galt doch das Zirkulieren selbst größerer Mengen von

Normo- und Megaloblasten als ein Symptom der JAKSCHSchen Krankheit. Dazu kommt noch die Gelegenheit zur Mißdeutung der Zellen. Nur der reife Normoblast ist eine allen Ärzten bekannte Zellform; die jugendlichen Typen, die basophilen hämoglobinfreien Elemente werden nicht immer als solche erkannt, sondern als Lymphocyten angesehen, die ganz großen Makroerythroblasten mit Lympho- oder Myeloblasten verwechselt. Einige Autoren geben die Möglichkeit dieses Irrtums ausdrücklich zu. Die Verwertung der in der Literatur vorliegenden Blutbefunde ist auch deshalb so schwierig, weil vielfach von Megaloblasten gesprochen wird, ohne daß man ersehen kann, welche Kriterien für dieses Urteil maßgebend waren. Man hat recht oft den Eindruck, als wäre die Benennung nur aus quantitativen Gründen geschehen, als hätte man das Großsein der Kernhaltigen durch das Epitheton „Megalo“ charakterisieren wollen. Megaloblast ist nicht ein großer Erythroblast, sondern eine prinzipiell andere Generationsform (NAEGELI). Die Frage, ob bei der COOLEYSchen Krankheit Megaloblasten vorkommen oder nicht, beantworteten auf Grund eingehender Studien KATSUJI KATO und HAL DOWNEY dahin, daß die großen kernhaltigen roten Blutkörperchen sehr jugendliche Erythroblasten, *Makronormoblasten*, *Pronormoblasten* sind, aber nicht *Megaloblasten*.

Die Autoren schließen sich völlig der Lehre NAEGELIS an, der mit der ganzen Autorität als anerkannter führender Hämatologe erklärt, daß Megaloblasten nur im frühen Embryonalleben und postfetal nur bei der Anaemia perniciosa vorkommen. Aber trotzdem ist die Frage nicht restlos geklärt. Es sei zugegeben, daß sehr oft nicht scharf genug zwischen Makronormoblasten und Megaloblasten unterschieden worden ist; aber es geht doch nicht an, ausnahmslos alle Autoren, die über das Vorkommen von Megaloblasten bei der Erythroblastenanämie berichtet haben, des Irrtums und der hämatologischen Unkenntnis zu zeihen. Denn fast alle Ärzte, die das Leiden in Amerika oder Italien gesehen haben, erwähnen das Auftreten von Megaloblasten. HOFF, aus der Klinik HOPPESEYLER, hat gezeigt, daß Megaloblasten bei schweren Kinderanämien mit Sicherheit im Blut nachweisbar sind und hat dies durch gute Abbildungen belegt. Er meint, daß man nichts Beweisendes gegen die Megaloblastennatur dieser Zellen verbringen könne, wenn man sich nicht auf den Standpunkt stellt, daß sie nur bei der Perniciosa da sind und bei anderen Krankheiten nicht vorkommen „dürfen“. Es gab bisher außer der farbigen Tafel in der Arbeit von KATO und DOWNEY, die einzelne Blutzelltypen bringt, und einigen Zeichnungen nach Mikrophotos keine einzige Abbildung des Blutbildes bei der Erythroblastenanämie. Ich glaube daher, daß die folgenden Bilder, die zum erstenmal das Blutbild farbig, von Künstlerhand gemalt, darstellen, einen erwünschten Beitrag zur Klärung der Kontroversen bilden werden. Für die Überlassung des Blutpräparates bin ich dem Entdecker der Krankheit, COOLEY, zu großem Dank verpflichtet: Es stammt vom Fall MORABITO, in KATO-DOWNEYS Tabelle 2 als Fall 5 enthalten. Eine eingehende Schilderung der einzelnen Zelltypen wird später erfolgen.

Da der Zweck dieser Arbeit darin liegt, das klinische und hämatologische Bild der neuen Anämieform zu zeichnen, muß die Diskussion der mehr theoretisch wichtigen Frage, ob die eigenartigen gigantischen Kernhaltigen zur Megaloblastengeneration gehören oder nicht, hier zurücktreten. Die Entscheidung sei einem späteren Zeitpunkt überlassen, bis eine größere Zahl von Hämato-

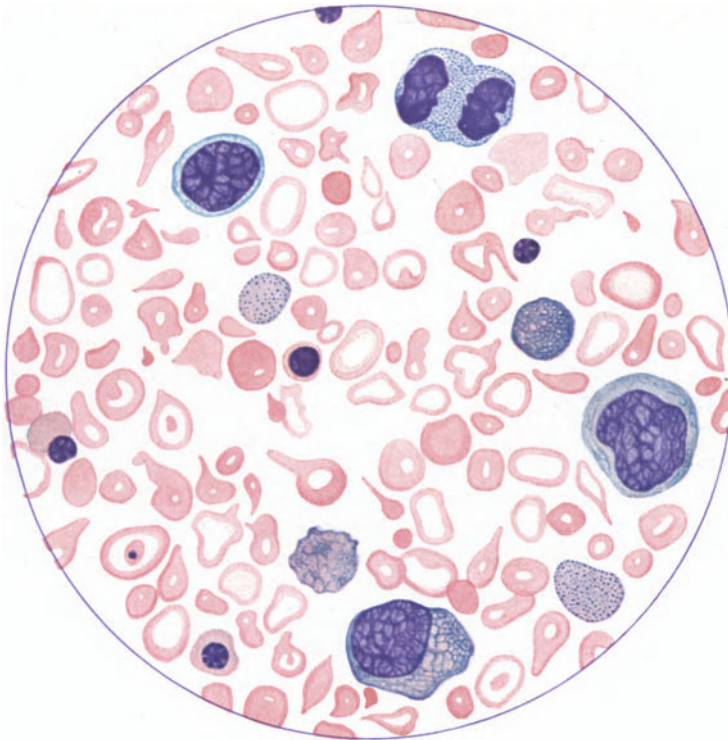


Abb. 9.

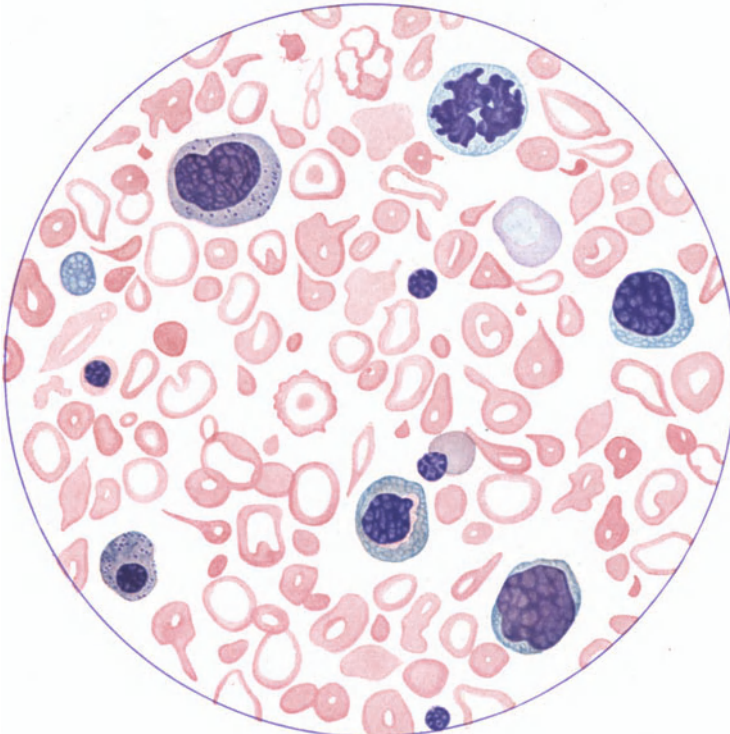


Abb. 10.

logen Gelegenheit gehabt haben wird, das Blutbild bei der Erythroblastenanämie genau zu studieren.

Wie immer dann auch diese Zellen gedeutet werden mögen, das eine kann man mit Sicherheit behaupten, daß sie ein Zeichen *tieftgreifender Alteration der Erythropoese* sind. Ob sie nun der megaloblastischen Entwicklungsreihe angehören oder nicht, mögen spätere Forschungen entscheiden. Das eine ist sicher, es sind schwer pathologische Zellen, Repräsentanten der jüngsten Entwicklungsstufe mit vielfachen Atypien in Kern und Plasma. Ich stelle den Hämatologen die Hypothese zur Diskussion, daß die Erythroblasten bei der COOLEYSchen Krankheit ganz abnormale Elemente sind, daß hier „*Paraerythroblasten*“ in Erscheinung treten. Die Paraerythroblasten, biologisch ganz verschieden von den jungen Erythroblasten, wären das Kennzeichen der definitiv abwegig gewordenen Erythropoese bei dieser Krankheit. Sie wären der Ausdruck des „*Hiatus erythraemicus*“, der unüberbrückbaren Kluft, die die passagere normoblastische Reaktion von der persistenten irreversiblen Erythroblastose trennt.

Nach diesem theoretischen Exkurs kehren wir zur Schilderung der Blutveränderungen bei der Erythroblastenanämie zurück. Nach den vorliegenden Befunden läßt sich das hämatologische Bild genau darstellen. Selbstverständlich sind die Unterschiede im Einzelfalle, je nach dem Stadium, der Schwere des Falles, den Komplikationen oft sehr beträchtlich; das ändert aber nichts an den charakteristischen Hauptveränderungen.

Anämie ist ein obligates Symptom, das in keinem Fall und in keinem Stadium fehlt. Die Reduktion der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes wird meist nicht hochgradig. Ihr Absinken geht bei der jahrelangen Dauer des Leidens ganz allmählich vor sich; hämolytische Krisen kommen nicht vor. BATY und Mitarbeiter geben als Durchschnitt eine Erythrocytenzahl von 2—3 Millionen an, KATO und DOWNEY 2—4 Millionen, WOLLSTEIN und KREIDL 1,5—3 Millionen; also eine gute Übereinstimmung. Im Endstadium kommt ein Absinken bis auf 1 Million und darunter vor.

Der *Hämoglobingehalt* ist stets in höherem Grade reduziert: 25—45% nach BATY, 30—60% DOWNEY, 18—45% WOLLSTEIN und KREIDL. Terminal sinkt der Wert bis auf 10% und weniger.

Der *Färbeindex* ist immer niedrig, in allen Fällen unter 1. Die Erythroblastenanämie ist eine *Anämie von hypochroem Charakter*.

Eines der markantesten Merkmale im Blut ist die *exzessive Anisocytose*. Das Auffallendste im Blutpräparat sind die außerordentlichen Größendifferenzen der roten Blutkörperchen. Es gibt keine andere Krankheit, wo derartig enorme Unterschiede der Zellgröße vorkommen. KATO und DOWNEY sagen, daß die kleinsten Zellen kaum 3 μ im Durchmesser haben, die größten 15 μ und mehr. Solche Gigantocyten sieht man nicht einmal bei der schwersten Perniciosa. Ob bei der COOLEYSchen Krankheit die großen oder kleinen Elemente überwiegen, darüber besteht keine Einigkeit. Die meisten Autoren nehmen zu dieser Frage keine Stellung. COOLEY sagt in seiner letzten Publikation, daß er in einem

Abb. 9 und 10. Kombinierte Bilder nach Blutpräparaten aus der Sammlung COOLEY (gezeichnet von der Malerin NIEDENFÜHR). Fast kein normales rotes Blutkörperchen. Höchstgradige Anisocytose, Poikilocytose bis zu grotesker Entstellung, Anisochromie, basophile Punktierung. In jeder Abbildung ein eigenartiger blau gefärbter Erythrocyt. Neben kleinen orthochromatischen Normoblasten sehr junge Erythroblasten in pathologischer Entwicklungsrichtung. In jedem Bilde ein Erythroblast in Mitose; ferner sehr große kernhaltige rote Blutzellen, abnorme Proerythroblasten oder „Paraerythroblasten“. In Abb. 9 ein JOLLY-Körperchen in einem Hämoglobinleck mitten in einem Erythrocyten. In Abb. 10 eine abnorme myeloische Zelle.

typischen Fall folgende Zahlen gemessen hätte: 50,1% der roten Blutkörperchen hatten normale Größe, 12,8% waren Mikrocyten und 37,1% Makrocyten; es war also eine *Aniso-Makrocytose*. DONDI hingegen konstatierte auf Grund seiner Messungen das Gegenteil, ein ausgesprochenes Überwiegen der kleinen Zellen, eine *Aniso-Mikrocytose*. Ebenso FRONTALI, der einen durchschnittlichen Durchmesser von $5,88\ \mu$ berechnet (beim Normalen $7,84\ \mu$).

Das ist wohl nicht das Wesentliche; es mögen in einem Falle größere, in anderen kleinere Typen überwiegen, aber daß man in *einem* Gesichtsfeld neben Zwergformen Riesenelemente in bunter Abwechslung sieht, kennzeichnet das Blutbild bei der Erythroblastenanämie. Auf den farbigen Abbildungen ist dies mit überzeugender Deutlichkeit dargestellt (Abb. 9 und 10).

Die zweite höchst charakteristische Veränderung an den roten Blutzellen betrifft die Zellform. Es besteht eine hochgradige und dabei eigenartige *Poikilocytose*. Merkwürdigerweise wird dieses Phänomen von einigen Autoren nicht genügend gewertet und sein Vorkommen nur nebenbei erwähnt. Statt vieler Worte sei auf die farbigen Abbildungen hingewiesen. Hier fällt sofort die Deformierung der Erythrocyten auf: Neben den keulen-, flaschen- und birnenförmigen Zellen sieht man alle möglichen Gestaltveränderungen, bis zu groteskster Entstellung. Die *Anisopoikilocytose* betrifft nicht vereinzelte Elemente, sondern die Überzahl der Erythrocyten. In schweren Fällen sind mehr als $\frac{9}{10}$ aller roten Blutkörperchen abnorm in Größe und Form.

Dazu kommt als drittes pathognomonisches Merkmal die besondere *Anisochromie* der einzelnen Blutkörperchen, womit die Irregularität der Verteilung des Hämoglobins innerhalb der Zellen verstanden ist. Wieder sei auf die Abbildungen verwiesen. Man sieht Zellen mit gesprenkeltem oder fleckigem Aussehen. Elemente — meist sind es größere Formen — wo nur die Randzone Farbstoff enthält und das Zentrum gar nicht tingiert ist, dann wieder solche mit einem Hämoglobinfleck in der Mitte usw. COOLEY schließt aus dieser Färbungsanomalie auf einen fehlerhaften Aufbau des Protoplasmas; eine Stütze für seine Hypothese, daß bei der Erythroblastenanämie ein kongenitaler Defekt der Zellstruktur vorliegt. Außer der Färbungsanomalie in den einzelnen Individuen ist auch die Hämoglobinverteilung in der Gesamtheit der Erythrocyten ungleichmäßig; neben normal dotierten sieht man in der Überzahl Zellen mit ungenügenden Farbstoffmengen und daneben einige wenige Typen mit überreichlichem Hämoglobingehalt.

Einen ganz eigenartigen Erythrocytentypus beschreiben KATO und DOWNEY. Ein Erythrocyt, übergroß, mit welligen unregelmäßigen Konturen und intensiv basophilem Cytoplasma, in dem kein Hämoglobin darstellbar ist. In beiden farbigen Abbildungen ist ein solches Exemplar dargestellt. Die amerikanischen Autoren meinen, daß es ganz junge unreife Erythrocyten sind, die eben erst ihren Kern verloren haben.

Fragmentation. Noch eine weitere Alteration der roten Blutkörperchen, die für die Erythroblastenanämie charakteristisch zu sein scheint, haben COOLEY und LEE entdeckt. Sie studierten das Sterben der roten Blutkörperchen in einem vor Verdunstung und Abkühlung geschützten Nativpräparat. Es wurden Anämien verschiedenartiger Genese untersucht und bei der Erythroblastenanämie ein bemerkenswerter Befund erhoben. Ein Zerfall der Blutscheiben zu bizarrsten Formen, Knospenbildung, bakterien- oder spermatozoenähnliche

Gebilde usw.; manchmal sieht es aus, als würden die roten Blutkörperchen durch eine Explosion zerrissen worden sein. Namentlich die Makrocyten unterliegen diesem Zerfall und zeigen öfters Spaltung durch eine mediane Fissur. Beifolgende Abbildung aus der Arbeit COOLEYs illustriert dies besser als jede Beschreibung. Diese Zerbrechlichkeit der Erythrocyten ist in jedem Stadium der Krankheit nachweisbar; es sind nicht die alten, zum Untergang bestimmten reifen Zellen, die diesem eigenartigen Zerfall ausgesetzt sind, sondern jugendliche Elemente. Die gesteigerte Fragmentation ist nach COOLEY eine weitere Stütze seiner Annahme, daß ein Defekt im Aufbau der Erythrocyten das Wesen der Erythroblastenanämie bildet (Abb. 11).

Polychromasie ist in wechselndem Ausmaße immer vorhanden, ebenso basophile Punktierung.

Retikulocyten sind stets in erhöhter Menge im Blute nachweisbar, ihre Zahl wechselt je nach dem Krankheitsstadium. BATY, BLACKFAN und DIAMOND geben ihre Menge mit 5 bis 15% an; nach DONDI schwankt die Zahl von 0,5—5%.

In späten Stadien der Krankheit, namentlich nach Splenektomie, erscheinen abnorme Erythrocyten im Blut: Zellen mit HOWELL-JOLLY-Körperchen, mit CABOTSchen Ringen und Schleifen.

Erythroblasten. Große Mengen kernhaltiger roter Blutkörperchen aller Art sind das Hauptsymptom der COOLEYschen Krankheit. Ihre Zahl ist in jedem einzelnen Fall und je nach dem Stadium verschieden; gelegentlich sind es nur einige Hundert, meist um 10—20000 im Kubikmillimeter, und es gibt auch Beobachtungen, wo Hunderttausende und mehr gezählt wurden. Mit den in der Literatur mitgeteilten Zahlen ist oft nicht viel anzufangen. Manchmal wird nur angegeben, wie groß der Prozentsatz kernhaltiger Roter unter allen kernhaltigen Elementen war, manchmal wird mitgeteilt, wieviel kernhaltige Erythrocyten auf 100 oder 200 gezählte Leukocyten kommen. Wie oft die schwer definierbaren Jugendformen der Erythroblasten, die Pro- und Makronormoblasten mit großen Lymphocyten und Myeloblasten verwechselt wurden, läßt sich nicht abschätzen. Nachfolgende Tabelle, in der die Blutbefunde von Fällen von COOLEY, BATY und Mitarbeitern, NUSSBAUM nach Zählungen, die KATO und DOWNEY selbst ausgeführt haben, zusammengestellt sind, illustriert die

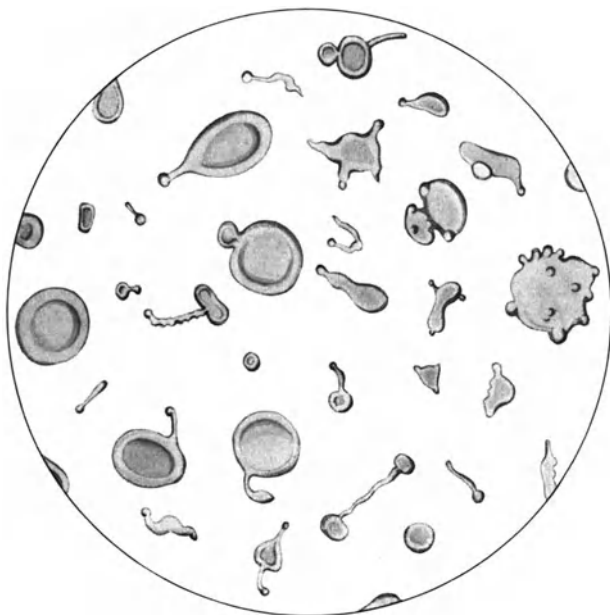


Abb. 11. Erythrocytenfragmentation im Nativpräparat. Verkleinerte Wiedergabe eines Ausschnittes aus der Abbildung in der Arbeit von COOLEY und LEE (1933).

Differenzen in den einzelnen Beobachtungen; die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen schwankt zwischen 35 und 590 für je 200 Leukocyten.

Blutbilder bei der Erythroblastenanämie nach KATO und DOWNEY.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Neutrophile		62	55	65	67	65	41	61	54	42	66	50	49
Eosinophile		3	2	1	3	2	10	0	4	7	5	2	0
Basophile		2	2	0	0	0	1	0	3	1	2	5	0
Monocyten		5	10	2	4	11	8	14	11	17	8	10	2
Lymphocyten		25	25	27	19	20	37	24	25	28	17	28	44
Myelocyten		1	2	3	2	1	2	0	2	3	1	2	4
Promyelocyten		1	2	2	4	1	1	1	1	1	0	1	3
Leukoblasten		1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Myeloblasten		0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	2	0
Erythroblasten	auf 200	7	14	6	25	1	9	6	36	12	21	29	51
Normoblasten	Leuko-	130	576	102	216	105	66	272	254	92	24	6	152
Megaloblasten	cyten	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Die Fälle 1—5 stammen von COOLEY, 6—9 von BLACKFAN und DIAMOND, 10 und 11 von MCGREGOR und PARKER, 12 von NUSSBAUM.

Das gefärbte Präparat zeigt den für die COOLEYSche Krankheit charakteristischen Befund: Die große Zahl kernhaltiger roter Elemente in verschiedenen Stadien der Reifung (Abb. 9 und 10). Nur ein Teil der Zellen sind orthochromatische Normoblasten mit dem kleinen, dunkelgefärbten pyknotischen Kern; die Überzahl sind jüngere unreifere Elemente mit größerem Kern und polychromem Plasma; von hier aus kann man eine fortlaufende Reihe zusammensetzen, bis weit hinauf zu ganz großen unreifsten Formen mit großem, ovalem, zarter strukturiertem Kern und stark basophilem Plasma, wo die Entscheidung, ob eine solche Zelle eine *Megaloblast* ist oder ein großer *Makronormoblast* oft selbst für den Fachhämatologen kaum möglich ist.

Wir haben diese Frage schon früher angeschnitten und die Möglichkeit diskutiert, daß diese abnormen großen Erythroblasten der megaloblastischen Reihe angehören können oder in abnormer Entwicklungsrichtung sich bewegende Paraerythroblasten sind. COOLEY selbst spricht sich über diese Frage nicht deutlich aus. Er sagt in seiner letzten Mitteilung: „Megaloblasten sollen, wie mehrere Autoren sagen, gewöhnlich vorkommen. Wir haben solche Zellen nur selten gesehen und sind mit KATO der Ansicht, daß die beobachteten Zellen wahrscheinlich Makro-Normoblasten waren.“

Die Besonderheit der Blutveränderung, das für die Krankheit so Charakteristische, liegt nicht nur in der quantitativen Vermehrung der Erythroblasten, sondern viel mehr in qualitativen Abartungen, die sich als Abnormitäten der Größe, Form, Färbbarkeit des Plasmas und des Kernes manifestieren. Die Abb. 9 und 10 illustrieren dies mit aller Deutlichkeit.

Man findet von den riesengroßen Proerythroblasten (FERRATA) mit dem großen ovalen, zart strukturiertem Kern und dem ganz dunkelblauen Protoplasma, in dem noch gar kein Hämoglobin nachweisbar ist, bis zu winzigen orthochromatischen Zwergnormoblasten, alle nur denkbaren Zwischenstufen und

Übergänge: Zellen, die wie Großlymphocyten aussehen, und solche, die an Myeloblasten erinnern. In der Reihe der Entwicklung werden die Erythroblasten allmählich kleiner, der Kern klein und rund. Die bei jungen Zellen zartmaschige Chromatinstruktur wird grobbalkiger, im Plasma weicht die dunkle basophile Färbung allmählich dem helleren acidophilen Hämoglobinton. Gar nicht selten findet man im Blute Erythroblasten im Stadium der Mitose; außerdem Normoblasten mit Kernfragmentierung, mit großen oder kleinen Kernresten, freie Kerne usw. Diese abwechslungsreichen Formen der kernhaltigen Roten ergeben zusammen mit der Polymorphie und Polychromie der kernlosen Zellen ein eigenartiges Bild, das man mit dem Ausdruck „*buntes rotes Blutbild*“ charakterisieren könnte.

Erythroblastenkrise. Die starke Vermehrung der Erythroblasten erfährt nach der Milzexstirpation eine Steigerung ins Gigantische; das ist gleichfalls ein *konstantes* Symptom bei der COOLEYSchen Krankheit. Die Splenektomie wurde bei diesem Leiden sehr oft vorgenommen und jedesmal konnte dieses außerordentliche Phänomen festgestellt werden. Es ist bekannt, daß nach jeder Milzentfernung — aus welchem Grunde immer — die erythropoetischen Organe mit einer „Blutkrise“ reagieren; eine Reaktion des entfesselten Knochenmarkes nach Wegfall der hemmenden Milzhormone. Auch nach Milzexstirpation bei Morbus WERLHOF oder hämolytischem Ikterus erscheinen große Mengen von Normoblasten im Blute; aber als *passagere Reaktion*, die, wenn sie auch zuweilen sehr intensiv ist, doch allmählich abklingt. Sie ist gar nicht zu vergleichen mit der Persistenz der Erythroblastämie bei der COOLEYSchen Krankheit, die nach der Milzexstirpation einsetzt und dauernd, viele Jahre lang bestehen bleibt. Die Zahl der kernhaltigen Roten steigt auf 50000, 100000 und mehr nach der Operation an; das heißt, daß 50—90% aller kernhaltigen Zellen Erythroblasten sind, oft viel mehr als Leukocyten. Man hat 100, 500, 1500 Erythroblasten auf 100 Leukocyten gezählt, und diese Blutabnormität blieb durch viele Jahre bestehen. Noch 14 Jahre nach der Splenektomie sah HITZROT 5mal mehr kernhaltige Rote als Leukocyten.

Nach der Splenektomie erreicht die Atypie der Erythroblasten hohe Grade: Immer bunter wird das rote Blutbild durch das Auftreten von Makroerythroblasten, Hämoblasten und atypischen Zellformen. Die Anämie wird durch Milzentfernung nur vorübergehend günstig beeinflußt, auf die Dauer bleiben die Werte für Hämoglobin und die Erythrocyten niedrig.

Ein Beispiel aus der Arbeit von WOLLSTEIN und KREIDL (4jähriger Knabe, 3500000 Erythrocyten).

	Kernhaltige rote auf hundert weiße Blutkörperchen
Vor der Splenektomie	16
6 Tage nach der Splenektomie	35
5 Wochen „ „ „	202
8 Monate „ „ „	442
3 ¹ / ₃ Jahre „ „ „	1455
5 Jahre „ „ „	701
(ante mortem)	

Nachfolgende Tabelle aus der Arbeit von WHIPPLE und BRADFORD, wo in jahrelanger Beobachtung hunderte Blutbefunde gemacht wurden; sie illustriert das Schwanken der Menge der Erythroblasten und die enorme, anhaltende Erythroblastenkrise nach der Splenektomie.

	Hb.	Rote	Weiße	Kernhaltige rote	Anmerkung
		Blutkörperchen			
Januar 1929	40	3 670 000	14 600	1 450	am Tage nach der Splenektomie
Oktober 1929	49	4 140 000	14 500	6 200	
März 1930	42	3 250 000	15 000	150	
Juni 1930	66	5 070 000	12 900	4 500	
Juli 1930	60	5 070 000	63 800	89 000	
Dezember 1930 . . .	45	3 950 000	105 600	222 000	
Oktober 1931	30	2 600 000	33 600	67 000	

Ähnlich eine Tabelle von COOLEY, eine Beobachtungsperiode von 5 Jahren umfassend.

	Rote	Weiße	Kernhaltige rote	Anmerkung
	Blutkörperchen			
5. 4. 24	2 512 000	10 000	3 200	Splenektomie
9. 4. 24	2 704 000	18 000	13 600	
27. 8. 24	—	—	—	
5. 9. 24	2 432 000	21 500	22 200	
1. 10. 24	2 592 000	20 300	145 700	
7. 1. 25	2 304 000	18 850	151 550	
9. 1. 27	1 430 000	10 400	163 900	
23. 4. 28	2 704 000	14 900	83 300	
13. 3. 29	1 704 000	5 300	115 000	

Weißer Blutkörperchen. Gegenüber der grandiosen Erythroblastenreaktion treten die Leukocyten ganz in den Hintergrund. Die Leukopoese ist aber in jedem Falle mitaffiziert. Die Leukocytenzahl ist meist etwas erhöht und steigt mit der Progredienz des Leidens und beim Eintreten von Komplikationen an. Die durchschnittliche Zahl dürfte zwischen 10 und 30 000 schwanken. Es gibt kein für die Erythroblastenanämie charakteristisches weißes Blutbild; in den meisten Fällen dominieren die Granulocyten, selten einmal die Lymphocyten. Nach COOLEY'S Erfahrungen kommt auch ein Wechsel von Granulocytose und Lymphocytose vor. Das konstante Auftreten von Myelocyten und Myeloblasten, die weitgehende Linksverschiebung weisen auf eine Mitbeteiligung des granulopoetischen Systems an der Markerkrankung hin. KATO und DOWNEY haben zuweilen eine Monocytenvermehrung mit zahlreichen atypischen Formen beobachtet. In allerschwersten Fällen kann durch ein Ansteigen der Leukocyten auf hohe Werte, bis 100 000, ein leukämieähnliches Bild zustande kommen. Auch das Gegenteil wurde beobachtet: Aplastische Blutbilder mit hochgradiger Leukopenie, neben Anämie und Thrombopenie, wohl ein Zeichen der terminalen Erschöpfung des Markes.

Blutplättchen. Der Megakaryocytenapparat ist nicht alteriert; die Plättchen sind an Zahl und Form ganz normal.

Blutungs- und Gerinnungszeit zeigen keine Abweichung von der Norm.

Resistenz. Bei dem hämolytischen Charakter der Erythroblastenanämie war eine besondere Labilität der Erythrocyten zu erwarten. Aber trotz ihrer beträchtlichen Hinfälligkeit, die in der hochgradigen Poikilocytose und Fragmentierungstendenz Ausdruck findet, ist die Resistenz gegen hypotonische Kochsalzlösungen nicht alteriert. Der Mechanismus der Hämolyse ist hier sicher ein ganz anderer als bei der familiären, hämolytischen Anämie. BATY und Mitarbeiter berechnen als Durchschnitt bei ihren Fällen: Beginn der Hämolyse bei 0,50—0,54% NaCl-Lösung (normal 0,46%). Komplette Lyse bei 0,30—0,20% (normal 0,34%). Sie selbst, wie auch COOLEY haben Fälle beobachtet, wo nicht einmal der Zusatz von Aqua destillata komplette Auflösung bewirkte.

Die *Resistenzbreite* ist in vielen Fällen beträchtlich erhöht: Der Beginn der Hämolyse setzt schon früher ein als beim normalen, komplette Auflösung wird aber erst bei viel niedrigerer Verdünnung erreicht. Eine Erklärung für dieses Phänomen steht noch aus. DONDI stellte das Resistenzbild nach SIMMEL auf und konstatierte, daß der Prozentsatz der Erythrocyten mit mittlerer Resistenz beträchtlich erniedrigt ist, 58% gegen 83% der Norm, hauptsächlich zugunsten der minimal resistenten Zellen; in diese Gruppe gehörten 29% (bei Normalen 7%). Die maximalresistente Gruppe ist mit 13% gegen 10% beim Gesunden in normalen Grenzen. Eine erhöhte Widerstandsfähigkeit der Zelle besteht auch gegen Fettsäuren (COOLEY).

Blutserum. Das Serum ist farbstoffreich, zeigt gelbe oder bräunliche Farbe. Der Bilirubinindex ist sehr erhöht, 8—30 Einheiten nach COOLEY und BATY, die VAN DEN BERGH-Reaktion ist indirekt prompt positiv, direkt negativ oder sehr verzögert, zuweilen auch biphasisch. Es besteht kein Parallelgehen zwischen Serumfarbe und Normoblastenzahl. Der Ikterusindex ist meist mäßig erhöht. Die Pleiochromie des Serums spricht für gesteigerten Blutzerfall.

Die Reaktion des Blutes auf Injektion von 1 mg Adrenalin hat DONDI geprüft. Die Milz verkleinerte sich in jeder Dimension um $\frac{1}{2}$ —1 cm. Die Blutveränderung zeigt nebenstehende Tabelle (verkürzt).

Eine Erweiterung unserer Kenntnisse war durch Untersuchung des *Knochenmarks* in vivo durch Punktion zu erwarten. Sehr viele Erfahrungen liegen noch nicht vor. In Amerika wurde sie nie ausgeführt; in Italien hat man sie in letzter Zeit einige Male ge-

macht, und sie ergab den erwarteten Befund eines hyperaktiven zellreichen Markes mit enormem Überwiegen der Erythropoese. Wie hochgradig diese sein kann, illustrieren nachfolgende Zahlen aus der Arbeit PINCHERLES; hier ist die Granulopoese durch die Erythropoese geradezu unterdrückt.

Die Auszählung ergab: Promegaloblasten 2%, Megaloblasten 3%, Proerythroblasten 2%, basoph. Erythrobl. 21%, polychrom. Erythrobl. 36%, ortochr. Erythrobl. 26%. Gegenüber 90% kernhaltigen Jugendformen der erythropoetischen Reihe stehen nur 8% Promyelocyten und Myelocyten.

	Vor der Injektion	15 Minuten nach der Injektion
Hämoglobin . . .	23%	30%
Erythrocyten . . .	1 670 000	1 810 000
Leukocyten . . .	11 400	21 500
Erythroblasten auf 100 Leukocyten	58	85
Plättchen	310 000	420 000
Retikulyocyten . . .	3%	5%

DONDI hingegen konstatierte im Knochenmarksaft nur 15% Erythroblasten und alles übrige waren myeloische Elemente.

Bei der Untersuchung des *Milzpunktates* hingegen ergab sich das Gegenteil. PINCHERLE zählte auf 100 Zellen der Leukocytenreihe nur 5 Erythroblasten, DONDI hingegen 66% Erythroblasten aller Art und 34% leukocytäre Formen. Aus diesen spärlichen, zum Teil sich widersprechenden Befunden lassen sich keine Schlüsse auf die Pathogenese ziehen.

Die für die COOLEYSche Krankheit charakteristische Blutveränderung liegt in folgenden Momenten: An erster Stelle steht nicht so sehr die *quantitative* Vermehrung der kernhaltigen Roten als die *qualitative* Alteration, das Erscheinen extrem jugendlicher Elemente bis zur Erythroblastenstammzelle im Blut. Man kann sozusagen alle Stadien der Erythropoese im strömenden Blut sehen. Ein weiteres Kennzeichen ist die *extreme Anisocytose* und die *Irregularität der Hämoglobinverteilung* in den Zellen. In ausgebildeten Fällen gibt es kaum einen einzigen ganz normal großen, normal gefärbten und geformten Erythrocyten. Hämolytische Krisen, wie beim familiären, hämolytischen Ikterus und bei der Sichelzellenkrankheit fehlen bei der Erythroblastenkrankheit. Wohl gibt es Wechsel von Besserung und Verschlechterung, aber keine plötzlichen Katastrophen. Merkwürdig ist schließlich, wie gut die Kinder eine so schwere Blutkrankheit vertragen. Mit 30% Hämoglobin, 1704000 Erythrocyten und 115000 Erythroblasten und praktisch nicht einer einzigen normalen roten Zelle ging das Kind zur Schule, war vergnügt und recht gut leistungsfähig (BATY, BLACKFAN und DIAMOND).

4. Pathologische Anatomie und Histologie.

Bei der spärlichen Zahl der obduzierten und histologisch untersuchten Fälle sind unsere Kenntnisse über die pathologische Anatomie der Erythroblastenanämie noch gering; außerdem zeigen die Befunde recht beträchtliche Unterschiede, so daß derzeit eine abschließende Darstellung der Gewebsveränderungen noch nicht möglich ist. Eingehend haben sich mit der Pathologie BATY, BLACKFAN und DIAMOND und WHIPPLE und BRADFORD beschäftigt, die über etwas größere Erfahrungen verfügen. Sonst gibt es nur Einzelbeobachtungen, namentlich histologische Befunde exstirpierter Milztumoren.

An der Leiche sind die Veränderungen des Exterieurs auffallend: der große viereckige Schädel, die Verdickung der Jochbogen, der exotische Gesichtsausdruck und die starke Pigmentierung der Haut. Daneben findet man allgemeine Abmagerung und Anämie. Der erweiterte Bauchraum ist durch die große Leber und Milz ausgefüllt.

Knochen. Beim Durchsägen des Schädeldaches überrascht die ungewöhnliche Verbreiterung der Calvaria, die mehr als das Doppelte des Normalen betragen kann. Dabei ist die Tabula externa manchmal so porös und weich, daß sie mit dem Skalpell schneidbar ist. Die Verbreiterung ist dadurch bedingt, daß die beiden Planae weit auseinander stehen; der Raum zwischen ihnen ist durch ein weiches, schwammiges, tief dunkelrotes oder chokoladebräunliches Knochenmark ausgefüllt. In dieser erweiterten Diploe sieht man Knochenbälkchen in eigenartiger Anordnung, als plumpe Stacheln, palisadenförmig, senkrecht zur inneren Tafel stehend. Die konvexe Oberfläche der Calvaria erscheint uneben, wie eine „Schweinehaut“ (Abb. 12).

An allen anderen *flachen Knochen* sind ähnliche Veränderungen nachweisbar. Die *Rippen* können auf das Doppelte verdickt sein, so daß die Zwischenrippenräume fast verschwinden. Das *Brustbein*, namentlich das Manubrium ist auffallend plump, wobei durch die verdünnte Rinde das rotbraune Mark durchschimmert. Am wenigsten verändert sind gewöhnlich die Wirbelkörper.

In den langen *Röhrenknochen* zeigen sich die gleichen Alterationen; in schwersten Fällen kann die Verdünnung der Corticalis so weit gehen, daß man nach Entfernung des Periostes das rote Knochenmark durch die transparent gewordene Rinde durchscheinen sieht. Ja, es kann vorkommen, daß das

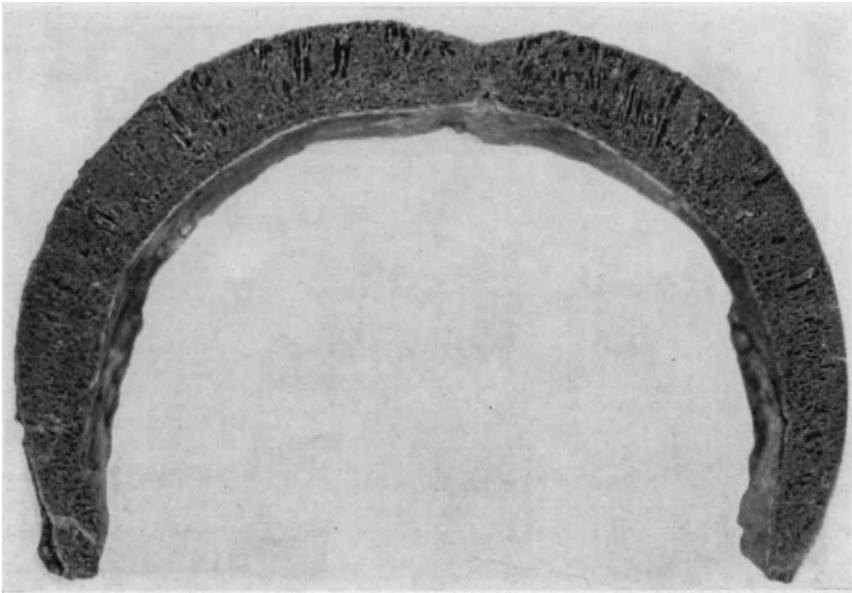


Abb. 12. Schnitt durch das Schädeldach. Verbreiterung der Diploë durch Markwucherung, Usurierung der Tabula externa, Sulcus längs der Sagittalnaht. (Aus der Arbeit von WHIPPLE und BRADFORD.)

wuchernde Mark die kaum eierschalendicke Rinde durchbricht und subperiostal weiterwuchert. Im Innern der erweiterten Markhöhlen ist die Spongiosa rarefiziert.

Mikroskopisch zeigt das Mark höchste Aktivität, es ist enorm zellreich mit mächtigem Überwiegen der Erythropoese über die Leukopoese. Nach der Beschreibung von BATY, BLACKFAN und DIAMOND ist folgendes Bild charakteristisch: Große Haufen junger, noch undifferenzierter Zellen, augenscheinlich Vorstufen der Erythroblasten, sind teils diffus zerstreut, teils in Nestern angehäuft, wobei die jüngsten und unreifsten Zellen in der Mitte liegen und von einem breiten Kreis reiferer Normoblasten in allen möglichen Stadien der Entwicklung umgeben sind. Immer sind auch Zeichen einer gesteigerten Myelopoese nachweisbar und Megakaryocyten reichlich vorhanden. Fettzellen fehlen vollständig. Der Gesamteindruck ist der einer *höchstgradigen Aktivität des erythropoetischen Systems*. Nach BATY, BLACKFAN und DIAMOND gleichen die Knochenmarkschnitte von Erythroblastenanämie so weitgehend denen von perniziöser Anämie im Stadium des Relapses, daß es praktisch unmöglich ist, die beiden

Prozesse histologisch zu unterscheiden. WHIPPLE und BRADFORD, die sich sehr eingehend mit der pathologischen Anatomie der Erythroblastenanämie beschäftigt haben, berichten über etwas andere Bilder. Auch sie finden in allen Knochen ein sehr zellreiches aktives Mark mit massenhaften Erythroblasten aller Art, speziell mit viel Jugendformen; selbstverständlich auch viel Myelocyten und Myeloblasten. Daneben aber, meist in der Nähe der Gefäße, Nester von eigenartigen großen Zellen mit relativ kleinem, bläschenförmigem Kern und schaumigem oder feinst granuliertem Protoplasma; manche dieser Zellen enthalten ein eisenhaltiges Pigment, aber keine Substanzen, die sich mit Sudan färben. Nach Beschreibung und Abbildung erinnern diese Zellen an die für die GAUCHERSche Krankheit charakteristischen Elemente; die Autoren sprechen daher auch von „*Schaumzellen*“. WHIPPLE und BRADFORD halten sie für eine besondere Art von Phagocyten. Außerdem findet man diffus im Mark verstreut große einkernige Phagocyten mit Trümmern von roten Blutkörperchen; nur einige von ihnen geben Eisenreaktion, die meisten nicht.

Milz. Die Milz ist in jedem Fall mächtig vergrößert, bis auf das Vielfache ihres Volumens. Bei Kindern hat man Gewichte bis zu 700 g festgestellt. Zum Vergleich sei angeführt, daß bei einem 2jährigen Kind die Milz 30 g, bei einem 12jährigen 90 g wiegt. Sie ist hart, dunkelrot, die Kapsel infolge Perisplenitis verdickt, die Schnittfläche fest und glatt, die MALPIGHISchen Körperchen spärlich und klein.

Im *mikroskopischen* Bilde sieht man sehr oft eine Vermehrung des Bindegewebes; die abundante Pulpa ist enorm zellreich und enthält Erythrocyten und Leukocyten und deren Jugendformen in allen Stadien der Entwicklung. Wie das Knochenmark zeigt auch die Milz *intensivste Erythropoese* und die gleiche, merkwürdige Anordnung: Inseln mit großen jugendlichen indifferenten Erythroblasten im Zentrum, umgeben von einem Kreis reiferer Normoblasten; auch hier zahlreiche Mitosen, außerdem Myelocyten und Polymorphkernige, sowohl mit eosinophilen als mit neutrophilen Granulationen, Plasmazellen, Lymphocyten in diffuser Ausbreitung. In einzelnen Fällen waren die Eosinophilen besonders reichlich vorhanden. Die MALPIGHISchen Körperchen sind meist spärlich und inaktiv. Hämosinderindepots und große Phagocyten sind weitere Merkmale. BATY und Mitarbeiter haben das histologische Bild vieler Milzen, die aus verschiedensten Gründen exstirpiert wurden, verglichen (Werlhof, Venenthrombose, hämolytische Anämie, BANTISChe Krankheit). Für den Morbus COOLEY ist nach ihrer Ansicht vor allem die starke *erythropoetische Aktivität*, die *häufige Atrophie der Keimzentren* und die auffallende Vermehrung der Eosinophilen in der Pulpa charakteristisch.

WHIPPLE und BRADFORD fiel gleichfalls die Kleinheit der MALPIGHISchen Follikel und die Vermehrung des Bindegewebes auf. Sie finden außerdem ein eigenartiges Verhalten des Pigments. In den Endothelien ein feingranuliertes, gelbes Pigment, das keine Eisenreaktion gibt; in der Pulpa große Phagocyten mit eisenhaltigen Granulis und auch hier kleine Anhäufungen von „*Schaumzellen*“, mononuklearen Zellen von beträchtlicher Größe mit feingranuliertem oder schaumigem Protoplasma und kleinen bläschenförmigem Kern.

Auch sie konstatieren, daß Eosinophile besonders zahlreich, teils diffus, teils in kleinen Klümpchen in der Pulpa vorkommen. Sie finden es auffallend, daß die Milz so besonders geringe Mengen eisenhaltiges Pigment enthält; weniger

als andere Organe, weniger als man nach der hämolytischen, mit Blutdestruktion einhergehenden Natur des Prozesses erwarten müßte; sie schließen daraus auf ein abnormes Funktionieren dieses Organes. WOLLSTEIN und KREIDL berichten nur über myeloische Metaplasie in wechselndem Ausmaß.

Die Leber ist immer vergrößert, manchmal infolge Pigmentation dunkelbraun gefärbt, mit hellgelber Färbung im Zentrum der Läppchen, bedingt durch fettige Degeneration; keine nennenswerte Verdickung der Kapsel.

Vom *histologischen* Bild berichtet BATY nur ganz kurz, daß die Leber Zeichen von extramedullärer Hämopoese zeigt, speziell in vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung. WHIPPLE beschreibt ausführlich die verschiedenartige Pigmentverteilung in den einzelnen Partien der Lobulis, erwähnt aber gar nichts von erythropoetischen Herden. Die Leberzellen in der inneren Hälfte eines Lobulus zeigen neben fettiger Degeneration ein feinkörniges, gelbes Pigment, das keine Eisenreaktion gibt, während die Leberzellen in der Peripherie reichlich eisenhaltiges Pigment enthalten. Diese Differenz zwischen dem Pigment in einzelnen Teilen eines Lobulus soll ein besonderes Symptom der COOLEYSchen Krankheit sein. WOLLSTEIN und KREIDL sprechen nur kurz über das Vorhandensein von Myelopoese.

Die *Lymphdrüsen* sind fast immer universell vergrößert, sowohl die äußeren als auch die im Körperinnern, oft viel mehr als es in vivo bemerkt wurde. Sie sind zuweilen kirschrot, in anderen Fällen bräunlich pigmentiert.

Über den *histologischen* Befund findet sich bei BATY nur der Satz, daß sie an der Erythropoese in ganz geringem Grade teilnehmen. Sehr ausführlich beschreiben WHIPPLE und BRADFORD das Verhalten des lymphatischen Gewebes. Überall, in Lymphdrüsen, Solitärfollikel, PAYERSchen Plaques, in der Submucosa des Verdauungstraktes fand sich eine auffallend starke Pigmentierung, und zwar hauptsächlich im Mark der Drüsen; ferner viele große Phagocyten, in denen zum Teil eisenhaltiges Pigment, zum Teil Hämofuscin nachweisbar war. Auch hier wurden schaumzellartige Monocyten gesehen.

In allen übrigen Organen fand man niemals wesentliche Veränderungen, vor allem keine, die mit dem Wesen der Krankheit in Beziehung gebracht werden könnten. Das Herz ist häufig etwas dilatiert, der Herzmuskel schlaff und fettig degeneriert, mit spärlichem lipochromem Pigment. In den Nieren fettige und parenchymatöse Degeneration.

Unsere Erfahrungen über die Histologie der COOLEYSchen Krankheit sind noch nicht groß genug, um daraus Schlüsse auf die Pathogenese ziehen zu können. Sichergestellt ist die enorme Hyperplasie des Knochenmarkes mit der Dominanz der Erythropoese. Diese erklärt die Blutveränderungen, die dauernde mächtige Erythroblastose; das wuchernde Mark erzeugt die Auftreibung der Knochen, durch Druckatrophie entsteht die Verdünnung der Rinde und die Osteoporose.

Was die „Schaumzellen“ bedeuten sollen, die den Gaucherzellen morphologisch gleichen, aber sich von ihnen durch den Mangel an Lipoiden unterscheiden, wissen wir noch nicht. Die ausgebreitete Pigmentation, die WHIPPLE und BRADFORD in einem ihrer Fälle gesehen haben, blieb bisher eine vereinzelte Beobachtung.

5. Diagnose.

Die Erythroblastenanämie ist durch eine solche Überfülle eigenartiger Symptome ausgezeichnet, daß sie eigentlich nicht verkannt werden kann. Schon

die Rassegebundenheit, das Beschränktsein auf Kinder von Italienern und Griechen engt den Kreis der in Frage kommenden Affektionen ein. Dazu noch die anderen obligaten Zeichen: Familiäres Auftreten, eine im frühen Lebensalter einsetzende progrediente Anämie, eine besonders große Splenohepatomegalie, Skeletveränderungen, die sich durch eigenartige Röntgenbilder dokumentieren, die asiatisch-mongolische Facies und schließlich die intensive und persistente Erythroblastose im Blut. In der Zeit vor der Herausarbeitung des klinischen Bildes wurden alle diese Fälle als *Anaemia pseudoleucaemica* oder als „unklassifizierbare Splenomegalie“ angesprochen (HITZROT, STILLMANN, WOLLSTEIN-KREIDL).

Über die Beziehungen zwischen JAKSCHScher und COOLEYScher Krankheit werden wir noch zu sprechen haben. Eine Differentialdiagnose erscheint nur notwendig gegenüber den schweren exogen bedingten splenomegalen Säuglingsanämien. Bei der *Anaemia pseudoleucaemica infantum* fehlt die Rassegebundenheit und das familiäre Auftreten; sie kommt überall vor, nicht nur bei Südländern. Es fehlt die Skeletaffektion, die Knochenaufreibung und die systematische Osteoporose, die asiatisch-mongolische Facies. Die *Anaemia pseudoleucaemica* wird durch alimentäre und infektiöse Schäden ausgelöst und ist durch Beseitigung derselben günstig zu beeinflussen; die Prognose ist relativ gut.

Es gibt eine Säuglingskrankheit, die zu einer ähnlich schweren Blutalteration Anlaß gibt, die *kongenitale Syphilis*. Im Krankheitsbild kann ein großer Milz- und Lebertumor mit einer schweren Anämie und Massen von Erythroblasten im Vordergrund stehen. Aber jeder Fall von Säuglingslues ist durch eindeutige Veränderungen an Haut, Knochen und Schleimhäuten, durch Exantheme und Osteochondritis so gut charakterisiert, daß die Diagnose immer gelingen wird; wenn nötig, kann sie durch die WASSERMANNsche Probe erhärtet werden. Die Luesfacies zeigt trotz Sattelnase und olympischer Stirn nicht die geringste Ähnlichkeit mit dem Asiatengesicht der COOLEYSchen Krankheit. Bestehen noch Zweifel, dann wird das Röntgenbild rasch zur Diagnose leiten; die spezifische luische Osteochondritis prägt sich ganz anders aus als die osteoporotische Destruktion bei der Erythroblastenanämie.

Die *familiäre hämolytische Anämie* kann sich gelegentlich schon im frühesten Kindesalter manifestieren. Wenn sie als familiäres Leiden bei italienischen Kindern auftritt und wenn auffallend viele Kernhaltige im Blut zirkulieren, könnten sich Schwierigkeiten ergeben. Immer ermöglicht der Blutbefund die richtige Diagnose. Beim hämolytischen Ikterus hämoglobinreiche kugelförmige Mikrocyten, gesteigerte Fragilität gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen, reichlich Reticulocyten, Pleiochromie des Serums. Der Turmschädel mit dem Exophthalmus sieht anders aus als die Facies bei der COOLEYSchen Affektion.

Eine andere Form von konstitutioneller Anämie, die *Sichelzellenkrankheit*, wird kaum ernstlich in Frage kommen. Man kennt sie nur bei Negern, und das für sie charakteristische abnorme Blutkörperchen ist die Sichelzelle.

BATY und Mitarbeiter besprechen die Möglichkeit, daß das Blutbild der Erythroblastenanämie den Gedanken an eine *Perniciosa* auftauchen lassen könnte. Eine perniziöse Anämie kommt im Kindesalter fast niemals vor, hat keine osteoporotischen Knochenläsionen, keine Veränderung der Facies zur Folge und ist nie von einer exzessiven Milzschwellung begleitet. Ein Blick auf das Blutpräparat gestattet die Unterscheidung: bei der Erythroblastenanämie

dauernd große Mengen von kernhaltigen, hämoglobinarmlen Erythroblasten; bei der perniziösen Anämie hämoglobinreiche Megalocyten und nur passager nach einer Blutkrise, Erythroblasten in größerer Zahl.

Auch *Leukämie* wird nie ernstlich in Frage kommen, wenn auch die enorme Masse kernhaltiger Elemente beim ersten Anblick eine derartige Idee hervorrufen könnte. Eine genauere Untersuchung wird bald ergeben, daß bei der COOLEYSchen Krankheit die unreifen Vorstufen der roten Blutkörperchen vermehrt sind und die Leukopoese wenig alteriert ist. Gerade das Gegenteil ist bei der Leukämie der Fall. Außerdem ist diese im Kindesalter immer ein schnell verlaufendes Leiden, der Morbus COOLEY dagegen eine chronische Affektion; die Leukämie geht mit Fieber, hämorrhagischer Diathese usw. einher, was bei der Erythroblastenanämie nicht vorkommt.

Bei den in den Mediterranländern Europas vorkommenden Fällen wird man auf Grund des klinischen Aspektes noch einige andere Affektionen in Erwägung ziehen müssen. Jede chronische splenomegale Anämie wird zuerst den Verdacht auf *Malaria* und *Kala-azar* lenken. Die Diagnose wird immer leicht sein. Eine genaue Blutuntersuchung läßt die Malariaparasiten finden, die Erreger der LEISHMANIA-Erkrankung sind im Milzpunktat zu erweisen. In beiden Fällen einfache Anämie, aber niemals eine intensive Erythroblastose.

PINCHEBLE zählt noch eine Menge von Affektionen auf, die zu differentialdiagnostischen Erwägungen Anlaß geben könnten: Reticuloendotheliosen, die verschiedenen Lipoidosen, Morbus GAUCHER, Morbus PICK-NIEMANN, SCHÜLLER-CHRISTIANSSche Krankheit; RAVENNA und CANELLO noch Chlorom, Myelom und anderes. Dies alles wird doch praktisch niemals wirklich in Frage kommen, ebensowenig wie gewisse Skeletaffektionen: Rachitis, Barlow, PAGETSche Krankheit, genuine Osteoporose.

Prognose.

Die Prognose der COOLEYSchen Krankheit ist absolut schlecht. Es ist ein chronisches Leiden mit schleichendem Verlauf, das deutliche Progredienz zeigt und unaufhaltsam zum Tode führt. Es gibt keine evidenten Remissionen, wie bei der Perniciosa, aber auch keine krisenhaften Verschlechterungen. Einige Autoren wollen gesehen haben, daß im Anschluß an Infektionen das Leiden sich verschlimmert; aus den Krankengeschichten gewinnt man eher den Eindruck, daß Kinder mit Erythroblastenanämie sogar auffallend gut eine Pneumonie, Pertussis, Pyelitis usw. überstehen. Je früher die ersten Krankheitszeichen sich einstellen, desto bösartiger scheint der Verlauf zu sein. Aus der Statistik von BATY ergibt sich, daß Säuglinge, die schon im 1. Lebensjahr erkranken, nur mehr etwa ein halbes Jahr zu leben haben, während für Kinder, wo das Leiden erst in späterer Zeit manifest wird, eine weitere Lebensdauer von etwa 4 Jahren zu erwarten ist.

Von allen therapeutischen Eingriffen scheint nur die *Splenektomie* lebensverlängernd zu wirken. Hier liegen Beobachtungen vor, wo operierte Kinder durch viele Jahre (5—10 Jahre) sich relativen Wohlbefindens erfreuten und die Schule besuchten. Es gibt bisher nur eine einzige Beobachtung, wo der Patient ein höheres Alter erreicht hat. Es ist dies der von STILLMANN 1917 veröffentlichte Fall; die Patientin überlebte die Operation 18 Jahre und starb dann an einer Pneumonie.

Der Tod erfolgt bei der Erythroblastenanämie fast immer durch eine Komplikation, eine Bronchitis, eine Pneumonie, die bei den geschwächten Kindern mit degeneriertem Herzmuskel ein rasches Versagen der Herzkraft zur Folge haben.

Therapie.

Da die Grundursache des Leidens, die konstitutionelle Abartung der Blutbereitungsorgane einer Änderung zur Normalfunktion durch therapeutische Maßnahmen nicht zugänglich ist, so stellt jede Behandlung nur einen Versuch dar, einzelne Symptome zu beeinflussen. Man wird selbstverständlich trachten, günstige hygienische Bedingungen für die Kinder zu schaffen, um sekundäre Infektionen fern zu halten. Von allen Autoren wird Wert auf eine calorien- vitamin- und eisenreiche Diät gelegt; namentlich, wenn die Wachstumshemmung sehr ausgesprochen ist und wenn Coeliakiesymptome vorliegen, wird auf die Diät größtes Gewicht zu legen sein.

Gegen die *Anämie* wurden die verschiedenartigsten Eisenpräparate, gelegentlich auch Arsen versucht; selbst bei großen Dosen wurde kein überzeugender Erfolg gesehen. Von der Idee ausgehend, daß bei dieser Krankheit ein Defekt im hämatopoetischen System vorliege, ähnlich wie bei der Perniciosa, wurde in vielen Fällen *Lebertherapie* angewendet; auch hiervon sah man niemals eine überzeugende Wirkung.

Um die Hyperplasie des Marks zu beeinflussen, wurden die Knochen *Röntgenbestrahlungen* ausgesetzt; die wenigen, bisher vorliegenden Erfahrungen sind nicht ermutigend; DONDI sah danach sogar Verschlechterung, und zwar erhöhten Blutzerfall. Die Wachstumshemmung suchte man durch Thyreoidin zu beeinflussen.

Fast in jedem schwereren Falle wurden im Verlaufe des Leidens *Bluttransfusionen* versucht. Sie erweisen sich als temporär sehr wirkungsvoll, speziell in späteren Stadien der Krankheit, wenn die Anämie höhere Grade erreicht. Sie kommen auch in Betracht als Vorbereitung zur Milzextirpation und sind bei infektiösen Komplikationen angezeigt.

Der häufigst vorgenommene Eingriff ist die *Splenektomie*. Die Indikation hierzu ergab sich aus der Erwägung, daß diese Operation bei anderen Formen konstitutioneller, hämolytischer Anämien Erfolge gezeigt hat, daß sie bei der Kugelzellenkrankheit Heilung, bei der Sichelzellenkrankheit Besserung bringen kann. Leider bewährt sie sich bei der Erythroblastenanämie nicht im gleichen Maße. Schon die Operationsmortalität ist nicht gering. BATY, der sehr viel Erfahrungen besitzt, warnt vor ihr: Die rapide Erhöhung der Menge der Plättchen nach der Milzentfernung bringt die Gefahr der Thrombose mit sich und tatsächlich sind schon einige Todesfälle durch Milzvenenthrombose vorgekommen. COOLEY meint und mit ihm noch andere amerikanische Autoren, daß man trotzdem operieren solle, da in vielen Fällen das Leben verlängert wird. Die Milz hat zwar gar keine ursächlichen Beziehungen zum Krankheitsprozeß, aber erfahrungsgemäß wird durch die Milzentfernung das Tempo der Progredienz verlangsamt; je früher die Operation gemacht wird, desto evidenter ist der Erfolg. Es sind Fälle bekannt geworden, wo bettlägerige Kinder wieder agil wurden und bei relativ gutem, subjektivem Befinden noch viele Jahre lang lebten, sogar die Schule besuchten (WOLLSTEIN und KREIDL).

In einer kürzlich durchgeführten Diskussion über die Dauererfolge der Splenektomie berichtet HITZROT, daß ein Fall (identisch mit Beobachtung STILLMANN) 18 Jahre die Splenektomie überlebte, dauernd massenhaft Kernhaltige im Blute hatte und dann an einer Pneumonie starb. Von 3 weiteren Kindern derselben Familie starb der als Säugling operierte nach 9 Monaten nach einer Mastoidoperation, die beiden anderen überlebten die Milzentfernung 11 bzw. 6 Jahre.

Wir können also das Leiden heute noch nicht ursächlich beeinflussen; wenn wir mit COOLEY der Theorie zustimmen, daß ein Mangel eines für den Blutstoffwechsel unentbehrlichen Bausteins die Grundursache darstellt, so besteht die Hoffnung, daß man eines Tages jene Substanz finden wird, die im Blutstoffwechsel notwendig ist, damit die Erythropoese bis zur kernlosen Scheibe vor sich gehen kann und nicht im Stadium des Erythroblasten stehen bleibt. Das wäre ein Erfolg gleich dem der Lebertherapie bei der Perniciosa.

III. Die COOLEYSche Krankheit in Europa.

Die Erythroblastenanämie war, wie wir gezeigt haben, in den ersten Jahren nach ihrer Entdeckung eine Krankheit der Kinder von Italienern und anderen Mittelmeerbewohnern, die in die Großstädte Amerikas eingewandert waren; es schien, als wäre es eine besondere Anämieform der Einwandererkinder. Nun war es eine prinzipiell wichtige Frage, ob sie nur bei in Amerika lebenden Italiener- und Griechenkindern vorkommt oder auch im Heimatland. Wäre das erstere der Fall, dann müßte man in der Emigration selbst einen ursächlichen Faktor suchen und könnte daran denken, daß vielleicht die vollständige Änderung der Lebensweise, der Ernährung, der Wechsel des Klimas von ätiologischer Bedeutung wären. Das ist von vornherein unwahrscheinlich. Wenn Milieufaktoren auf die hämatopoetischen Organe von Einwanderern so alterierend einzuwirken vermöchten, dann müßte doch auch einmal bei Kindern von nach Amerika immigrierten Deutschen, Slaven, Russen, Chinesen, Negern usw. eine Erythroblastenanämie auftreten. Das ist aber noch nie der Fall gewesen.

Nun ist inzwischen die Erythroblastenanämie in Europa gesehen worden und geht hier mit absolut gleichen klinischen und hämatologischen Zeichen einher. Zwei Momente erscheinen mir ganz merkwürdig in der Geschichte der COOLEYSchen Krankheit: Einmal, daß kein amerikanischer Autor die Frage erörtert hat, ob die gleiche Krankheit nicht auch in Italien und Griechenland vorkommt und die italienische Literatur daraufhin nachgesehen hat. Noch erstaunlicher ist es, daß bis zum Jahre 1934 kein italienischer Autor zur COOLEYSchen Krankheit Stellung genommen hat, obwohl seit einigen Jahren schon zahlreiche Arbeiten darüber in Amerika erschienen waren, die von einer Anämie berichteten, die speziell italienische Kinder befällt.

Die italienischen Forscher kennen sie wirklich erst seit dem Jahre 1934, seit der Publikation von RAVENNA und CANELLA. Diese Autoren beschreiben „eine neue Form von schwerer Anämie im Kindesalter, verbunden mit diffuser Osteoporose“. Es betraf ein 5jähriges Kind mit der kompletten Symptomatologie der Erythroblastenanämie: Mongoloide Facies, subikterisches Kolorit, beträchtliche Hepatosplenomegalie, schwere hämolytische Anämie mit dauernder Erythroblastose usw. Es ist dies der erste Fall in Italien, der mit der amerikanischen COOLEYSchen Krankheit identifiziert wird. Nun folgen rasch nacheinander noch im gleichen Jahre Mitteilungen aus verschiedenen Gegenden.

PINCHERLE aus Bologna berichtet über mehrere Beobachtungen von COOLEYScher Krankheit, wo der familiäre Charakter der Affektion besonders ausgesprochen war; NOTO CAMPANELLA in Mailand demonstrierte einen Fall mit schwerer Anämie und klassischem Krankheitsbild bei einem sehr jungen Kind und PARADISO in Catania bringt 3 ausgezeichnet beobachtete Fälle dieser Krankheit mit eingehender Schilderung des Blutbefundes und der radiologischen Skeletveränderungen. Schließlich ist noch besonders DONDI zu nennen, der aus der Kinderklinik von Novara an der Hand eines eingehend studierten Falles die gesamte amerikanische und italienische Literatur kritisch bespricht.

In meiner ersten Mitteilung über Erythroblastosen im Mai 1934 konnte ich schon über eine europäische Erythroblastenanämie berichten; Krankengeschichte und Blutbefunde verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Kollegen KRSTULOVIC in Split. Das Kind stammte von Angehörigen der Mittelmeerrasse, der Vater war Neapolitaner, die Mutter Dalmatinerin, also Slavin. Das Kind verlebte seine erste Kindheit in der Schweiz und war bis zum 2. Lebensjahr ganz gesund. Dann zunehmende Blässe, zeitweise subfebril und intestinale Störungen; nach einiger Zeit wurde der große Milztumor entdeckt. Nun wurde es zur Kur ans Meer nach Spalato geschickt. Schon damals wurden 19460 Erythroblasten und 16450 Leukocyten gezählt, weshalb die erste Vermutung, daß ein Kala-azar vorliege, abgelehnt werden mußte. Auf der Rückreise in die Schweiz wurde das Kind von NASSO untersucht, der folgenden Blutbefund erhob: 50% Hämoglobin, 4200000 Rote und unter 36000 kernhaltigen Elementen 43%, das ist 15480 Erythroblasten aller Art. Da jede infektiöse Splenomegalie, Maltafieber, Malaria, Leishmaniose auszuschließen war, stellte man die Diagnose auf eine Systemaffektion des hämatopoetischen Gewebes, eine Myelose vorwiegend erythämischer Art, ohne quantitative Vermehrung der Zellen der roten und weißen Reihe. Auf der Klinik FANCONI in Zürich, wo das Kind längere Zeit lag, wurde dann die Diagnose „Erythroblastenanämie vom Typ COOLEY, kombiniert mit Coeliakiesymptomen“, gemacht. Die Knochenmarkspunktierung ergab 76% Megaloblasten, Proerythroblasten und Erythroblasten, also eine starke Verschiebung der Knochenmarkszellen zugunsten der Erythropoese. Das Kind starb bald darauf an einer Pneumonie¹.

Nachdem in Italien allenthalben das Interesse für das Leiden geweckt ist, sind bald weitere Arbeiten zu erwarten. Es besteht kein Zweifel, daß die Erythroblastenanämie in Italien mit den gleichen klinischen und hämatologischen Symptomen einhergeht, wie sie COOLEY in Amerika bei italienischen Kindern gesehen hat. Nun ist es ja selbstverständlich, daß nicht erst im Jahre 1934 die Erythroblastenanämie in Italien aufgetreten ist. Sie war natürlich immer da, nur ging sie in dem großen Sammelbecken der Anaemia splenica oder pseudo-leucaemica unter.

DONDI betont mit Recht, daß sicherlich manche Fälle, die wir jetzt als COOLEYSche Krankheit erkennen, früher zur JAKSCHSchen Krankheit gerechnet

¹ Ich möchte auf einen Irrtum hinweisen, um zu verhüten, daß er durch Nachzitieren in die Literatur übergeht. BLONDEL-CHIGHIN irrt, wenn sie von jugoslavischen, österreichischen und schweizerischen Beobachtungen von Erythroblastenanämie spricht. Der Fall, den ich erwähnt habe, ist der gleiche, der zuerst in Spalato von KRSTULOVIC gesehen wurde, der dann auf der Klinik FANCONI in Zürich gelegen war und den auch NOTO CAMPANELLA in Mailand begutachtet hatte.

wurden. Anaemia pseudoleucaemica war auch in Italien eine Verlegenheitsdiagnose und gut beobachtende Ärzte erkannten, daß manche Formen von splenomegaler Anämie mit so eigenartigen Symptomen einhergingen, daß sie eine Sonderstellung verdienten.

AURICCHIO aus der Klinik JEMMA war der erste, der im Jahre 1928 eine besondere Anämieform als „*anemia con splenomegalia a carattere familiare dell'infanzia*“ als besonderen Krankheitstypus heraus hob. Er berichtet über 12 Fälle in 5 Familien, die wir nach den Krankengeschichten und Blutbefunden mit Sicherheit als COOLEYSche Anämie ansprechen können. Es waren Säuglinge und Kleinkinder mit den bekannten Zeichen einer splenomegalen Anämie und reichlichen Kernhaltigen. In den kurz gehaltenen Berichten findet sich leider nichts erwähnt über eine besondere Facies, nichts über Knochenveränderungen usw. Sehr interessant ist die Feststellung des Vorkommens der Krankheit in zwei Generationen. Ein Bruder des Großvaters väterlicherseits berichtet, daß von seinen 18 Kindern 9 in frühem Alter an einem Leiden starben, das charakterisiert war durch progressive Anämie und Anschwellung des Bauches. Die ausgesprochene Familiarität bei diesem Leiden veranlaßt AURICCHIO zur Annahme, daß ein dystrophisierender Faktor bei der Aszendenz in einer frühen Fetalperiode schon elektiv das erythropoetische System schädigt, das unfähig wird, vollwertige Blutkörperchen zu bilden.

AURICCHIOS Arbeit fand 4 Jahre später eine wertvolle Ergänzung durch eine Publikation von CERZA aus der gleichen Klinik. 4 neue Sippen und einige neue Fälle aus AURICCHIOS Material wurden untersucht. 24 Beobachtungen in 9 Familien, innerhalb von 6 Jahren an einer Klinik, beweisen, daß diese Affektion gar nicht selten ist. CERZA ist überzeugt, daß die familiäre Anaemia splenomegalica eine besondere Krankheit darstellt, eine Affektion unbekannter Ätiologie, hereditär in rezessivem Erbgang. Auch in ihren Krankengeschichten fehlt jeder Hinweis auf Veränderungen der Gesichtszüge und des Skelettsystems. Eine weitere Beobachtung über familiäre splenomegale Anämie stammt von MACCANTI (7 Fälle). Wahrscheinlich gibt es noch viel mehr Fälle splenomegaler Kinderanämie mit familiärem Auftreten, nur wird diesem Umstand oft kein besonderes Gewicht beigelegt oder es wurde die Familiarität als Ausdruck dafür angesehen, daß konstitutionelle Faktoren in der Genese der Krankheit eine wichtige Rolle spielen (DESYLLA u. a.).

Auch die Besonderheit des mongolischen Aspektes war manchen italienischen Forschern in früherer Zeit aufgefallen. CAREDDU berichtet 1929 über 12 Fälle von Anaemia splenica infantilis mit besonders schwerer Alteration der Erythropoese, bei denen ihm das Mongolengesicht aufgefallen war. MARCIALIS wies in 3 Fällen von Anaemia pseudoleucaemica auf den familiären Charakter der Affektion hin und das gleichzeitige Vorhandensein der epikanthischen Falte. CANNATA beschrieb einen Fall, wo die Diagnose Mongolismus gemacht wurde, bei dem er schwere Anämie mit reichlichen Erythroblasten im Blut nachwies. Schließlich sind noch PICCAZIO und CASTELLINO zu nennen, die bei einem Kind von 10 Jahren, dem Sohne aus Amerika zurückgekehrter Emigranten, eine Splenomegalie von erythroleukämischem Typus und eine mongoloide Facies fanden. Diesen Beobachtungen ließen sich wahrscheinlich noch zahlreiche andere aus der großen italienischen Literatur über Anaemia pseudoleucaemica anschließen. Hier kam es nur darauf an zu zeigen, daß die Erythroblastenanämie

sicher bei italienischen Kindern vorgekommen war. Seit den Arbeiten von DI GUGLIELMO, auf die wir gleich noch näher einzugehen haben werden, wird die COOLEYSche Krankheit vielfach mit der „Myelosis erythraemica“ identifiziert. DALLA VOLTA spricht von einer Splenomegalia emolitica familiare eritremica (Sindrome di COOLEY). CACCIAPUOTI von *Mielosi eritroleucemica infantile o morbo di COOLEY-JAKSCH a tipo familiare*. Hier werden die Autorennamen gekoppelt. Es wäre dringend notwendig, daß sich die italienischen Autoren auf eine einheitliche Nomenklatur einigen, soll nicht wieder eine Verwirrung entstehen.

Das Vorkommen der Erythroblastenanämie in Italien erscheint nach den zahlreichen Publikationen nicht zweifelhaft. Es war nun von größtem Interesse zu erfahren, ob das Leiden in Griechenland bekannt ist; in der ganzen amerikanischen, französischen und italienischen Literatur findet sich kein Wort darüber. Ich habe mich deshalb an griechische Kollegen gewandt und möchte ihnen auch an dieser Stelle für ihre Bereitwilligkeit, mit der sie meine Anfragen beantwortet haben, meinen Dank aussprechen: Dr. MERMINGAS, Dr. BASSIAKOS und vor allem dem Kollegen CAMINOPETROS vom hellenischen Pasteurinstitut in Athen, der sich der Mühe unterzog, seine wertvollen Mitteilungen in der Société méd. Athènes vom 16. 11. 35 und 18. 1. 36 ins Französische zu übersetzen und mir zu übersenden. In ihrer eben erschienenen Doktorarbeit zitiert BLONDEL-CHIGHIN noch andere griechische Autoren (MAKKAS, PERDIKOLOGOS u. a.).

Wie in Italien war auch in Griechenland guten Beobachtern eine Anämieform aufgefallen, die im allgemeinen klinisch und hämatologisch dem gleich, was man als Anaemia pseudoleucaemica infantum zu benennen gewohnt war, sich aber durch gewisse Besonderheiten, höheres Alter, Familiarität, schwereren Verlauf davon unterschied. CAMINOPETROS meint, daß bei allen diesen Fällen die Zugehörigkeit zur COOLEYSchen Krankheit möglich, aber nicht mit Sicherheit zu erweisen sei.

Die ersten Fälle in Griechenland hat CAMINOPETROS im November vorigen Jahres vorgestellt; es waren 2 Brüder aus Athen, ein 13jähriges Mädchen aus Chalkis, ein 5 $\frac{1}{2}$ jähriges Kind aus Kreta. Nach seinen Erfahrungen ist die Anaemia erythroblastica in Griechenland geradezu häufig. Er selbst hat seit 1927 mehr als 40 Fälle gesehen. Die COOLEYSche Krankheit ist über ganz Griechenland ausgebreitet und ist speziell auf den Inseln und besonders in Kreta ein häufiges Leiden.

Beim Studium der schweren Anämieformen machte CAMINOPETROS die interessante Beobachtung, daß es einen Typus gibt, der gewisse Unterschiede von der COOLEYSchen Krankheit aufweist. Das Leiden setzt erst bei älteren Kindern im 5.—7. Lebensjahr oder noch später ein und verläuft ausgesprochen chronisch. Daher kommt es, daß man das klinische und hämatologische Bild einer Erythroblastenanämie bei Individuen über 20 Jahren beobachten kann, was bisher nicht bekannt war.

Auf der Insel Kreta entdeckte CAMINOPETROS eine familiär vorkommende sehr schwere Anämie bei Kindern und bei älteren Individuen, die viele Ähnlichkeiten mit der COOLEYSchen Krankheit aufwies, ein ödematöses mongolisches Gesicht, Leber-Milztumor, zahlreiche Kernhaltige im Blut, aber überwiegend ältere Normoblasten und weniger junge Erythroblasten, keine ausgesprochene Osteoporose der Knochen. Alle diese Patienten hatten die Gewohnheit Erde zu essen und sowohl die Eltern als auch alle Landesbewohner sehen in der

Geophagie die Ursache der schweren Anämie. CAMINOPETROS spricht sich nicht darüber aus, was das schädliche Agens, die anämieerzeugende Noxe, beim Erdeessen sein könnte; ist nicht vielleicht das Erdeessen eine Folge der Anämie? Man hat solches bei der Chlorose und anderen anämischen Zuständen gesehen.

In fortgesetzten Untersuchungen kam er zu Ergebnissen, die vielleicht prinzipielle Wichtigkeit gewinnen können. Es wurden Blutuntersuchungen bei Eltern und Geschwistern von Kindern mit Erythroblastenanämie gemacht und bei morphologischer Intaktheit des Blutes einige Male bei Vater oder Mutter eine ganz auffallende *Resistenzhöhung* gefunden, die nach seiner Meinung ein Merkmal der COOLEYSchen Krankheit ist. Sollte sich in weiteren Untersuchungen die Konstanz dieses Befundes erweisen, so wären dadurch die Eltern als latente Träger der Diathese stigmatisiert.

Therapeutisch wurde in Griechenland außer Leberdiät Mangan intravenös gegeben und Kongorot versucht; ein Bericht über die Erfolge ist in Aussicht gestellt. Ebenso eine weitere Mitteilung über anthropometrische Messungen zur Feststellung der mongolischen Gesichtsbildung. Aus den der griechischen Arbeit beigefügten Bildern kann man ersehen, wie unzweckmäßig die Bezeichnung „mongoloide Facies“ gewählt war. Nur die kurze gesattelte Nase oder die epikantische Falte erinnern daran. Das Gesicht mit den breiten Backenknochen, den verwischten, verschwommenen Zügen, der hohe große Kopf, all das erweckt den Eindruck eines asiatischen, eines tartarischen Gesichtes, aber erinnert gar nicht an das der mongoloïden Idiotie (Abb. 4).

Die COOLEYSche Krankheit hat man nicht nur autochthon in Griechenland und im Dodekanes gesehen, sondern auch bei griechischen Flüchtlingskindern in Kleinasien. Ein Fall, der in Alexandrien gesehen wurde, betraf auch ein griechisches Kind. In keinem Lande an der Nordküste Afrikas wurde eine Erythroblastenanämie bisher beobachtet, wie mir CAMINOPETROS auf meine Anfrage mitteilt.

IV. Anaemia pseudoleucaemica, Myelosis erythraemica und ähnliche Affektionen.

Wir hatten im Verlaufe der Schilderung der Erythroblastenanämie wiederholt Gelegenheit, auf die Anaemia pseudoleucaemica infantum zu sprechen zu kommen; ist doch die neue Krankheit aus ihr hervorgegangen und wurde, ehe ihre Selbstständigkeit erwiesen war, mit ihr identifiziert. Die JAKSCHSche Krankheit ist ein merkwürdiges Leiden; ihr Nichtexistieren ist schon oft von Hämatologen und Pädiatern bewiesen worden. Man gebraucht den Terminus Anaemia pseudoleucaemica nur noch aus historischen Gründen und weil sich damit so bequem ein Syndrom charakterisieren ließ; aber es galt als unbezweifelbare Lehre, daß sie nichts anderes sei als eine schwere, nur als biologische Variante interessante Säuglingsanämie. Diese schon längst erledigte Krankheit taucht aber immer wieder auf und zwingt Pädiater und Hämatologen sich mit ihr auseinanderzusetzen. Vielleicht kommen alle Schwierigkeiten daher, daß die Konzeption der Krankheit von Anfang an verfehlt war. Was JAKSCH gesehen und gemeint hat, als er diesen Anämietypus erfand, ist nicht mehr festzustellen. Es sollte eine Kinderanämie sein mit viel kernhaltigen Zellen im Blut, die dadurch und durch die Milzvergrößerung an Leukämie erinnerte, aber doch nicht

Leukämie war, da sie in Heilung ausging. Es war also eine Blutkrankheit gemeint, aber leider ohne Angabe eines für sie charakteristischen Blutbildes; erst später haben die Franzosen HAYEM und LUZET die auffallende Vermehrung der kernhaltigen Roten als wesentliches Symptom hinzugeführt.

Die von Anfang an unscharfe Definition des Leidens, das Fehlen eines pathognomonischen Symptoms, mußte zur Verwirrung führen. War eine Säuglingsanämie besonders intensiv oder ging sie mit unerwartet großer Milz- und Leberschwellung einher, konnte ein Grund für die Schwere und Besonderheit der klinischen und hämatologischen Zeichen nicht gefunden werden, so nannte man sie *Anaemia pseudoleucaemica infantum*. Der Begriff wurde allmählich uferlos, das Krankheitsbild immer verschwommener. Ein allgemeines Mißvergnügen mit dem Terminus *Anaemia pseudoleucaemica* war die Folge und die Tendenz, ihn überhaupt fallen zu lassen, wurde allgemein. Die Rettungsversuche, durch Nachweis einer *ätiologischen* Grundlage der JAKSCHSchen Anämie einen Inhalt zu geben, sind gänzlich mißlungen; es besteht allgemeine Übereinstimmung, daß sie keine rachitische Splenopathie ist, keine alimentäre Anämie, daß sie nicht identisch ist mit der Ziegenmilchanämie.

Die ursprüngliche Idee, daß die *Anaemia pseudoleucaemica* eine *primäre Blutkrankheit* sei, war von der Mehrheit der Kinderärzte und Blutforscher abgelehnt worden; man konzedierte, daß sie als sekundäre Anämie des Säuglingsalters, infolge gewisser Eigenheiten im klinischen und hämatologischen Bilde, eines besonderen Interesses würdig sei. Immerhin mußte man sich mit der erstaunlichen Tatsache der Überschwemmung des Blutes mit Normoblasten auseinandersetzen. Zur Erklärung zog man die Unreife und Labilität der Blutbildungsorgane in den frühen Lebensepochen heran; bei besonderer Intensität der anämisierenden Noxe entsende das Mark, in seiner Hilfsbereitschaft weit über das Ziel schießend, jugendliche noch nicht ausgereifte Elemente in übergroßer Menge in das Blut, und bei größerem Bedarf setze extramedulläre Blutbildung wieder ein, ein „Rückschlag in die embryonale Blutbildung“.

Warum bei der Häufigkeit der exogenen Schäden, der alimentären, infektiösen, toxischen Noxen, Lues usw. die Reaktion unter dem Bilde der *Anaemia pseudoleucaemica infantum* so selten erfolgt, war ebensowenig zu erklären, wie der Umstand, daß die Krankheit erst in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres oder noch später einsetzt und nicht in den ersten Lebenswochen, in der Periode der entschiedensten Unreife und größten Labilität der blutbereitenden Organe. Aus exogenen Faktoren allein war also die Besonderheit des Leidens nicht zu verstehen; und so mußte man doch irgendein in der Konstitution des Kindes gelegenes endogenes Moment, eine besondere *Diathese*, eine Bereitschaft der hämatopoetischen Organe zu abnormen Reaktionen annehmen. Aber immer noch blieb die Anämie infektiösen oder alimentären Ursprungs das Primäre, die Erythroblastämie folgte nach, als Ausdruck einer übermäßigen abwegigen Reparationstendenz. Daß Erythroblasten pathologische Zellen sein könnten, daß sie infolge einer primären Markerkrankung in Massen produziert und ausgeschwemmt werden, daß erst der rasche Untergang dieser unphysiologischen Zellen sekundär eine Anämie zur Folge hat, wurde niemals in Erwägung gezogen. Eine solche Hypothese für die *Anaemia pseudoleucaemica* heranzuziehen, war ich durch das Studium der COOLEYSchen Erythroblastenanämie veranlaßt worden; denn daß bei dieser die Erythroblasten im Blut ein Zeichen einer

pathologischen Erythropoese sind, kann keinem Zweifel begegnen. Und so könnte es geschehen, daß der erledigte Morbus JAKSCH seine Auferstehung feiert und wieder die Dignität einer Blutkrankheit gewinnt. Das Problem verdient neuerlich ein eingehendes Studium. Ich möchte annehmen, daß es zweierlei Affektionen mit sehr ähnlichen klinischen und hämatologischen Symptomen gibt. Einmal das JAKSCHsche *Syndrom*, das ist die bekannte schwere Anämie der Säuglinge mit großer Leber und Milz nach Ziegenmilch und anderen Nährschäden, nach Infektionen u. dgl. mit reichlichen Normoblasten im Blut als Zeichen intensivster Heilungstendenz bei labilem Blutbildungssystem; diese Form erscheint sporadisch, geht ohne Knochenalteration einher und gibt eine relativ gute Prognose, sie heilt nach Beseitigung der Noxe. Nebenbei bemerkt wird diese früher nicht seltene Säuglingskrankheit mit der Verbesserung der Hygiene, der Verhütung von Nähr- und Infektschäden allmählich eine Rarität.

Daneben gibt es, nach meiner Überzeugung, eine *idiopathische Anaemia pseudoleucaemica infantum*, eine selbständige Krankheit, klinisch und hämatologisch charakterisiert als Primäraffektion des erythropoetischen Systems. Sie unterscheidet sich von der COOLEYSchen Krankheit nur dadurch, daß sie nicht ausschließlich bei Kindern der Mediterranvölker vorkommt. Sonst liegen die gleichen Symptome vor: Familiarität, Auftreten bei Zwillingen, mehreren Geschwistern wurde wiederholt beobachtet, von NÄGELI erst kürzlich wieder betont. Auf Skeletaliterationen wurde bisher nicht genügend geachtet. Beim idiopathischen Morbus JAKSCH ist der Verlauf schwer, die Prognose letal. Wird sich dieser wieder als selbständige Affektion durchsetzen, dann möge man doch endlich das irreführende Beiwort „pseudoleucaemica“ fallen lassen und von einer *Anaemia erythroblastica infantum* sprechen.

Die Abgrenzung zwischen *Morbus COOLEY* und *Morbus JAKSCH* wird sich erst ergeben, bis unsere Kenntnisse über das Wesen beider Affektionen besser fundiert sein werden. In Amerika werden beide Krankheiten vielfach identifiziert.

Auch die englischen Hämatologen PARSON, HAWKSLEY und GITTINS sehen in der COOLEYSchen Krankheit nur eine Spezialform des JAKSCHschen Syndroms und diese letztere ist nach ihrer Definition eine subchronische hämolytische Anämie der späteren Säuglingszeit. Nach ihrer Lehre sind die Anämien Krankheiten des „Erythrons“. Unter Erythron verstehen sie die roten Blutkörperchen in der Zirkulation zusammen mit ihren Stammzellen im Knochenmark. Anämie kann entweder durch Mangel an Aufbaumaterial oder durch erhöhte Destruktion zustande kommen. Für die destruktiven Affektionen, bisher als hämolytische Anämien bekannt, wird die nicht sehr euphonische Bezeichnung „*erythronoklastische Anämie*“ vorgeschlagen. Zu diesen *erythronoklastischen* Anämien gehören unter anderem alle die Zustände, die wir *Erythroblastenkrankheiten* nennen. PARSONS und seine Mitarbeiter stellen zwei Hauptgruppen auf:

I. *Die hämolytische Anämie der Neugeborenen*; dazu wird gerechnet a) die *angeborene allgemeine Wassersucht*, b) der *familiäre Icterus gravis* und c) die *hämolytische Neugeborenenanämie* ohne Hydrops und ohne Icterus.

II. *Die hämolytischen Anämien des späteren Säuglingsalters und der Kindheit*. a) *Akute hämolytische Anämie* (Typ LEDERER), b) *subakute hämolytische Anämie*, c) *JAKSCH Syndrom* (subchronische hämolytische Anämie), d) *acholurischer Icterus*.

Als Sonderform der JAKSCHschen *Anämie* wird die rassegebundene und familiär auftretende Erythroblasthaemia COOLEY gerechnet. Bezüglich der Genese der Bluterthroblastose stehen die Autoren auf folgendem Standpunkt: „Zum Unterschiede von den Mangelanämien, wo die Megalo-Normoblastose im Blute infolge Ausbleibens der Reifung entsteht, ist sie bei den hämolytisch erythronoklastischen Anämien der Ausdruck extremster Aktivität der Blutbildung.“

Am interessantesten entwickelte sich das Problem der Anaemia pseudo-leucaemica infantum in Italien. Dort wird sie jetzt fast einstimmig als eine primäre Erkrankung des Markes, als „*Mielosi*“ angesehen mit ausschließlicher oder überwiegender Beteiligung der Erythropoese, als *Mielosi eritremica* bzw. *eritroleucemica infantum* (DI GUGLIELMO u. a.). DESSYLLA fügt noch *splenomegalica infantile* hinzu, sie gilt wieder als *primäre Blutkrankheit*, die als hyperplastische Markaffektion der Leukämie nahesteht. Bei den Myelosen der Erwachsenen orientiert sich nach DI GUGLIELMO die Markhyperplasie mehr nach der leukämischen, im Kindesalter mehr nach der erythrämischen Richtung. In Italien kehren die Hypothesen über das Wesen der Anaemia pseudo-leucaemica wieder zu ihrem Ausgangspunkt zurück; sie wird wieder als eine *primäre Blutkrankheit* angesehen, als eine Anämie besonderer Art, durch die Ausschwemmung unangereicherter Zellen und die Bildung von extramedullären Blutneubildungsherden der Leukoblastose ähnlich, aber wegen der überwiegenden Beteiligung des erythropoetischen Anteils als Erythroblastose zu definieren.

Schließlich wäre noch ein Wort zu sagen über die Erythroblastenaffektionen bei Erwachsenen, worüber in Italien seit DI GUGLIELMO eine größere Anzahl von Mitteilungen erschienen ist. Die Mehrzahl der als Eritremie bzw. Eritroleukämie beschriebenen Fälle scheinen Leukämien gewesen zu sein mit auffallender Erythroblastose, zum Teil identisch mit der Anémie splénique myéloide (VAQUEZ und AUBERTIN).

DALLA VOLTA hat kürzlich eine „*Splenomegalia emolitica familiare eritremica*“ bei einem 30jährigen Mann beschrieben und möchte sie als COOLEYSche Krankheit bezeichnen. Ob es sich bei DALLA VOLTAs Beobachtung um einen Fall mit so abgeschwächtem Verlauf gehandelt hat, daß er dem Leiden nicht schon in der Kindheit erlegen ist oder ob sich die Krankheit ausnahmsweise erst in späteren Jahren etabliert hat, ist nicht zu entscheiden. Die Beantwortung dieser Frage wird erst erfolgen können, wenn wir mehr Erfahrungen gesammelt haben werden, dann aber für die Pathogenese der Erythroblastenanämie von großer Bedeutung sein.

V. Pathogenese.

Um zu einer befriedigenden Ansicht über das Wesen der Erythroblastenanämie zu gelangen, um die Fülle der eigenartigen Symptome zu verstehen, müssen wir zunächst die Hauptsymptome und die typischen Organveränderungen festhalten. Im *klinischen Bild* steht eine *Anämie hämolytischen Charakters* im Zentrum, und zwar ganz besonderer Art: Eine Anämie, wo monate- und jahrelang tausende von kernhaltigen roten Blutkörperchen zirkulieren, wobei sich trotz der Überaktivität des Markes das Leiden progredient verschlechtert. Die *anatomische Grundlage* bildet eine mächtige *Hyperplasie des Knochenmarks*, die systematisch das ganze Skelettsystem umfaßt. Die Wucherung des Marks kann viele Symptome verständlich machen: Sie bewirkt die Rarefizierung der Trabekel, die Verdünnung der Corticalis und die universelle Osteoporose. Die Knochendestruktion erklärt die im Röntgenbild sichtbaren Eigenheiten: die gesteigerte Transparenz, das mottenzerfressene Aussehen der Epiphysenenden usw. Die Markwucherung und die durch sie bedingte Verbreiterung der Gesichtsknochen genügen aber nicht, um die eigenartige Schädeldeformierung zu erklären. Hier dürften noch andere Faktoren eine Rolle spielen. Ähnliche Deformierungen des

Kopfes und des Antlitzes kennen wir bei der familiären hämolytischen Anämie; die turriccephale Verbildung mit Exophthalmus usw. Namhafte Radiologen haben gezeigt, daß die charakteristischen Veränderungen im Röntgenbild auch bei der Sichelzellkrankheit der Neger und beim hämolytischen Ikterus nachzuweisen sind: Freilich in viel geringerem Grade. Die Knochenaffektion ist nicht absolut pathognomonisch für die Erythroblastenkrankheit.

Die ganz exzessive Größe der *Milzschwellung* ist durch die Überfüllung der Pulpa mit abgefangenen roten Blutkörperchen und ausgedehnten erythropoetischen Herden nicht genügend begründet. Noch weniger ist die Genese des Lebertumors durch Hyperämie und myeloische Metaplasie allein zu erklären. Wieder sei auf analoge Verhältnisse bei den anderen hämolytischen Anämien hingewiesen, die alle mit Splenohepatomegalie einhergehen.

Für die Retardation des Wachstums, den *hämatischen Infantilismus* kann kein ursächlicher Faktor angegeben werden. Die Chronizität der schweren Anämie spielt sicher eine Rolle und vielleicht kommt noch eine Störung der Osteoblastentätigkeit durch das wuchernde Mark in Frage oder es hemmt der gleiche unbekannte Faktor, der die Reifung der Erythroblasten stoppt, auch das allgemeine Wachstum.

Wir müssen uns nun die Frage vorlegen, ob die generalisierte Knochenmarkhyperplasie imstande ist, die schwere Anämie und speziell ihre morphologische Besonderheit, die Erythroblastose verständlich zu machen. Rein morphologisch ist das sicher der Fall; denn histologisch zeigen die blutbereitenden Zentralorgane eine exzessive Erythropoese und das periphere Blut eine dauernde Überschwemmung mit Erythroblasten. Aber einen Grund und einen Sinn für dieses Geschehen zu finden, ist nicht leicht.

Wenn wir uns nach Analogien umsehen, so finden wir gesteigerte Erythropoese immer dann, wenn erhöhte Ansprüche für Ersatz gestellt werden; das ist der Fall nach Blutverlusten, hämolytischem Blutzerfall usw. Es schiene am einfachsten eine gleiche Genese bei der Erythroblastenanämie anzunehmen: durch ein hämolysierendes Agens werden dauernd große Mengen von Blutkörperchen vernichtet, dadurch entsteht eine Anämie und das Knochenmark in seiner übertriebenen Heilungstendenz gibt reichlich unausgereifte Blutzellen im Stadium der kernhaltigen Erythroblasten in die Blutbahn ab. Der permanent gesteigerte Blutuntergang steht bei der Erythroblastenanämie außer Zweifel: Erhöhte Bilirubinausscheidung, Pleiochromie des Serums, hoher Bilirubinindex usw.

So bestechend einfach diese Deutung klingt, so erweist sie sich bei näherer Betrachtung als unhaltbar. Zunächst bestehen Bedenken in quantitativer Hinsicht: Monate- und jahrelang werden zehntausende, ja hunderttausende von Erythroblasten in die Blutbahn geworfen und doch heilt die Anämie nicht, sondern wird immer schlechter. Das ist doch sinnlos, bei einem solchen Geschehen von einer *Reparationsleistung* und *Heilungstendenz* zu sprechen. Das ganze Problem wird sofort klar und verständlich, wenn wir das Gegenteil der bisher geltenden Lehre annehmen: daß die Erythropoese primär alteriert ist, daher abwegig funktioniert und pathologische Zellen produziert; daß also die Erythroblasten nicht gesunde sondern abnorme Zellen sind, daß sie nicht ein Zeichen eines gesunden, aktiven Blutbildungssystems sind, sondern das Signal einer abnorm gewordenen Blutbildung.

Ehe wir diese Ansicht eingehender begründen, sei auf die *qualitativen* Veränderungen des roten Blutbildes hingewiesen, die man bisher — fasziniert durch das ungewohnte Bild der Erythroblastenmassen — nicht genügend gewürdigt hat. Es muß mit allem Nachdruck betont werden, daß die Mehrzahl der kernhaltigen Erythrocyten nicht reife Normoblasten sind. Große Mengen von Normoblasten könnten durch Ausschwemmung aus einem einfach hyperplastischen Knochenmark erklärt werden. Aber bei der Erythroblastenanämie ist das Wesentliche nicht die Jugendlichkeit der Zellen, sondern ihre hochgradige *Anaplasie*; die Entdifferenzierung geht weit hinauf, bis zu ganz großen undifferenzierten Jugendformen. Man vergleiche doch nur ein Blutpräparat von einer reparativen Blutkrise, etwa bei hämolytischer Anämie mit dem von einer COOLEYSchen Krankheit. In beiden Fällen sehr reichlich kernhaltige, aber im ersteren Falle Normoblasten älterer und jüngerer Generation, neben zahlreichen Reticulocyten und anderen Zeichen einer intensiven Heilungstendenz; bei der Erythroblastenkrankheit hingegen ein buntes Bild verschiedenartigster Elemente, different in Alter, Form, Färbbarkeit und Hämoglobingehalt — Megaloblasten, Riesennormoblasten, basophile und oxyphile Erythroblasten, Mitosen, zerfallende Kerne usw. Immer wieder drängt sich beim Anblick eines Blutpräparates von Erythroblastenanämie mit den Massen kernhaltiger Elemente der Vergleich mit leukämischen Blutveränderungen auf. Hier wird die Forschung einsetzen müssen. Im Vergleich zu dem schon gut fundierten Wissen über die normale und pathologische Leukopoese sind unsere Kenntnisse über die feinere Morphologie der Erythropoese unter normalen und abnormen Zuständen noch recht ungenügend. Auf Grund des Studiums der Blutpräparate von COOLEYScher Anämie scheint es mir denkbar, daß hier *Paraerythroblasten*, Erythroblasten mit definitiv ins Pathologische gewendeter Entwicklungsrichtung vorliegen. Das Wort wurde gebildet als Korrelat zum „Paramyeloblasten“, dessen Erscheinen im Blut, wie NÄGELI bewiesen hat, zeigt, daß die Entwicklungsrichtung irreversibel ins Pathologische umgeschlagen hat.

Noch einleuchtender wird die Theorie der *primär fehlerhaften Erythropoese*, wenn man berücksichtigt, daß das *gesamte rote Blutbild abnorm* ist, daß auch die kernlosen Zellen krankhaft verändert sind; eine höchstgradige, bei keiner anderen Anämie in dieser Intensität vorkommende Anisocytose, Anisochromie und Zerbrechlichkeit der Erythrocyten. Daß diese sich gegen hypotonische Kochsalzlösungen wie normale Blutkörperchen verhalten oder sogar manchmal hyperresistent sind, spricht nicht gegen ihre Minderwertigkeit. Freilich, worin diese besteht, wissen wir noch nicht. In einem Schreiben vom Dezember 1934 meint COOLEY, daß eine Erklärung der Pathogenese am besten auf dem Boden der Annahme eines „*fehlerhaften Aufbaues der Erythrocyten*“ gefunden werden könne. Mikrochemische Analysen beim hämolytischen Ikterus, bei der Sichelzellenkrankheit und der Erythroblastenanämie hätten sehr weitgehende Abweichungen vom Normalen ergeben, speziell was den Lipoidgehalt betrifft. Die von COOLEY in Aussicht gestellte Publikation ist noch nicht erschienen.

Es kann nach dem bisher Dargelegten als feststehend angesehen werden, daß die roten Blutkörperchen bei der Erythroblastenanämie abnorm sind, irgendwie fehlerhaft in ihrem morphologischen oder chemischen Aufbau. Worin diese „*defective structure of erythrocytes*“ besteht und wie man sich ihr Zustandekommen vorstellen kann, ist kontrovers. Daß der Angriffspunkt der Läsion das

Zentralorgan sein muß, ist selbstverständlich. Da das Leiden sich immer schon in früher Kindheit manifestiert, sprechen die amerikanischen Forscher von einem „*kongenitalen Defekt des hämatopoetischen Systems.*“

Die Annahme, daß irgendwelche *Toxine*, exogenen Ursprungs oder im Stoffwechsel gebildet, das Knochenmark schädigen und die Erythropoese in falsche Richtung drängen, genügt nicht, um das Krankheitsbild zu erklären. Es muß eine viel tieferegreifende Alteration vorliegen, um das Knochenmark dazu zu bringen, so unsinnig zu arbeiten, dauernd im Übermaß zwecklose Zellen zu produzieren, „*to make brick without straw*“, wie COOLEY sich ausdrückt.

WOLLSTEIN und KREIDL sprechen von einer profunden Knochenmarkkläsion als Ursache dafür, daß die Reifung schon beim Erythroblasten endet und sehen darin eine Ähnlichkeit mit der Perniciosa.

Am eindringlichsten vertreten WHIPPLE und BRADFORD die nahen Beziehungen zur perniziösen Anämie auf Grund der Ergebnisse ihrer histologischen Untersuchungen. Bei beiden Leiden liegt ein Mangel an Aufbaumaterial vor, die Blut- und Knochenveränderungen, wie auch die Pigmentanomalien, weisen auf eine fundamentale Störung im Stoffwechsel hin. Die Grundlage der Krankheit ist nach ihrer Meinung ein rasseeigentümlicher, angeborener ererbter Defekt, über dessen Wesen nichts weiteres ausgesagt wird. Nach COOLEY könnte die Stoffwechselstörung darin beruhen, daß durch sie das Mark gehindert ist, die zur normalen Blutbildung und Ausreifung nötigen Stoffe aufzunehmen und zu verwerten. BATY, BLACKFAN und DIAMOND sprechen in ihrer zusammenfassenden Arbeit nur von einem angeborenen Entwicklungsfehler des hämatopoetischen Systems. Nach ihrer Ansicht liegt die Ähnlichkeit mit der Perniciosa darin, daß bei beiden Affektionen das Mark hyperplastisch ist, bei funktioneller Untauglichkeit der produzierten Elemente.

Alle diese Theorien lassen ein wesentliches Moment außer Acht, das aber unbedingt an erste Stelle gerückt werden muß, das ist die *Rassegebundenheit* und das *familiäre* Auftreten; denn wenn auch schon erwiesen wäre, daß eine Störung des Blutmetabolismus eine Erythroblastenanämie veranlassen könnte, so müßte doch noch ein Grund dafür gefunden werden, warum diese Alteration nur Kinder in Familien der Mittelmeerbewohner befällt. Zur Zeit, als man die Krankheit nur bei italienischen und griechischen Kindern in Nordamerika kannte, konnte man daran denken, daß hier eine „*Einwandererkrankheit*“ vorliege, daß der Wechsel des Klimas, die Änderung der Lebensweise und des Milieus usw. an dem Auftreten der besonderen Anämieform schuld sein könne. Die Unhaltbarkeit dieser Annahme liegt klar zutage, gab es doch niemals eine Erythroblastenanämie bei Kindern von Deutschen, Slaven, Negeren, Chinesen usw., die in die gleichen Orte Amerikas eingewandert waren und dort unter den gleichen Bedingungen lebten, wie die Italiener und Griechen. Es ist merkwürdig, daß dieses Problem, sicherlich eines der interessantesten in der Frage der Erythroblastenanämie, in allen Arbeiten der amerikanischen und italienischen Autoren so ganz im Hintergrund steht. Dabei war COOLEY, meiner Meinung nach, schon im Jahre 1932 auf dem richtigen Weg als er die Idee ventilerte, daß das Auftreten der Erythroblastenkrankheit, auf einem „*Mutationsvorgang*“ beruhe. Zwar mißt er dem Umstand der Rassegebundenheit wenig Wert bei und meint, daß bei solchen Affektionen die Lokalität und das Zusammenleben wesentlicher seien als die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Rasse. Der erste

auftretende Fall sei nichts anderes als ein „sport“. Das ist der schon von DARWIN verwendete und jetzt noch bei den englischen Blumenzüchtern übliche Ausdruck für das Auftreten von Mutationserscheinungen. Nachher erfolge die Verbreitung zunächst am gleichen Ort und bei den Menschen der Umgebung. Das Leiden vererbt sich, wie jede echte Mutation; da aber die an Erythroblastenanämie erkrankten Kinder niemals die Altersstufe erreichen, wo sie Eltern werden können, so muß man eine latente Diathese bei den gesundbleibenden Individuen annehmen. Diese interessante Hypothese wurde weder von COOLEY noch von anderen Autoren in späterer Zeit ausgebaut.

Das Wesen der Erythroblastenanämie wird uns sofort verständlich, wenn wir in dem *Erythroblasten eine durch Mutation entstandene Zellart* sehen. Nach HUGO DE VRIES' Lehre haben wir unter Mutation die Entstehung von etwas ganz Neuem zu verstehen, einer neuen Form oder eines neuen Zelltypus, das einmal entstanden, dauernd vererbt wird. Dabei gibt es keine allmählichen Übergänge und keine Zwischenstufen vom Bisherigen zum Neuentstandenen. Hier macht wirklich die Natur einen Sprung. Die Mutationen sind nicht durch die Einwirkung exogener Faktoren bedingt, sondern erfolgen von innen her. Klima, Milieuwechsel, Ernährungsänderung usw. sind höchstens auslösende Momente, die sich aber nur dann geltend machen können, wenn der Organismus aus genotypischer Bedingtheit, auf Grund bestimmter Entwicklungspotenzen zur Mutation reif geworden ist. Aus irgendwelchen, uns gänzlich unbekanntem Ursachen ging bei den Mittelmeervölkern die Entwicklungsrichtung dahin, daß ihr Blutbereitungssystem mutationsbereit wurde; und nun setzte dieser Sprung ein, die Erythropoese wurde abwegig und formte kernhaltige Erythroblasten statt der normalen kernlosen Scheiben. Bei dieser Betrachtungsweise wird uns die geographische und rassische Beschränktheit der Krankheit erklärlich, aber auch ihr polytopes Entstehen in Amerika, in Italien und Griechenland.

Mutationen sind in der menschlichen Pathologie nichts seltenes, sie sind, wie NAEGELI sagt, nicht mehr Theorien, sondern Tatsachen. In der Hämatologie speziell kennen wir eine große Anzahl von Affektionen, bei denen abnorme Blutzellen durch Mutation entstanden sind und nach den bekannten Erbgesetzen durch Generationen weiter vererbt werden. Hierher gehören der hämolytische Ikterus mit den Kugelzellen, die Sichelzellenkrankheit der Neger, die Ovalocytenform, die PELGERSche Kernanomalie der Leukocyten und manches andere. Vielleicht sind auch die großen, hämoglobinreichen Elliptocyten beider Perniciosa mutativ entstandene Zellen. Es liegt in der Natur des Organes, daß Mutationserscheinungen der Blutbildungsorgane fast immer etwas Pathologisches bedeuten. Nur die Ovalocytose und die Hypersegmentation der Leukocyten (PELGER) bilden eine Ausnahme; hier ist ein Zusammenhang mit irgendeinem Kranksein nicht vorhanden.

NAEGELI, der die Bedeutung konstitutioneller Momente und Erbfaktoren bei den Blutkrankheiten scharf hervorgehoben hat, zählt zu den genotypisch veränderten roten Blutkörperchen Sichelzellen, Ovalocyten und Kugelformen u. a., aber nicht die Erythroblasten. Nach meinem Vortrage in Graz¹ stimmte NAEGELI meiner Auffassung zu, daß auch die Erythroblastenanämie als konstitutionelle hereditär und familiär auftretende Anämie der Sichelzell- und Kugelzellkrankheit zur Seite zu stellen sei, und daß der Erythroblast ebenso wie der Meniskocyt und Globulocyt ein mutativ abgeartetes Blutkörperchen darstellt.

¹ LEHDORFF, HEINRICH: Schweiz. med. Wschr. 1935.

Von Klinikern hat nur PFAUNDLER zu diesem Problem Stellung genommen. Er stellt einen eigenen Anämietyp auf, für dessen Genese Erbfaktoren das Primat haben und ektogene Schäden höchstens auslösend wirken können. Infolge Mutation des Knochenmarkes produziert dieses pathologische Erythrocyten, in jedem Falle besonderer Art: Kugel-, Sichelformen usw. Die Hinfälligkeit dieser „Zellkrüppel“ hat Blutzerfall und weiter Anämie zur Folge. Zu diesen „Mutationsanämien“ gehört die familiäre hämolytische Anämie, die Sichelzellenkrankheit und die Erythroblastenanämie (COOLEY).

Ich sehe in den Erythroblasten bei der Erythroblastenanämie eine abnorme Zelle, genau so unphysiologisch, wie es der Globulocyt oder der Drepanocyt sind; er ist für seine physiologischen Funktionen ungeeignet, daher pathologisch. Ich weiß, diese Auffassung wird zum Widerspruch reizen, da sie gegen ein hämatologisches Dogma verstößt. Diesem zufolge gelten kernhaltige rote Blutkörperchen immer als Jugendformen, immer als Zeichen eines gesunden leistungsfähigen und reparationsbereiten Knochenmarks. Dieser Lehre folgend müßte man in der Erythroblastenanämie eine chronische Anämie sehen, wo ähnlich wie bei der Anaemia pseudoleucaemica das hyperaktive Knochenmark jugendliche Erythrocyten im Übermaß in die Zirkulation wirft. Die Unhaltbarkeit dieser Hypothese habe ich schon früher erwiesen und die Sinnlosigkeit dargelegt, einem Vorgang Heilungstendenz zuzuschreiben, wo eine dauernde Massenproduktion der „jugendkräftigen“ Zellen an der Progredienz des Leidens und an der tödlichen Prognose nichts ändert. Die Erythroblastenanämie wird nur dann verständlich, wenn man in dem kernhaltigen roten Blutkörperchen eine pathologische Zellform sieht, wie es der sichelförmige Drepanocyt und der kugelförmige Mikroglobulocyt sind.

Während niemand daran zweifelt, daß die Sichelzelle und der Mikrosphärocyt unnormale Blutelemente sind, will man das vom Erythroblasten bei der COOLEYschen Krankheit nicht wahr haben. Bei der Sichelzellkrankheit ist jedermann überzeugt, daß die abnormen Zellen das Primäre sind, daß aus ihrer Minderwertigkeit die Anämie resultiert. Warum soll bei der klinisch so außerordentlich ähnlichen Erythroblastenkrankheit nicht dasselbe der Fall sein, sondern das Gegenteil gelten?

Daß alle hämolytischen Anämien pathogenetisch in naher Beziehung stehen und auch klinisch weitgehende Ähnlichkeiten aufweisen, zeigt nachstehende Tabelle, die vielfach Gedankengänge COOLEYS verwertet.

	Zellform	Rasse	Fami- liär	Milz	Splen- ektomie	Vor- kommen	Prognose
Hämolytische Anämie.	Globulocyt	lokale Häufung	+	ver- größert	heilt	jede Alters- stufe	gut
Sichelzellenanämie . .	Drepanocyt	Neger	+	sehr groß	bessert	Jugend- liche	zweifel- haft
Erythroblastenanämie.	Erythroblast	Mittel- meer- völker	+	enorm	wirkungs- los	nur Kinder	letal

Jede dieser drei Anämiekrankheiten hat ihren besonderen Erythrocytentypus. Der *Mikroglobulocyt* weicht anscheinend am wenigsten vom Normalen ab; er

kann seine biologischen Funktionen noch relativ gut erfüllen. Es muß daher nicht unbedingt zum klinischen Kranksein kommen; daher gibt es latente, kompensierte, rudimentäre Formen des familiären, hämolytischen Ikterus, sogar solche ohne Anämie. Erst beim Hinzutreten exogener Faktoren, Infektion, Erkältung, psychisches Trauma, steigert sich der Blutzerfall zur hämolytischen Krise. Die Prognose ist gut. Da die Kugelzellenanämie das Leben nicht gefährdet, findet man sie in jeder Altersstufe, bei Säuglingen sowohl als bei Greisen. Die Milzschwellung hält sich in mäßigen Grenzen, die Splenektomie bringt klinische Heilung.

Viel ernster ist die Prognose bei der *Sichelzellenkrankheit*, denn der Drepanocyt ist eine viel minderwertigere Zelle. Auch hier gibt es eine latente Diathese, eine Bereitschaft der Blutzellen zur Sichelbildung. Eine dauernde Kompensation ist eine Rarität, fast immer wird das Leiden frühzeitig manifest und ein großer Teil der sichelzellkranken Neger stirbt schon in jungen Jahren. Der Milztumor ist immer sehr groß; seine Entfernung beseitigt nur die lokalen Beschwerden, garantiert aber nicht die Heilung des Grundleidens.

Absolut letal ist die Prognose bei der *Erythroblastenanämie*. Der Erythroblast stellt eine ganz unreife Zelle dar, die — unbrauchbar für den Organismus — rasch dem Zerfall anheimfällt, was schwere Anämie zur Folge hat. Das Leiden verläuft immer manifest als ernste Krankheit, eine kompensierte Form ist bisher noch nicht gesehen worden. Die Prognose ist immer letal, der Tod erfolgt schon im frühen Alter, so daß man Erythroblastenanämien nur bei Kindern kennt. Die Milzschwellung erreicht stets sehr hohe Grade, die Splenektomie bleibt wirkungslos, ja sie provoziert verstärkte Erythroblastenauschwemmung und verschlechtert den Blutbefund.

Aus der Verschiedenheit der Prognose erklärt es sich, daß man die hämolytische Anämie in mehreren Generationen einer Familie antrifft, die Sichelzellenkrankheit selten einmal bei Eltern und Kindern, die Erythroblastenanämien dagegen nur bei Kindern, da diese niemals ihre Pubertät erleben.

Bei jeder der drei Formen ist das *Skelettsystem* am Krankheitsprozeß beteiligt und gibt so Anlaß zu eigenartigen, für das betreffende Leiden kennzeichnenden Schädel- und Gesichtsformungen: der Turmschädel mit Exophthalmus bei der hämolytischen Anämie, das asiatische Gesicht bei der Sichelzellenkrankheit der Neger und die chinesischo-mongolische Facies bei Kindern mit Erythroblastenanämie. Sehr wichtig war der Nachweis, daß die radiologischen Veränderungen bei allen drei Formen konstitutioneller Anämie im Prinzip die gleichen sind; bei der Kugelzellenkrankheit am geringsten, bei der Erythroblastenkrankheit am stärksten ausgeprägt. Schließlich sei noch das *Ulcus cruris* erwähnt, das sehr häufig bei der Negeranämie und nicht selten bei der hämolytischen Anämie vorkommt, bei den Erythroblastenaffektionen bisher nicht gesehen wurde. Bei jeder dieser drei Anämien konnte man nach längerem Kranksein eine Retardation des Wachstums feststellen; es resultiert ein *hämatischer Infantilismus*, der besonders deutlich bei Kindern mit Erythroblastenanämie in Erscheinung tritt.

Das Einsetzen des *Manifestationstermins*, des Momentes, wann die hämatische Diathese das Niveau der klinischen Erkennbarkeit erreicht, erfolgt bei jeder der drei Affektionen zu anderer Zeit. Er ist wohl in erster Linie davon abhängig, wie weit die neue Erythrocytenform vom Normaltypus abweicht, und

wie weit sie — wenigstens teilweise — imstande sind, die biologischen Funktionen eines roten Blutkörperchens zu erfüllen. Von wesentlicher Bedeutung wird es ferner sein, ob und in welchem Ausmaß das Knochenmark befähigt ist, neben den pathologischen, normale Zellen zu produzieren. Beim hämolytischen Ikterus können Jahrzehnte vergehen, ehe die Träger der Blutanomalie klinisch krank werden, bei der Erythroblastenkrankheit wird dies schon sehr frühzeitig der Fall sein, im Moment, wo durch die erhöhte Inanspruchnahme der blutbildenden Organe beim Wachstum die Insuffizienz der Erythropoese sich geltend macht.

Alle drei Affektionen sind also *Mutationsanämien*, woraus sich die Familiarität und die Rassebedingtheit erklären läßt. Am wenigsten ist die letztere ausgeprägt bei der hämolytischen Anämie; die Kugelzellenmutation der roten Blutkörperchen dürfte in einer sehr viel früheren Zeitepoche stattgefunden haben, als die der anderen Mutationen, und konnte sich bei der Gutartigkeit des Leidens über die ganze Welt verbreiten. Immerhin kann man auch heute noch auffallende Häufung in einzelnen Gegenden, z. B. Schwaben, sehen.

Durch eine solche Betrachtungsweise wird wohl die Pathogenese der Erythroblastenanämie verständlich, aber nur der Mechanismus des Geschehens, nicht der letzte Grund und nicht der Zweck. Das Wie und Warum ist uns bei allen Mutationsvorgängen in der menschlichen Pathologie unbekannt. Sicherlich ist der Erythroblastentypus des roten Blutkörperchens eine Verlustvariante, bedeutet nichts Lebenförderndes; eine sinnvolle Tendenz kann in seiner Entstehung nicht gefunden werden. Aber hier stehen wir an den Grenzen unseres Wissens. Der Typus „homo sapiens“ ist noch relativ jung und wir können ruhig behaupten, er ist noch lange nicht erbkonstant geworden. Wenn wir die große Zahl von Heredopathien überblicken, die in den letzten Jahren bekannt geworden sind, wird man NAEGELI zustimmen, der meint, der Typus Mensch befinde sich gegenwärtig wieder in einer großen Mutationsperiode.

XIII. Morbus CUSHING.

Ein Überblick über Klinik und Kasuistik des basophilen Hypophysenadenoms.

Von

F. K. KESSEL-Stockholm¹.

Mit 27 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	620
Einleitung	630
Klinik des Morbus CUSHING	633
Kasuistik	650
Symptomatologie	659
CUSHING-Syndrom bei Nebennieren-, Ovarial- und Thymusgeschwülsten	660
Pathogenese	665
Diagnose und Differentialdiagnose	671
Therapie	675

Literatur.

- ACHARD, C. et THIERS: Le virilisme pilairé et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes à barbe). Bull. Acad. Méd., **86**, III. s. 136 (1921).
- AHLSTRÖM, C. G.: Das Vorkommen basophiler Zellinfiltration in der Neurohypophyse bei hypertensiven Zuständen. Klin. Wschr. **1935 II**, 1456—1459.
- Hypophysial changes in malignant nephrosclerosis. Acta path. scand. (Københ.) **12**, 232—249 (1935).
- ANDERSON, J.: A case of polyglandular syndrome with adrenal hypernephroma and adenoma in the pituitary gland — both of small size. Glasgow med. J. **83**, 178—192 (1915).
- ANDERSEN, CH.: Syndrome de CUSHING: basophilie hypophysaire. J. belge Neur. **35**, 148 bis 151 (1935).
- ANSELMINO, K. I., L. HEROLD u. FR. HOFFMANN: Das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Arch. Gynäk. **157**, 86—102 (1934).
- u. F. HOFFMANN: Fettstoffwechsellhormon des Hypophysenvorderlappens. Teil I und II. Klin. Wschr. **1931 II**, 2380—2386.
- — Über die pathologisch-anatomischen Grundlagen einer gesteigerten Hypophysenhinterlappenfunktion bei der Eklampsie und Nephropathie der Schwangeren. Zbl. Gynäk. **58**, 2363—2369 (1934).
- APERT, E.: Dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales. Hirsutisme et progeria. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **12**, 501 (1910).
- Sur l'hirsutisme. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1925**, 131.
- ASSMANN: Nebennierenrindentumor unter dem Bilde des Interrenalismus. Med. Klin. **1935 I**, 28.
- BANNICK, E. G.: Suprarenocortical syndrom and pituitary basophilism. Med. Clin. N. Amer. **18** (1934).
- BARR, DAVID PRESWICK: Recent advances in endocrinology. J. amer. med. Assoc. **105**, 1760—1765 (1935).
- BAUER, J.: Überfunktion des gesamten Nebennierensystems ohne anatomischen Befund. Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 582—586.

¹ Aus der Neurochirurgischen Klinik (Prof. H. OLIVECRONA) des Serafimerkrankenhauses Stockholm.

- BAUER, J.: Zur Differentialdiagnose zwischen Interrenalismus und „hypophysärem Basophilismus“. *Fol. med. (Napoli)* **1933**.
- Zum heutigen Stand des Nebennierenproblems. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 565—567.
- Funktionsstörungen der Hypophyse. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1553—1557.
- Fall von CUSHINGSchem Syndrom. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 809. Diskussions-Bemerkung. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 810.
- Der Einfluß der Nebennieren und Hypophyse auf die Blutdruckregulation und Umstimmung der Geschlechtscharaktere beim Menschen. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 361—367.
- BAUER, TH. u. HANS WASSING: Zur Frage der Adipositas hypophysarea: Basophiles Adenom der Hypophyse. *Wien. klin. Wschr.* **1913 II**, 1236—1243.
- BAUMGARTNER, LEONA: Pituitary basophilism and hypertension. *Yale J. Biol. a. Med.* **7**, 327—354 (1935).
- BENDA, L.: Hypophysis cerebri (Glandula pituitaria, Hirnanhang). *HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion*, Bd. 1, S. 867—910. Leipzig: Curt Kabitzsch 1932.
- BERBLINGER, W.: Pathologie und pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen. *Handbuch der inneren Sekretion*, herausgeg. von M. HIRSCH, S. 909—1097. Leipzig: Curt Kabitzsch 1933.
- Die Basophilen in Adenohypophyse und Neurohypophyse bei essentieller Hypertonie und bei Eklampsie. *Endokrinol.* **16**, 19—38 (1935).
- Die Adenome der Hypophyse. *Nervenarzt* 1936.
- BERGMANN, G. v.: Korrelationen im Gebiet der inneren Sekretion. *Med. Klin.* **1935 I**, 869—873.
- BERGSTRAND, H.: Fall von basophilem Hypophysenadenom mit CUSHINGS Syndrom. *II. Path.-anat. Teil. Nord. med. Tidskr.* **8**, 1280—1283 (1934).
- Über die Natur der virilisierenden Ovarialtumoren I. *Acta obstetr. scand. (Stockh.)* **13**, Nr 4, 1—31 (1934).
- Über einige Formen der Intersexualität beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung neuerer Theorien über die Geschlechtsbestimmung. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 580—584.
- Luteinisierung der Ovarien bei einem Falle von basophilem Hypophysenadenom mit CUSHINGS Symptomenkomplex. *Virchows Arch.* **293**, 413—428 (1934).
- Über die Natur der virilisierenden Ovarialtumoren. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1934**.
- BERNHARDT, H.: Demonstration in der Berliner med. Ges., 26. Juni 1935. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1482.
- Neue Ergebnisse der Hypophysenforschung. *Erg. Med.* **20** (1935).
- BETTONI, ITALO: Distrofia adiposo-genitalis con sindrome di virilismo e di diabete mellito. Contributo allo studio della genesi del diabete neuro-ipofisario e dell' insulinosen-sibilità in detta forme. *Arch. Pat. e Clin. med.* **12**, 50—75 (1932).
- BICKEL, GEORGES: Les adénomes sécréteurs des glandes endocrines. *Rev. méd. Suisse rom.* **55** (1935).
- BIEDL, ARTHUR: Die Hypophyse (Hirnanhang). *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, herausgeg. von BETHE, v. BERGMANN, EMBDEN, ELLINGER, Bd. 14, H. 1. Berlin: Julius Springer 1930.
- BREMOND, A. and PH. H. HARTZ: Hypogenitalism in a case of dystopia of the neurohypophysis with especial reference to the role of the basophilic elements. *Versl. Akad. Wetensch. Amsterd., Wis- en natuurkd. Afd. Proc.* **38** (1935).
- BIGGART, I. H.: Some observations on the basophil cells of the human hypophysis. (Mit Diskussion.) *Edinburgh med. J., N. s.* **42**, 113—122 (1935).
- BINGEL, A.: Verschwinden von Polycythämie und Rückbildung einer „Vermännlichung“ nach Entfernung eines Luteinzellentumors der Ovarien. *Dtsch. med. Wschr.* **1924 I**, 330—332.
- BISHOP, P. M. F. and H. G. CLOSE: A case of basophil adenom of the pituitary; CUSHING's syndrome. *Guy's Hosp. Rep.* **82**, 143—153 (1932).
- BOEMINGHAUS, H.: Über geschlechtsverändernde Geschwülste der Nebennieren. *Z. Urol.* **28**, 798—811 (1934).
- BROSTER, L. R.: The adrenogenital syndrome. *Lancet* **1934 I**, 830—834.
- and H. GARDINER HILL: The adreno-genital syndrome associated with cortical hyperplasia; the results of unilateral adrenalectomy. With histological notes by I. G. GREENFIELD. *Brit. J. Surg.* **19**, 557—570 (1932).

- BROSTER, L. R. and H. W. C. VINES: The adrenal cortex. A surgical and pathological study. London: H. K. LEWIS 1933.
- BUCHEM, F. S. P. VAN: Das Krankheitsbild des basophilen Zellenadenoms nach CUSHING. *Z. klin. Med.* **127**, 292—303 (1934).
- BÜTTNER, A.: Eierstocksgeschwülste mit Vermännlichung (Arrhenoblastome R. MEYERS). *Virchows Arch.* **287**, 452—482 (1932).
- BUSSCHER, J. DE: Diskussionsbemerkung zu CH. ANDERSEN. *J. belge Neur.* **35**, 48 (1935).
- CAHILL, GEORG F.: Air injections to demonstrate the adrenals by X-ray. *J. of Urol.* **35**, 238—243 (1935).
- CAHILL, LOEB, KURZROK, STOUT and SMITH: Adrenal cortical tumors. *Surg. usw.* **62**, 287—313 (1936).
- CALDER, ROYALL M. and F. W. PORRO: Adenoma of adrenal cortex simulating pituitary basophilism. *Bull. Hopkins Hosp.* **57**, 99—110 (1935).
- CALLUM, MAC W. G., T. B. FUTCHER, G. LYMAN DUFF and READ ELLSWORTH: Relation of the CUSHING syndrome to the pars intermedia of the hypophysis. *Bull. Hopkins Hosp.* **56**, 350—365 (1935).
- CANDIA, SILVIO DE: Contributo clinico allo studio del morbo di CUSHING. *Riforma med.* **1934**, 1335—1345.
- CASTILLO, E. B. DEL, N. C. ORTIZ u. I. R. MEMBRIVES: Das prähypophysäre Syndrom des Basophilismus. *Die Basophilie. Semana méd.* **1934**, 234—239.
- CLOSE, H. G.: The incidence of adenoma of the pituitary body in some types of new growths. *Lancet* **1934 I**, 732—734.
- Basophil adenoma of the pituitary gland with renal changes. *Brit. med. J.* **1935**, 356 bis 357. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **80**.
- COLLIP, I. B.: Interrelationships among urinary, pituitary and placental gonadotropic factors. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 556—559 (1935).
- Diabetogenic, thyrotropic, adrenotropic and parathyrotropic factors of the pituitary: I. Diabetogenic substance. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 827—833 (1935).
- Diabetogenic, thyrotropic, adrenotropic and parathyrotropic factors of the pituitary (concluded). *J. amer. med. Assoc.* **104**, 916—921 (1935).
- and EVELYN M. ANDERSON: Studies on the thyrotropic hormone of the anterior pituitary. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 965—999 (1935).
- COSTELLO: A. T.: Subclinical adenomas of the pituitary body. *Proc. staff meet. Mayo Clin.* **10**, Nr 29, 449—453 (1935).
- CRAIG, JOHN and BRENNAN CRAN: Basophil adenoma of the pituitary gland. *Quart. J. Med., N. s.* **3**, 57—62 (1934).
- CRILE, GEORGE: Polyglandular disease. *N. Y. State J. Med. (Im Druck.)*
- Indications and contraindications for denervation of the adrenal glands. *Ann. Surg.* **100**, 667 (1934).
- Diseases peculiar to civilized man. New York: Macmillan Comp. 1934.
- Diskussionsbemerkung zu COLLIP-ANDERSON. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 978.
- CROOKE, A. C.: A change in the basophil cells of the pituitary gland common to conditions which exhibit the syndrom attributed to basophil adenoma. *J. of Path.* **41**, 339—349 (1935).
- CUSHING, H.: The pituitary body and its disorders. Philadelphia: LIPPINCOTT 1912.
- Neurohypophysial mechanisms from a clinical standpoint. *Lancet* **1930 I**, 119, 175.
- Posterior-pituitary hormones and the parasympathetic nervous system. *Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A.* **27**, 163—180, 239—264 (1931).
- The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (“pituitary basophilism”). *Bull. Hopkins Hosp.* **50**, 137—195 (1932).
- Further notes on pituitary basophilism. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 281—284 (1932).
- Papers relating to the pituitary body, hypothalamus and parasympathetic nervous system. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas 1932.
- “Dyspituitarism”: Twenty years later. With special consideration of the pituitary adenomas. *Arch. int. Med.* **51**, 487 (1933). *Erweiterter Abdruck: The Harvey Lectures, 1932/33.* p. 90—158.
- Posterior pituitary activity from an anatomical standpoint. *Amer. J. Path.* **9**, 539—547 (1933).

- CUSHING, H.: Diskussionsbemerkung zu PARDEE: Arch. of Neur. **1934**, 1024—1025.
- Hyperactivation of the neurohypophysis as the pathological basis of eclampsia and other hypertensive states. Amer. J. Path. **10**, 145—175 (1934).
- Intrakranielle Tumoren. Bericht über 2000 bestätigte Fälle mit der zugehörigen Mortalitätsstatistik. Dtsch. Übersetzung von F. K. KESSEL. Berlin: Julius Springer 1935.
- and L. M. DAVIDOFF: The pathological findings in four autopsied cases of acromegaly with a discussion of their significance. Monogr. Rockefeller Inst. med. Res. **1927**, Nr 22.
- and E. GOETSCH: Concerning the secretion of the infundibular lobe of the pituitary body and its presence in the cerebrospinal fluid. Amer. J. Physiol. **27**, 60—86 (1910).
- DATTNER: Zur Symptomatologie und Therapie der basophilen Adenome der Hypophyse. Wien. klin. Wschr. **1935 II**, 1434.
- DATTNER, B.: Zwei Fälle von CUSHING'schem Adenom. Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 809—810. Diskussions-Bemerkung. Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 810.
- DIETRICH u. SIEGMUND: Die Nebennieren und das chromaffine System. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. 8. 1926.
- DUGURD, I. B. and A. M. KENNEDY: Oat-cell tumor of mediastinal glands. J. of Path. **1930**, 33.
- DODDS, E. C., G. M. HILLS, R. L. NOBLE and P. C. WILLIAMS: The posterior lobe of the pituitary gland; its relationship to the stomach and to the blood picture. Lancet **1935 I**, 19, 1099—1100.
- ELLIS, R. W. B.: Obesity and hirsuties of adrenal origin. Proc. roy. Soc. Med. **25**, 722—724 (1932).
- ELLMANN, PHILIP: CUSHING's pituitary basophilism (CUSHING's disease). Proc. roy. Soc. Med. **28**, 335—336 (1935).
- ERDHEIM, I.: Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. Beitr. path. Anat. **33**, 158—234 (1903).
- Pathologie der Hypophysengeschwülste. Erg. Path. **21**, 482—561 (1925).
- ERDHEIM u. STUMME: Über die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. Beitr. path. Anat. **46**, 1—132 (1909).
- EVANS, HERBERT McLEAN: Clinical manifestations of dysfunction of the anterior pituitary. J. amer. med. Assoc. **104**, 464—472 (1935).
- EXCHAQUET, L.: Un cas de progeria. Rev. franç. Pédiatr. **11**, 467—481 (1935).
- FERRAMINI, A.: Rilievi di endocrinologia. I fisi-surreni-paratiroidi. Riforma med. **1935**, 1216—1217.
- FOGGIE, W. E. and G. L. MONTGOMERY: The adreno-genital syndrome: an illustrative case with special reference to CUSHING's new pituitary syndrom. Edinburgh med. J., N. s. **41**, 29—42 (1934).
- FORCONI, ALDO: Contributo allo studio anatomo-patologico del morbo di CUSHING. Arch. ital. Anat. e Istol. pat. **6**, 1—22 (1935).
- FRANK, R. T. A.: A suggested test for functional cortical adrenal tumor. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 1204—1206 (1934).
- FRIEDMANN, E. D.: An unusual hypophysial syndrome. N. Y. med. J. **1921**, 113.
- FULTON and CUSHING: The specific dynamic action of protein in patients with pituitary disease. Arch. int. Med. **50** (1932).
- GALLAIS, A.: Le Syndrome génito-surrénal; étude anatomo-clinique. Paris 1912.
- GAMNA, CARLO: Morbo di CUSHING (Distrofia adiposogenitale osteoporotica). Minerva med. **25**, 43, 44 (1934).
- GARNIER, M., J. CHABRUN et R. FASQUELLES-SAINT-YOES-MÉNARD: Sur un cas de «Maladie de CUSHING». Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **51**, No 21, 1012—1018 (1935).
- GAUPP, R.: Die histologischen Befunde und bisherigen Erfahrungen über die Zwischenhirnsekretion des Menschen. Z. Neur. **154**, 314—330 (1935).
- u. E. SCHARRER: Die Zwischenhirnsekretion bei Mensch und Tier. Z. Neur. **153**, 327 bis 355 (1935).
- GEILING, E. M. K.: The posterior hypophysis. J. amer. med. Assoc. **104**, 738—741 (1935).
- GESCHICKTER, CHARLES F.: Suprarenal tumors. Amer. J. Canc. **23**, 104—124 (1935).
- GIRAUD, G., I. MARGAROT et P. RIMBAUD: Maladie de CUSHING avec paraplegie spasmodique. Presse méd. **42**, 841—843 (1935).
- GOLDBERG, MAX M.: A pituitary syndrome. Arch. of Neur. **34**, 631—634 (1935).

- GOLDSCHLAG, F.: Striae der Haut. *Polska Gaz. lek.* **1935**, 184. Ref. *Z. Neur.* **78**, 536 (1936).
- GOLDZIEHER and KOSTER: Adrenal cortical hyperfunction. *Amer. J. Surg.*, N. s. **27**, 93—106 (1935).
- GOULEY, B. A.: Basophilic adenoma of the pituitary; report of a case of "pituitary hypertension", terminating in cerebral apoplexy. *Ann. int. Med.* **8**, 1294—1301 (1935).
- GRAEF IRVING, ANTONIO ROTTINO and JOSEF I. BUNIM: Hirsutism, hypertension and obesity associated with carcinoma of the suprarenal cortex and an indeterminate pituitary adenoma. *Arch. of Path.* **18**, 928—930 (1934), Diskussion p. 930—932.
- GRAHAM LESCHER, F.: A comparison of the pituitary basophilic syndrome and the adrenal cortico-genital syndrome. With a report on the pathology by A. H. T. ROBERTSON. *Quart. J. Med.*, N. s. **4**, Nr 13, 23—45 (1935).
- GREPPI, E. e P. REDAELLI: Rilievi clinico-anatomici sopra un caso di obesità a base ipofisario-surrenale (Sindrome di CUSHING). *Boll. Soc. med.-chir. Catania* **2**, 8, 500—521 (1934).
- GUIZZETTI, PIETRO: Secondo contributo sulla struttura della pars intermedia dell'hypophysis cerebri dell' uomo. *Sperimentale* **81**, 583—640 (1928).
- Sulle glandole tubulari della pars intermedia dell' hypophysis cerebri dell' uomo. *Endocrinologia* **4**, 1—12 (1929).
- Sulle cellule basofile dell' hypophysis cerebri dell' uomo. *Pathologica (Genova)* **25**, (1933).
- HALBAN, I.: Tumoren und Geschlechtscharaktere. *Z. Konstit.lehre* **11** (1925).
- HARE, D. L.: Two cases of dyspituitarism (Fall 1: CUSHING's basophil pituitary syndrome). *Proc. roy. Soc. Med.* **27**, 1017—1018 (1933/34). Diskussion p. 1020.
- JOAN M. ROSS and A. C. CROOKE: Cortical carcinoma of the suprarenal with CUSHING's basophil pituitary syndrome. *Lancet* **1935 II**, 118—222.
- HAYLE, CLIFFORD: Adreno-genital syndrome (CUSHING's type). *Proc. roy. Soc. Med.* **27**, 395—397 (1934).
- HEGEDÜS, K.: Fall von CUSHINGScher Krankheit. *Orv. Hetil. (ung.)* **1934**. Ref. *Z. Neur.* **73**.
- HENDERSON, W. R.: Sexual dysfunction in adenoma of the pituitary body. *Endocrinology* **15**, 110—127 (1931).
- HERMSTEIN, A.: Striae cutis distensae und Hypophysentumor. *Arch. f. Dermat.* **146**, 360 bis 361 (1924).
- HEUYER, G., L. LHERMITE, DE MARTEL et C. L. VOGT: Un cas de macrogénitosomie précoce lié à un épéandymogliome de la région mamillo-tubérale. *Revue neur.* **1931 II**, 194.
- HILDEBRAND, K. H.: Zum basophilen Hypophysenadenom CUSHINGS. (Mit funktionellen Prüfungen). *Klin. Wschr.* **1935 II**, 951—957.
- Glykogenspeicherkrankheit und Hypophyse. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 694—697.
- HIRSCH, OSKAR: Genitalstörungen bei Hypophysentumoren. *Wien. klin. Wschr.* **1931 II**.
- HÖGLER, F. u. F. ZELL: Hypophysenhinterlappen und Kohlehydratstoffwechsel. *Wien. Arch. klin. Med.* **27** (1935).
- HOFF, F.: Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage des Kalkhaushaltes. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **46**, 441—447 (1934).
- Diskussion. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **46**, 459 (1934).
- Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes. *Erg. inn. Med.* **46** (1934).
- HOFF, H., K. KÖCK-MOLNAR u. H. URBAN: Das Vorkommen von Inkreten im Subokzipital-Liquor. *Wien. klin. Wschr.* **1934 I**.
- HOFMANN, A.: Ein Fall von Morbus CUSHING mit Genitalblutungen. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1582—1584.
- HORA, FR.: Ein Fall von CUSHINGS Syndrom. *Bratislav. lék. Listy* **15**, 252—261 und deutsche Zusammenfassung, 1935, S. 110. Ref. *Zbl. Neur.* **77**, 581 (1935).
- HORNECK, KARL: Zur Klinik des Morbus CUSHING. *Z. klin. Med.* **129**, 191—197 (1935).
- HOUSSAY, B. A.: Hypophyse und Stoffwechsel der Eiweißkörper und Kohlehydrate. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1529—1534.
- HUBER, J. et I. A. LIÈVRE: Un cas probable de basophilisme hypophysaire. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **51**, No 18, 932—936 (1935).
- — A propos d'un cas probable de basophilisme hypophysaire. *Ann. Méd.* **38**, 357—370 (1935).

- INGVARSSON, C. G. u. B. I. LINDBERG: Ein Fall von CUSHINGScher Krankheit. Sv. Läkartidn. **28**, 809—817 (1934).
- IWANOW, G.: Das chromaffine und interrenale System des Menschen. Erg. Anat. **29**, 87 bis 280 (1932).
- JAEGER, L.: Le rôle de l'hypophyse dans les phénomènes de la nutrition. Monde med. **1935**, No 864, 698—701.
- JAFFÉ, R. u. I. TANNENBERG: Nebennieren. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 1, S. 473—661. 1932.
- JAMIN, F.: Die hypophysäre Plethora (CUSHINGSche Krankheit: Pituitary basophilism). Münch. med. Wschr. **1934 II** und erweiterter Sonderabdruck. München: J. F. Lehmann.
- JONGH, C. L. DE: Die CUSHINGSche Krankheit. Das basophile Adenom der Hypophysis. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1935**, 1805. Ref. Z. Neur. **77**, 199 (1935).
- JORES, A.: Über das Melanophorenhormon. Klin. Wschr. **1932 II**, 2116.
- Untersuchungen über das Melanophorenhormon und seinen Nachweis im menschlichen Blut. Z. exper. Med. **87**, 266—282 (1933).
- Die therapeutische Bedeutung der Tropismen in der Endokrinologie (gezeigt am Beispiel der Hypophyse). Fortschr. Ther. **10**, 705—711 (1934).
- Klinik der Hypophysenadenome. Vertrauensarzt **2**, 265—269 (1934).
- Einige prinzipielle Bemerkungen zur Hypophysenhormonforschung. Klin. Wschr. **1934 II**, 1269—1270.
- Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem. Zbl. inn. Med. **56**, 1026—1032, 1057—1061 (1935).
- Vorstellung Med. Ges. Rostock (Hypophysentumor). Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1385.
- Über Hormonuntersuchungen bei Morbus CUSHING. Klin. Wschr. **1935 II**, 1348—1351.
- u. O. GLOGNER: Gibt es einen funktionstüchtigen Zwischenlappen der menschlichen Hypophyse? Z. exper. Med. **91**, 91—99 (1933).
- u. GERTRUD WILL: Erythrophen- und Melanophorenhormon. Z. exper. Med. **94**, 389 bis 393 (1934).
- u. ERIKA ZSCHIMMER: Über den Gehalt menschlicher Hypophysen am uteruswirksamen Hormon. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **174**, 715—722 (1934).
- JOSEFSON, A. u. H. BERGSTRAND: Fall von basophilem Hypophysenadenom mit CUSHINGS Syndrom. Nord. med. Tidskr. **39**, 1277—1280 (1934).
- E. FAGERSTRÖM and H. BERGSTRAND: Two cases of hirsutism (virilism) with ovarian tumors. Acta med. scand. (Stockh.) **77** (1932).
- KALK, H.: Zur Frage der Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 893.
- KENDALL, E. C.: Adrenal cortex extract. J. amer. med. Assoc. **105**, 1486—1489 (1935).
- KEPLER, E. I., R. L. J. KENNEDY, A. C. DAVIS, WALTMAN WALTERS and R. M. WILDER: Suprarenocortical syndrome and pituitary basophilism: presentation of three new cases. (Mit Diskussion.) Proc. staff. meet. Mayo Clin. **9**, 12, 169—181 (1934).
- KERMAUNER, F.: Die Erkrankungen des Eierstockes. VETT-STOECKELS Handbuch der Gynäkologie, Bd. 7. München: J. F. Bergmann 1932.
- KESSEL, F. K.: Art und Häufigkeit endokriner Störungen bei intrakraniellen Geschwülsten. Nervenarzt **1936**.
- KLEIN, F. u. H. WAGNEROVÁ-HATRÍKOVÁ: Beitrag zur Pathogenese des „Morbus CUSHING“. Rev. Neur. (slov.) **32**, 49—55, 65—76; französische Zusammenfassung, 1935, S. 75. Ref. Zbl. Neur. **77**, 581 (1935).
- KOLODNY: Suprarenal virilism in a woman (tumor of an extrarenal suprarenal rest). J. amer. med. Assoc. **102**, 925—926 (1934).
- KONSCHIEGG, TH.: Über die CUSHINGSche Krankheit. Frankf. Z. Path. **48**, 486—491 (1935).
- KRAUS, E. I.: Zur Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis. Med. Klin. **1924 II**, 1290 bis 1292, 1328—1330.
- Über die Bedeutung der basophilen Zellen des menschlichen Hirnanhangs auf Grund morphologischer Studien. Med. Klin. **1928 I**, 623, 663.
- Nochmals zur Frage nach der Bildungsstätte des übergeordneten Geschlechtshormons auf Grund von Implantationsversuchen mit Vorderlappenadenomen. Klin. Wschr. **1935 I**, 470.
- Über Beziehungen der chromophilen Zellen der Hypophyse zum Kohlehydrat-, Fett- und Cholesterinstoffwechsel (nebst kritischen Bemerkungen zu CUSHINGS „Pituitary basophilism“). Med. Klin. **1933 I**, 449—451.
- Ergebnisse d. inn. Med. **50**.

- KRAUS, E. I.: Morbus CUSHING, konstitutionelle Fettsucht und interrenaler Virilismus. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 487—489.
- u. O. TRAUBE: Über die Bedeutung der basophilen Zellen der menschlichen Hypophyse. *Virchows Arch.* **268**, 315—345 (1928).
- KYLIN, E.: Prähypophysärer Hypertonie-Diabetes, eine Krankheit sui generis. *Z. Kreislaufforsch.* **27** (1935).
- Über die Sekretion der Hypophyse. *Acta med. scand. (Stockh.)* **85**, 457—472 (1935).
- Die SIMMONDSche Krankheit. *Erg. inn. Med.* **49** (1935).
- Über zwei Fälle, die geeignet sind, die Bedeutung der Hypophyse für die Blutdruckregulation zu erhellen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 217—229 (1935).
- ŁABA, ROMAN: Die CUSHINGSche Krankheit. *Polska Gaz. lek.* **1935**, 297—299. *Ref. Z. Neur.* **77**, 198.
- LANGDON-BROWN, W. and CH. SEWARD: A case of CUSHING's syndrom. *Brit. med. J.* **1935**, Nr 3892, 253—254.
- LANGERON, L.: Observation clinique rentrant probablement dans le cadre du basophilisme hypophysaire de CUSHING. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **51**, No. 22, 1116—1118 (1935).
- LAUNOIS, P. E., M. PINARD et A. GALLAIS: Syndrome adipo-génital, avec hypertrichose, troubles nerveux et mentaux d'origine surrénale. *Gaz. Hôp.* **84**, 649—654 (1911).
- LAWRENCE, J. H. and H. M. ZIMMERMAN: Pituitary basophilism. Report of a case. *Arch. int. Med.* **55**, 745—759 (1935).
- LAWRENCE, R. D.: Study and treatment by X-rays of a case showing the complete syndrome of CUSHING's pituitary basophilism. *Proc. roy. Soc. Med.* **27**, 275—277 (1934).
- LENART, GEORG: Die Nebenschilddrüsenfunktion. *Erg. inn. Med.* **46** (1934).
- LENDVAI, JÓSZEF: Beiträge zur Pathologie und Therapie der CUSHINGSchen Krankheit. *Orv. Hetil. (ung.)* **1935**, 1362—1366. *Ref. Z. Neur.* **79**, 570.
- LEYTON, O.: Multiglandular disease. *Lancet* **1934 I**, 1221—1226.
- H. M. TURNBULL and A. B. BRATTON: Primary cancer of the Thymus with pluriglandular disturbances. *J. of Path.* **34**, 635—660 (1931).
- LLOYD, W. E.: Basophil adenoma of the pituitary gland. *Proc. roy. Soc. Med.* **28**, 1187 bis 1188 (1935).
- LORANT, ST.: Ein Fall von CUSHINGScher Krankheit. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 645.
- LUCADOU, W. v.: Die Nebennieren bei der Hypertonie. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1529—1530.
- LUCKE, H.: Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon. *Erg. inn. Med.* **46** (1934).
- MACBETH, ALISON and S. LEVY SIMPSON: Two cases demonstrating the adreno-genitale syndrome. *Proc. roy. Soc. Med.* **27**, 397—400 (1934).
- MACMAHON, H. E., H. G. CLOSE and G. M. HASS: Cardiovascular renal changes associated with basophile adenoma of anterior lobe of pituitary (CUSHING's syndrome). *Amer. J. Path.* **10**, 177—191 (1934).
- MARBURG, O.: Über das basophile Adenom der Hypophyse, die zerebrale Fettsucht und die Pseudohypertrophie der Muskeln. *Arb. neur. Inst. Wien.* **35**, 143—160 (1933).
- MARCANO, A. G.: Der Hypophysenhinterlappen bei Hypertonie. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1525—1529.
- MEADOWS, S. P.: Pituitary basophilism. *Proc. roy. Soc. Med.* **27**, 1353—1354 (1934).
- MEDVEL, S. V. u. P. WERMER: Zur Differentialdiagnose des basophilen Adenoms der Hypophyse. *Med. Klin.* **1934 I**, 992—994.
- MEDWEDJEW, N. B.: Zur Frage über die Mehrheit oder Einheit der Hormone des vorderen Hypophysenlappens. *Med. Ž. oseb. krain. Akad. Nauk* **4**, 247—261 und französischer Zusammenfassung, 1934, S. 261. *Ref. Zbl. Neur.* **76**, 684 (1935).
- MEESEM, H.: Zur Pathologie der Hypophyse. *Beitr. path. Anat.* **95**, 39—59 (1935).
- MENZEL: *Dtsch. med. Wschr.* **1934**, 442. — *Klin. Wschr.* **1935 I**, 1052.
- MEYER, R.: Tubuläre (testikuläre) und solide Formen des Andreioblastoma ovarii und ihre Beziehungen zur Vermännlichung. *Beitr. path. Anat.* **84** (1930).
- Die Art der zur Vermännlichung führenden Tumoren. *Z. Geburtsh.* **98** (1930).
- MEYLER, L.: Hyperfunktion der Nebennierenrinde. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **77**, 4907 bis 4913 (1933).
- MINCIOTTI, GIOVANNI: Correlazioni endocrine della preipofisi e morbo di CUSHING. *Fisiol. e Med.* **6**, 685—726 (1935).

- MINE, LUDWIK: Ein Fall von CUSHINGScher Krankheit. Med. doświadcz. i spot. (poln.) **6**, 476—478 (1935). Ref. Zbl. Neur. **78**, 289 (1935).
- MOEHLIG, R. C.: Basophilic adenoma of the pituitary (pituitary basophilism). J. amer. med. Assoc. **99**, 1498—1500 (1932).
- Pituitary adenoma. Amer. J. Roentgenol. **30** (1933).
- Some clinical aspects of pituitary basophilism. J. Michigan State med. Soc. **1935**.
- and GAYLORD S. BATES: Influence of the pituitary gland on erythrocyte formation. Arch. int. Med. **51**, 207—235 (1933).
- MOLINEUS: Über die multiplen braunen Tumoren bei Osteomalacie. Arch. klin. Chir. **101**, 333 (1913).
- MOOSER, H.: Ein Fall von endogener Fettsucht und hochgradiger Osteoporose. Ein Beitrag zur Pathologie der inneren Sekretion. Virchows Arch. **229**, 247—271 (1920).
- MORELLE, J. et H. SOLÉ: L'examen radiologique dans la pathologie des glandes endocrines. J. Radiol. et Electrol. **7**, 360—400 (1935).
- NEDVĚD, M.: Syndrom de CUSHING dans un cas de rétrécissement congénital de l'orifice aortique. Čas. lék. česk. **74**, 766—769 (1935).
- NELSON, WARREN O.: Concerning the anterior pituitary-gonadal interrelations. Endocrinology **19**, 187—198 (1935).
- NEUMANN, H. O.: Nebennierenrinden-Blastome und Interrenalismus. Endokrinol. **15**, 41—53 (1934).
- Virilismus, ovarielle Funktionsstörung und Hypophysenvorderlappenhormonausscheidungen. Klin. Wschr. **1934 II**, 1278—1282.
- OPPENHEIMER, B. S. and A. M. FISHBERG: The association of hypertension with suprarenal tumors. Arch. int. Med. **34**, 631—644 (1924).
- PARDEE, I. H.: Basophilic syndrome of the pituitary. Pituitary basophilism (CUSHING). Arch. of Neur. **31**, 1007—1025 (1934).
- Basophilic hyperplasia of the pituitary in essential hypertension. Amer. J. med. Sci. **190**, 1—8 (1935).
- PARKES-WEBER, F.: Cutaneous striae, purpura, high bloodpressure, amenorrhoea and obesity of the type sometimes with cortical tumours of the adrenal glands, occurring in the absence of any such tumour—with some remarks on the morphogenetic and hormonal effects of true hypernephromata of the adrenal cortex. Brit. J. Dermat. **38**, 1—19 (1926).
- Basophilic hyperpituitarism (CUSHING's endocrine pituitary syndrome) and? basophilic hypopituitarism. Brit. med. J. **1932**, 935—936.
- Remarks on endocrine tumours—especially those of the suprarenal and pituitary glands. Med. Press **1933**, 500, 502.
- Some of the probable causes of "Neoplastic mutations", especially so-called "Endocrine Tumours". Med. Press **1933**, 568, 569.
- PESERICO, E.: Syndrome di CUSHING (distrofia adiposogenitale con policitemia e virilisme surrenale). Atti Soc. med.-chir. Padova **12**, 139—142 (1935).
- PETERS, G.: Die Kolloidproduktion in den Zellen der vegetativen Kerne des Zwischenhirns des Menschen und ihre Beziehung zu physiologischen und pathologischen Vorgängen im menschlichen Organismus. Z. Neur. **154**, 331—344 (1935).
- PHILIBERT: Sur un syndrome hypophysaire indéterminé, voisin du syndrome du CUSHING. Soc. méd.-chir. Hôp. libre, 3. Juni 1935.
- PINES, IGNACY: Ein Fall von Pubertas praecox suprarenaler Herkunft auf dem Boden des Status degenerationis. Warsaw. Czas. lek. **12**, 501—504. Ref. Zbl. Neur. **78**, 137 (1935).
- POPA and FIELDING: A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region. J. of Anat. **65** (1930).
- PORTA, VIRGINIO: Sul possibile valore diagnostico della ricerca degli ormoni ipofisari nel liquor ventricolare umano. Atti Soc. lombarda Sci. med. e biol. **3**, No 13 (1935).
- PRITCHARD, E. A. BLAKE: Pituitary basophilism. Proc. roy. Soc. Med. **27**, 673—675 (1934).
- PUECH, P. et L. STUHL: Adénomes de l'hypophyse. Aspects radiologiques schématiques de la selle turcique. Presse méd. **1934**, 1131—1134.
- PUTNAM, TRACY I.: The present status of diseases of the hypophysis. New England J. Med. **209**, 486—493 (1933).

- RAAB, W.: Klinische und röntgenologische Beiträge zur hypophysären und cerebralen Fettsucht und Genitalatrophie. *Wien. Arch. klin. Med.* **7**, 443—530 (1924) (Fall 2).
- Wirkung der blutfettsenkenden Hypophysensubstanz („Lipoitrin“) am Menschen. *Z. exper. Med.* **89**, 588—615 (1933).
- Zur Symptomatologie des Morbus CUSHING. (Basophiles Vorderlappenadenom.) *Wien. klin. Wschr.* **1934 I**, 34.
- Analogien zwischen gewissen Alterserscheinungen und der CUSHINGSchen Krankheit. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 112—113.
- RABINZON, R. u. A. WITOWSKI: CUSHINGSches Syndrom. Beitrag zu dessen Pathogenese. *Warszaw. Czas. lek.* **12**, 681—684 (1935). *Ref. Z. Neur.* **78**, 716 (1936).
- RASMUSSEN, A. T.: The percentage of the different types of cells in the male adult human hypophysis. *Amer. J. Path.* **5** (1929).
- REDLICH, F.: Diskussions-Bemerkung. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 810.
- REICHMANN, V.: Über ein ungewöhnliches Krankheitsbild bei Hypophysenadenom. *Dtsch. Arch. inn. Med.* **130**, 133 (1919).
- RISCHEL, A.: Zwei Fälle von Hirsutismus, davon einer mit basophilem Hypophysentumor? (CUSHINGSche Krankheit.) *Hosp.tid. (dän.)* **1935**, 365—382. *Ref. Zbl. Neur.* **77**, 581 (1935).
- ROBOZ, P.: Wasserstoffwechsel und innere Sekretion. *Erg. inn. Med.* **48** (1935).
- ROCH, M.: Un diagnostic rectifié quatre ans après le décès du malade. — Adénome basophile de l'hypophyse. *Presse méd.* **1934**, No 48, 987—988.
- ROGER, HENRI, JOSEPH ALLIEZ et ANDRÉ JOUVE: Syndrome d'adiposité du tronc et de la tête (à type d'adénome basophile hypophysaire de CUSHING) avec métastases néoplasiques pulmonaires et rachidiennes. *Revue neur.* **63**, 969—976 (1935).
- ROUSSY, G. et M. MOSINGER: Les îlots paramalpighiens de l'hypophyse humaine. Leur histogenèse et leur intérêt. *Revue neur.* **63**, 731—738 (1935).
- et CH. OBERLING: Contribution à l'étude des tumeurs hypophysaires. *Presse méd.* **1933**, 1799—1804.
- ROUX-BERGER, J. L., I. NAULLEAU et X. J. CONDIADES: Cortico-surrénalome malin; Aortographie. Exérèse: Guérison opératoire. *Bull. Soc. nat. Chir. Paris* **1934**, No 60, 791 bis 799.
- RUBINSTEIN u. PSCHENISNOVA: CUSHINGSche Krankheit. *Ter. Arch. (russ.)* **13** (1935).
- RUSSELL, DOROTHY S., H. EVANS and A. C. CROOKE: Two cases of basophil adenoma of the pituitary gland. *Lancet* **1934 II**, 240—246.
- RUTISHAUSER, E.: Osteoporotische Fettsucht. Pituitary basophilism. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 640 (1933).
- SALUS, F.: Zur Kenntnis der malignen Hypophysenadenome. *Z. Neur.* **148**, 574—583 (1933).
- SANTO, DOMINIC A. DE: So-called functional hypopituitarism. *Arch. of Neur.* **31**, 134—148 (1934).
- SCHILLING, V.: Striae distensae als hypophysäres Symptom bei basophilem Vorderlappenadenom (CUSHINGSchem Syndrom) und bei Arachnodaktylie (MARFANSchem Symptomenkomplex) mit Hypophysentumor. *Med. Welt* **1936**, 183—186, 219—222, 259—261.
- SCHITTENHELM u. EISLER: Untersuchungen über die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Tätigkeit der Schilddrüse. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1092.
- SCHMINCKE, A.: Pathologie der Thymus. *Handbuch der speziellen Pathologie* von HENKE-LUBARSCH. Berlin: Julius Springer 1926.
- SCHMORL: Ein Fall von deformierender Osteitis. *Münch. med. Wschr.* **1912 II**, 2891—2892.
- SCHOEN, R.: Basophiles Adenom der Hypophyse (CUSHINGSche Krankheit). *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 440.
- SCHÖN, W.: Ein Beitrag zur Klinik des Morbus CUSHING. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **137**, 177 bis 186 (1935).
- SCHÜLLER, A.: Diskussions-Bemerkung. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 810.
- SCHULTZE, K. W.: Zur Histologie des Hypophysenvorderlappens bei Kastrations-Fettsucht. *Arch. Gynäk.* **158**, 555—566 (1934).
- SHUMACKER jr., HARRIS B. and WARFIELD M. FIROR: The interrelationship of the adrenal cortex and the anterior lobe of the hypophysis. *Endocrinology* **18**, 676—692 (1934).

- SMITH, PHILIP E.: General physiology of the anterior hypophysis. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 548—553 (1935).
- The hypophysial gonadotropic hormones. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 553—556 (1935).
- SPANIERMANN, F.: CUSHINGSches Syndrom und Hypertonie. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**.
- SPARK, CH.: Relation between basophilic invasion of the neurohypophysis and hypertensive disorders. *Arch. of Path.* **19**, 473—501 (1935). — *Zbl. Neur.* **77**, 481 (1935).
- STEINHARDT, AL.: Zwei Fälle von CUSHINGScher Krankheit. *Polska Gaz. lek.* **1935**, 141 bis 143. *Ref. Zbl. Neur.* **79**, 119.
- STENGEL, E.: Diskussions-Bemerkung. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 810.
- STEPPUHN, O.: Über das Stoffwechsellhormon und die insulinogene Substanz des Hypophysenvorderlappens. *Wien. Arch. klin. Med.* **26** (1935).
- STOLKIND, E.: CUSHING's basophil pituitary syndrome. *Proc. roy. Soc. Med.* **27**, 1015 bis 1017 (1933/34). *Diskussion*, S. 1020.
- STRASSMANN, E.: Geschlechtsumkehr durch Tumoren. *Arch. Gynäk.* **137** (1929).
- STRAUSS, L. u. E. BRAUER: Zur Frage des Interrenalismus unter besonderer Berücksichtigung pluriglandulärer Störungen. *Endokrinol.* **14**, 38—46 (1934).
- STROEBE: CUSHINGSche Krankheit. *Sitzg Berl. med. Ges.*, 26. Juni 1935. *Ber. Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1177.
- SUSMAN, WILLIAM: Adenomata of the pituitary, with special reference to pituitary basophilism of CUSHING. *Brit. J. Surg.* **22**, 539—544 (1935).
- SWAN, W. G. A. and G. E. STEPHENSON: Basophil adenoma of the pituitary body. *Lancet* **1935 I**, 372—374.
- SWINGLE, W. W. and I. I. PFIFFNER: The adrenal cortical hormone. *Medicine* **11**, 371—433 (1932).
- — H. M. VARS, P. A. BOTTY and N. M. PARKINS: The function of the adrenal cortical hormone and the cause of death from adrenal insufficiency. *Science (N. Y.)* **77**, 58—64 (1933).
- TEACHENOR, FRANK R.: Pituitary basophilism, with the report of a case. *W. J. Surg. etc.* **43**, Nr 3, 127—133 (1935).
- TEEL, H. M.: Basophilic adenoma of the hypophysis with associated pluriglandular syndrome. *Arch. of Neur.* **26**, 593—599 (1931).
- and H. CUSHING: Separate growth-promoting and gonad-stimulating hormones of anterior hypophysis. *Endocrinologic* **6**, 401—420 (1930).
- THOMPSON, K. W. and H. CUSHING: Experimental pituitary basophilism. *Proc. roy. Soc. B.* **115**, 88—100 (1934).
- TIMME, W.: A new pluriglandular compensatory syndrome. *Med. Clin. N. Amer.* **1919 II**, 959.
- TRENDELENBURG, P.: *Die Hormone*. Berlin: Julius Springer 1929 und 1932.
- TURNER, H. G.: Discussion on disease of the pituitary body. *Proc. roy. Soc. Med.* **6**, 119 bis 128 (1913).
- TURYN, F.: Das CUSHINGSche Syndrom. *Warszaw. Czas. lek.* **14**, 277—281 und französische Zusammenfassung 1935, S. 296. *Ref. Zbl. Neur.* **76**, 688 (1935).
- VALLERY-RADOT, PASTEUR, P. DELAFONTAINE et JOUVEAU-DUBREUIL: Tumeur surrénale avec hirsutisme, amémorbée glycosurie et hypertension. *Diagnostic confirmé par radiographie*. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **49**, 74—79 (1933).
- VASILIU, DEM. O.: Gegenwärtige Auffassungen über das polyglanduläre Syndrom bei Adenom der Hypophyse. Seine chirurgische Behandlung. *Rev. Chir. (rum.)* **37**, 633—640 (1934). *Ref. Zbl. Neur.* **77**, 523 (1935).
- VEIL, W. H.: Die Klinik der Hypophysenkrankheiten. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 5, 58, 691, 735.
- WAGNER, G. A.: Die Geschlechtsmerkmale und ihre Beeinflussung durch Tumoren. *Z. Geburtsh.* **98** (1930).
- WALL, C.: The adrenogenital syndrom (CUSHING's Typ). *Proc. roy. Soc. Med.* **27**, 395 bis 397 (1934).
- WALTERS, WALTERMAN, R. M. WILDER and E. I. KEPLER: The suprarenal cortical syndrome: report of two cases with successful surgical treatment. *Proc. staff. meet. Mayo Clin.* **9**, Nr 27, 400—407 (1934).
- — Progress subsequent to subtotal bilateral suprarenalectomy for the suprarenal cortical syndrome. *Proc. staff. meet. Mayo Clin.* **9**, Nr 44, 661—663 (1934).

- WALTERS, WALTMAN, R. M. WILDER and E. I. KEPLER: The suprarenal cortical syndrome with presentation of ten cases. *Ann. Surg.* **100**, 670—688 (1934).
- WEED, L. H., H. CUSHING and C. JACOBSON: Further studies on the rôle of the hypophysis in the metabolism of the carbohydrates. The autonomic control of the pituitary gland. *Bull. Hopkins Hosp.* **24**, 40—52 (1913).
- WERMER, P.: Basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens. *Wien. klin. Wschr.* **1933 II**, 1405—1406.
- WIESEL, J.: Nebennieren. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, herausgeg. von BETHE, v. BERGMANN, EMBDEN, ELLINGER, Bd. 16, I. Hälfte. Berlin: Julius Springer 1930.
- WIETH-PEDERSEN, G.: Ein Fall von Nebennierentumor und ein Fall von Nebennierenhyperplasie, beide mit Striae cutis distensae. *Hosp.tid. (dän.)* **1931**, 1231—1244.
- WIJNBLADH, HJ.: Endokrin Chirurgie. *Nord. med. Tidskr.* **10**, 1921—1930 (1935).
- WILDER, I.: Diskussions-Bemerkung. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 810.
- WILDER, R. M., I. W. KERNOHAN, H. L. PARKER, E. I. KEPLER, WALTMAN WALTERS and C. H. MAYO: Polyglandular dyscrasias involving abnormalities of sexual characteristics. *Proc. staff meet. Mayo Clin.* **8**, Nr 7, 97—110 (1933).
- WILLIAMS, E. H.: Pituitary basophilism with psychosis and cancer. *Med. J. a. Rec.* **137**, 20—22 (1933).
- WINKEL, M.: Virilismus bei einem Adenom der Nebennierenrinde. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **159**, 1—12 (1928).
- WOHL, MICHAEL G., J. M. MOORE and B. R. YOUNG: Basophilic adenoma (pituitary basophilism). Report of a case, with clinical improvement of systemic manifestations after irradiation of the pituitary. *Radiology* **24**, 53—57 (1935).
- WOOLARD, H. H.: Suprarenal and pituitary tumors and their correlation with experimental findings. *Proc. roy. Soc. Med.* **27**, 271—275 (1934).
- WRIGHT, A. CLIFFORD: Pituitary basophilism. A discussion of additional factors in relation to four cases. *Med. J. a. Rec.* **141**, 191—196 (1935).
- ZONDEK, B.: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens, 2. Aufl. Wien: Julius Springer 1935.
- ZONDEK, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin: Julius Springer 1923.
— The diseases of the endocrine glands. London: E. Arnold 1935.

Aus Raumgründen mußte das Literaturverzeichnis eingeschränkt werden; dies konnte um so eher geschehen, weil in diesen „Ergebnissen“ des öfteren Arbeiten erschienen sind, welche sich mit Problemen der Hypophyse und anderer endokriner Organe beschäftigen und ausführliche Literaturverzeichnisse enthalten (z. B. HOFF, KYLIN, LENART, LUCKE, RAAB, ROBOZ, RUGGIERI). Ausführliche Literaturangaben siehe auch bei BERNHARDT¹.

Einleitung.

Das Krankheitsbild, mit welchem sich diese Arbeit befaßt, zeigt, voll entwickelt, sehr charakteristische Züge: schnell auftretende, meist schmerzhaft Adipositas des Gesichtes, Halses und Stammes mit Aussparung der Extremitäten; Osteoporose, namentlich der Wirbelsäule, und als Folge kyphotische Veränderungen und Rückenschmerzen; sexuelle Dystrophie: bei Frauen Amenorrhöe, bei Männern Impotenz; Hypertrichose des Gesichtes und Stammes bei Frauen und jugendlichen Personen männlichen Geschlechts; Ausfall des Kopfhaares; plethorisches Aussehen der Haut, namentlich im Gesicht, Auftreten von dunkelroten Striae cutis distensae, vorwiegend am Unterbauch, an den Oberschenkeln, Mammæ und Oberarmen; Hypertonie; Polyglobulie; Hyperglykämie, Glykosurie; Schmerzen im Rücken und im Abdomen, leichte Ermüdbarkeit und allgemeine Körperschwäche.

Zu diesen Hauptsymptomen können sich hinzugesellen: Akrocyanose; Ekchymosen; leichter Exophthalmus; unscharf begrenzte Papillen, welche

¹ Weiter erschien: BERBLINGER, Die Adenome der Hypophyse. *Nervenarzt* **1936**.

an Stauungspapille denken lassen; Retinalblutungen; Polyphagie und Polydipsie, als deren Folge Polyurie; Hautpigmentierungen; leichte Albuminurie; Ödeme der Extremitäten; Zunahme des Reststickstoffes und Cholesterins im Blut; besondere Anfälligkeit gegen Infektionen der Haut, Neigung zu Allgemein-Infektionen.

Es versteht sich, daß Kranke, welche ein so eigenartiges, auffallendes Bild boten, überaus häufig Veranlassung zu Veröffentlichung gegeben haben; sie sind als bemerkenswerte Fälle von Osteomalacie, Hypertonie, Adipositas usw. geschildert worden. Manche Fälle mit „polyglandulärem Syndrom“ gehören gewiß hierher gestellt. Vor allem aber hat man dieses Bild auf Nebennierenrindengeschwülste bezogen.

HARVEY CUSHING, dessen Verdienste auf dem Gebiete der Hirnchirurgie ebenso große und einzigartige sind wie auf dem Gebiete der Hypophysenforschung, hat 1932 gezeigt, daß dieses oben skizzierte Bild ursächlich verknüpft ist oder sein kann mit einem basophilen Adenom des Hypophysenvorderlappens und das geschilderte Syndrom als „pituitary basophilism“ bezeichnet. Damit war auch den Adenomen der dritten Zellart des Hirnanhanges ein überaus charakteristisches Syndrom zugewiesen worden, nachdem MARIE und MARIE-NECO 1899 das eosinophile Syndrom der Akromegalie und des Gigantismus gezeichnet, BABINSKI 1900 und FRÖHLICH 1901 die Dystrophia adiposogenitalis mit den chromophoben Adenomen in Verbindung gesetzt hatten.

Nicht eine zufällige Beobachtung hat CUSHING diese Erkenntnis geschenkt, sondern bewußtes Suchen nach einem Falle mit basophilem Adenom; „...not until the discovery of a hyperpituitary state associated with an adenoma of the basophil elements will it be possible for us to get at the key of those pituitary disorders, which primarily cause disturbances of sex and its secondary characters. Undoubtedly such an adenoma will some day be found“ (TEEL and CUSHING, S. 417). Dieses zielbewußte Suchen, das daran erinnert, wie etwa im MENDELEJEFFSchen Elementensystem Lücken bestehen, die ausgefüllt werden müssen oder an die apodiktische Forderung der Astronomen, daß an bestimmter Stelle ein Stern gefunden werden müsse, ist von Erfolg begleitet gewesen und CUSHINGs Schüler TEEL hat 1931 bei einer komatös eingelieferten Kranken mit extremer Fettsucht und Hirsutismus das Vorliegen eines basophilen Hypophysenadenoms vorausgesagt. Die Autopsie bestätigte die Richtigkeit dieser Annahme.

CUSHINGs fundamentale Arbeit von März 1932 — MEDVEI und WERMER sagen von ihr, sie würde „in ihrer Formvollendung für alle Zeiten ein klassisches Beispiel medizinischer, ja überhaupt naturwissenschaftlicher Darstellung bilden“ — enthält 9 Fälle von Basophilismus, von denen einige aus der Literatur entnommen wurden; diese Fälle sind natürlich früher unter anderer Krankheitsbezeichnung veröffentlicht worden. Wenige Monate später ergänzte CUSHING diese Liste auf 16 Fälle [CUSHING 3 Fälle (M. G., E. G. F., A. D.), TURNEY, ANDERSON, ZONDEK, OPPENHEIMER-FISHBERG, PARKES WEBER, TEEL, FRIEDMANN, RAAB-KRAUS, MOOSER, WIETH-PETERSEN, BAUER, MOEHLIG, ELLIS].

Nicht das kleinste Verdienst CUSHINGs ist es, daß er auf dem Gebiete der Hirntumorphologie und -chirurgie viele Unklarheit, falsche Vorstellungen und Annahmen ausgerottet hat durch seine strenge Einteilung der Fälle in histologisch bestätigte, histologisch unbestätigte und Fälle mit Tumordverdacht — eine Einteilung, der heute alle großen neurochirurgischen

Kliniken folgen. Diese Einteilung hat CUSHING konsequenterweise auch auf die basophilen Hypophysenadenome angewendet — sobald genügend Fälle bekannt waren — und konnte 1933 in seiner HARVEY-Lecture über 14 histologisch *verifizierte* Fälle berichten, wobei er noch einen weiteren bestätigten Fall erwähnte. [SCHMORL-MOLINEUS, ANDERSON, REICHMANN, ZONDEK, RAAB-KRAUS, PARKES WEBER, BAUER, WIETH-PEDERSEN, TEEL, MOEHLIG, BISHOP-CLOSE, BERBLINGER, CUSHING (Miss L., Miss P.), BAUER-WASSING.]

Nunmehr wuchs die Zahl der an verschiedenen Stellen beobachteten Fälle sehr rasch. RAAB fand 1934 33 veröffentlichte Fälle, 25 davon waren ad exitum gekommen, 23 obduziert, bei 15 war ein basophiles Adenom gefunden worden.

Zur Zeit, etwa 4 Jahre nach dem Erscheinen der ersten CUSHINGSchen Arbeit über den hypophysären Basophilismus, finde ich über 100 Fälle im Weltschrifttum veröffentlicht, davon fast 40 autoptisch bestätigte. Man kann somit sagen, daß die „CUSHINGSche Krankheit“ — eine Bezeichnung, die sich rasch in der deutschen Literatur eingebürgert hat¹ — keine sehr große Seltenheit darstellt und kaum seltener vorkommt als etwa die SIMMONDSsche Krankheit.

Die Bewertung, welche CUSHINGS Entdeckung und das von ihm geschilderte Krankheitsbild gefunden hat, schwankt in weiten Grenzen. BERNHARDT spricht von einer „Großtat, die, auf systematischer Arbeit fußend, in einem schwierigen Gebiete erreicht worden ist“; SUSMAN sagt am Schlusse einer anatomischen Untersuchung über basophile Hypophysenadenome, daß sie viel zu häufig vorkommen, um von irgendeiner besonderen Bedeutung zu sein! Während die Beurteilung von der Höhe anerkennender Bewunderung bis zur Ebene völliger Ablehnung reicht, erhebt sich die Frage nach der praktischen Bedeutung der CUSHINGSchen Krankheit.

Meine Ansicht geht dahin, daß man am Krankheitsbild des basophilen Hyperpituitarismus nicht mehr zweifeln kann; daß die Pathogenese im Dunkeln liegt und weiterer Forschung zur endgültigen Klärung bedarf, daß die Abgrenzung des Morbus CUSHING von ähnlichen Krankheitsbildern, namentlich vom Interrenalismus schwer, vielleicht zur Zeit kaum möglich ist, außer auf chirurgischem Wege. Aber die praktische Bedeutung ist deswegen so dringlich und drängend, weil bei Geschwülsten der Nebennieren oder Ovarien usw., welche unter einem ähnlichen Bilde verlaufen, chirurgische Hilfe möglich und rettend sein kann, wenn sie rechtzeitig kommt. Damit gewinnt die diagnostische Seite meines Erachtens erhebliche Bedeutung. Und da auch der Morbus CUSHING fast immer zu baldigem Tode führt, ist es gewiß berechtigt, hervorzuheben, was „therapeutisch“ vorgenommen werden kann, wenn wir auch von kausaler Therapie weit entfernt sind.

¹ CUSHING selbst fand die Bezeichnung „basophiler Hyperpituitarismus“ zu schwerfällig und entschied sich für den Ausdruck „hypophysärer Basophilismus“. RUTISHAUSER spricht von „osteoporotischer Fettsucht (ASKANAZY)“, nachdem sein Lehrer ASKANAZY einen Fall mit CUSHING-Syndrom als „Adipositas osteoporotica (endocrinica)“ lange vor CUSHINGS Publikation beschrieben hatte. JAMIN bezeichnet das in Rede stehende Krankheitsbild als „hypophysäre Plethora“, wogegen eingewendet wurde, daß das Vorliegen einer echten Plethora beim Morbus CUSHING keineswegs nachgewiesen sei. KRAUS plädiert für die Bezeichnung „basophilzelliger Hyperpituitarismus“. Ich möchte an der Bezeichnung „CUSHINGSche Krankheit“ dann festhalten, wenn das Vorliegen eines basophilen Hypophysenadenoms gesichert ist. Dies wird freilich nur selten der Fall sein. Ist der Nachweis eines basophilen Adenoms nicht oder noch nicht erbracht, muß man sich meines Erachtens darauf beschränken, von einem „CUSHINGSchen Syndrom“ zu sprechen.

Bei diesem Stand der Dinge kann die vorliegende Darstellung kein „Ergebnis“ bilden, wie es dem Sinn dieser Zeitschrift entspräche, sondern nur ein Versuch sein, einen Überblick über die zur Zeit vorliegende Kasuistik zu geben und dasjenige hervorzuheben, was praktische Bedeutung besitzt. Das Problematische mag kurz gestreift werden.

Im folgenden soll an Hand dreier ausführlicher Krankengeschichten das Bild des Morbus CUSHING gezeichnet werden; es folgen dann die Darstellung der veröffentlichten Fälle und Abschnitte über Symptomatologie, Diagnose usw.

Klinik des Morbus CUSHING.

CUSHINGS Fall Miß P. (S.-Nr. 42211)¹. Im 19. Lebensjahr einsetzende Amenorrhöe und plethorische Fettsucht, Hypertonie und purpurrote Striae cutis atrophicae. Abklingen dieser Erscheinungen während eines Jahrzehnts, dann Exacerbation. Multiple Frakturen, Glykosurie und Hypertonie. Tod infolge akuter Lungenkomplikation. Autopsie. Basophiles Adenom; Hypertrophie der Nebennieren, hochgradige Atherosklerose.

Einlieferung von Miß P., 33 Jahre alt am 24. 10. 32.

Vorgeschichte. Eltern gesund, keine familiäre Belastung; als Kind oft „erkältet“, hat folgende Krankheiten durchgemacht: Masern, Mumps, Keuchhusten, Windpocken, Erysipel; 1908 dringliche Appendektomie. Beginn der Menstruation im 13. Lebensjahr. Im übrigen intelligent, energisch, ehrgeizig. Im 18. Lebensjahr Eintritt in ein College; der erhoffte Erfolg blieb aus und vor Ablauf des 2. Jahres trat sie aus dem College aus. Diesen Schritt führte sie auf ihre Ruhelosigkeit zurück, niemals sei sie so „nervös, reizbar, angespannt und seelisch labil“ gewesen, als zu dieser Zeit. Wegen ihres runden Gesichtes wurde sie neckisch „moony“ gerufen.

Gegenwärtige Erkrankung. Der Mißerfolg im College dürfte eher physische als seelische Gründe gehabt haben. Denn er fiel zeitlich zusammen mit dem Beginn der Krankheit; im Juni 1919 blieb nämlich die Menstruation dauernd aus und die Patientin entwickelte, während ihres Aufenthaltes in einem Sommerlager, einen wahren Heißhunger. Stets hatte sie übermäßig viel Süßigkeiten verzehrt und nahm nun rapid an Gewicht zu, besonders bemerkbar wurde dies im Gesicht und am Abdomen. Sie wurde dick, aufgeschwemmt, namentlich um die Augen. Während des Sommers brach sie sich einen Fuß. Zur gleichen Zeit traten purpurrote Striae cutis auf am Körper und an den Armen, so daß die Patientin es seit dieser Zeit nicht mehr wagen konnte, ärmellose Kleider zu tragen. Im Dezember 1919 stellte sie fest, daß sie sehr leicht ermüdete und daß Polyurie und Polydipsie bestanden. Zu dieser Zeit begannen Kopfschmerzen aufzutreten, begleitet von Sehstörungen, Ohrensausen, Schwindel und Taubheitsgefühl in den Händen.

Ende Februar 1920 wurde die Patientin plötzlich ohnmächtig und kam aus diesem Anlaß in die Behandlung von Dr. E. P. JOSLIN, der eine mäßige Hyperglykämie und eine Herabsetzung des Grundumsatzes um 30% feststellte. Das aufgeschwemmte Gesicht, die trockene Haut, die supraclavicularen Fettmassen, die Klagen über geistige Trägheit — alles das schien auf ein Myxödem hinzudeuten.

Am 13. 3. 20 habe ich (CUSHING) sie kurz zusammen mit JOSLIN untersucht. Die Hypertrichose des Gesichtes, die eigenartige Anordnung der Fettmassen, die ungewöhnlich ausgedehnten Striae atrophicae cutis und die mäßige Hypertonie (140/100 mm) ließen ein polyglanduläres Syndrom erkennen, welches an einen früheren Fall (Minnie G.) erinnerte. Therapeutische Maßnahmen wurden nicht angeordnet.

Die Patientin wurde immer dicker, die abnorme Behaarung nahm zu; im Januar 1921 kam sie in die Obhut von Dr. TIMME (New York). Sie bekam Salzäder und verschiedene Drüsenpräparate (Lutein, Schilddrüse, Hypophyse). Nach vierwöchiger Behandlung war das Körpergewicht beträchtlich geringer geworden, der Hirsutismus verschwunden, die Menstruation wieder aufgetreten. Von diesem Zeitpunkte an blieb die Patientin 5 Jahre lang in ärztlicher Behandlung, wobei verschiedene Kombinationen von Drüsenpräparaten gegeben wurden; sie fühlte sich verhältnismäßig gesund.

¹ Nach CUSHING: „Dyspuituitarism“: twenty years later.

1926 trat wieder starker Haarwuchs im Gesicht auf und die Kranke mußte sich schließlich täglich rasieren, da nichts anderes half. Im Mai 1927 wurden die Tonsillen und ein Weisheitszahn entfernt. Bei dieser Gelegenheit wurde ein hoher Blutdruck festgestellt (155/115 mm). 1929 hatte die Patientin einen „Nervenzusammenbruch“. Im März 1930 wurde sie eingehend untersucht im Evans Memorial Hospital. Damals war etwas Eiweiß im Harn nachzuweisen, gelegentlich auch hyaline Zylinder. Weiter bestanden: erniedrigte Zuckertoleranz, fluktuierende Hypertonie, Grundumsatz —14%, Herzerweiterung. Es wurde in Erwägung gezogen, ob Hyperthyreoidismus, Virilismus, primäre Ovarialerkrankung oder Myxödem vorliegen könne. Schließlich wurde die Patientin zur Lahey-Klinik geschickt in der Annahme, es handle sich um eine Schilddrüsenerkrankung.



Abb. 1. Striae atrophicae im Bereich des Armes, der Achsel und der Brust.

Im Januar 1931 neuerliche Cessatio menses, nachdem die Menstruation 10 Jahre hindurch regelmäßig gewesen war. Im Juli 1931 wurde eine beträchtliche Hypertonie festgestellt (220 bis 250 mm max.).

Im April 1932 stürzte die Patientin und brach sich dabei den Humerus. Während des nun folgenden Sommers bemerkte sie eigentümliche Veränderungen an sich: Polydipsie, Schmerzen im Hinterhaupt, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, Schwellung der Füße und Fußgelenke traten auf. Die Fettmassen im Gesicht und an den Schultern, die Trockenheit und Pigmentierung der Haut sowie die Cyanose der Hände und Füße haben wesentlich zugenommen. Bei leichtesten Quetschungen traten sofort ausgedehnte Ekchymosen auf, ausgedehnte Blutungen folgten bei geringen Schnittverletzungen oder leichten Hautschrammen. Nun, Oktober 1932, kam die Patientin in das Brigham Hospital zur Untersuchung.

Untersuchungsergebnis. Größe 175,8 cm, Gewicht 63,5 kg. Aus-

gesprochenes „Mondgesicht“, frisch rasiert, Augenbrauen geschnitten. Augengegend wie geschwollen. Fettpolster in der hinteren Hals- und in der Supraclaviculargegend. Die Schultern erschienen infolge der umgebenden Fettmassen wohlgerundet. Bauchwand schlaff und pendelnd. Die Extremitäten waren von vermehrtem Fettgewebe frei. An den Armen, Achseln, Brüsten, Hüften und Oberschenkeln waren ungewöhnlich viele, breite, blasse atrophische Striae cutis zu sehen (Abb. 1), welche bei leichtem Reiben dunkelrote Farbe annahmen. Die unteren Extremitäten zeigten deutliche Pigmentierung und Narbenbildung der trockenen und schuppigen Haut, welche infolge trivialer Kontusionen in letzter Zeit einige ausgedehnte, in Heilung begriffene Ekchymosen zeigte.

Blutdruck durchschnittlich 220/170 mm; Urin mit Spuren von Zucker und Eiweiß, keine renalen Elemente. Es bestand eine variable Polyurie, durchschnittlich 3 l. Grundumsatz —10%. Erythrocyten 4720000; Hämoglobin 106% (nach SAHLI).

Röntgenuntersuchung (M. C. SOSMAN): „Leichte, diffuse Atrophie der Wirbelkörper ohne Formveränderung; Schädelknochen o. B.; Sella normal groß. Konturen verschwommen. Zahlreiche kleine, winzige Schatten in beiden Lendengegenden, welche an Nierenkalk erinnern — ein häufiger Befund bei Hyperparathyreoidismus.“

Die Kranke wurde in das Huntington Hospital gebracht und eine ausgedehnte Laboratoriumsuntersuchung vorgenommen (I. C. AUB). Dabei zeigten sich normale Werte von Calcium im Blut, Blutphosphor und -phosphatose. Die Zuckertoleranz war herabgesetzt.

Nachdem die Patientin wieder in das Brigham Hospital zurückgebracht worden war, wurde eine Bestrahlung der Hypophyse vorgenommen, und zwar an 4 aufeinanderfolgenden Tagen. Irgendein unmittelbarer Einfluß der Bestrahlung konnte nicht festgestellt werden. Entlassung am 12. 11. 32. Die Kranke kehrte nach Hause zurück und nahm ihre gewohnte Tätigkeit wieder auf. Am 3. Dezember hatte sie ein Theater besucht und nahm an einer Abendgesellschaft teil, obwohl sie sich müde fühlte. Gegen Mitternacht zog sie sich zurück, erwachte 1 Stunde später mit Dyspnöe, wurde zunehmend cyanotisch und starb 12 Stunden später, angeblich an akutem Lungenödem.

Autopsie (R. Z. SCHULZ, G. HASS, H. CUSHING). Erst 48 Stunden nach dem Tode konnte die Leichenöffnung vorgenommen werden, doch war der Körper einbalsamiert worden. Starke Fettsammlung im Abdomen und Mediastinum. Keine Splanchnomegalie. Ge-

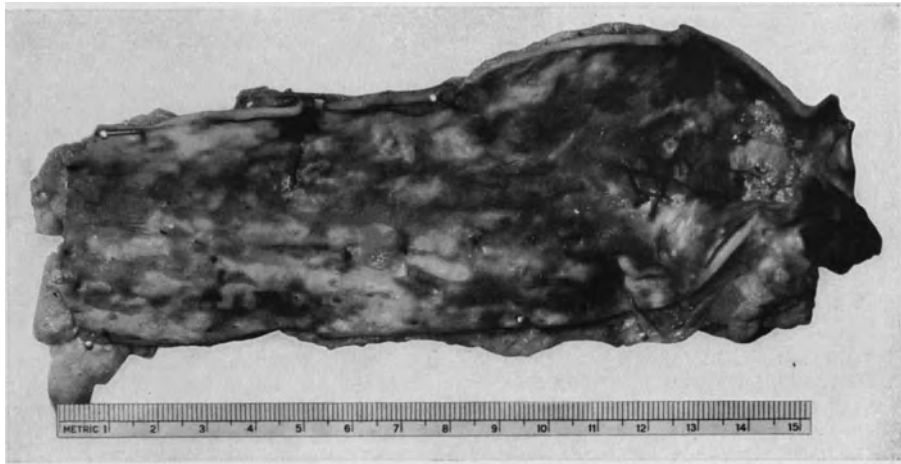


Abb. 2. Starke Atherosklerose der Aorta (natürliche Größe).

wichte: Leber 1740 g, Milz 100 g, Pankreas 65 g. Nieren¹ (170 und 175 g) mit leicht adhärenter Kapsel; zahlreiche kleine, bräunliche Kalkkonkremente in den Kelchen. Herz (695 g) erweitert, Lungen (720 und 620 g) nur an einzelnen Stellen mit Zeichen der Kongestion. Ausgedehnte Atherosklerose, vor allem der Aorta und der größeren Gefäße. Knochen, besonders die Wirbelkörper, leicht mit dem Messer schneidbar, somit osteoporotisch, jedoch ohne grobe Gewebsveränderungen.

Die histologische Untersuchung dieser Organe und Gewebe zeigte folgendes: a) Chronische vasculäre Nephritis mit Sklerosierung der Glomeruli und Kalkablagerungen; b) Hypertrophie der Herzmuskulatur; c) wesentlich normales Verhalten von Milz, Leber und Pankreas, von atherosklerotischen Veränderungen abgesehen; d) akute Bronchitis und Bronchopneumonie. Deutliche Osteomalacie. Die PANETHSchen Zellen im Darm waren besonders gut sichtbar. Ein Schnitt durch eine Stria cutis zeigte verstrichene Papillen des Coriums mit geschwollenen und unterbrochenen elastischen Fasern. Deutliche atheromatöse Degeneration der Aorta (Abb. 2) und der größeren Arterien.

Die endokrinen Organe. Die Nebennieren (Abb. 3) waren hypertrophisch; die linke (14 g) war 8:3 cm groß, die rechte (12 g) 7:4 cm groß und zeigte möglicherweise auf frischen Schnitten kleine Adenome. Ein kleines Nebennierenadenom fand sich im Stiel eines Eierstockes. Die gelbgefärbte Nebennierenrinde war 2 mm dick. Die beiderseits somit vorhandene Rindenhypertrophie beschränkte sich, wie sich mikroskopisch zeigte, auf die Zona fasciculata, deren Zellen von Lipoidmassen erfüllt waren.

¹ Ausführliche Untersuchung der Nieren dieses Falles und des Falles BISHOP-CLOSE s. bei MACMAHON, CLOSE und HASS.

Thymusgewebe konnte in den mediastinalen Fettmassen nicht sicher identifiziert werden. Schnitte zeigten wenige epitheliale Stränge von Thymusgewebe ohne HASSALLSCHE Körperchen.

Die *Schilddrüse* (Abb. 4) war klein (15,1 g). Das Parenchym erwies sich zusammengesetzt aus eng aneinander liegenden, ziemlich kleinen Acini mit stark färbbarem Kolloid. Keine papillären Wucherungen, Zellen niedrig und kubisch.



Abb. 3. Nebennieren; linke 14 g, rechte 12 g (natürliche Größe).

Ovarium (40:25:20 mm) mit einer oberflächlich gelegenen, dünnwandigen Cyste (25 mm im Durchschnitt messend). Linkes Ovarium (30:12:15 mm) ohne oberflächliche Cyste, aber auf einem Schnitt zahlreiche kleine cystische Gebilde zeigend. Mikroskopisch wesentlich normales Stroma, spärlich Corpora albicantia und zahlreiche Follikelcysten von wechselnder Größe. Germinallepitel hoch, säulenförmig angeordnet, anscheinend normal; zahlreiche primordiale Eier sind vorhanden. Die zystischen Follikel sind von atretischen Granulosa-

zellen umgeben, welche Mitosen zeigen; in einem ist in einem Cumulus eine atretische Eizelle zu sehen. Theca interna gut vascularisiert und zellreich, zahlreiche Mitosen und Pseudomitosen vorhanden.



Abb. 4. Schilddrüse (15 g) mit anhängenden Nebenschilddrüsen.

aus. Es schien mit Rücksicht auf die Kleinheit des Organs wenig wahrscheinlich, daß man die angenommene Geschwulst finden würde; nach vorheriger Fixierung wurde eine frontale Schnittserie angefertigt.

Drei dieser Schnitte zeigen die abgebildeten Mikrophotographien (Abb. 7). Die erste (Abb. 7 A) zeigt einen Schnitt durch den längsten Durchmesser des vorhandenen ovalen,

Vier *Glandulae parathyreoideae* konnten festgestellt werden, zwei waren leicht vergrößert (7:5:2 mm, 10:5:3 mm). Die größere dieser beiden Drüsen wurde histologisch untersucht, doch ergaben sich im wesentlichen normale Verhältnisse, abgesehen davon, daß etwa zwei Drittel dieser Drüse aus Fett bestanden. Die Zellen waren blaß mit wenigen, zerstreut liegenden acidophilen Elementen und gelegentlichen Kolloidtropfen.

Die *Pankreasinseln* waren zahlreich und normal gebaut.

Uterus, Tuben und Ovarien (Abb. 5) wogen zusammen 65 g. Uterus klein, retroflektiert, die Cervix und die endometrialen Drüsen durchwegs atrophisch. Rechtes

Die Hypophyse. Als das Gehirn entfernt und die Sellaegend freigelegt worden war, zeigte sich, daß das Diaphragma einen Defekt aufwies und daher der größte Teil der oberen Fläche des Hirnanhanges freilag. Im übrigen ragte die Hypophyse nicht über die Sella hinaus und wurde sorgfältig entfernt (Abb. 6); sie wog 71 mg und sah normal

vorne seitlich gelegenen Adenoms, welches von reinem basophilen Typ war (vgl. Abb. 8 und 9) und 7:2,5 mm maß.

Der zweite Schnitt (Abb. 7 B) geht durch die Mitte der Drüse, trifft den vorderen Teil der Neurohypophyse und zeigt die starke Invasion dieses Lappens durch einwandernde basophile Elemente (vgl. Abb. 10). Diese einwandernden Zellen verlieren anscheinend das granuläre Cytoplasma — holokrin oder apokrin; diese Massen kann man nicht nur in der Nachbarschaft eingewanderter Zellen sehen, welche intensiv gefärbt sind (Abb. 11), sondern



Abb. 5. Uterus, Tuben und Ovarien (etwas verkleinert), Gewicht 65 g.

man kann sie auch verfolgen bis in das lockere Gewebe des Hypophysenstiels und des Tubers. In diesem Gebiete ist freilich die lösliche Substanz bei der Fixierung zum großen Teil entfernt worden (?).

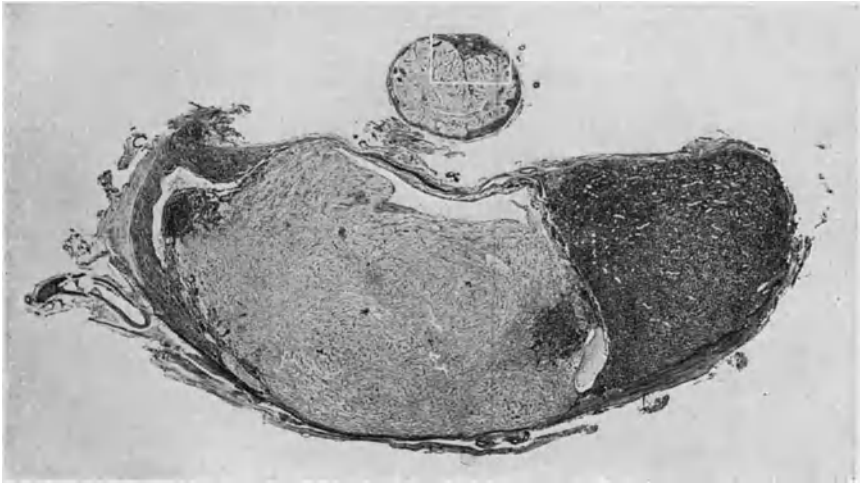
Der dritte Schnitt (Abb. 7 C) geht durch die Neurohypophyse und den Stiel und zeigt (rechts) einen Teil des Vorderlappens; eosino- und basophile Zellen finden sich hier in normalem Mengenverhältnis. Vermutlich infolge der extremen Cyanose der Patientin während ihres Todes ist das „Pfortadersystem“ der Zwischenhirn-Hypophysenvenen (POPA und FIELDING, BASIL), welches durch den Stiel zieht, stark gestaut (Abb. 12). Bei stärkerer Vergrößerung zeigen einige dieser Venen eigentümliche granulohaltige Elemente (Abb. 12 und 13). Klumpen der gleichen Art sind hier und da in dem lockeren Maschenwerk der Glia der Neurohypophyse zu sehen und können verfolgt werden in der Richtung zum Stiel und in der Richtung zu den Nuclei tuberis.

CUSHINGS *Fall E. G. F.* (*P. B. B. H.*, *S.-Nr. 37076.*)¹. *Schnell aufgetretene Adipositas dolorosa mit Aussparung der Extremitäten. Purpurrote Striae. Hypertonie. Glykosurie mit Azoturie. Zunehmende Schwäche. Bettlägerigkeit. Klinische Diagnose: Basophiles Adenom. Röntgenbestrahlung der Hypophyse. Wesentliche Besserung. Akutes Wiederauftreten der Fettsucht, neuerlich sehr hoher Blutdruck. Plötzlicher Exitus. Autopsie: Großes basophiles Hypophysenadenom. Pontine Hämorrhagie.*

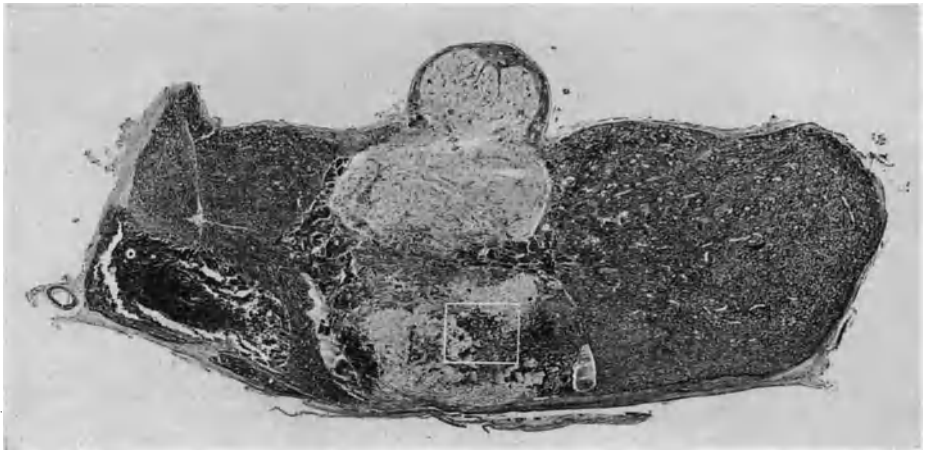


Abb. 6. Hypophyse (7,4 g) von oben gesehen.

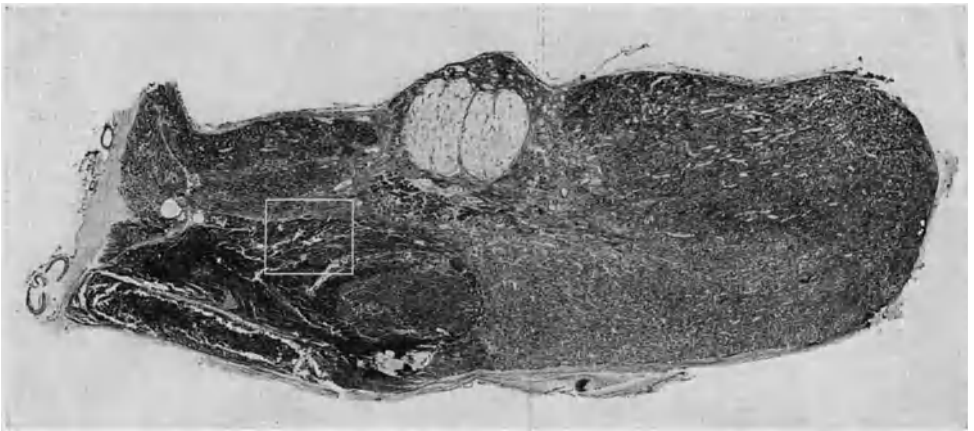
¹ Nach CUSHING: *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 50, 3 (1932), ergänzt durch persönliche Mitteilung Prof. CUSHINGS.



C



B



A

Abb. 7 (7fache Vergr.). Drei Schnitte der frontal geschnittenen Hypophyse. A zeigt den größten Durchmesser des Adenoms; B ausgedehnte Einwanderung von Basophilen aus der Pars intermedia in den Hinterlappen; C zeigt Hinterlappen und Hypophysenstiel; man beachte die kleinen Anhäufungen basophiler Zellen in den lateralen Teilen.

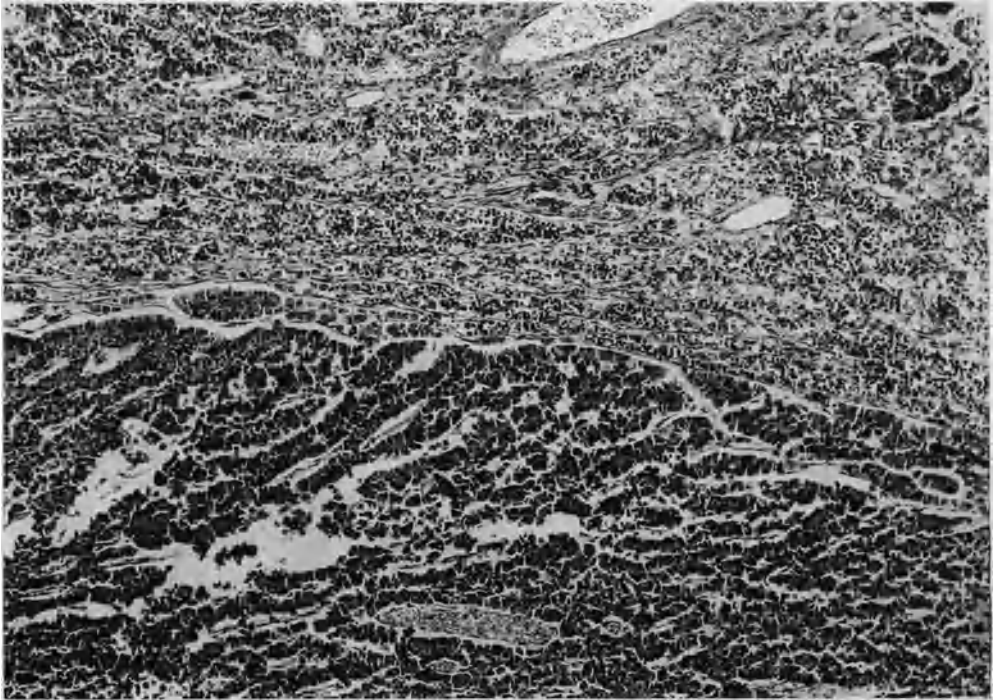


Abb. 8. Rand des basophilen Adenoms (70fache Vergr.) umrahmter Teil der Abb. 7A). Man beachte die kleine isolierte Anhäufung basophiler Zellen rechts oben; solche Zellhaufen sind auch an anderen Stellen des Preparates vorhanden gewesen.

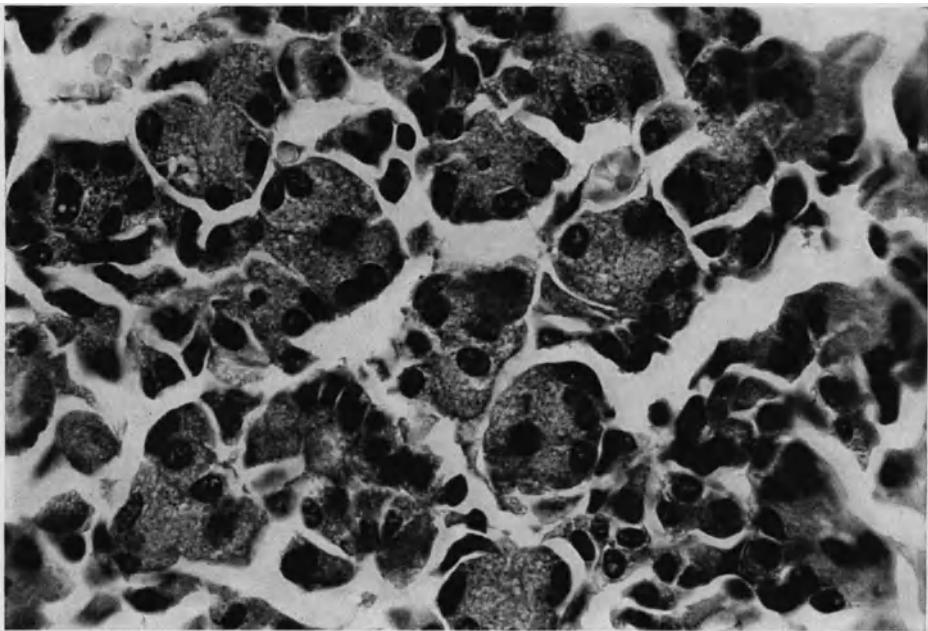


Abb. 9. Große basophile Zellen des Tumors mit typisch vakuolisiertem Zellplasma (850fache Vergr.).

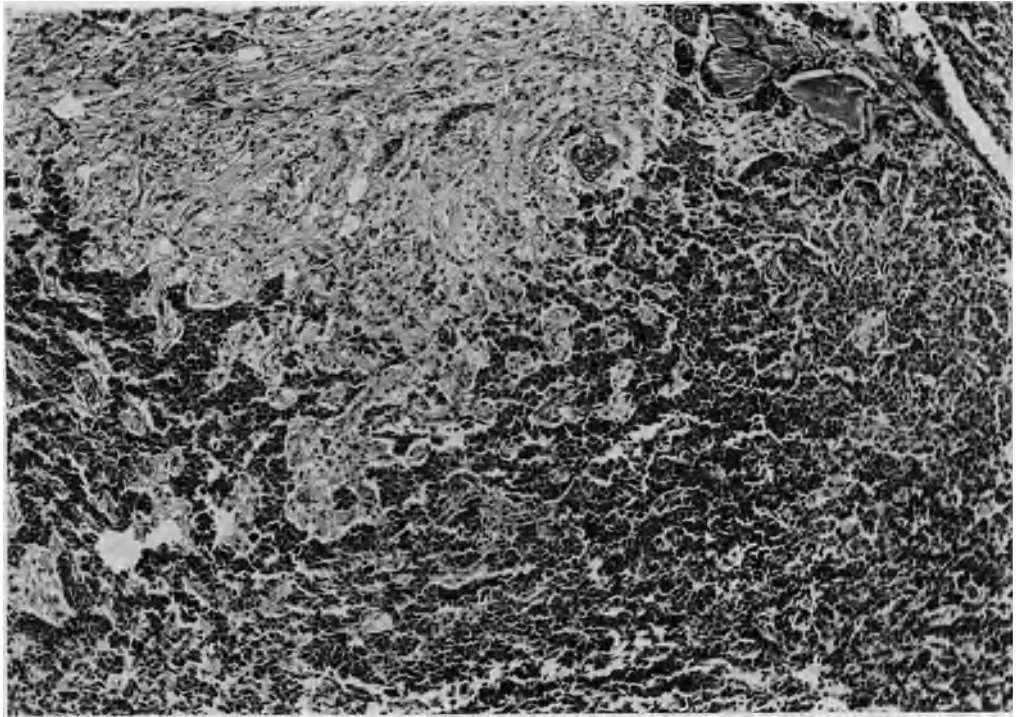


Abb. 10. Umrahmter Teil der Abb. 7B bei 70facher Vergr. Durchsetzung des Hinterlappens durch Stränge basophiler Zellen.

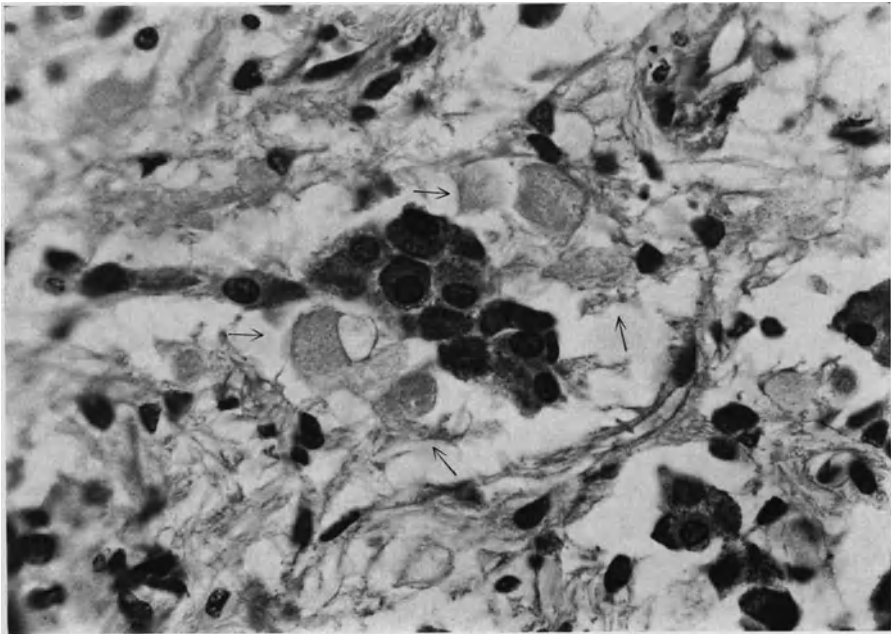


Abb. 11. Auflösung reifer Zelleiber (Pfeile) von Basophilen in lockeren Gewebsmaschen des Hinterlappens (apokrine Sekretion); die Schatten der Zellkerne sind in vielen dieser Granulamassen noch erkennbar.

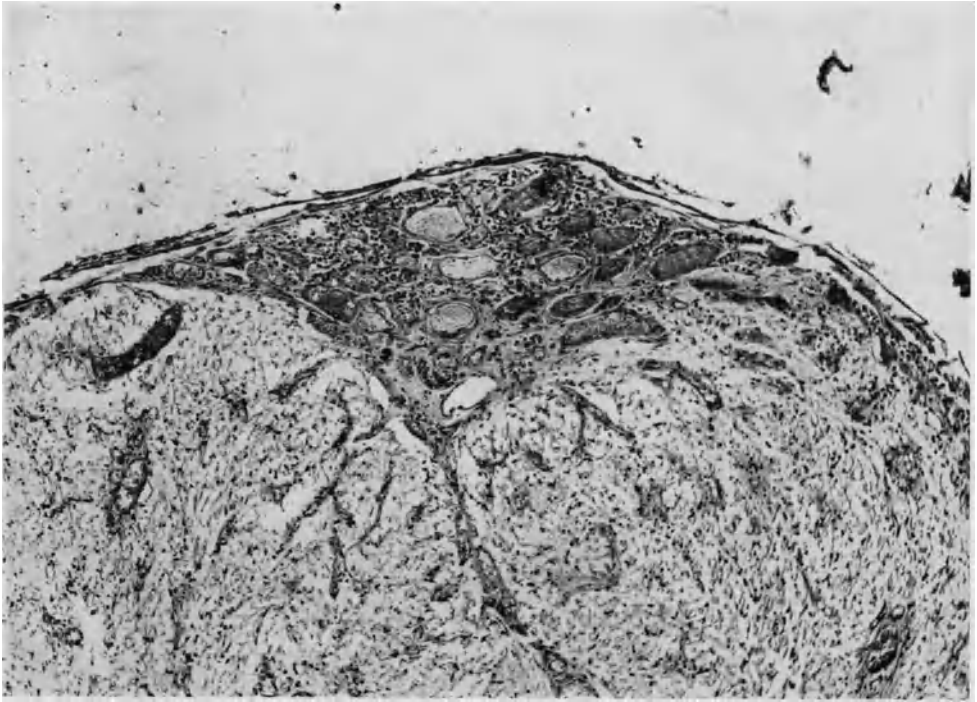


Abb. 12. Hinterer Teil des Hypophysenstiels (umrahmter Bezirk der Abb. 7 bei 100facher Vergr.). Dilatierte „Pfortadern“ von der Pars distalis durch die Pars tuberalis zu den Hypothalamuskernen ziehend, vorwiegend zu den Nuclei tuberis.

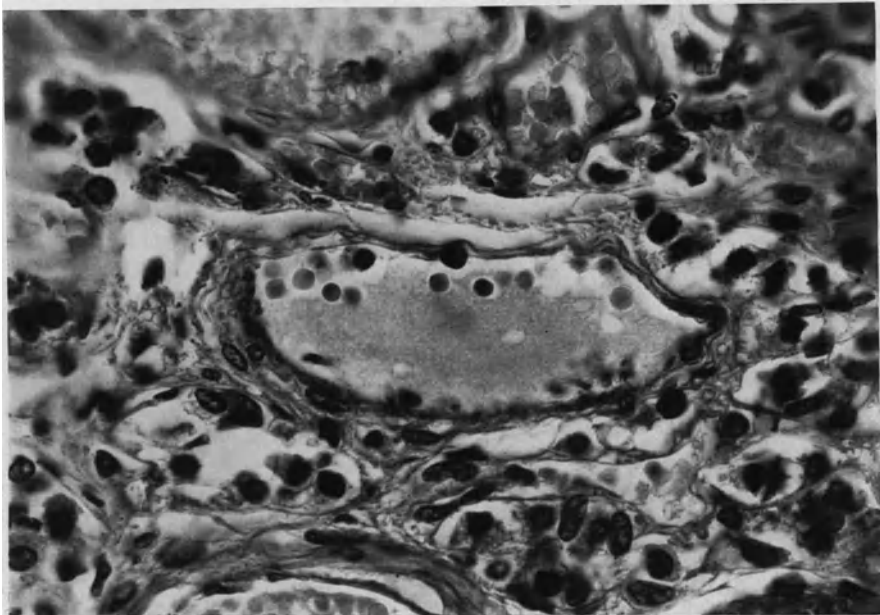


Abb. 13. „Pfortader“ des Hypophysenstiels, feine granuläre Sekretionsprodukte (?) enthaltend (850fache Vergr.).

E. G. F., ein 30jähriger Dentist, wurde am 11. 8. 30 zur Behandlung in das Brigham Hospital eingewiesen (von R. T. WOODYATT und A. R. COLWELL); hauptsächliche Klagen: Adipositas dolorosa, Abnahme der Körperkraft, Reizbarkeit, Polyurie und Polyphagie.

Familien- und persönliche Anamnese. Eltern gesund, leben noch; Patient hat 11 Geschwister. Keine endokrine Krankheit in der Familie. Patient hat vor 10 Jahren geheiratet,

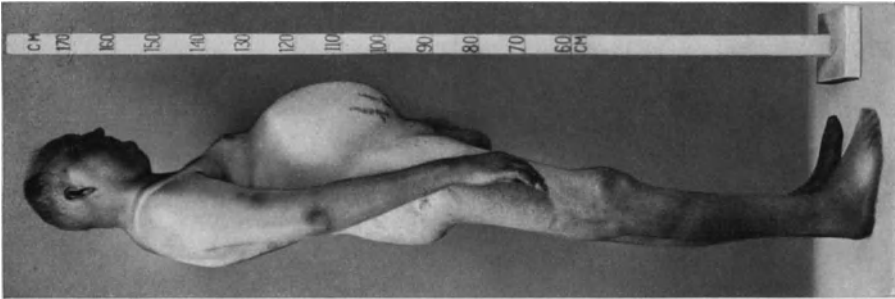


Abb. 16.



Abb. 15.

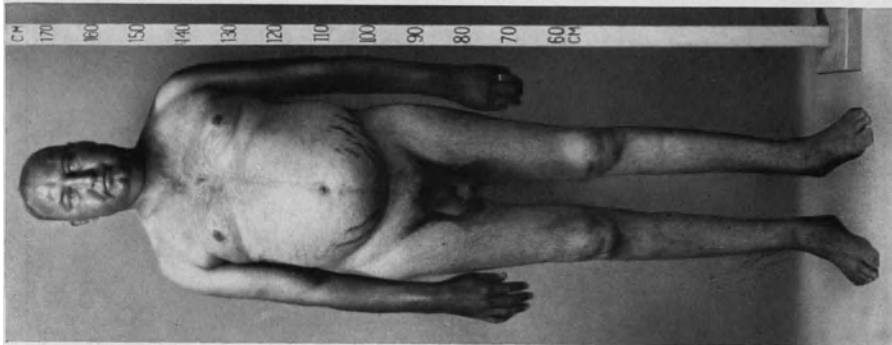


Abb. 14.

Abb. 14—16. CUSHINGS Patient E. G. F. Fetthäufung im Gesicht, Hals und Abdomen mit Aussparung der Gliedmaßen; Plethora des Gesichtes. Kyphose und Striae cutis.

hatte 2 Kinder, eines starb an den Folgen der instrumentellen Geburt, das andere ist ein gesundes 1jähriges Mädchen. Bis vor 1 Jahr war Patient immer in ausgezeichnetem Gesundheitszustand gewesen. Sehr groß, Gewicht durchschnittlich 160 Pfund.

Gegenwärtige Erkrankung. Diese begann vielleicht vor 5 Jahren, als der Kranke bemerkte, daß er einen runden Rücken bekam und dick wurde. Im Laufe der folgenden 3 Jahre nahm er 25 Pfund zu, im 4. folgenden Jahre sehr schnell weitere 35 Pfund, so daß sein Gewicht 220 Pfund betrug (100 kg). Er begann nun, seine Nahrungsaufnahme einzuschränken und es glückte ihm auch schließlich, etwas Gewicht zu verlieren. Aber während

dieser Zeit der beschränkten Nahrungsaufnahme fühlte er sich bald energielos, leicht ermüdbar, unfähig zur Konzentration; Anfälle von unnatürlicher Reizbarkeit wechselten ab mit depressiven Zuständen.

Zu diesem Zeitpunkt konsultierte er einen Arzt, der Zugaben von Kohlehydraten zu der von ihm selbst gewählten Diät verordnete. Unmittelbar danach fühlte der Patient sich besser, doch vermehrte sich sein Gewicht rapid, sein Bauch wurde besonders groß und er bemerkte, daß sich reichliche Fettmassen im Gesicht und am Hals abgelagerten. Diese Fettablagerungen, welche symmetrisch auftraten (an den Wangen, Schläfen, Orbitalgegend, submental und suprasternal, über der Hals- und Brustwirbelsäule), waren zunächst weich, wurden aber allmählich fest und hart. Dies war von einem unangenehmen „ziehenden Gefühl“ begleitet, wohl bedingt durch die Dehnung der Hautnerven. Die gespannte Haut

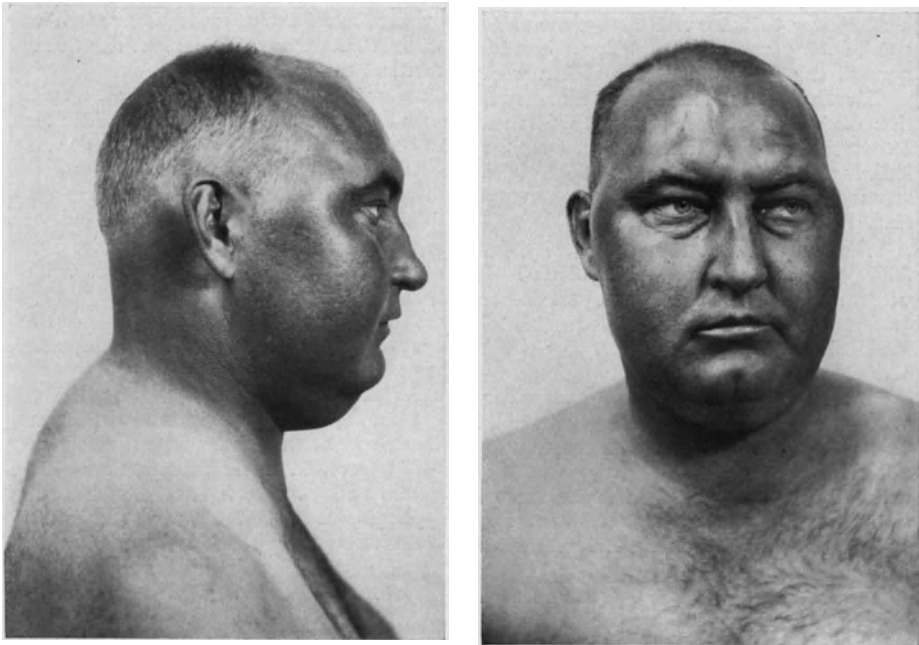


Abb. 17 und 18. Plethora und Adipositas dolorosa des Gesichts.

über diesen angeschwollenen Partien bekam eine eigenartige rötlich-bronzene Farbe und zeigte Teleangiektasien, welche das Aussehen des Patienten so veränderten, daß ihn seine Freunde kaum zu erkennen vermochten.

Von dieser Zeit an (Dezember 1929) bekam er einen unmäßigen Durst, zugleich eine Polyurie, besonders nachts. Er bemerkte, daß er leicht ermüdete, vergeßlich und ruhelos war, bei leichten Anstrengungen Herzklopfen bekam; Füße und Fußgelenke schwellen an, allgemeine Körperschwäche und Impotenz stellten sich ein. Schließlich war ein deutlicher Ausfall der Körperbehaarung zu beobachten.

Im Januar 1930 wurde bei dem Kranken eine Glykosurie festgestellt und dies führte zu seiner Aufnahme in das Presbyterian Hospital in Chicago, wo er von WOODYATT und COLWELL eingehend und während der folgenden 6 Monate wiederholt untersucht wurde. Befund (abgekürzt): Geringe Leukocytose, Glykosurie und Hyperglykämie, Azoturie, Grundumsatz bei verschiedener Untersuchung -10% bis $+1\%$, mäßige Hypertonie (165/70 mm bis 178/100 mm), Erweiterung der Sella turcica.

Untersuchung. 184,2 cm großer Mann (Abb. 14—16), Abdomen stark aufgetrieben (Ascites?), Schultern rundlich geformt; Adipositas des Gesichtes, Halses und Stammes, dagegen Extremitäten verhältnismäßig schlank. Gewicht 86,8 kg. Alle Bewegungen des Kranken, z. B. einfaches Aufstehen von einem Stuhl, erforderten sichtlich große Anstrengungen, als

ob die Beine den Körper kaum mehr zu tragen vermochten. Das Gesicht war besonders dunkelrot gefärbt; an der Stirne, über den Backenknochen, an den Schläfen und an den Wangen waren Fettpolster vorhanden, empfindlich bei Berührung, bedeckt von gespannter glänzender Haut (Abb. 17, 18). Ähnliche Fettanhäufungen waren vorhanden an der Rücken- und Vorderseite des Halses und am Rücken im Bereich der Brustwirbelsäule. Weil Gesicht und Augenlider so fettreich waren, erschienen die Lidspalten eng, die Augen waren injiziert und etwas prominent. Die Gefäße des Augenhintergrundes waren außerordentlich stark gewunden und die Papillengrenzen unscharf; doch bestand keine meßbare Prominenz. Gesichtsfeld normal. Breite purpurrote Striae cutis zogen von der Schamgegend aus strahlenförmig über das Abdomen, etwas schmalere Hautstriemen waren an den medialen Flächen der Oberschenkel vorhanden. Es bestand ein mäßiges Ödem der Fußgelenke und eine geringe Schwellung der Hände, so daß der Kranke einen Fingerring nicht entfernen konnte. Der Patient war teilweise kahlköpfig, die Behaarung der Extremitäten und Achselgruben war spärlich, dagegen zeigte die Brust besonders starken Haarwuchs. Die Haut der Schamgegend, der Achseln und der Haken war pigmentiert und schuppig.

Der Patient hatte keine Kopfschmerzen, klagte aber über die großen Beschwerden, welche ihm die Fettsucht verursachten, und ebenso über Schmerzen im Rücken und Schultern. Röntgenbilder des ganzen Skeletes zeigten nach SOSMANS Ansicht keine Zeichen der Entkalkung. Die Sella turcica war nicht erweitert, doch zeigten die Processus clin. post. Kalkarmut. Akromegalische Veränderungen waren nicht vorhanden. Wirbelsäule und Becken anscheinend normal.

Blutuntersuchung. Durchschnittlich 4600000 rote Blutkörperchen, 16700 weiße, davon 85% polymorphkernige. Hämoglobin 90—100% bei verschiedenen Untersuchungen. Grundumsatz —10%; ein spezifisch-dynamischer Test mit einem Fleischbrühstück (200 g) zeigte (vielleicht wegen des abnormalen Stickstoffhaushaltes) eine Steigerung nur bis +4% am Ende einer 4-Stunden-Periode. Systolischer Blutdruck durchschnittlich 170 mm; somit war eine mäßige vasculäre Hypertonie vorhanden. Harn o. B.

Zur Zeit seiner Einlieferung hielt der Kranke eine besondere Diät ein, welche von WOODYATT ausgearbeitet worden war, weil Diabetes und gesteigerte Stickstoffausscheidung vorlagen. Um darauf einzuwirken und zugleich den Patienten zu kräftigen, erschien es nötig, das Eiweiß in der Nahrung von 200 g auf 475 g zu erhöhen. Er bekam weiter 65 Einheiten Insulin pro die, 40 Einheiten morgens und 25 abends. Dies hatte sich früher schon als am meisten wirkungsvoll erwiesen. Die Polyphagie des Patienten war erstaunlich. So gut wie immer war er hungrig und auch wenn man ihm erlaubte, sich rücksichtslos sattzuessen,

dann hatte er doch bereits 1 Stunde später wieder Hunger.

Laboratoriumsbefunde.

Während seines langen Aufenthaltes im Krankenhaus (71 Tage) wurde der Patient nach allen Richtungen hin untersucht, mit eingeschränkter Diät und mit uneingeschränkter Nahrungszufuhr.

Verschiedene Autoritäten auf dem Gebiete des Diabetes und der Blutkrankheiten, darunter REGINALD FITZ, W. P. MURPHY und E. P. JOSLIN, sahen konsultativ den Kranken, wußten aber keine therapeutischen Vorschläge zu machen. Unter Leitung des einen oder anderen von diesen Ärzten wurden zahl-

Blutuntersuchungen	18. 8. 30 unbeschränkte Nahrungsaufnahme	22. 8. 30 beschränkte Nahrungsaufnahme
Erythrocyten	4600000	4260000
Weißer Blutkörperchen	13000	9200
Hämoglobin	13,88 g	13,32 g
Zellen	40,9%	36,6%
Plasma	59,1%	63,4%
Individuelles Zellvolumen	$8,8 \times 10^{-11}$ ccm	$8,5 \times 10^{-11}$ ccm
Eisen	43,5 mg-%	41,6 mg-%
Blutzucker	219 mg-%	164 mg-%
Rest-Stickstoff	36,8 mg-%	45,8 mg-%
Amino-Säure-N	17,0 mg-%	6,8 mg-%
Blut-Harnstoff-N	9,0 mg-%	18,0 mg-%
Kreatinin	2,2 mg-%	2,4 mg-%
Harnsäure	5,9 mg-%	3,88 mg-%
Gesamtchloride	255 mg (NaCl)	290 mg (NaCl)
Calcium	10 mg-%	10 mg-%
Cholesterin	246 mg-%	190,8 mg-%
Gesamt-Eiweiß	7,05 g-%	6,94 g-%
Albumin	3,98 g-%	3,02 g-%
Globulin	2,91 g-%	3,53 g-%
Fibrinogen	0,16 g-%	0,39 g-%

reiche eingehende Blutuntersuchungen ausgeführt und während der ganzen Zeit täglich Gesamteiweißumsatz und Stickstoffumsatz, Harnsäure- und Zuckerausscheidung im Urin tags und nachts aufgezeichnet (s. vorstehende Zusammenstellung).

Bald nach der Einlieferung des Patienten wurde sein Blut im nüchternen Zustand in MURPHYS Laboratorium untersucht, und zwar an einem Tage, nachdem der Kranke ohne Diätvorschrift gegessen hatte; die erhaltenen Werte wurden verglichen mit denen, welche man bekam, nachdem der Patient die vorgeschriebene Diät eingehalten hatte.

Während der 24 Stunden vor dem 18. August betrug die Nahrungszufuhr schätzungsweise 412 g Kohlehydrate, 188 g Eiweiß und 256 g Fett mit einem Glucosewert von etwa 546 g. Die entsprechende Urinmenge betrug 5410 ccm und enthielt 58,4 g Zucker, 20,4 g Gesamtstickstoff (127,5 g Eiweiß) und 855 mg Harnsäure.

Während der letzten 24 Stunden vor dem 22. August enthielt die Nahrung 92 g Kohlehydrate, 178 g Eiweiß und 177 g Fett mit einem Glucosewert von 212 g. Urinmenge 4550 ccm, enthaltend 15,5 g Zucker, 36,4 g Stickstoff (227,5 g Eiweiß) und 1,595 mg Harnsäure.

Von der Anschauung ausgehend, daß ein basophiles Adenom vermutlich „sex-maturing“ Substanzen im Harn hervorbringen würde, analog wie bei bestehender Gravidität, wurden im Laufe des Monats August zahlreiche Untersuchungen von D. W. GAISER vorgenommen. Der Urin erwies sich als äußerst toxisch für jugendliche Ratten, doch zeigten die überlebenden Tiere nach Ablauf von 120 Stunden keine Veränderungen der Ovarien oder der Samenbläschen. Gleichartige Prüfungen an Mäusen zeigten ebenfalls kein Ergebnis.

Am 12. 9. 30, zu einer Zeit, als der Kranke ohne Insulin mit beschränkter Diät auskam (an diesem Tage betrug der Nüchtern-Blutzucker 0,214, die Urinmenge 4300 ccm, enthaltend 24,4 g Zucker, 183 g Eiweiß, 29,2 g Stickstoff, 1,495 mg Harnsäure), wurde in JOSLINS Laboratorium eine Untersuchung der Plasmalipoide vorgenommen und die erhaltenen Werte verglichen mit denen von einem Bruder des Patienten und von einem Diabetiker, welcher 9 Jahre lang krank und insulinbehandelt war. Die Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle.

Plasmalipoide	Cholesterin	Gesamt-Fettsäuren	Lecithin	Gesamt-Lipoide
	mg pro 100 ccm	mg pro 100 ccm	mg pro 100 ccm	mg pro 100 ccm
Normale Durchschnittswerte	230	390	210	680
Patient E. G. F.	326	575	344	901
Kontrolluntersuchungen:				
Bruder des Patienten	189	259	230	448
Diabetiker	391	286	330	667

Obwohl die Lipoid- und Fettsäurewerte bei dem Kranken beträchtlich die Norm überschritten, wurden sie doch betrachtet als „ungefähr den Werten entsprechend, welche man in Fällen von leichten oder mittelschweren Fällen von Diabetes findet, bevor die Insulinbehandlung aufgenommen wird“.

Im Laufe der Beobachtung wurde der Patient zusehends immer schwächer, weigerte sich, sein Bett zu verlassen und es ging schnell abwärts mit ihm; besonders bekümmerte ihn der zunehmende Kräfteverlust. Er litt nicht nur unter Schmerzen der Hüften und Schultern, sondern es bestand auch eine so starke Überempfindlichkeit des Gesichtes, daß er nicht einmal den Druck des Kopfkissens ertragen konnte. Es war sehr schwierig, ihn bequem zu betten, schließlich wurde eine luftgefüllte Matratze verwendet. Endlich verlor der Kranke jedes Interesse an seiner Umgebung; er war so schwach geworden, daß er sich im Bett nicht umdrehen konnte; schließlich entstand ein Karbunkel am unteren Ende der Wirbelsäule und breitete sich rapid aus. Da Kranke mit dem geschilderten Syndrom gar nicht selten an eitrigen Infektionen der Haut zugrunde gehen, wurde bei ihm das Schlimmste befürchtet.

Von Anfang an hatte der Patient gebeten, man solle bei ihm eine Operation vornehmen; diese schien nicht durchführbar, aber, da wir immer mehr zu der Überzeugung kamen, daß die Krankheit durch ein basophiles Adenom verursacht war, welches vermutlich auf Röntgenbehandlung reagierte, so wurden in der Zeit vom 14.—17. Oktober 4 Bestrahlungen vorgenommen. Während dieser Behandlung fühlte sich der Kranke besonders schlecht,

aber schon am 19. Oktober war der Beginn einer Besserung einwandfrei festzustellen. Die Verbesserung seines Allgemeinzustandes war so auffallend, daß ihr Zustandekommen und die Röntgenbestrahlung wohl nicht nur in einem zeitlichen Zusammenhang stehen konnten. Der Patient fühlte sich kräftiger, begann sich wieder für seine Umgebung zu interessieren, bemühte sich, sich selbst zu bewegen, bemerkte eine Verminderung seines Durstgefühles und seiner Beschwerden. Der Karbunkel am Rücken besserte sich und am 21. 10. 30 verlangte der Kranke seine Entlassung nach Hause, obwohl er noch bettlägerig war.

Er kam wieder in die Behandlung von WOODYATT und erhielt Knochenmark und Leber gelegentlich als Nahrung. Langsam besserte sich sein Zustand, doch klagte er in seinen

zahlreichen Briefen noch über Rückenschmerzen und über schmerzhaftes Sensationen im Bereich der gespannten, fettreichen Körperpartien. Am 6. 3. 31 berichtete der Kranke über eine neuerliche Zunahme seines Gewichtes auf 235 Pfund; im ganzen aber machte er doch eine stetige Besserung durch und war im Juli 1931 imstande, eine halbe Meile oder noch mehr zu gehen, ohne übermäßig müde zu werden. Im Oktober 1931 stellte er fest, daß die „tumorösen Gewächse“ im Gesicht und am Hals nahezu ganz verschwunden waren; 2 Monate später schrieb er aus Florida, wo er den Winter verbrachte, daß die Genesung weiter fortschreite, daß er Gewicht verloren habe und Zucker im Harn nicht mehr nachweisbar sei, auch bei unbeschränkter Nahrungsaufnahme und ohne Gebrauch von Insulin.

Im Februar 1932 sandte der Kranke Photographien, welche zeigen, wie sehr sich sein Aussehen verändert hatte (Abb. 19 u. 20). Obwohl er sich gesund fühlte, bekam er auf meine Anweisung hin eine weitere Serie von Röntgenbestrahlungen. Im Mai 1932 schrieb er, er „fühle sich kräftiger und munterer“ und war imstande, seine Arbeit zu verrichten, obschon er dabei leicht ermüdete. Der Blutdruck betrug durchschnittlich 134/86 mm, also rund

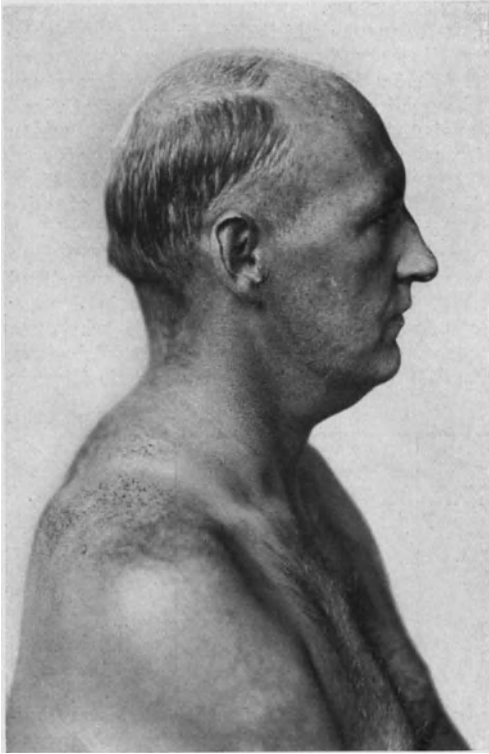


Abb. 19.

40 mm weniger als zur Zeit des Aufenthaltes im Krankenhaus. Bei gewöhnlicher Ernährung blieb der Harn zuckerfrei, es bestand keine Polyurie mehr, auch keine Tendenz einer Gewichtszunahme und der Patient selbst hatte das Gefühl, daß es in jeder Hinsicht langsam besser werde.

Nach diesem erfreulichen Erfolge bekam der Kranke ein plötzliches Rezidiv; der Blutdruck stieg sehr hoch an, die Fettleibigkeit kam sehr schnell wieder. Plötzlicher Exitus am 21. 2. 35. Die Autopsie ergab als Todesursache eine pontine Hämorrhagie. Die Hypophyse zeigte ein großes, basophiles Adenom. Die anderen endokrinen Drüsen zeigten keine nennenswerten Veränderungen.

CRILES *Fall W. T. 1.* 17-jähriges Mädchen, erstmalig untersucht am 28. 2. 33 bei TURNER. Bis vor 4 Monaten war die Patientin immer gesund gewesen; zu dieser Zeit wurde die Menstruation sehr schwach, im Gesicht, am Bauch und an den Extremitäten begannen Haare zu wachsen. Die Brüste vergrößerten sich und das Gesicht wurde sehr dick. Wangen und Lippen bekamen eine extrem rote Farbe. Während dieser 4 Monate waren Hände

¹ Persönliche Mitteilung von Prof. CRILE, Cleveland, Ohio.

und Füße purpurrot geworden, blieben kalt und stets mit Schweiß bedeckt. Appetit und Durst nahmen gewaltig zu und eine gewisse Stuhlträgheit trat in Erscheinung. Häufig litt die Kranke unter Kopfschmerzen. Die Augen wurden prominent und sie klagte über Nervosität und leichte Ermüdbarkeit.

Während der letzten 2 Monate hatte die Patientin vorübergehend Schmerzen im rechten Unterbauch verspürt. Während sie früher Vorzugsschülerin gewesen war, fiel ihr nun die Schularbeit immer schwerer und ihr Rang in der Schule war beträchtlich gesunken.

Vor dieser Erkrankung hatte die Patientin gleich anderen Mitgliedern der Familie Brillantes geleistet; einer ihrer Brüder war für seinen Ausbildungsgrad „All-American-Student“ geworden. Die Kranke war Erste ihrer Klasse gewesen und zudem sehr populär; im Verlaufe ihrer Krankheit wurde sie schwerfällig und somnolent und hatte ihre führende Stellung in der Schule abgeben müssen. Ihre Energie und Ausdauer waren beträchtlich geringer geworden. Sie war verzagt und äußerte Selbstmordgedanken.

Bei der Einlieferung in die Cleveland-Klinik am 29. 5. 33 gab die Patientin an, daß alle Krankheitserscheinungen zugenommen hatten. Ihre Beschwerden waren: Nagende Schmerzen im rechten Unterbauch, übermäßige Ermüdbarkeit, leichte Erregbarkeit, starke Empfindlichkeit gegen Wärme, allgemeine Hyperhidrosis, starkes Herzklopfen und Tachykardie, Tremor, Gewichtszunahme von 20 Pfund in den letzten 2 Monaten. Die Menses waren sehr unregelmäßig und so schwach, daß keine Binde benötigt wurde.

Untersuchung. Temperatur 99,4° F., Puls 120, Blutdruck 140/80 mm. Das Gesicht war sehr voll, rund, plethorisch, exzessive Fettmassen befanden sich an den Wangen, am Kinn und am Hals. Abnorme Fettablagerungen wurden festgestellt zwischen den

Schulterblättern, an den Brüsten und am Bauch. Auffallende Fettarmut bestand dagegen an den Extremitäten, welche feucht, kalt und akrocyanotisch waren. Die Brüste waren abnorm groß und bedeckt mit atrophischen Striae. Purpurrote, symmetrisch gelegene, atrophische Striae waren vorhanden an den medialen Flächen beider Oberschenkel. Die Bulbi waren abnorm prominent und beim Schließen der Augen war starkes Lidflattern bemerkbar. Wangen und Kinn waren bedeckt mit ziemlich groben Haaren und es bestand zudem eine ziemlich starke Acne im Gesicht. Hypertrichosis war an den Armen, Beinen, am Bauch und am Rücken festzustellen (Abb. 21). Die Haut war warm und feucht, Hände und Füße ausgenommen, welche gefleckt, cyanotisch und kalt waren. Eine Vergrößerung der Schilddrüse lag nicht vor, auch keine Zeichen einer Thyreotoxikose. Gynäkologische Untersuchung o. B.

Spezial- und Laboratoriumsuntersuchungen. Ein Hypophysentumor konnte nicht nachgewiesen werden, denn Augenhintergrund und Gesichtsfeld waren normal und die Sella röntgenologisch normal groß, vielleicht etwas klein, ohne Zeichen einer Arrosion. Die Röntgenuntersuchung konnte keine Entkalkung des Skeletes nachweisen.

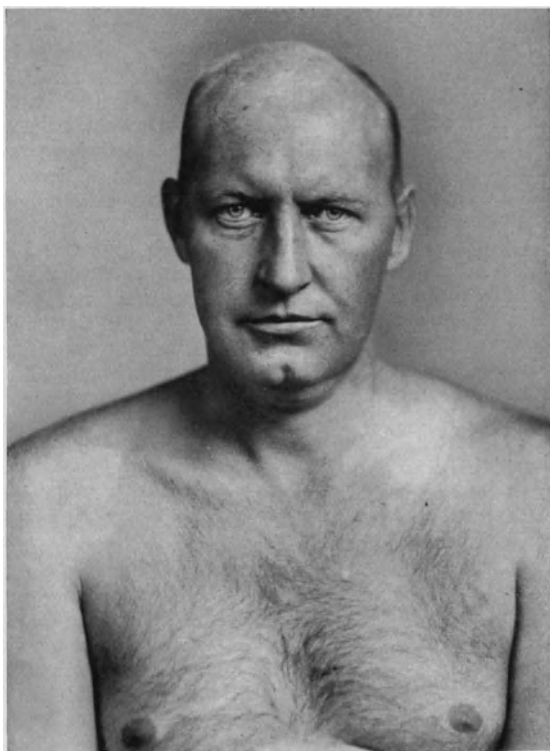


Abb. 20.

Abb. 19 und 20. Aussehen des Patienten 14 Monate nach Bestrahlung der Hypophyse (vgl. Abb. 17 und 18).

Die Blutbefunde waren interessant. Hämoglobin 123% (SAHLI); Erythrocyten 6220000; Reticuloeyten 2%; Blutplättchen 111960; weiße Blutkörperchen 11750; polymorphkernige 71%; kleine Lymphocyten 17%, große 10%; Übergangsformen 1%, Eosinophile 1%. Chemische Blutbefunde: Reststickstoff 35; Harnstoff 18; Harnsäure 4,2; Kreatinin 1,5; Zucker 200; Calcium 12 mg per 100 ccm. Nüchtern-Blutzucker 133 mg-%. Nach Injektion von 100 g Glucose betragen die Werte nach 1 Stunde 181 mg-%, nach 2 Stunden 154 mg-%. Grundumsatz —7%. Wa.R. negativ, KAHNS Test negativ. — Spezifisches Gewicht des Harnes 1020, im übrigen o. B. Bedeutende Zunahme der Prolanwerte im Harn bei Untersuchung mittels modifiziertem Friedmann-Test. (Vor der 1. Operation 2 + reife Follikel und 3 + hämorrhagische Follikel, entsprechend dem 5. Schwangerschaftsmonat. 1 Monat nach dem 1. Eingriff 1 + reifer Follikel und 3 + frische Corpora lutea. 8 Monate nach der 2. Operation war mit Hilfe dieser Methode kein Prolan mehr nachweisbar.)

Auf die Bitte CUSHINGS war von IRVINE H. PAGE (Rockefeller-Institut) Blut untersucht und vasopressorische Substanz gefunden worden. PAGE äußerte: „Ich bedaure sagen zu müssen, daß es nicht gerechtfertigt erscheint, die vasopressorische Substanz für die Hypertonie in diesen Fällen verantwortlich zu machen. Meiner Meinung nach ist die Situation zur Zeit überaus schwierig zu beurteilen und es erscheint richtig, diesen Befund als einen zufälligen zu betrachten und die Klärung dieser Verhältnisse von weiteren Forschungen zu erwarten.“

Obschon die Patientin ein ziemlich typisches Bild des CUSHINGSchen hypophysären Basophilismus bot, wurde die Diagnose „polyglanduläre Erkrankung“ gestellt in der Annahme, daß Nebennieren, Hypophyse und Ovarien beteiligt seien. In der Hoffnung, das neuroglanduläre System zu stabilisieren und damit ein Fortschreiten der polyglandulären Symptome zu verhindern, wurde die Entnervung der Nebennieren beschlossen und am 31. 5. 33 dieser Eingriff auf der linken Seite ausgeführt. Unmittelbar danach wurden die Hände warm, das Herzklopfen verschwand und zugleich ein Gefühl der Spannung, über welches die Patientin geklagt hatte. 3 Wochen nach der Entnervung war die rechte Seite des Gesichtes deutlich weniger dick als die linke, die stete Vergrößerung der Brüste hatte aufgehört, die rechte war etwas kleiner als die linke. Es schien das beste zu sein, die Kranke nach Hause zu schicken und abzuwarten, ob die Besserung Fortschritte machte. Während des folgenden Monats war wirklich eine zufriedenstellende Besserung zu konstatieren. Die Mehrzahl der vegetativen Symptome verschwand; die Hände blieben warm, Tremor, Herzklopfen, Spannungsgefühl, Handschweiß usw. quälten die Patientin nicht mehr. 4 Wochen nach der Entlassung bekam sie plötzlich eines Morgens starke Schmerzen im Unterbauch, so daß Morphin gegeben werden mußte. Um 7 Uhr abends hatte sie einen Krampfanfall, gefolgt von schwerem Erbrechen. Etwas später trat noch ein Anfall auf. Danach klagte sie über extreme Empfindlichkeit im linken Unterbauch, die Temperatur stieg etwas, kehrte aber innerhalb von 3 Tagen zur Norm zurück. Brennen beim Harnlassen, welches beobachtet wurde, führte zur Untersuchung des Urins; es fanden sich unzählige Eiterzellen. Bilaterale retrograde Pyelogramme ergaben negative Befunde und keinen Anhaltspunkt für eine Verlagerung oder Verdrehung einer Niere. Die cystoskopische Untersuchung zeigte eine mäßig starke Cystitis und Urethritis, welche sich unter der eingeleiteten Behandlung besserten.

Die Kranke kehrte am 6. 10. 33 in die Cleveland-Klinik zurück, um die 2. Entnervung vornehmen zu lassen. Die atrophischen Streifen waren noch vorhanden, die Brüste und das Gesicht noch fett, das Abdomen war beträchtlich groß geworden. Grundumsatz —13%; Blutdruck 110/80 mm; Puls 80. Die Entnervung der rechten Nebenniere wurde vorgenommen. Es bestand eine kompensatorische Hypertrophie dieses Organs, welches etwa doppelt so groß war als normal. Die Rinde war vielfach gewunden. Wegen der Größe der Nebennieren und der abnorm großen Menge von Rindengewebe wurde eine partielle Adrenalektomie vorgenommen, indem der untere Pol entfernt wurde.

Die Patientin hatte eine recht stürmische Rekonvaleszenz durchzumachen und wies Zeichen adrener Insuffizienz auf, welche mit Gaben von Eschatin bekämpft wurden. Ihre Besserung aber war ausgezeichnet. Die Menses kamen 5 Monate nach der 2. Operation wieder und blieben regelmäßig und normal bis 1. 5. 35. Die Hypertrichose des Gesichtes, Abdomens und der Extremitäten verschwand gänzlich, ebenso verschwanden die Fettmassen im Gesicht, in der Halsgegend, an den Brüsten und am Bauch. Die Haut wurde normal hinsichtlich Farbe, Bau und Temperatur und die atrophischen Streifen bildeten sich zurück.

Briefe der Kranken und ihres Hausarztes schilderten den Effekt der 2. Operation. Die Kranke fühlte sich immer besser, konnte wieder die Schule besuchen, wo sie recht gute Leistungen erzielte und betätigte sich sportlich. Sie nahm fortlaufend Eschatin. — 18 Monate nach der 2. Operation kam die Patientin zur Beobachtung neuerlich an die Klinik. Ihr Zustand zu dieser Zeit ergibt sich aus untenstehender Tabelle.

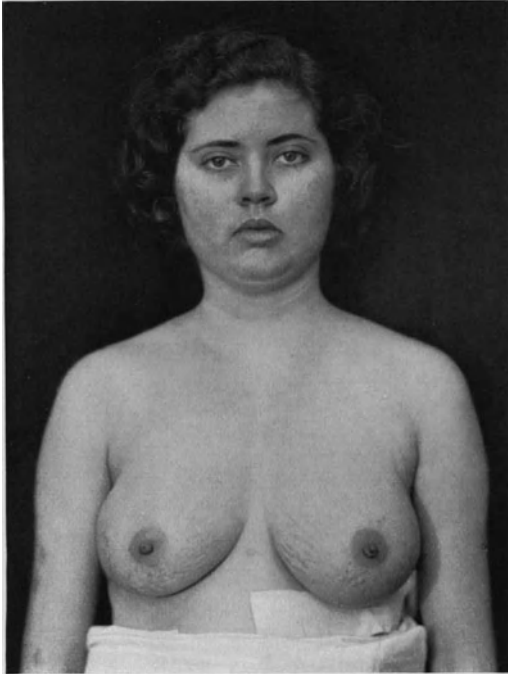


Abb. 21.

Abb. 22.

Abb. 21 und 22. Prof. CRILES Patientin vor der Operation (links) und nach dem Eingriff.

Vor dem Eingriff	18 Monate nach Entnervung beider Nebennieren
Hypertrichose	Normale Verteilung des Körperhaares
Gewichtszunahme	Abnahme des überschüssigen Fettes
Lipodystrophie	Normale Menge und Verteilung des Fettes
Energieverlust	Normale Energie
Nervosität	Patientin ruhig
Kopfschmerzen	—
Polydipsie und Polyurie	—
Acne	—
Hände kalt und feucht	Hände warm und trocken
FRIEDMANN'S Test positiv	FRIEDMANN'S Test negativ
Puls 90—120	Normal

Glucosetoleranz.

	Nüchtern	Blutzucker nach Zufuhr von 100 g Glucose				
		1/2 St.	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.
Vor dem Eingriff	133	—	181	154	—	—
18 Monate nach Entnervung beider Nebennieren	85	106	106	107	51	57

Die Veränderung im Befinden der Kranken war ganz gewaltig (Abb. 21 u. 22); Bilder können nicht alles sagen, vor allem nicht wiedergeben die Umwandlung der Persönlichkeit der Patientin, welche früher schwerfällig, lethargisch, lustlos und stupid, nun wieder ein lebhaftes, munteres, normales Schulmädchen geworden war, das an der Spitze ihrer Klasse stand und zum „most popular girl in the college“ gewählt worden war.

Wenige Wochen nach dem letzten Besuche an der Klinik starb die Kranke an den Folgen einer Infektion, welche zu einer akuten Epikarditis führte. Die Autopsie zeigte ein Adenom der Hypophyse. Der Hirnanhang erschien makroskopisch normal, aber die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß der ganze vordere Teil von einem gut abgegrenzten, ovalen Knoten eingenommen wurde, welche färberisch beinahe vollständig aus Basophilen bestand. Zwischen diesem Adenomknoten und der Pars nervosa lag eine ziemlich breite Zone von histologisch normalem Hypophysengewebe.

Es ist überaus bezeichnend, daß die Entnervung der Nebennieren die Symptome dieses Falles vollständig zum Verschwinden bringen konnte, obschon die Beteiligung der Hypophyse zeigte, daß ein echter Fall von CUSHINGscher Krankheit vorlag.

Kasuistik.

Darstellung der in der Literatur mitgeteilten Fälle.

Diese drei Fälle geben so ausführlich Klinik und Verlauf der CUSHINGschen Krankheit wieder, daß die nun folgenden Fälle kurz dargestellt werden können. Hingewiesen sei zuvor noch auf den pathologisch-anatomischen Befund der eben dargelegten Fälle (namentlich Fall MISS P. von CUSHING) und die Mitteilungen über die therapeutische Beeinflussung des Krankheitsbildes.

CUSHINGs Bericht aus dem Jahre 1933 enthält 14 Fälle, die in der Tabelle 1 (s. Seite 652/653) angeführt sind.

Außer diesen 14 Fällen führt CUSHING kurz noch folgenden Fall an:

BAUER-WASSING. 16jähriger Junge; *Hauptsymptome*: Fettsucht vom Typus FRÖHLICH, Hypertonie, Diabetes, psychische und neurasthenische Störungen. *Endokrine Drüsen*: Kirschgroßes basophiles Adenom der Hypophyse; Nebennieren sehr blutreich in der Umgebung der Venen; Hoden o. B.

LEONA BAUMGARTNER hat sich der Mühe unterzogen, alle Fälle, welche CUSHING erwähnt, hinsichtlich klinischer Einzelheiten tabellarisch zusammenzustellen und sie mit Hypertoniefällen zu vergleichen. Ich gebe ihre Tabelle etwas gekürzt wieder (s. Tabelle 2, Seite 654/655), indem ich sie auf die verifizierten Fälle beschränke. Einige Angaben der Tabellen, wie z. B. Höhe des Blutdruckes, sind verschiedenen Stellen der Krankengeschichten entnommen und daher — anscheinend — einander widersprechend.

Zu einigen von diesen 14 Fällen seien noch einige kurze Bemerkungen hinzugefügt: REICHMANNs Fall ist dadurch bemerkenswert, daß dabei ein „eosinophiles“ Adenom beschrieben wurde. Die Untersuchung ist von ROESSLE vorgenommen worden, welcher schreibt: „Es läßt sich mit Sicherheit sagen, daß es sich hier nur um ein Adenom in der Hauptsache mit primitiven Hauptzellen handelt, die in der Umbildung in chromophile, eosinophile Zellen begriffen sind.“ Da zugleich eine Hyperplasie der Nebennierenrinde bestand, ist meines Erachtens folgendes möglich: entweder handelt es sich um einen Fall von Interrenalismus mit einem akzidentellen Hypophysenadenom eosinophiler Art oder die Färbung bzw. Beurteilung des Adenoms war nicht korrekt. Eine Untersuchung der Präparate ist mir nicht möglich gewesen, da Prof. REICHMANN (Bergmannsheil Bochum) keine solchen mehr besitzt (s. auch S. 658). ZONDEKs Fall ist von BENDA untersucht worden, eine sichere Entscheidung über die Art des Tumors konnte nicht gefällt werden. ZONDEK führt auch neuerdings (1935) seinen Fall auf als „pluriglanduläre Insuffizienz“. Der von BAUER

beschriebene Fall ist, mit Recht, zu einer gewissen Berühmtheit gekommen; BAUER teilte ihn 1930 mit unter dem Titel „Überfunktion des gesamten Nebennierensystems ohne anatomischen Befund“. STERNBERG hatte die Sektion der Frau vorgenommen, welche im Anschluß an eine probeweise Freilegung der rechten Niere gestorben war. Der Obduzent vermochte keinerlei Erklärung für das eigenartige Krankheitsbild zu geben. Die Hypophyse war normal groß und ohne Besonderheiten. Erst nach einem Jahre stellte STERNBERG, auf CUSHINGS Veranlassung, durch Serienschnitte fest, daß ein basophiles Adenom der Hypophyse vorhanden war. Der Fall ist einer der verhältnismäßig wenigen, welche keine Veränderungen der Nebennierenrinde aufwiesen. Die Geschichte der Entdeckung des Adenoms erinnert an den Fall I von RUTISHAUSER, bei welchem 4 Jahre nach dem Tode der Kranken von ROCH die Diagnose gestellt und danach von RUTISHAUSER das Adenom gefunden wurde, nachdem CUSHINGS Arbeit erschienen und zur Kenntnis von ROCH gekommen war. TEELS Fall ist, wie oben erwähnt, der erste vor der Autopsie diagnostizierte Fall eines basophilen Adenoms der Hypophyse.

Es folgen nun die weiteren autopsisch verifizierten Fälle, welche ich im Schrifttum finden konnte:

Typische Fälle mit basophilem Adenom bzw. Tumor.

BAUMGARTNER: 43jähriger Mann. *Hauptsymptome*. Adipositas mit Aussparung der Gliedmaßen, Plethora, Hypertonie, Osteoporose, Striae cutis purp. *Todesursache*: ? *Endokrine Drüsen*: Basophiles Adenom des Vorderlappens.

BERGSTRAND und JOSEFSON: 42jährige Frau. *Hauptsymptom*: Adipositas, besonders am Bauch; Hirsutismus, Hypertonie (220/130), Cyanose, Nervosität. *Todesursache*: Lungenembolien nach Probelaaparotomie zwecks eventueller Entfernung eines Nebennieren- oder Ovarialtumors. *Endokrine Drüsen*: Basophiles Adenom der Hypophyse mit Durchbruch in den Sinus cavernosus, übergreifend auf die Neurohypophyse. Nebennieren: Diffuse Rindenhyperplasie. Schilddrüse verkleinert. Ovarien „luteinisiert“.

CRAIG und CRAN: 28jährige Frau. *Hauptsymptome*: Fettsucht am Bauch und Nacken, Plethora, Hypertrichose, Hypertonie (180/118). Polycythämie, Striae cutis, Osteoporose. *Todesursache*: Pneumonie. *Endokrine Drüsen*: Basophiles Vorderlappadenom; Hyperplasie der Nebennierenrinde, Basedow-Veränderungen der Schilddrüse.

GREPPI und REDAELLI: 56jährige Frau. *Hauptsymptome*: Fettsucht, die Extremitäten weniger betreffend; Plethora, Cyanose, Blutdruck 155/95 mm; Polyglobulie, Hyperglykämie, „reicher Haarwuchs“ im Gesicht. *Todesursache*: Kreislaufschwäche. *Endokrine Drüsen*: Hyperplasie der Basophilen des Vorderlappens („diffuses Adenom“); Hyperplasia nodosa der Nebennierenrinde; Sklerosierung der Ovarien.

GOULEY: 37jährige Frau. *Hauptsymptome*: Fettsucht mit Aussparung der Extremitäten, Hypertonie (bis 220/140). Hypertrichose, Diabetes (?). *Todesursache*: Haemorrhagia cerebri. *Endokrine Drüsen*: Basophiles Adenom der Hypophyse (2,5:2 mm), daneben ein zweites kleines basophiles Knötchen, Vermehrung der basophilen Zellen im Bereich des Vorderlappens, mäßig starke Einwanderung von Basophilen in den Hinterlappen; Hyperplasie der Nebennierenrinde (besonders Zona fasciculata); Ovarien sklerosiert; Pankreas mit einigen nekrotischen Läppchen.

HORA: 38jährige Frau. *Hauptsymptome*: Amenorrhöe, Hypertrichose, Adipositas, Striae cutis, Osteoporose, Sellaerweiterung. Hypertonie, Hyperglykämie. Calcium und Cholesterinspiegel erhöht. *Todesursache*: Diabetes? Kreislaufschwäche? *Endokrine Drüsen*: Kirschgroßes basophiles Adenom der Hypophyse durch Blutungen zerstört; Hyperplasie der Nebennierenrinde, kleine Rindenadenome; Vergrößerung der Nebenschilddrüsen, die rechte untere 5fach so groß als normal. Atrophie und Sklerosierung der Ovarien; Inselapparat des Pankreas reduziert¹.

¹ HORA führt einen Teil der Symptome auf das Adenom der Nebenschilddrüse zurück und glaubt, das basophile Hypophysenadenom sei kompensatorisch entstanden.

Tabelle 1. Bestätigte Hypophysenadenome mit dem Syndrom des basophilen Hypobekann

Fall	Jahr des Berichtes	Geschlecht	Alter		Art des Adenoms Gewicht der Hypophyse	Hauptsymptome										
			Beim Beginn der Erkrankung	beim Tode		Abdom. Fettsucht	Amenorrhöe	Hirsutismus	Abdom. Striae	Glykosurie	Grundumsatz	Hypertonie	Skelet-entkalkung			
1	SCHMORL-MOLINEUS	1913	♀	20	48	groß, basophil	+	+	+							Frak- tur
2	ANDERSON	1915	♀	21	26	basophil	+	+	+	+				+	185	Frak- turen
3	REICHMANN	1919	♀	15 ?	36	„eosino- phil“ ?	nur im Ge- sicht	+	+					++	210	+ deut- lich
4	ZONDEK	1923	♀	19	24	? klein	+	+	+	+	+					+
5	RAAB-KRAUS	1924	♂	?	31	basophil 93 mg	+	Im- potenz	—	++	+					+
6	PARKES WEBER	1926	♀	23	28	basophil	+	+		++			+20	++	230	
7	BAUER	1930	♀	34	36	basophil	+	+	++	+	+	+28	+	185	wahr- schein- lich	
8	WIETH-PEDERSEN	1931	♂	20	24	?	+	Im- potenz ?	—	++	+	o. B.	+	190		
9	TEEL	1931	♀	15	20	basophil	+		+			+33				
10	MOEHLIG	1932	♀	34	44	basophil	+	Ka- strat	+	+		+31	++	230		
11	BISHOP-CLOSE	1932	♀	15	22	basophil	+	+	++		+	—1	++	250	Frak- tur	
12	BERBLINGER	1932	♀	?	?	basophil	—	Ka- strat	+	+					+	
13	CUSHING (Miß L.)	1921	♀	18	45	groß, infil- trierend, wachsend	+	+	+	+	+	—4	+	170		
14	CUSHING (Miß P.)	1932	♀	20	23	basophil 71 mg	vor allem im Ge- sicht	+	++	++	+	—40 —1	++	240	Frak- turen	

KLEIN und WAGNEROVÁ-HATRIKOVÁ: 38jährige Frau. *Hauptsymptome*: Amenorrhöe, Knochenbrüchigkeit, Fettsucht mit Aussparung der Glieder, Striae cutis, Sellaerweiterung. Grundumsatz +40%, Hypertrichose. *Todesursache*: Sepsis. *Endokrine Drüsen*: Basophiles Adenom des Vorderlappens, deutliche Vermehrung der Basophilen. Hypoplasie der Nebennieren, Vergrößerung und Vermehrung der Inseln bei Lipomatose des Pankreas.

LAWRENCE und ZIMMERMANN: 44jähriger Mann. *Hauptsymptome*: Adipositas mit

pituitarismus, Hauptsymptome und Veränderungen der endokrinen Drüsen, soweit Nach CUSHING.)

Sektionsbefunde								
Schilddrüse und Zellen	Para-thyreoidea	Thymus	Pankreas-inseln	Keimdrüsen	Hypertrophie der Nebennierenrinde	Arterio-sklerose	Osteo-malacie	Todesursache
Kolloidstruma	großes Adenom?		verfettet	atrophisch			++	?
leicht vergrößert klein; niedrige kubische Zellen	„normal“	atro-phisch nicht erkennbar	normal	„senil“ keine atretischen Körper	+	+	„brauner Tumor“ „brüchige Knochen“ ?	Asthenie Tod nach Adrenalektomie
klein	?	atro-phisch	verfettet	Follikelatresie			++	Erysipel
leicht vergrößert „walnußgroß“	groß, verfettet 0,16 g		94 g	18,3 g, keine Spermatozoen	?		++	Sepsis
		vor-wiegend Fett-gewebe		keine atretischen Körper	+	+	?	Lungenödem
klein; niedrige kubische Zellen			normal	keine Follikel	—	+	?	Tod nach Adrenalektomie
klein			normal		+			respiratorische Dyspnoe
leicht vergrößert		„persi-stent“	leicht ver-größert	1 Corp. luteum	+			Meningitis
Nur Gehirnsektion								nach Thyreidektomie Lungenödem
niedrige kubische Zellen				keine atretischen Körper Kastrat	+	+		?
klein, 11,5 g	groß, verfettet 0,1 g	nicht erkennbar	90 g verfettet	keine atretischen Körper	+	—(?)	„senil“	Tod nach Hypophysen-operation
klein, 15 g	groß, verfettet	atro-phisch	verfettet	keine atretischen Körper	+	++	+	Lungenödem

Aussparung der Extremitäten, Striae cutis, Purpura, Pigmentierung der Haut, Kyphose, Hypertonie, Glykosurie, allgemeine Osteoporose. *Todesursache*: Ruptur eines dissezierenden Aortenaneurysmas, Halsphlegmone. *Endokrine Drüsen*: Basophiles Adenom im Bereich der Pars anterior, 4 mm im größten Durchmesser messend. Rindenhyperplasie beider Nebennieren, mehrere Adenome (2—5 mm groß) in der Rinde der linken Nebenniere; Adenom der Parathyreoidea.

Tabelle 2. (Nach

Verfasser:	ANDERSON	ZONDEK	PARKES WEBER	TEEL	RAAB- KRAUS
Geschlecht	F	F	F	F	M
Alter	26	24	28	20	31
Hypertension (mm)	185	—	205— 230/?	—	—
Fettsucht	+	+	+	+	+
Gewicht (kg)	—	—	54	93,4	96
Verteilung	+	+	+	+	+
Plötzliche Zunahme (kg/Jahre)	+	+	+	+	10/2 Wochen
Adipositas dolorosa	+	—	—	—	—
Größe (cm)	—	—	159	—	192
Osteoporosis	auto	auto	—	—	auto
Verlust an Größe	—	—	—	—	—
Runder Rücken	—	+	—	—	+
Menstruationsstörung	am	am	am	+	—
Libido	—	—	—	—	verm
Urin, Symptome	—	—	—	—	—
Albuminurie	+	—	+	—	—
Glykosurie	—	++	0	—	—
Reststickstoff	—	—	—	—	—
Plethora, Ekchymosen	+	+	+	—	+
Hypertrichose	+	+	+	++	0
Striae	—	—	purpur n	—	p. ++
Hyperglykämie (mgm)	—	—	herabges.	—	—
Glucosetoleranz	—	—	+20%	+33%	—
Grundumsatz	—	—	n	—	+
Sella turcica	—	—	(3)	—	—
Fundi oculi	(2)	—	—	—	—
Sehschärfe	—	—	—	—	—
Gesichtsfeld	—	—	—	—	—
Rote Blutkörperchen	4,4—5	—	n	—	—
Hämoglobin	—	—	—	—	—
Leukocytosis	8,4	—	+	—	—
Schwäche, Rückenschmerzen	+++	—	—	+	+
Dauer der Krankheit (Jahre)	5	6	4	5	—
Cholesterämie (mg)	—	—	—	—	—

am Amenorrhöe; auto Autopsie; castr Kastrat; fract Fraktur; hyst Hysterektomie; verm vermindert; (1) Pubertas verzögert; (2) Hyperämie;

MARBURG¹: 26jähriger Mann. *Hauptsymptome*: Fettsucht mit Aussparung der Beine, Striae cutis, Hyperglykämie, Glykosurie; Potenzschwäche, Osteoporose, beiderseits Stauungspapille. Grundumsatz —27,9%. *Todesursache*: Fettembolie nach Schädelreparation. *Endokrine Organe*: Basophiles Adenom im oralen Teil des Hypophysenvorderlappens

¹ Gegen MARBURGS Fall erhebt JOSEFSON den Einwand, daß nach den Angaben des Sektionsprotokolls ein Gliom des rechten Frontallappens bestanden habe. JOSEFSON hat offenbar übersehen, daß die Diagnose des Obduzenten durch MARBURGS mikroskopische Untersuchung korrigiert wurde. Es zeigte sich dabei eine starke Durchblutung des Stirnhirns und ausgedehnte Fettembolie, aber kein Gliom.

L. BAUMGARTNER.)

WIETH-PEDERSEN	BAUER	MOEHLIG	SCHMORLMOLINEUS	BERBLINGER	CUSHING (Miß P.)	REICHMANN	BISHOP-CLOSE	CUSHING (Miß L.)
M 24 190/170	F 36 175/110— 165/120	F 44 170/104— 230/?	F 48 —	F ? —	F 33 220/170	F 36 210/?	F 15 250/?— 180/?	F 45 170/
+	+	+	—	—	+	0	+	+
61,3	71,5	62,6	—	—	63,5	51	40	—
+	+	0	+?	—	+	Gesicht	—	+
+	15/1,5	0	—	0	+	0	+	—
+	—	—	—	—	—	—	—	—
161,5	155	152,3	—	—	175,8	175	127,5	—
—	±	—	fract	+	±	0	röntg.	—
—	—	—	—	—	—	+	0	—
—	+	—	—	—	—	+	0	—
(1)	am	hustr	am	castr	am	am	am	am
(1)	verm	—	—	—	—	—	—	—
polyd polyu	noctu	polyd polyu	—	0	polyd polyu	—	polyd polyu	—
+	+	—	—	0	+	0	+	—
+	—	±	—	0	±	+	+	+
44	34	27,3	—	0	46,97	—	0	—
+	+	+	—	—	+	+	+	—
+	++	+	+	+	++	+	++	+
+	—	+p	—	+	+	—	—	+
263	116	222	—	—	+	—	—	—
0	herabges.	—	—	—	herabges.	—	herabges.	—
n	+28%	+31—1	—	—	—10%	+	—	—4%
n	—	—	—	0	+	—	—	—
n	n	—	(4)	—	—	—	—	—
verm	—	—	verm	—	—	—	verm	—
—	n	—	—	—	—	—	defect	—
—	5,24	6—6,8	—	—	4,72	—	—	—
93%	93%	106%	—	—	106%	—	95%	—
—	12,5	11—18	—	—	—	11,0	—	—
—	Rücken	+++	—	—	+	+++	+	—
4	1½	11	28	—	14	11?	7	17
—	195	0	—	—	192	—	185	6

n normal; noctu Nokturie; p Striae purpur; polyd Polydipsie; polyu Polyurie; (3) Neuritis optica; (4) Opticusatrophie r > l; F Frau; M Mann.

(3×3 mm). Kolloidstruma. Verfettung der Rinde der etwas vergrößerten Nebennieren. Hodenatrophie.

RAAB (Fall A. Gr.): 46jährige Frau. *Hauptsymptome*: Gedunsenheit des braunroten Gesichtes, Kyphose und Osteoporose, Hypertrichose, mäßige Adipositas, Amenorrhöe, Adynamie, leichte Albuminurie, einseitige Erweiterung der Sella. *Todesursache*: Beckenabsceß. *Endokrine Organe*: Basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens. Kolloidstruma. Nebennieren normal.

ROCH und RUTISHAUSER¹: 42jährige Frau. *Hauptsymptome*: Fettsucht, Hirsutismus,

¹ Ich verweise auch auf Fall 2 und 3 von RUTISHAUSER, obsehon sie mir nicht ganz typisch erscheinen.

Hypertonie, Spontanfraktur einiger Rippen, Osteoporose. Grundumsatz —30%. *Todesursache*: Haemorrhagia cerebri. *Endokrine Drüsen*: Basophiles Adenom des Vorderlappens (5,8:4,2:3,2 mm); Nebennierenrinde sehr breit, mit „knotigen Hyperplasien“.

RUBINSTEIN und PSCHENISNOVA: 20jährige Patientin. *Hauptsymptome*: Adipositas mit Aussparung der Extremitäten, Polyglobulie, Glanzaugen, Striae cutis distensae, Atrophia musculorum, Osteoporose. *Todesursache*: Lungenembolie, Septicämie. *Endokrine Drüsen*: Basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens.

RUSSEL, EVANS und CROOKE, *Fall 1*: 31jähriger Mann. *Hauptsymptome*: Adipositas mit Aussparung der Extremitäten, Striae cutis, Impotenz, Hypertonie, Plethora. *Todesursache*: Nephritis (kardiovaskuläre Hypertrophie, Urämie). *Endokrine Drüsen*: Basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens (6:4:6,5 mm); Nebennieren normal (vereinzelt nekrotische, degenerierte und hämorrhagische Stellen), Thymusreste.

Fall 2: 33jährige Frau. *Hauptsymptome*: Allgemeine (!) Fettsucht; Hypertrichose, Striae cutis atrophicae, Hypertonie (Kopfschmerzen). *Todesursache*: Pontine Hämorrhagie; kardiovaskuläre Hypertrophie. *Endokrine Drüsen*: Basophiles Vorderlappenadenom (1,5:2:1,2 mm), Anhäufungen von basophilen Zellen in der Pars intermedia und im Hinterlappen; Nebennieren normal, einige winzige Rindenadenome; Schilddrüse groß.

SALUS: 30jährige Frau. *Hauptsymptome*: 1. Phase: Kopfschmerzen, Amenorrhöe, starke Gewichtszunahme (36 kg), Hypertrichose, Striae cutis, Osteoporose. 2. Phase: Hemianopsia bitemporalis für Farben, Atrophia und Optici beiderseits, Nasenbluten, Gewichtsabnahme, Polydipsie, Polyurie. *Todesursache*: Atemlähmung infolge Krampfzustand. *Endokrine Drüsen*: Hühnereigroßer Hypophysentumor mit Zerstörung des Clivus und Einbruch in die Nasenhöhle, Einwachsen in das Zwischenhirn und in den linken Stirnlappen; Zellen ohne spezifische Granulierung. Hyperplasie der Nebennieren; Atrophie der Ovarien.

SWAN und STEPHENSON: 30jähriges Fräulein. *Hauptsymptome*: Adipositas mit Aussparung der Extremitäten, Hypertonie, Hirsutismus, Amenorrhöe, Striae cutis purpur., Osteoporose. *Todesursache*: ? (Akutes Magengeschwür, Pyonephrose, Cholelithiasis.) *Endokrine Organe*: Großes, basophiles Adenom des Vorderlappens der Hypophyse (8×11,5 mm) mit perivaskulärer Anordnung der Zellen. Hypertrophie der Nebennierenrinde. Schilddrüse klein.

TEACHENOR: 26jährige Frau. *Hauptsymptome*: Fettsucht mit Aussparung der Extremitäten, Striae cutis, Hirsutismus, Cyanose, Hypertonie (184/134), Glykourie, Amenorrhöe, leichte Osteoporose. Geringe Erweiterung der Sella turcica. Grundumsatz +71%. *Todesursache*: Erysipel. *Endokrine Drüsen* und sonstige Befunde: Hypophyse vergrößert, großes basophiles Adenom des Vorderlappens mit diffuser Hämorrhagie. Nebennieren vergrößert, von basophilen Zellen infiltriert, welche denen des Hypophysenadenoms entsprechen. Kolloidstrüma. Ovarien sklerosiert, glanduläre Hypertrophie der Uterusschleimhaut. Nieren, Rippen und Schädelknochen von basophilen Zellen infiltriert (Verfasser vermutet, daß es sich um Metastasen handelt).

WALTERS, WILDER und KEPLER; KEPLER und PRIESTLEY: 34jährige Frau. *Hauptsymptome*: Amenorrhöe, Obesitas vom Büffeltyp, Hirsutismus, Hypertonie, Striae cutis, Glykourie, Kompressionsfraktur des 11. Brustwirbels, Schmerzen im Rücken, Schwäche. *Todesursache*: Bronchopneumonie. *Endokrine Drüsen*: Basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens (5 mm Durchmesser). Nebennieren bei operativer Freilegung im wesentlichen normal.

Fälle mit CUSHING-Syndrom¹ und nicht-basophilem Hypophysenadenom.

BETTONI: 27jährige Frau. *Hauptsymptome*: Adipositas, Amenorrhöe, Hypertrichose, Diabetes, Hypertonie (210/110 mm), Hyperglykämie. *Todesursache*: ? *Endokrine Organe*: Adenom der Hypophyse aus Hauptzellen; kleines Nebennierenrindenadenom; Atrophie der Eierstöcke.

HORNECK und KONSCHÉGG: 23jähriger Mann. *Hauptsymptome*: Fettsucht des Gesichtes und Stammes; Striae cutis distensae; Abnahme der Libido; Osteoporose; Hyperglykämie.

¹ Das Vorliegen des hier erörterten Krankheitsbildes ohne Nachweis oder Vorhandensein eines basophilen Adenoms soll als CUSHING-Syndrom bezeichnet werden. Siehe S. 632, Fußnote.

Todesursache: Kreislaufinsuffizienz bei schwerer Tuberkulose. *Endokrine Drüsen:* Kleines eosinophiles Adenom des Vorderlappens der Hypophyse; Adenome der Nebennierenrinde; Atrophie der Hoden.

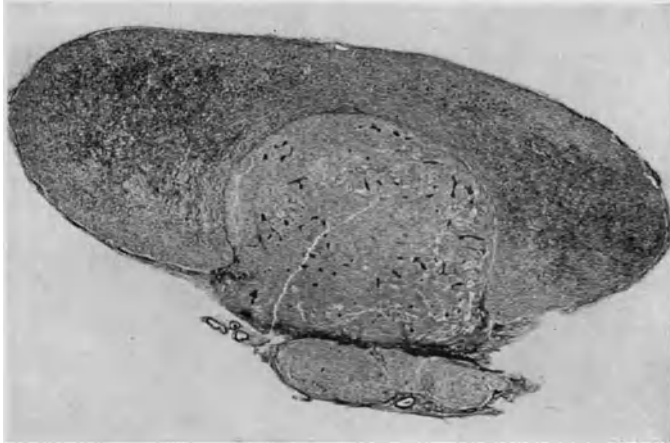


Abb. 23. Fall von MCCALLUM u. Mitarbeiter. Adenom der Hypophyse aus Zellen der Pars intermedia.

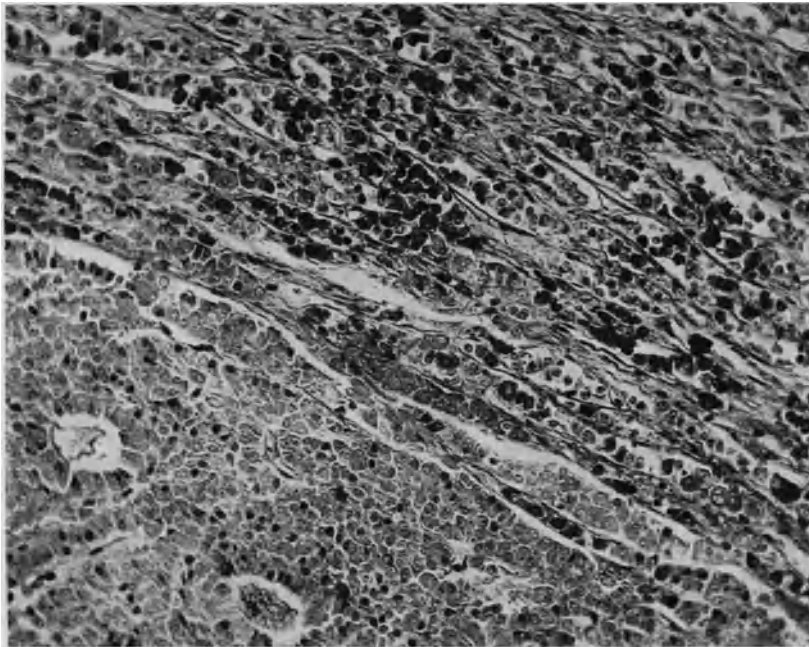


Abb. 24. Rand des Tumors der Abb. 23 (Kupferhämatoxylin). Man vergleiche die ungefärbten Tumorzellen (links unten) mit den durchaus verschiedenen Basophilen des Vorderlappens.

DE JONGH: 35jährige Frau. *Hauptsymptome:* Menstruationsstörungen, Gewichtszunahme, Hypertrichose, Hypertonie (210/125), Glykämie, Hautpigmentierung, Cyanose. *Todesursache:* Herzschwäche. *Endokrine Drüsen:* Sämtlich ohne pathologische Veränderungen (?).

MINCIOTTI: 38jährige Frau. *Hauptsymptome*: Amenorrhöe, Adipositas mit Aussparung der Extremitäten, leichte Ermüdbarkeit, Striae cutis distensae. Plethora, Hypertrichose, Osteoporose, Hyperglykämie, Glykosurie, Hypertonie. Grundumsatz + 15%. *Todesursache*: Bronchopneumonie bei Kreislaufinsuffizienz. *Endokrine Drüsen*: Adenom der Hypophyse, aus polyedrischen Zellen bestehend, welche sich basisch färben, aber keine Granula zeigen und daher an Hauptzellen erinnern. Hyperplasie der Nebennieren, insbesondere der Rinde, Hyperplasie der Thyreoidea und Parathyreoidea, Atrophie der Eierstöcke und des Pankreas.

MCCALLUM, FUTCHER, DUFF und ELLSWORTH: 25jähriges Fräulein. *Hauptsymptome*: Adipositas mit Aussparung der Extremitäten, Plethora, Striae cutis, Hypertonie, Polyurie, Osteoporose, Hyperglobulie, Glykosurie, Albuminurie. *Todesursache*: Sepsis nach Pyelitis. *Endokrine Drüsen*: Adenom der Hypophyse (6 mm größter Durchmesser) aus Zellen der Pars intermedia zusammengesetzt, welche sich nach Form und Färbung von basophilen Zellen unterscheiden (Abb. 23 u. 24). Nebennieren normal.

SOKOLOW und GROMOW¹: 10jähriges Mädchen. *Hauptsymptome*: Fettleibigkeit, dunkelrotes Gesicht, Striae cutis, Hypertonie (190), Hypoplasie des inneren, Hyperplasie des äußeren Genitales. *Todesursache*: ? *Endokrine Drüsen*: Eosinophiles Adenom des Vorderlappens, keine Veränderungen der Nebennieren.

Zu dieser Gruppe der eben aufgezählten Fälle ist folgendes zu bemerken: Der Fall von MACCALLUM darf vielleicht als anatomische Variante aufgefaßt werden; unverständlich ist der Fall von DE JONGH, wenn man nicht einen Beobachtungsfehler annehmen will. Ähnliches wäre man geneigt, bei den Fällen mit eosinophilen Zellen anzunehmen, doch erscheint dies wohl nicht statthaft. Entweder nimmt man mit BAUER an, daß auch die Eosinophilen unter gewissen Umständen ein Sekret liefern können, welches das CUSHING-Syndrom erzeugen kann, oder man faßt die Berichte als Fälle von Interrenalismus auf, auch bei normalem Nebennierenbefund (SOKOLOW und GROMOW), da die Reaktion von BROSTER und VINES (siehe später) evtl. positiv gewesen sein konnte. Auch im Falle REICHMANN ist übrigens ein „eosinophiles“ Adenom beschrieben worden. Da alle Erklärungsversuche hypothetisch sind, müssen wir uns damit begnügen, die Fälle aufgezählt zu haben.

Die nun folgende Gruppe enthält Fälle mit CUSHINGs *Syndrom*, soweit ich sie im Weltchrifttum auffinden konnte. Es sind Fälle ohne autoptische Bestätigung, zum Teil weil eine solche nicht vorgenommen wurde oder werden konnte, zum Teil ist die Hypophyse nicht in Serienschnitten untersucht worden. Nicht wenige dieser Kranken sind noch am Leben und eine spätere Verifizierung erscheint daher möglich. Es sind die Fälle bzw. Mitteilungen von:

ANDERSEN, BANNICK, BAUER², BERNHARDT, BUCHEM, BUSSCHER, BROSTER und Mitarbeiter, CAHILL, CANDIA, CRILE, CUSHING (Fall M. G. und Fall A. D.), DATNER (2), ELLMANN, ELLIS, FULLER, FRIEDMANN, GARNIER und Mitarbeiter, GIRAUD und Mitarbeiter, HERMSTEIN, HEGEDÜS, HILDEBRAND, HOFMANN, HOYLE, HUBER und Mitarbeiter, JAMIN, INGVARSSON und Mitarbeiter, JORES, KESSEL, KYLIN, ŁABA, LANGDON und Mitarbeiter, LANGERON, LAWRENCE, LENDVAI, LLOYD, MEADOWS, MENZEL, MINC, MOOSER, NEDVED, OPPENHEIMER und Mitarbeiter, PARDEE (2), PESERICO, PRITCHARD, RABINZON und Mitarbeiter, RISCHEL, ROGER und Mitarbeiter, SCHILLING, R. SCHOEN, W. SCHOEN, SPANIERMANN, STEINHARDT (2), STOLKIND, STROEBE (2)³, TURNEY, TURYN, WALTERS (Fall 10), WERMER, WILDER, WILLIAMS, WOHL und Mitarbeiter.

Weitere Fälle mit CUSHING-Syndrom finden sich vermutlich bei H. L. ULRICH⁴,

¹ Liječn. Vjesn. (serbokroat.) 4, 411 (1934). Zit. nach BAUER: Klin. Wschr. 1935 I, 365, da Original nicht erhältlich.

² Anscheinend identisch mit dem Fall von RABINZON.

³ Persönliche Mitteilung.

⁴ ULRICH, H. L.: Minnesota-Med. 18, 73—77 (1935).

WRIGHT¹, VIDAL DE CUNHA², G. P. GOÑALONS³. (Diese Arbeiten einzusehen, war mir nicht möglich.)

Der Wert der angeführten Arbeiten ist recht unterschiedlich; von flüchtigen Beobachtungen bis zu eingehenden klinischen Berichten geht diese Reihe. Immerhin sei gesagt, daß man das CUSHING-Syndrom nicht als zu selten bezeichnen darf. Andererseits sind viele Untersuchungen über das basophile Adenom nur an liknisch beobachteten Fällen vorgenommen worden. Das vermindert ihren Wert.

“What is chiefly needed for the progress of the knowledge is a greater number of pathologically verified cases and less clinical speculation regarding the etiology . . .” (CUSHING).

Symptomatologie.

Eine ausgezeichnete Zusammenstellung der Symptomatologie verdanken wir RAAB, der sich allerdings zum Teil auch auf unbestätigte Fälle stützen mußte. So wichtig es nun wäre, die Symptome aus den verifizierten Fällen abzuleiten — ich habe dies nicht durchführen können, da nicht alle Arbeiten auch die nötigen Einzelheiten enthalten. Eine Aufzählung der Symptome kann wohl unterbleiben, da die oben mitgeteilten Krankengeschichten die Symptomatologie wohl klar gemacht haben. Wesentliche Abweichungen von den Angaben RAABs habe ich bei einigen Proben nicht gefunden⁴ und begnüge mich daher mit einer kurzen Wiedergabe derselben, die sich auf 33 Fälle beziehen: Geschlecht 25 weibliche, 8 männliche Fälle; Alter 6—42 (mit einigen Ausnahmen); durchschnittliches Alter zur Zeit des Krankheitsbeginnes bei Frauen 27, bei Männern 21 Jahre. Fettleibigkeit: bei 28 von 33 Fällen, sonst eines der konstantesten Symptome. Striae cutis distensae: 21mal beobachtet; Hypogenitalismus: 28mal vorhanden. Osteoporose und Kyphose: in 23 von 33 Fällen; Hypertrichose: 22 von 25 weiblichen Patienten. Arterieller Hochdruck: 24mal erwähnt bei 26 daraufhin untersuchten Kranken. Hypercholesterinämie: 5mal (nicht öfter untersucht). Glykosurie und Hyperglykämie: 15 Fälle mit Glykosurie, einige davon auch mit nachgewiesener Hyperglykämie und diabetischer Zuckerbelastungskurve. 9 Fälle ohne nachweisbaren Zucker im Harn.

Polydipsie und Polyphagie: 6mal ausdrücklich erwähnt. Polycythämie: nur in einigen Fällen. Hautblutungen: ziemlich häufig; Pigmentierungen der Haut: 9 Fälle; Albuminurie: sehr häufig, aber nicht hochgradig; Grundumsatz: teils gesteigert, teils vermindert, auch normal. Extreme Werte: — 40%, + 33%. Psychische Störungen: 9 Fälle, Schwerfälligkeit, Vergeßlichkeit, Schläfrigkeit, Zwangsneurosen, Depressionszustände. Röntgenologisch erkennbare Veränderungen der Sella: 5mal unter 18 daraufhin untersuchten Fällen.

Todesursache: Überaus häufig infektiöse und septische Prozesse, oft auch Lungenödem. Dauer der Erkrankung bis zum Tode: durchschnittlich 7 Jahre; extreme Werte: wenige Wochen bis 28 Jahre.

Über Hormonuntersuchungen ist wenig bekannt (siehe CUSHING, CRILE, JORES, HILDEBRAND).

¹ WRIGHT: Med. Rec. **141**, 191—196 (1935).

² CUNHA, VIDAL DE: Bahia med. **5**, 459—462 (1934).

³ GOÑALONS, G. P.: Prensa méd. argent. **20**, 502—503 (1933).

⁴ Zufälligerweise finde ich ebenfalls 33 Fälle mit basophilem Adenom (wie RAAB), jedoch verifizierte; zufällig ebenfalls 25 Frauen und 8 Männer.

Ergänzend kann gesagt werden, daß auch bei den weiteren, seit dem Erscheinen von RAAB'S Arbeit beobachteten Fällen die große Anfälligkeit der Kranken gegenüber Infekten und die verhältnismäßig infauste Prognose beobachtet wurde; auch daß vorwiegend jüngere weibliche Personen betroffen werden, haben die weiteren Mitteilungen eindeutig gezeigt.

Die verhältnismäßig große Zahl beobachteter Fälle, welche das CUSHING-Syndrom zeigten, darf aber nicht dazu verleiten anzunehmen, daß auch immer ein basophiles Hypophysenadenom vorgelegen habe. Es kann dieses Syndrom nämlich auch von Geschwülsten hervorgerufen werden, welche nicht von der Hypophyse ausgehen, sondern von der Nebenniere, vom Ovarium, von der Thymus. Da die Geschwülste der Nebenniere und Ovarien aber chirurgisch heilbar sind — zum mindesten im Frühstadium —, so gewinnt nun die Unterscheidung der Syndrome nach ihrer Ätiologie gesteigerte Bedeutung. Es muß daher auf diese Fälle näher eingegangen werden.

CUSHING-Syndrom bei Geschwülsten der Nebennieren, Ovarien und Thymus.

Bei der Besprechung *der mit endokrinen Störungen einhergehenden Nebennierenrindentumoren* kann nur einiges angeführt werden. Zusammenfassende Darstellungen finden sich bei IWANOW, BOEMINGHAUS und VOELKER, JAFFÉ und TANNENBERG, DIETRICH und SIEGMUND, BICKEL, STRAUSS und BRAUER, NEUMANN u. a. Über die pathologische Anatomie der suprarenalen Geschwülste hat vor kurzem GESCHICKTER berichtet; er fand unter 105 Tumoren 33 medulläre und 72 Rindengeschwülste. Nur 6 dieser Rindengeschwülste hatten endokrine Störungen hervorgerufen, dreimal handelte es sich um benigne, dreimal um maligne Geschwülste. Ihrem Bau nach sind solche Geschwülste Adenome oder Carcinome. Aber auch Hyperplasie der Rinde mit Überfunktion kann zum „Nebennierenrindensyndrom“ führen. KEPLER und PRIESTLEY sprechen bewußt von „diffuser Hyperplasie“ und wollen es künftigen Untersuchungen überlassen, ob der Ausdruck „generalisierte Hypertrophie“ besser und richtiger ist. Schließlich kann aber auch bei anscheinend normal gebauter Rinde eine „Überfunktion“ vorkommen. Das haben vor allem BROSTER, GARDINER HILL und GREENFIELD, sowie BROSTER und VINES gezeigt, welche über größere Beobachtungsreihen einschlägiger Fälle verfügen. Sie haben jedoch gefunden, daß solche Nebennieren eine ganz spezifische Farbenreaktion geben, indem sich die Rinde mit Ponceau-Fuchsin färbt.

Diese „fuchsinophile Substanz“ war nicht nur bei Hyperplasie der Rinde in deren Zellen bei Hirsutismus nachzuweisen, sondern auch in malignen Nebennierengeschwülsten, welche zu Hirsutismus geführt hatten. Schließlich haben BROSTER und VINES diese Substanz in Spuren gefunden in den Nebennieren männlicher Feten (10.—17. Woche) und weiblicher Feten (11.—15. Woche). GOLDZIEHER und KOSTER haben diese Angaben bestätigen können. Es sei vorweggenommen, daß diese Befunde — normale Nebennieren mit färberisch abnormaler Reaktion — die Schwierigkeiten einer klinischen Unterscheidung von Morbus CUSHING und Nebennierenrindensyndrom fast unüberwindlich machen¹.

¹ Übrigens hat auch ein Fall mit vermutlichem basophilen Adenom der Hypophyse die PONCEAU-FUCHSIN-Reaktion gegeben. Dagegen erwähnt CROOKE, daß 6 Fälle mit

CAHILL und seine Mitarbeiter teilen die Nebennierenrindengeschwülste mit endokrinen Veränderungen folgendermaßen ein in solche mit:

1. Pseudohermaphroditismus (bei Mädchen);
2. Pubertas praecox (Knaben);
3. Wachstumsbeschleunigung mit Maskulinisierung (Mädchen);
4. Hirsutismus, Amenorrhöe, Adipositas (erwachsene Frauen);
5. nach der Menopause uncharakteristischem Bilde mit Fettsucht;
6. fraglicher Geschlechtsumkehr beim Manne.

Von diesen Geschwülsten ist es die Gruppe 4, welche ein CUSHING-Syndrom bietet und daher an dieser Stelle interessiert. Neu sind Beobachtungen dieser Art keineswegs; es sei erinnert an den „Hirsutismus“ APERTS, an das ACHARD-THIERSsche Syndrom des „Diabète des femmes à barbe (virilisme pilairé)“. Über größere Reihen beobachteter und operierter Kranken berichten BROSTER und VINES, CAHILL und seine Mitarbeiter, die MAYO-Klinik durch KEPLER, PRIESTLEY, WALTERS, WILDER u. a.; kasuistische Mitteilungen liegen vor von ASSMANN, BAUER, BOEMINGHAUS, NEUMANN u. a.

Die Pathophysiologie des Nebennierenrindensyndroms ist ein viel erörtertes und — ungelöstes Problem. Kein Zweifel, daß gerade die CUSHINGSche Krankheit neue Anregungen geben wird, es wieder aufzugreifen. Ohne näher darauf einzugehen, sei noch kurz erwähnt, daß das Sekret der Nebennierenrinde von HARTMANN, PFIFFNER und SWINGLE, GOLDZIEHER dargestellt, neuerdings von KENDALL u. a. in Kristallform hergestellt worden ist. Nicht ist es dagegen gelungen, ein experimentelles Nebennierenrindensyndrom hervorzurufen. KEPLER und PRIESTLEY schließen aus diesem und anderen Gründen, daß das Syndrom nicht einfach durch excessive Rindenhormonmengen hervorgebracht werde. Daher bleiben ihrer Meinung nur zwei Möglichkeiten offen: nämlich, daß es noch ein anderes, bis jetzt unbekanntes Hormon der Drüse gibt oder aber, daß bei diesen Erkrankungen ein abnormes Hormon produziert wird. KENDALL hält aus chemischen Gründen das letztere für möglich.

Wie beim Morbus CUSHING werden auch von Nebennierenrindengeschwülsten mit endokrinen Störungen (welche bekanntlich durchaus nicht immer vorhanden sein müssen) vorwiegend Frauen betroffen. Daß das Nebennierensyndrom zu Bildern führen kann, welche praktisch nicht von Morbus CUSHING-Fällen zu unterscheiden sind, dafür gibt es eine ganze Reihe von Beispielen im Schrifttum. Der erste Fall ist der oben erwähnte von BAUER, dessen richtige Diagnose CUSHINGs genialem Blicke zu verdanken ist. MEYLER berichtet von einem als Nebennierentumor diagnostizierten Fall (17jähriges Mädchen), bei welchem die Freilegung beider Nebennieren normale Verhältnisse ergab, so daß später unter anderem an basophiles Hypophysenadenom gedacht wurde, doch wurde mit Ovarialpräparaten Heilung erzielt, so daß die Diagnose fraglich erscheint. BROSTER und VINES berichten von einer Kranken mit adrenogenitalem Syndrom, welche sich nach Entfernung der rechten Nebenniere nicht besserte, so daß die Diagnose Hypophysenadenom basophiler Art in Betracht gezogen wurde. Ähnlich verlief der Fall 10 von WALTERS, WILDER und KEPLER. Es handelte sich um eine 27jährige russische Jüdin mit typischen Nebennierenrindensyndrom,

basophilem Adenom und CUSHING-Syndrom keine fuchsinophile Reaktion gaben. CROOK schließt aus diesen Befunden, daß die CUSHING-Krankheit nicht notwendigerweise von einer Hyperaktivität der Nebennierenrinde begleitet und von ihr bedingt sein muß.

aber leicht erweiterter Sella. Bei der Operation erwiesen sich beide Nebennieren als normal, die linke leicht vergrößert. Nach Resektion je einer halben Nebenniere keine Besserung; Vermutungsdiagnose: basophiles Hypophysenadenom.

Auch in umgekehrter Richtung sind Irrtümer begangen worden. FRANK hat in einem Fall, an Morbus CUSHING denkend, autoptisch ein Carcinom der Nebenniere gefunden. Die Hypophyse zeigte eine Verminderung der Basophilen. Ein zweiter Fall desselben Verfassers verhielt sich hinsichtlich der klinischen Diagnose und des autoptischen Befundes dem ersten ähnlich. Der von FRANK angegebene Test, der für Nebennierenrindentumoren spezifisch sein sollte, hat sich nach seinen Angaben wohl nicht bewährt.

GAMNA und FORCONI beschrieben sehr ausführlich einen Fall von „Morbo di CUSHING“, dessen Autopsie ein großes Adenom der Nebennierenrinde zeigte: die Hypophyse war atrophisch und die Basophilen fehlten fast völlig. Da auch alle anderen Drüsen mehr oder minder schwere Veränderungen aufwiesen, schließen die beiden Verfasser, „daß die CUSHINGSche Krankheit nicht ein unmittelbares und konstantes Ergebnis von hypophysärem Basophilismus“ sei, sondern ein komplizierter Zustand von gestörter Funktion der endokrinen Drüsen und Gewebe.

GRAHAM LESCHER und ROBB-SMITH haben eine 35jährige Frau beobachtet, mit einem überaus typischen Bilde, das an CUSHINGSche Krankheit denken ließ. Ein verkalkter Schatten in der Gegend der linken Nierengegend ermöglichte jedoch die richtige Diagnose, nachdem ein Pyelogramm eine Verdrängung der Niere ergeben hatte. Bei der Operation fand sich ein über 500 g schwerer Tumor, der sich als Carcinom erwies. 12 Stunden nach dem Eingriff starb die Kranke. Die Hypophyse zeigte eine allgemeine Vermehrung der Basophilen und Eosinophilen, an einer Stelle war eine Anhäufung von basophilen Zellen vorhanden, welche 0,3 mm im Durchmesser maß.

HARE, ROSS und CROOKE berichten von einer Kranken mit einem Nebennierencarcinom, welche Symptome bot „clinically indistinguishable from the syndrom attributed to basophil adenoma of the pituitary gland“. Eine Probelaaparotomie zeigte einen Tumor der linken Nebenniere, welche in einer zweiten Operation entfernt wurde. Die Kranke erlag diesem Eingriff. Autoptischer Befund: Hypophyse von normaler Zellzusammensetzung, kein Adenom. Hyaline Veränderungen der Basophilen.

Schließlich haben CALDER und PORRO über eine Frau berichtet, mit schnell erworbener Fettleibigkeit, Plethora, Hypertrichose, Ammenorrhöe, Hypertrophie der Klitoris, Osteoporose, Hypertonie und mäßig starker Polycythämie. Röntgenbestrahlung des Hirnanhanges und medikamentöse Behandlung erfolglos. Autoptischer Befund: Adenom der linken Nebenniere, Hypophyse normal.

Gerade diese Fälle zeigen eindringlich, daß man bei Kranken mit CUSHING-Syndrom mit allen Mitteln trachten muß, Geschwülste und Erkrankungen anderer Drüsen, vor allem der Nebennieren auszuschließen, bevor man die Diagnose basophiles Hypophysenadenom stellt.

Die Klinik und pathologische Anatomie der *sog. virilisierenden Ovarialgeschwülste* soll kurz gestreift werden, um zu zeigen, daß auch das Vorliegen eines solchen Tumors sorgfältig ausgeschlossen werden muß, wenn man die Diagnose basophiler Hyperpituitarismus sichern will.

Das klinische Bild, das diese Geschwülste hervorrufen, hat WAGNER 1930 eingehend geschildert. Von 27 Fällen, welche bis dahin bekannt waren, hatten nur 4 das 40. Lebensjahr überschritten, die meisten Kranken waren im Alter von 21—32 Jahren. Hauptsymptome waren: Amenorrhöe, Hypertrichose, tiefe Stimme, Gang und Gesichtsausdruck männlich, Polycythämie, Vergrößerung der Klitoris, Verkleinerung der Mammae, Uterus angeblich unbeeinflusst. Keine Änderung der Libido. Wie KERMAUNER angibt, sind Striae cutis niemals beobachtet worden.

Ein von A. BINGEL beschriebener, als Luteinzelltumor gedeuteter Fall sei kurz skizziert: 47jährige Frau, seit dem 35. Lebensjahr nach einem „Schreck“ Amenorrhöe, Kopfschmerzen, Ausfall der Kopfhaare, allgemeine Behaarung am Körper und im Gesicht, „erhebliches Fettpolster“, Glykosurie, Libido verstärkt, aber homosexuell. Tiefe, jedoch weibliche Stimme. Seit Jahren Schmerzen und Krämpfe. Hämoglobin 130, Erythrocyten 8 900 000. — 18 Tage nach der Entfernung der Geschwulst war die Polycythämie verschwunden, dann allmähliche Rückbildung der anderen Erscheinungen bis auf die Hypertrichose. Man muß zugeben, daß ein oligosymptomatischer Fall von basophilem Hyperpituitarismus das Bild des eben beschriebenen Falles bieten könnte.

Die pathologische Anatomie dieser Ovarialgeschwülste ist von BÜTTNER und ausführlich von KERMAUNER geschildert worden, der übrigens nicht von „Vermännlichung“, sondern nach WAGNERs Vorschlag von „Entweiblichung“ sprechen möchte. Die anatomische Natur dieser Tumoren ist sehr verschiedenartig, so daß HALBAN annahm, Hirsutismus sei nicht mit einer bestimmten Tumorart verknüpft. R. MEYER aber ist der Ansicht, daß es sich um ein und dieselbe Geschwulstart, freilich in verschiedener Differenzierung, handelt. Er setzt ein ursprünglich hermaphroditisch angelegtes Ovarium voraus, bei welchem gelegentlich der maskuline Anteil zu wuchern beginne. Daher nennt MEYER die Geschwülste Andreio- oder Arrhenoblastome und glaubt, daß die damit in Verbindung stehenden endokrinen Störungen — welche aber nicht immer vorhanden sein müssen — durch ein testikuläres Hormon bedingt seien. Von diesen Arrhenoblastomen will MEYER die Granulosazelltumoren (und einige andere Arten) abgetrennt wissen, da sie angeblich niemals Hirsutismus hervorrufen. BERGSTRAND, dessen Darstellung ich hier im wesentlichen folge, hat jedoch vor kurzem, dank einiger neuerer Beobachtungen und durch Nachprüfungen der Fälle von STRASSMANN und BERNER mit großer Wahrscheinlichkeit festgestellt, daß es sich um Follikulome (Granulosazelltumoren) handeln kann. BERGSTRAND ist der Ansicht, „daß es sich um Geschwülste handelt, welchen eine kombinierte Mißbildung zugrunde liegt, die einerseits vom Keimepithel der Urniere und seinem Derivat, dem undifferenzierten embryonalen Ovarialgewebe, andererseits vom Ausführungsgang der Urniere oder vom MÜLLERSchen Gang ausgeht. Vom klinischen Gesichtspunkte ist bemerkenswert, daß diese Geschwülste, die makroskopisch die Konfiguration des Ovariums haben (!), oft Mitosen und andere Zeichen raschen Wachstums zeigen, trotzdem aber meistens klinisch gutartig sind, wenn sie rechtzeitig entfernt werden.“ Ein von BERGSTRAND beschriebener Fall kam ad exitum infolge ausgedehnter Peritonealmetastasen. Die Theorien, nach welchen der Hirsutismus durch eine in männlicher Richtung differenzierte Geschlechtsdrüsenkomponente verursacht würde,

lehnt BERGSTRAND auf Grund seiner Untersuchungen ab und betont, daß seine Ansichten gestützt werden durch die Untersuchungen von STEINACH und KUN, welche nachwiesen, daß Corpus luteum-Extrakt virilisierende Wirkung hat, und den von SIEBKE erbrachten Nachweis, daß männliches Sexualhormon auch bei graviden und nichtgraviden Frauen vorhanden ist.

Einige virilisierende Ovarialtumoren sind als Hypernephrome erkannt worden (ausführliche Zusammenstellung bei NEUMANN, weiter siehe MEYER, BERG-

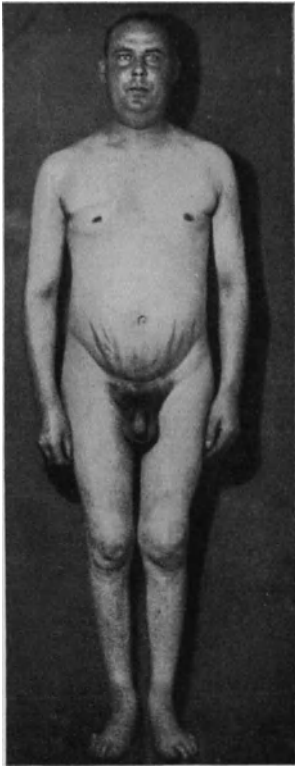


Abb. 25. CUSHING-Syndrom bei Thymuskrebs.

STRAND u. a.). Für diese Fälle darf man die endokrinen Störungen denen gleichsetzen, welche durch Nebennierentumoren bedingt sind. Und da man eine Reihe der Symptome beim Morbus CUSHING auf eine durch den basophilen Hyperpituitarismus bedingte Überfunktion der Nebennierenrinde zurückführen kann (BAUERs Ansicht nach sogar alle Symptome), so ist für M. CUSHING, Nebennierentumoren und diese hypernephroiden Ovarialtumoren eine gleiche Teilursache als nicht unmöglich zu betrachten.

Einige Aufmerksamkeit muß den *Carcinomen der Thymus* zugewandt werden, die mit endokrinen Symptomen verknüpft sein können. SCHMINCKE gab 1926 an, daß nur 18 Fälle von Thymuskrebs in der Literatur beschrieben seien. Zwei dieser Fälle waren anscheinend mit endokrinen Störungen verbunden, AUGUID und KENNEDY berichteten 1930 von einer 64jährigen Frau mit Glykosurie, Hyperplasie der Nebennieren, Kolloidstruma und kleinzelligem Thymuskrebs und Vergrößerung der Hypophyse. 1931 veröffentlichten LEYTON, TURNBULL und BRATTON 2 Fälle von primärem Thymuskrebs mit pluriglandulären Störungen. Der eine war ein 11jähriger Knabe mit Adipositas und Hypertrichosis des Gesichtes und Prominenz des Abdomens. Der zweite Fall betraf einen 31jährigen Mann mit Adipositas des Gesichtes, Halses und Stammes (28 Pfund Gewichtszunahme in einem

Jahre), Striae cutis atrophicae, Polyurie, Hypertonie (470/110 mm). Keine Sellaerweiterung. Tod an Pyämie nach Phlegmone des Mundbodens. Obduktionsbefund: kleinzelliges Thymuscarcinom (6,2 × 4,8 × 2,8 cm), Hypertrophie der Nebennierenrinde, der Schilddrüse. Hypophyse normal. Dieser Kranke zeigte bei Lebzeiten ein so eigenartiges Aussehen, daß die Verfasser eine bildliche Reproduktion angemessen hielten (Abb. 25). CUSHING glaubte, trotz der Angabe, daß die Hypophyse normal war, voraussagen zu können, daß Serienschnitte ein basophiles Adenom ergeben würden. Tatsächlich muß man zugeben, daß zwischen Abb. 14 und Abb. 25 eine überaus große Ähnlichkeit besteht und daß jeder, der sich mit der Klinik des basophilen Hyperpituitarismus beschäftigt hat, CUSHINGs Meinung teilen würde. Eine neuerliche Untersuchung der Hypophyse durch LEYTON zeigte aber völlig

normale Verhältnisse¹, so daß CUSHING in seiner Veröffentlichung von 1933 diesen Fall wieder aus seiner Liste „vermutlicher Fälle“ strich mit der Bemerkung, „seine Voraussage eines basophilen Adenoms sei zu überheblich gewesen“.

Ein weiterer Fall gehört vielleicht hierher; er ist aus der MAYO-Klinik beschrieben worden [WALTERS, WILDER und KEPLER (Fall 6), identisch mit KEPLERs und PRIESTLEYs Fall 3]. Er betrifft eine 45jährige Frau mit Fettsucht des Gesichts, Halses und Stammes, Hypertonie, Glykosurie, Hypertrichose, allgemeiner Schwäche, geringer Osteoporose, mäßiger Kompressionsdeformität des 6. Brustwirbels. Obduktionsbefund: Hyperplasie beider Nebennieren (Gesamtgewicht 49 g). Thymustumor von 5 cm Durchmesser. Kolloidstruma mit intra-adenomatöser parenchymatöser Hypertrophie. Kalkarmut der Rippen. Leider ist über die Natur des Thymustumors nichts Näheres ausgesagt.

Eine sichere Angabe darüber, wie das eigenartige Symptomenbild, das praktisch zunächst vom Morbus CUSHING nicht abgetrennt werden kann, durch ein Thymuscarcinom verursacht werden soll, kann meines Erachtens nicht gemacht werden. Vielleicht darf man der vorhandenen Hyperplasie der Nebennieren entscheidenden Einfluß auf die endokrinen Erscheinungen zubilligen. Die Thymuserkrankung wäre dann nur zufällig, nicht aber ursächlich mit dem Krankheitsbild verknüpft. WALTERS, WILDER, PRIESTLEY und KEPLER lassen bei der Erwähnung ihres Falles alle Möglichkeiten offen und führen ihn unter den Fällen mit beiderseitiger Nebennierenhyperplasie.

LEYTON hat neuerdings (1934) über 4 Fälle berichtet (die oben erwähnten eingeschlossen), welche das CUSHINGSche Syndrom boten, 3 Carcinome der Thymus und ein Lungentumor, ohne Veränderungen an der Hypophyse. Er glaubt, daß vielleicht auch die Thymus ein adrenotropes Hormon absondert, womit die beobachtete Hyperplasie der Nebennieren und das ganze Krankheitsbild erklärt werden könnte oder aber, daß die Tumorzellen reizend auf die Basophilen wirken. Gegenüber diesen Vermutungen hält auch J. BAUER daran fest, daß diese Fälle sich zunächst jeder Erklärung entziehen.

Pathogenese.

Mit dem Versuch, die Pathogenese der CUSHINGSchen Krankheit zu schildern, wird die Problematik des ganzen Gebietes aufgerollt.

Zunächst einige anatomische Vorbemerkungen über die Häufigkeit der basophilen Adenome. Sie sind früher als seltene und bedeutungslose Geschwülste betrachtet worden. CLOSEs Untersuchungen schienen in diesem Sinne zu sprechen, da unter 280 Hypophysen 39 Adenome (37 chromophobe und 2 eosinophile), aber kein basophiles gefunden wurde. COSTELLO dagegen hat an der MAYO-Klinik 1000 Hypophysen von Menschen untersucht, welche während ihres Lebens niemals Zeichen endokriner Störungen gezeigt hatten. Das Ergebnis seiner Untersuchung zeigt folgende Tabelle (S. 666):

¹ TURNBULL hat in einer persönlichen Mitteilung an KEPLER (Proc. staff. meet. Mayo Cl. 8, S. 103) berichtet, daß in beiden Fällen kleine Teile der Hypophyse bei deren Entfernung verloren gingen. Daher könnten wohl winzige basophile Adenome vorhanden gewesen sein, im ersten Falle höchstens von 0,52 mm Durchmesser, im zweiten höchstens von 1 mm Durchmesser.

Häufigkeit der Hypophysenadenome ohne endokrine Störung (nach COSTELLO).

	Zahl	%
Untersuchte Drüsen	1000	
Davon Drüsen mit Adenomen	225	22,5
Gesamtzahl der Adenome	265	
Arten der Adenome		
Eosinophile	20	7,5
Basophile	72	27,2
Chromophobe	140	52,8
Gemischte	33	12,4

ROUSSY hat 41 Adenome der Hypophyse untersucht und fand 32 chromophobe, 2 eosinophile, 1 basophiles und 6 gemischtzellige. SUSMAN hat 260 Hypophysen untersucht, 22 davon enthielten Adenome (eine Drüse 2). 2 dieser Adenome hatten zu inkretorischen Störungen geführt, (Akromegalie), 20 waren symptomlos geblieben. 8 dieser Adenome (3% der Gesamtzahl) waren basophiler Natur.

Die Todesursachen dieser Kranken waren perniziöse Anämie, Gliom, Otitis media usw. 21 Hypophysen zeigten einen vermehrten Gehalt an Basophilen. Auf Grund dieser Ergebnisse kommt SUSMAN zu der Behauptung, daß die basophilen Adenome viel zu häufig vorkommen, als daß ihnen irgendeine besondere Bedeutung zukommen könnte.

Gegen diese, auch von anderer Seite erhobenen Einwendungen genügt die Erwähnung, daß die Akromegalie mit einem eosinophilen Adenom ursächlich verknüpft ist. Niemand wird dies bestreiten wollen mit dem Hinweis, daß eosinophile Adenome recht häufig sind und auch ohne Akromegalie vorkommen. Mit der von SUSMAN angewendeten, nur anscheinend exakten Beweisführung, kommt man zu unrichtigen Schlüssen. Was man aus seinen und anderen, zum Teil oben erwähnten statistischen Untersuchungen schließen kann, ist 1. daß basophile Adenome (und Vermehrung der Basophilen) nicht so selten vorkommen und 2. daß nicht notwendigerweise mit deren Vorkommen ein CUSHINGSches Syndrom verknüpft sein muß. Es muß wohl noch eine Hypersekretion des Adenoms oder der Basophilen (eines bestimmten Gebietes?) hinzukommen, um das Krankheitsbild des basophilen Hyperpituitarismus hervorzurufen.

Anatomisch betrachtet handelt es sich fast ausschließlich um gutartige Adenome. Einige wenige Fälle zeigten maligne Geschwülste mit Einbruch in die Umgebung des Türkensattels oder Metastasen (JOSEFSON und BERGSTRAND, SALUS, TEACHENOR u. a.), einige kein Adenom, sondern Hyperplasie der Basophilen (RUTISHAUSER u. a.).

Von besonderer Bedeutung könnten vielleicht die kürzlich erhobenen Befunde von CROOKE werden. CROOKE fand eine hyaline Veränderung der Basophilen (Abb. 26), der Hypophyse (nicht der Zellen des basophilen Adenoms!), welche er als Ausdruck einer veränderten physiologischen Tätigkeit betrachtet. Bei der Untersuchung von 350 Hypophysen fand er in 9 Fällen eine leichte hyaline Veränderung in wenigen basophilen Zellen. Dagegen waren in 12 Fällen mit CUSHINGSchem Syndrom zahlreiche basophile Zellen in hohem Maße hyalin verändert. Die Fälle, welche CROOKE untersucht hat, sind folgende: 1. mit basophilem Adenom: CUSHING (Fall E. G. F. [s. S. 642 f.] und Fall Miss P. [s. S. 633 f.]), BISHOP-CLOSE (s. Tabellen S. 652—655), KEPLER (s. S. 656), RUSSEL (s. S. 656), 2. mit Thymustumoren: LEYTON (Fall 1 und 2), KEPLER (s. S. 665), 3. mit Nebennierentumoren bzw. Hyperplasie: KEPLER, LESCHER und ROBB-SMITH, HARE und Mitarbeiter [s. S. 662]. Eine sorgfältige Analyse dieser Fälle zeigte CROOKE, daß das einzige Gemeinsame das „Syndrom des Basophilismus“

war und daß es gerechtfertigt erscheint, der hyalinen Veränderung eine ursächliche Rolle dabei zuzutrauen.

Über die vermeintliche Pathogenese des Morbus CUSHING sind so viele, oft voneinander abweichende Ansichten geäußert worden, daß eine Beschränkung in der Darstellung geboten ist¹.



Abb. 26. Hyaline Veränderungen der Basophilen der Hypophyse: 1 normale reife basophile Zelle, 2-8 hyaline Veränderungen. (Nach CROOKE, J. of Path. 41.)

CUSHING selbst äußerte sich 1932 folgendermaßen :

“...if the acidophil adenomas of acromegaly inevitably cause hyperplasia not infrequently associated with actual adenomas of the adrenal cortex, it is reasonable to assume that basophil adenomas may well enough do the same. An excess or deficiency of anterior-pituitary hormones, in other words, secondarily affects the function of the adrenal cortex with established certainty, whereas nothing comparable to this occurs in the reverse direction. Hence, if further study should prove that adrenal tumors in the absence of any demonstrable change in the pituitary body may cause a polyglandular syndrome in many respects similar to that under discussion, it may well enough be assumed that, when

¹ BERBLINGERS neue Arbeiten (Nervenarzt 1936 und Med. Klin. 1936) konnten leider nicht mehr herangezogen werden.

the same features characterize the syndrome of a basophil adenoma, they in all probability are secondarily ascribable to a hypersecretory influence of adrenal cortex even in the absence of any histologically appreciable abnormality”

Damit ist das ganze Syndrom als „sekundärer Interrenalismus“ betrachtet, eine Auffassung, an der BAUER festhält. CUSHING selbst ist 1933 über diesen ersten Klärungsversuch hinausgegangen und hat sich bemüht, die einzelnen Züge des bunten Krankheitsbildes in ihrer Bedingtheit klarzulegen. Die Aktivierung der Neurohypophyse einerseits, die sekundären Wirkungen des „basophilen“ Hormons andererseits bedingen die verschiedenen Symptome des Syndroms, welches eine „polyglanduläre Störung darstellt, im selben Sinne, wie auch die Akromegalie polyglandulär ist“. Im einzelnen führt CUSHING dann in Erläuterung des Falles Miß P. (s. S. 633f) etwa folgendes aus: Daß Basophile von der Pars intermedia aus in den Hinterlappen einwandern, ist seit langem bekannt und bei verschiedenen Krankheitszuständen beobachtet worden. In einigen Fällen von basophilem Hyperpituitarismus sind besonders reichliche Zelleinwanderungen beobachtet worden und zudem fanden sich in den sog. „Pfortadern“ des Hypophysenstiels hyaline Massen. Da diese Gefäße in Form eines Plexus die Tuberkerne umspinnen, liegt der Gedanke nahe, daß die basophilen Zellen nicht nur auf dem Blutwege ihre Produkte abgeben, sondern daß sie vielleicht auch einen örtlichen, wohl stimulierenden Effekt auf die Kerne des Zwischenhirns auszuüben vermögen. Diese doppelte neurotrophe Wirkung der Basophilen vermag nun die Adipositas, die Hypertonie und die Gefäßveränderungen des Syndroms zu erklären. Freilich ist diese „Erklärung“ eine spekulative, eine Arbeitshypothese und muß neue Untersuchung an weiteren, geeigneten Fällen nach sich ziehen. Die charakteristische Fettsucht, welche fast immer das Syndrom begleitet, dürfte durch eine Hyperfunktion tubero-hyperphysärer Mechanismen bedingt sein, hervorgerufen durch sekretorische Produkte der Pars intermedia. Eine übermäßige Produktion neurohypophysärer Wirkstoffe mag die Ursache der Hypertonie sein. Die mit der Adipositas meist einhergehende Cholesterinämie und der erhöhte Calciumspiegel des Blutes — eine Folge der Osteoporose — dürften die oft vorhandene Atherosklerose bedingen. Sekundär bedingte Wirkungen: Die Schilddrüse ist beim basophilen Hypopituitarismus wenig verändert; eine Mitwirkung der Nebenschilddrüsen wird durch die in mehreren Fällen beobachtete Osteoporose (CUSHING spricht von Osteomalacie) manifestiert, doch sind zunächst bindende Beweise für stimulierende Einflüsse der endokrinen Drüsen auf die Parathyreoidea nicht vorhanden. Glykosurie und Hyperglykämie, nicht oder nur schwierig mit Insulin zu beeinflussen, kommen zustande durch eine antagonistische Wirkung der Hypophyse auf den Inselapparat. Die Nebenniere zeigt bei dem in Rede stehenden Syndrom eine Hypertrophie der Rinde, vor allem der Zona fasciculata, deren Zellen einen stark vermehrten Lipoidgehalt aufweisen. Daß dies eine Wirkung der Sekretion der Basophilen ist, kann um so weniger angezweifelt werden, als beim Hypopituitarismus Rindenhypoplasie beobachtet wird. Charakteristische Züge des Nebennierenrindensyndroms sind Hypertonie, Hypertrichosis, Veränderungen der sekundären Geschlechtsmerkmale und auch Glykosurie. Demnach sind vermutlich diese Symptome beim hypophysären Basophilismus zum Teil oder gänzlich adrenal bedingt. Die Beeinflussung der Keimdrüsen ist nicht eindeutig zu erklären, das Zustandekommen ihrer Veränderungen durch die Wirkung des gonadotropen Hormons wohl ziemlich sicher.

BAUER hält daran fest, daß „das CUSHINGSche Syndrom in seinem klinischen Bilde bis in alle Einzelheiten dem klinischen Bild primärer Rindenüberfunktion, der Nebennieren entspricht“ und daher „das CUSHINGSche Krankheitsbild einen von der Hypophyse durch Überproduktion des interrenotropen Hormons zustande gekommenen sekundären Interrenalismus“ darstellt.

CUSHINGS und BAUERS Auffassung will B. ZONDEK unter einen Hut bringen, wenn er ausführt, „Während CUSHING das von ihm beschriebene Krankheitsbild als hypophysär auffaßt, glaubt BAUER, daß die Symptome interrenal bedingt sind, da es sich um ein Krankheitsbild handle, wie es auch bei Tumoren der Nebennierenrinde (Interrenalismus) beobachtet wird. Diese divergierende Auffassung läßt sich dadurch klären, daß im Hypophysenvorderlappen — wahrscheinlich auch in den basophilen Zellen — ein die Nebennieren mobilisierendes Hormon produziert wird.“

KRAUS ist der Ansicht, daß zwischen den Basophilen, dem Fett- und Cholesterinstoffwechsel und dem Blutdruck ein Zusammenhang besteht, doch sind der Basophilismus und auch die Hyperplasie der Nebennierenrinde beim Morbus CUSHING sekundär. Nach seiner Auffassung ist „die Fettstoffwechselstörung das Primäre, die hypophysären und interrenalen Erscheinungen des Morbus CUSHING hingegen erst sekundär auf deren Boden entstanden infolge der das Maß einer bloß kompensatorischen Neubildung überschreitenden Wucherung der genannten Inkretorgane. Wie weit dabei eine besondere, vielleicht durch Alter und Konstitution bedingte Reaktionslage des endokrinen System eine Rolle spielt, entzieht sich allerdings unserer Beurteilung.“

RAAB denkt bei der Erklärung der Fettsucht beim CUSHING-Syndrom an eine Nicht- oder Fehlbildung des von ihm entdeckten Lipoitrins, bedingt durch die Hypophysenstörung; als Folge dieser Hypoproduktion des Lipoitrins tritt eine mangelhafte hormonale Tonisierung des nervösen Stoffwechselapparates und Ablagerung unzerstörbaren Extrafettes auf. Die eigentümliche Anordnung des Fettes dürfte durch einen abnormen lokalen Gewebsfaktor bedingt sein. Die Striae cutis faßt RAAB als Folgen spezifischer Schädigung auf. Der Hypogonitalismus mag durch Überproduktion gonadotropen Hormons bedingt, die Hypertrichose nicht immer durch Nebennierenrinden-Hyperplasie bedingt sein. Die Hypertonie ist wohl ein Ausdruck der oft vorhandenen Hyperplasie der Rinde der Nebenniere, kann aber wohl auch durch die oft festgestellte Atherosklerose verursacht sein. Die Hypercholesterinämie ist adrenal bedingt, die Glykosurie und Hyperglykämie auf eine Steigerung des kontrainsulären Hormons zurückzuführen. Hautpigmentierungen könnten vielleicht ein Effekt des Intermedius (ZONDEK und KROHN) sein.

JORES schließt aus Hormonuntersuchungen beim Morbus CUSHING und aus tierexperimentellen Befunden, daß die Überproduktion des adrenotropen Hormons eine sehr wesentliche Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankung spielt. Er versucht weiterhin die zur Zeit bekannten Hormone des Hirnanhanges in eine basophile und in eine eosinophile Hormongruppe zu teilen; unter Anlehnung an klinische Krankheitsbilder rechnet JORES zur eosinophilen Gruppe das Wachstumshormon, das thyreotrope und das kontrainsuläre Hormon, zur basophilen Gruppe die Hinterlappenhormone, das gonadotrope, das interrenotrope, das Pigment- und das Stoffwechselformon. Nach JORES' Auffassung würde der Morbus CUSHING auf einer Überproduktion der basophilen Hormon-

gruppe, die Akromegalie auf einer Überproduktion der eosinophilen Gruppe beruhen. JORES ist sich des Hypothetischen dieser Anschauung bewußt, glaubt jedoch mit Recht, daß seine Auffassung als Arbeitshypothese Wert besitzen wird.

CRILE rechnet die CUSHINGSche Krankheit und das adrenogenitale Syndrom zu den polyglandulären Störungen und weiterhin zu den „diseases peculiar to civilized man“. Die sehr zahlreichen physiopathologischen Veränderungen lassen sich seiner Ansicht nach nicht auf die Störung einer einzigen Drüse zurückführen. „Obwohl eine ziemlich üppige Literatur entsteht und vielerlei Argumente vorgebracht worden sind . . . glauben wir nicht, daß eine monoglanduläre Ätiologie wirklich bewiesen ist. Wir glauben, daß die Nebennieren die Hauptrolle spielen, weil wir und andere gute Resultate und symptomatische Besserungen durch Entnervung und Resektion dieser Drüsen erhalten haben. Wir möchten daraus schließen, daß man dieses polyglanduläre Syndrom am besten chirurgisch behandelt, indem man die Wirkung der Nebennieren einschränkt.“

Kurz sei noch erwähnt, daß SCHILLING neuerdings das Syndrom des basophilen Adenoms als Gegenstück des MARFANSchen Symptomenkomplexes hinstellt, während KYLIN einen verifizierten Simmondsfall mit spärlichen Basophilen als basophilen Hypopituitarismus dem Morbus CUSHING als basophilen Hyperpituitarismus gegenüberstellt. RAAB hat sehr geistvoll gewisse Symptome des Morbus CUSHING und manche Alterskrankheiten miteinander verglichen.

Ich begnüge mich mit der Wiedergabe der verschiedenen Erklärungsversuche; es geht auch aus den wenigen Angaben hervor, wie ungeklärt die Pathogenese der Krankheit ist, ja, daß überhaupt die Bedeutung des Adenoms (oder der Basophilenvermehrung) von manchen Seiten geleugnet wird. Die drei überhaupt denkbaren Möglichkeiten, nämlich daß das Adenom nicht die Ursache (sondern eventuell Folge), daß es die alleinige Ursache, daß es nur eine Teilursache sei, werden von verschiedenen Seiten vertreten. Noch mehr kontrovers sind die Auffassungen darüber, wie die einzelnen Züge des Bildes zu erklären seien. Alle diese Auffassungen lassen sich mit mehr oder weniger stichhaltigen Argumenten stützen, zu einer entscheidenden Klärung ist das Problem zur Zeit wohl nicht reif. Ich glaube daher auf weitere Einzelheiten verzichten zu sollen. An Stelle des Problematischen mag das klinisch Brauchbare mehr herausgestellt werden.

Endgültige Klärung ist nach CUSHINGs Meinung dann zu erwarten, wenn die chemische Zusammensetzung der Hormone bekannt sein wird. Ein anderer Weg ist das Experiment. Diesen Weg hat CUSHING bereits beschritten und am Hund durch Hypophysenextrakt das Bild des Basophilismus zu reproduzieren versucht. Eine sorgfältige Zubereitung des Extraktes hatte das Ziel im Auge, möglichst nur gonadotropes Hormon zu isolieren. Das Versuchstier, welches nach 93 Tagen getötet wurde, zeigte folgende Eigentümlichkeiten: Starke Fettsucht, langsame Bewegungen, besondere Empfindlichkeit; Verzögerung des Skeletwachstums und der Dentition, überaus langsames Wachsen der Haare; Steigerung des Calciumgehaltes des Serums, dagegen keine vermehrte Calciumausscheidung, keine Kalkarmut der Knochen. Hyperplasie der Parathyreoidea nicht nachweisbar; Herabsetzung des Grundumsatzes, Schilddrüse kolloidreich mit niederem Epithel; Kohlehydrattoleranz herabgesetzt, keine Glykosurie; kleine nephrosklerotischen Störungen, Blutdruck eher etwas erniedrigt; leichte Anämie, Milz klein, auffallende Blässe der Organe bei der Sektion; Uterus und Ovarien infantil.

CUSHING ist sich bewußt, daß dieser erste Versuch noch wesentlich verbessert werden kann; immerhin hat sich die Möglichkeit ergeben, wenigstens einige Symptome des Syndroms hervorzurufen. Da die Erzeugung der experimentellen Akromegalie die Arbeit mehrerer Jahrzehnte erfordert hat, durfte man auch bei diesem Experiment nicht sofort ein endgültiges Resultat erwarten. Aber ein Weg ist gezeigt, der vielleicht weiter ausgebaut werden sollte.

Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Feststellung, daß bei einem Patienten ein CUSHING-Syndrom vorliege, ist leicht. Wer das Symptomenbild aus eigener Erfahrung oder auch nur aus dem Schrifttum kennt, ist wohl auf den ersten Blick in der Lage das äußerlich so eindrucksvolle Syndrom zu erkennen. Vorgeschichte, klinische, röntgenologische und Laboratoriumsuntersuchungen werden das weitere Fundament der Diagnose liefern.

Ist also das Vorhandensein eines CUSHING-Syndroms unschwer festzustellen, so ist das Gegenteil der Fall, sobald man sich bemüht, zu ermitteln, ob das Syndrom durch ein basophiles Adenom bedingt ist. Die Röntgenuntersuchung der Sella bringt kaum jemals entscheidenden Aufschluß (siehe MORELLE und SOLÉ, SCHÜLLER u. a.). Dies ist auch kaum zu erwarten, wenn man sich erinnert, daß es sich meistens um mikroskopisch kleine Adenome handelt. Bitemporale Hemianopsie und Opticusatrophie sind daher nicht nachzuweisen. Gerade die Differentialdiagnose besitzt aber sehr große Bedeutung. Keinesfalls darf man sich mit der Röntgenbestrahlung der Hypophyse begnügen und eine Diagnose ex juvantibus stellen wollen. Man liefe dabei Gefahr, einen eventuell noch operablen Tumor der Nebennieren oder Ovarien zu übersehen. Vielmehr muß meines Erachtens der umgekehrte Weg begangen werden.

Erst wenn man mit ausreichender Wahrscheinlichkeit Affektionen der Nebennieren, Ovarien, der Thymus, eventuell der Zirbeldrüse ausgeschlossen hat, darf man — per exclusionem — die Diagnose CUSHINGSche *Krankheit* stellen und nunmehr versuchen, therapeutisch einzugreifen.

Um die Differentialdiagnose des basophilen Hypophysenadenoms haben sich besonders MEDVEI und WERMER bemüht. Ihre Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle:

Symptom	Vorkommen bei		Geschlechts- umstimmende Eierstockstumor
	basophilem Adenom	Nebennieren- rindentumoren	
Virile Fettsucht	+++	++	—
Hypertrichose	+	+++	+++
Keimdrüseninsuffizienz	+++	+++	+++
Vermännlichung des äußeren Genitales bei Frauen	—	+	+++
Rote Striae	+++	+	—
Osteoporose	+++	+ (?)	—
Arterieller Hochdruck	++	++	—
Erythrocytose	+	++	±
Hyperglykämie	+	+	±
Trockenheit und Rauigkeit der Haut	+++	+	+
Sellaerweiterung	+	—	—
Tastbarer Tumor im Oberbauch	—	+	—
Tastbarer Eierstockstumor	—	—	+

Wie so oft, vermag ein Schema der klinischen Vielfalt der Erscheinungen nicht gerecht zu werden. Zudem haben neuere Mitteilungen die Grundlagen dieser Tabelle wesentlich verändert. MEDVEI und WERMER sagen z. B., daß die so auffällige Osteoporose anscheinend um einmal (KEPLER) beim Nebennierenrindensyndrom beobachtet wurde. Seitdem ist der Fall von CALDER und PORRO beschrieben worden (Adenom der Nebennierenrinde) mit hochgradiger allgemeiner Osteoporose; die Kranke von HARE, ROSS und CROOKE (Nebennierenrindencarcinom) hatte "rounded shoulders, kyphosis of the upper thoracic and cervical spine". Die von GAMNA und FORCONI beschriebene Kranke (Adenom der Nebenniere) hatte röntgenologisch Zeichen der Osteoporose, namentlich im Bereich der Wirbelsäule, mit Kyphose; im Sektionsprotokoll ist vermerkt, daß die Rippen besonders leicht zerbrechlich waren. GRAHAM-LESCHER und ROBB-SMITH fanden bei ihrer Kranken mit Nebennierenrindencarcinom multiple Frakturen der Rippen, teilweisen Kollaps des 6., 7. und 8. Brustwirbels, eine alte, verheilte Fraktur des Sitzbeins; autoptisch konnte eine extreme Osteoporose nachgewiesen werden.

Somit kann die Osteoporose nicht mehr zugunsten des basophilen Adenoms in Betracht gezogen werden, wie MEDVEI und WERMER, HILDEBRAND u. a. gemeint haben.

Ähnlich steht es mit der Bedeutung der purpurroten Striae; MEDVEI und WERMER fanden diese nur in einem Falle von Nebennierentumor beschrieben (KENNEDY und LISTER). HILDEBRAND hat dagegen eingewendet, daß eine Hypophysenuntersuchung in diesem Falle nicht vorgenommen worden sei, also ein basophiles Adenom doch vorhanden gewesen sein konnte.

Dagegen ist nunmehr anzuführen: KEPLER und PRIESTLEY äußern sich dahin, daß rote Striae (und Osteoporose) beim Nebennierenrindensyndrom selten seien. Der Fall von CALDER und PORRO (Adenom der Nebennieren) zeigte an der Außenseite der Oberschenkel „few striae“. GAMNAS Kranke (Adenom der Nebenniere) zeigte atrophische und blaurote Striae in großer Menge¹; "two purple striae atrophicae" werden von HARE, ROSS und CROOKE bei der von ihnen beobachteten Frau mit Carcinom der Nebenniere beschrieben.

Man darf aus diesen Beobachtungen den Schluß ziehen, daß auch das Vorhandensein von Striae cutis und Osteoporosis nicht für das basophile Adenom bezeichnend ist, sondern auch beim Nebennierenrindentumor vorkommt. Meine persönliche Erfahrung, die sich naturgemäß auf wenige Fälle beschränkt, spricht ebenfalls dafür. Diese Zeichen sind differentialdiagnostisch also nicht verwertbar.

CALDER und PORRO möchten nun der Hypertrophie des Genitales einige Bedeutung zubilligen. Sie berufen sich auf eine Mitteilung CUSHINGS, nach welcher diese Veränderung oft bei Neoplasmen der Nebenniere, niemals beim basophilen Hyperpituitarismus beobachtet worden sei. Auf einen Fall von ASHE verweisend, der einen Nebennierentumor bei normalem Genitalbefund hatte, sagen CALDER und PORRO, daß das bloße Fehlen der Genitalhypertrophie also nicht für basophiles Adenom und gegen Nebennierentumor sprechen würde. KEPLER und PRIESTLEY äußern sich wesentlich anders: „Man hat behauptet, Hypertrophie der Klitoris sei ein diagnostisches Merkmal dieses

¹ Siehe die vorzüglichen Abbildungen seiner Arbeit.

(Nebennierenrinden-) Syndroms. Wir haben bei Kindern frühreife geschlechtliche Entwicklung mit Menstruation beobachtet, auch Hypertrophie der Klitoris, sind jedoch der letztgenannten Abnormität nur bei einer einzigen Erwachsenen begegnet.“ Demnach wäre die Hypertrophie der Klitoris eine Seltenheit bei Nebennierentumoren Erwachsener und von sehr wenig diagnostischer Bedeutung. Im Falle CALDER und PORRO wurde gefunden: “Hypertrophied clitoris, a long and pointed cervix, and a uterus about twice normal in size.” GAMNAs Kranke hatte einen atrophischen Uterus, Atrophie der Ovarien, über das äußere Genitale findet sich, auch in FORCONIs Sektionsbefund, kein Vermerk. HARE, ROSS und CROOKE vermerken in ihrem Falle (Carcinom der Nebenniere): “The external genitalia were normal except for a slight enlargement of the clitoris.” GRAHAM, LEXLER und ROBB-SMITH berichten von ihrer Kranken mit Krebs der Nebenniere, daß das äußere Genitale normal war “and there was no evidence of any change towards masculinity”.

Wenn schließlich angegeben wurde (MEDVEI und WERMER), daß die Hypertrophie beim Morbus CUSHING oft nicht so stark entwickelt sei als beim Interrenalismus, so braucht man nur die Abbildung des Falles JOSEFSSON und BERGSTRAND betrachten, um zu bemerken, daß dies nicht immer zutrifft. Allerdings sagen die Wiener Autoren, daß nur ein gradueller Unterschied vorhanden sein solle.

KEPLER und PRIESTLEY glauben, daß der „Büffeltyp“ der Fettsucht seltener beim Nebennierentumor beobachtet wurde, als bei der pituitären Basophilie und daß die letztere Krankheit im allgemeinen eine langsam fortschreitende sei, während das Nebennierenrindensyndrom äußerst rasch auftreten und rasch fortschreiten könne. Weiterhin soll die hypophysäre Basophilie mit größerer Wahrscheinlichkeit in „ihrer klassischen Form“ auftreten, während beim Interrenalismus deutliche Variationen in der Symptomatologie und in den Befunden vorkommen sollen. Laboratoriumsbefunde sind zur Zeit zur Unterscheidung nicht mit Nutzen verwertbar.

Ohne auf weitere Einzelheiten einzugehen, kann man doch wohl sagen, daß die klinisch angeblich vorhandenen Unterschiede zwischen Interrenalismus und CUSHINGScher Krankheit sich immer mehr verwischt haben, je mehr Fälle bekanntgeworden sind. Es hält schwer, sich des Eindruckes zu erwehren, daß der Ähnlichkeit im äußeren Bilde auch eine Ähnlichkeit in ätiologischer Hinsicht entspricht, daß vielleicht doch der Morbus CUSHING ein sekundärer Interrenalismus sein könnte, wie BAUER u. a. vermuten.

Der Tastbefund bei Nebennierengeschwülsten ist oft negativ, solange nicht große Tumoren vorhanden sind. Die stets vorhandene Fettsucht erschwert die Palpation beträchtlich. Eine einfache Hypertrophie der Nebennieren ist palpatorisch natürlich überhaupt nicht festzustellen. Die Vornahme der Pyelographie ist daher angezeigt. Man muß sich dabei erinnern, daß Kranke mit basophilem Hypophysenadenom sehr empfindlich gegen Infektionen sind und daß MACCALLUM und seine Mitarbeiter ihre Patientin infolge pyogener Infektion nach Pyelographie verloren haben. Ist das Pyelogramm normal, der Palpationsbefund negativ, dann steht man vor der Wahl, eventuell eine Arteriographie zu versuchen oder die Darstellung der Nebennieren mit Luft vorzunehmen.

ROUX-BERGER und seine Mitarbeiter haben bei einer 65jährigen Frau mittels Aortographie (Injektion von 40 ccm Thorotrast in die Aorta nach der Methode

von R. DE SANTOS) einen Nebennierentumor diagnostiziert und erfolgreich entfernt. Die Bilder, welche die Arterienfüllung zeigen sollen, sind nicht sehr überzeugend. Zudem war eine Röntgendarstellung von Milz und Leber mittels Thorotrastspeicherung notwendig gewesen. Man wird sich zu dieser Methode wohl nur sehr schwer entschließen können, zumal es kaum gelingen dürfte, eine einfache Hypertrophie der Nebennieren oder auch kleine Tumoren darzustellen.

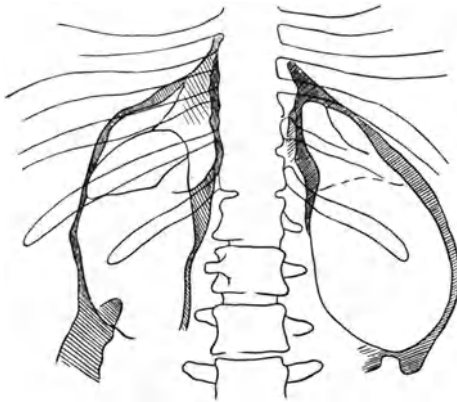
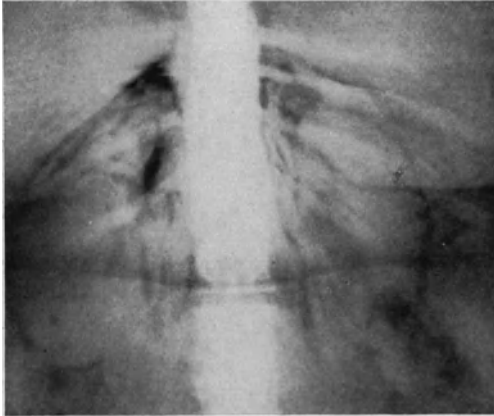


Abb. 27. Kontrastdarstellung der Nieren und Nebennieren mittels Lufteinblasung in das perirenale Gewebe. [Nach CAHILL und Mitarbeiter; Surg. etc. 62 (1936),] Fall 7. 20jähriges Mädchen mit Fettsucht, Hypertonie und Hirsutismus. Röntgenbefund: Hyperplasie beider Nebennieren. Diagnose schwankend zwischen basophilem Hypophysenadenom und bilateraler Nebennierenhyperplasie.

CARELLI hat 1921 gezeigt, daß durch Injektion von CO_2 in das perirenale Gewebe Niere, Nierenkapsel und Nebenniere für Röntgenstrahlen darstellbar gemacht werden können. LANGERON, DECHERF und DANES haben 1929 mittels Pneumoperitoneum einen Nebennierentumor (mit Virilismus und Hirsutismus) lokalisiert und entfernt. CAHILL hat die von CARELLI gezeigte Methode ausgebaut und bei Nebennierenerkrankungen systematisch angewendet. Seine Technik ist folgende: Seitenlage des Patienten, Novocainbetäubung an der Einstichstelle; diese befindet sich unterhalb der 12. Rippe, am lateralen Rand des Musculus erector trunci. Eine Lumbalpunktionsnadel wird nun langsam eingestochen; beim Durchdringen der Fascia transversalis fühlt man einen deutlichen Widerstand. Man geht dann mit der Nadel etwas nach oben und noch etwas tiefer. Nach Entfernung des Mandrins wird ein kurzes, steriles Gummiröhrchen und daran ein kurzes Glasrohr an die Nadel angeschlossen. Das

Glasrohr enthält zur Filtrierung der Luft sterile Watte. Mittels eines einfachen Zerstäubers mit Gummiballon wird *langsam* Luft eingeblasen, doch muß die Luftmenge berechnet werden können. 200—250 ccm genügen zur Erzielung guter Bilder. Eine Probeaufnahme zeigt die Lagerung der eingeführten Luft, welche, falls nötig, durch Massieren verlagert werden kann. Etwa 18—24 Stunden nach der Injektion ist die Luft gleichmäßig verteilt und man erzielt dann die besten Bilder. Die Luft wird in einer Sitzung beiderseits zugeführt.

Was diese Methode leistet, zeigt Abb. 27, welche der Arbeit von CAHILL und seinen Mitarbeitern entnommen ist.

Als letzte Möglichkeit ist die probeweise Freilegung der Nebennieren zu erwägen, ein Vorgang, der zugleich therapeutische Bedeutung besitzt und später besprochen werden soll.

Die Unterscheidung des Morbus CUSHING von virilisierenden *Ovarialtumoren* ist dann leicht, wenn eine größere Eierstockgeschwulst vorliegt, doch kann dies auch ein belangloser Nebebefund sein (Ovarialcyste), wie MEDVEI und WERMER bemerken. Im übrigen soll die Hypertrichose und die Vermännlichung des Genitales beim Ovarialtumor mit virilisierender Tendenz wesentlich stärker ausgeprägt sein als beim Morbus CUSHING. Striae cutis, Acne und Pigmentierung der Haut sollen bei Arrhenoblastomen angeblich fehlen (STRAUSS und BRAUER). Weiterhin legt CRILE Wert darauf, daß virilisierende Ovarialtumoren stärker „vermännlichend“ wirken und zu Atrophie der Mamma führen, also sich wesentlich vom Morbus CUSHING unterscheiden sollen.

Um ein *Thymom* mit CUSHINGSchem Syndrom von einem basophilen Adenom der Hypophyse zu unterscheiden, kann man wohl nichts weiter tun, als die Thymusgegend röntgenologisch darzustellen in der Hoffnung, eventuell einen abnormalen Schatten zu bekommen.

Verschiedentlich wurde auch gesagt, daß *Pinealome* bei Knaben ein dem Morbus CUSHING ähnliches Bild hervorbringen könnten. Dazu ist zu bemerken, daß Pubertas praecox bei den sog. Pinealomen doch recht selten vorkommt. Ich habe unter den Pinealomen der Klinik Prof. OLIVECRONAS keinen einzigen Fall mit Pubertas praecox gefunden (siehe KESSEL). Die genaue neurologische Untersuchung vermag hier Klarheit zu verschaffen, wenn Blicklähmung nach oben (PARINAUDSches Zeichen), träge Pupillenreaktion und Stauungspapille vorliegt. In unklaren Fällen ist die Ventrikulographie ein sicheres Mittel, ein Pinealom festzustellen bzw. auszuschließen.

Krankheitsbilder des *Hyperparathyreoidismus* könnten gelegentlich an Morbus CUSHING denken lassen, doch wird ihre Unterscheidung meist möglich sein.

Die Feststellung oligosymptomatischer Fälle ist freilich noch schwieriger. Man darf zunächst nicht zu weit gehen wollen. Mit Recht hat CUSHING den Versuch PARDEES, Untergruppen des hypophysären Basophilismus unterscheiden zu wollen, zurückgewiesen. Daß zwischen Morbus CUSHING, Morbus DERCUM und Polycythaemia rubra gewisse Beziehungen bestehen dürften, mag abschließend noch erwähnt sein.

Fassen wir die differentialdiagnostischen Erörterungen zusammen, so müssen wir uns wohl der Meinung KEPLERS und PRIESTLEYS anschließen: „Es dürfte . . . einstweilen überaus schwer, wenn nicht überhaupt unmöglich sein, mit einiger Aussicht auf Gewißheit differentialdiagnostisch zu scheiden zwischen pituitärer Basophilie, überfunktionierenden Nebennierenrindentumoren, bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie mit oder ohne Thymusgeschwulst und Arrhenoblastomen des Ovariums.“

Therapie.

In der deutschen Ausgabe seiner Monographie über „Intrakranielle Tumoren“ sagt CUSHING über die basophilen Adenome: „Das Adenom war in den meisten Fällen so klein, daß es zu keiner Erweiterung der Sella kam, geschweige denn zu einer Kompression des Chiasmas oder zu Ausfällen im Bereich des Gesichtsfeldes. Infolgedessen ist es nicht wahrscheinlich, daß diese Geschwülste ein

chirurgisches Problem bilden werden. Immerhin ist es denkbar, daß man eines Tages eine operative Therapie versuchen wird, denn diese kleinen Geschwulstknoten liegen gewöhnlich im Bereiche des oberen vorderen Abschnittes der Pars distalis und könnten nach operativer Freilegung und Erkennung leicht ausgelöffelt werden.“

Soweit ich sehe, ist bisnun dieser therapeutische Eingriff nicht ausgeführt worden; der Versuch, bei nichterweiterter Sella ein kleines Adenom anzugehen, ist gewiß technisch nicht einfach. Dennoch ist dies vermutlich die einzig logische Therapie.

Gute Erfolge sind von der Bestrahlung der Hypophyse berichtet worden (CUSHING, s. S. 645 f.). Doch ist gerade bei diesem Kranken bald ein Rückfall eingetreten, der zum tödlichen Ende führte. JAMIN, WOHL und Mitarbeiter, WILDER u. a. haben gute Wirkungen der Bestrahlung gesehen. DATNER ließ in 2 Fällen mit psychischen Störungen Hypophyse und Nebennieren serienweise bestrahlen und konnte über gute Erfolge berichten. Mit Hinblick auf den Fall von TEACHENOR empfiehlt SCHÜLLER außer Hypophyse und Nebennieren auch das Knochenmark mit Röntgenstrahlen zu behandeln. Daneben sind medikamentöse Beeinflussungen des Krankheitsbildes versucht worden, z. B. Viosterol (BAUER); HILDEBRAND empfiehlt Verabreichung von Calcium-Phosphor-Ergosterin, Höhensonne und salzfreie Kost. Allerdings finden sich auch Fälle ohne Besserung nach Bestrahlung im Schrifttum.

Wie oben bereits ausgeführt, ist die Unterscheidung von basophilem Hypophysenadenom und Nebennierenrindensyndrom kaum möglich. Die Gefahr, einen Nierentumor (oder auch eine Ovarialgeschwulst) zu übersehen, solange eine Operation noch möglich ist, legt den Gedanken nahe, zunächst eine operative Kontrolle der Nebennieren vorzunehmen und erst nachher eine Bestrahlung der Hypophyse ins Auge zu fassen. BROSTER und VINES legen die Nebennieren auf transthorakalem Wege frei. KEPLER und PRIESTLEY betonen, daß es nicht statthaft ist, den Eingriff hinauszuschieben in der Erwartung, daß später der Tumor durch Palpation nachweisbar sein würde, weil dadurch der Zeitpunkt versäumt werden kann, in welchem eine maligne Geschwulst noch entfernbar ist.

Die Technik der Freilegung und Resektion der Nebennieren und die Art des therapeutischen Vorgehens an der MAYO-Klinik beschreiben KEPLER und PRIESTLEY folgendermaßen: „Die posterolumbale Incision, zu der man im allgemeinen greift, um an die Niere heranzukommen, macht die Nebenniere in ausgezeichneter Weise zugänglich. Es ist überflüssig und aller Wahrscheinlichkeit nach zu widerraten, daß man die Niere irgendwie in größerem Ausmaß mobilisiere, etwa aus der Erwägung heraus, daß dadurch die Befestigung zwischen Niere und Nebenniere gelöst werden kann. Gerade diese Befestigung hilft doch, die Nebenniere und die anliegenden Strukturen besser ins Gesichtsfeld zu rücken, wenn man die Niere in der Fossa renalis lockert. Die Vorteile dieses Vorgehens und Sich-heran-Arbeitens sind folgende: Die Organe werden wunderbar zugänglich und die eigentliche Operation kann ohne Eröffnung der Peritonealhöhle erfolgen. Die Nachteile des Sich-hinein-Arbeitens sind folgende: Es besteht keine Möglichkeit, beide Nebennieren gleichzeitig zu untersuchen; des ferneren gestaltet sich die Untersuchung der Leber und Ovarien nicht so befriedigend wie nach Anlegen einer transperitonealen Abdominalincision. Nun läßt sich aber die Patientin bequem von einer Seite auf die andere drehen, so daß doch

beide Nebennieren bei der gleichen Operation untersucht werden können, und das ist im allgemeinen unbedingt anzuraten, wofern nicht ein großer Tumor vorliegt, der von der zuerst explorierten Seite entfernt wurde. Falls man den Wunsch hegt, läßt sich auch das Peritoneum eröffnen und das Innere des Abdomens durch die posterolumbale Incision manuell untersuchen. Gelegentlich, beim Vorhandensein eines großen Tumors, schafft die subperiostale Resektion der 12. Rippe bessere Zugänglichkeit und erleichtert die Exstirpation des Tumors ganz wesentlich. Handelt es sich um einen malignen Tumor, wie das oft der Fall ist, dann heißt es darauf achten, daß auch alle betroffenen Gewebe so gründlich wie möglich entfernt werden.

Stößt man auf einen großen Tumor, so läßt er sich mit Sicherheit restlos exstirpieren. Trifft man bei der erstuntersuchten Nebenniere keinen großen Tumor an, so wird die Drüse ganz freigelegt und sorgfältig untersucht. Ein kleines Adenom kann nur nach sehr gründlicher Inspektion der ganzen Drüse bemerkt werden. Findet sich kein Tumor und scheint die Drüse hypertrophisch, so ist wahrscheinlich die Resektion eines Drüsenteils anzuraten. Dabei können starke Blutungen auftreten, aber es handelt sich meist um venöses Blut und die Versorgung läßt sich nach den Regeln der Kunst zuverlässig durch Ligatur oder Kompression durchführen. Dann wird die Patientin gedreht und in ähnlicher Weise die andere Drüse operiert. Findet sich kein umschriebener Tumor, so kann auch ein Teil dieser Drüse reseziert werden. Besteht Hyperplasie der Nebennieren, so handelt es sich im allgemeinen um eine bilaterale Hyperplasie, und eine solche fällt ins Auge durch die Größe der Drüse und auch durch das Abweichen von der normalen Farbe.

Die chirurgische Behandlung von Schäden an den Nebennieren ähnelt in mancher Hinsicht der chirurgischen Behandlung von Schäden an der Schilddrüse. Bei der Thyreoidea sollte man die ganze Drüse freilegen und nach gegebener Indikation untersuchen; bei den Nebennieren sollte man das gleiche bei jeder einzeln tun. Die Menge an Gewebe, die man von der zweiten Seite entfernt, hängt jeweils ab von dem Umfang der Resektion, die auf der ersten Seite vorgenommen wurde. Totale Ablatio des gesamten Drüsengewebes ist durchaus unerwünscht, und in beiden Fällen stellen sich als Folgeerscheinungen ausgesprochene Insuffizienzsymptome ein. Es kann der Tod eintreten, wenn man nicht Rindenhormon und Salzlösungen verabfolgt. Postoperativ haben wir zur Röntgentherapie gegriffen, obgleich über die Wirkung dieses Verfahrens noch nichts sicher feststeht.“

Wenn sich diese Angaben auch auf Nebennierentumoren beziehen, so darf man doch auch das gleiche Vorgehen empfehlen, wenn es sich um ein basophiles Adenom handelt. Man verbindet auf diese Weise Diagnose und eine mögliche Therapie. Das glänzende Resultat CRILES (s. S. 648f.) ermuntert vielleicht dazu, die Denervation der Nebenniere vorzunehmen.

Nach CRILES Angaben wird die Denervation der Nebennieren auf lumbalem Wege von einem modifizierten Nierenschnitt aus vorgenommen. Nach Freilegung der Niere wird diese in situ nach abwärts gedrängt, wobei die Nebenniere diesem Zuge folgt. Eine Infiltrationsanästhesie der Nebennierenumgebung vermeidet einen plötzlichen Blutdruckanstieg während der nun folgenden Manipulationen an der Drüse. Nach Entfernung des die Nebennieren umgebenden

Fettgewebes wird mit Hilfe eines gabelartigen Instrumentes die Entnervung vorgenommen.

Freilich darf nicht verschwiegen werden, daß Eingriffe an den Nebennieren nicht immer erfolgreich waren, wenn es sich um Fälle mit CUSHINGScher Krankheit gehandelt hat. In dem Fall 9 von WALTERS, WILDER und KEPLER (basophiles Hypophysenadenom) ist nach Resektion je einer Hälfte der Nebennieren und anschließenden Bestrahlung der Thymus- und Hypophysengegend anscheinend keine Besserung eingetreten. Fall 10 der gleichen Autoren (vermutliches Hypophysenadenom) zeigte ebenfalls nach Resektion von Nebennierengewebe beiderseits (mikroskopisch normal, wie auch im obigen Falle) keine Änderung des Zustandes. Freilich fehlt in diesem Falle die Verifizierung. Eine Kranke von BROSTER und VINES hat wenig Veränderungen nach Adrenalektomie gezeigt, so daß ein Hypophysenadenom vermutet wird.

Zuviel darf man also von den Nebenniereneingriffen bei Hypophysenadenomen nicht erwarten. Der Versuch ist aber wohl gestattet und zu empfehlen, zumal dadurch ja auch das Vorhandensein eines Nebennierentumors ausgeschlossen wird.

Es ist meines Erachtens wohl nur eine Frage der Zeit, bis die Entfernung des Hypophysenadenoms versucht werden wird. Damit würde gleichzeitig ein sehr bedeutungsvoller Schritt zur Klärung der Pathogenese des Morbus CUSHING getan werden.

Fassen wir nun zusammen, so kann man etwa folgendes sagen: Die CUSHINGsche Krankheit kommt nicht so ganz selten vor. Daß sie durch ein basophiles Hypophysenadenom bedingt wird, ist wohl mit Sicherheit anzunehmen. Einzelheiten der Pathogenese sind strittig. Gewisse Geschwülste der Nebennieren, Ovarien, Thymus können mit einem CUSHINGSchen Syndrom verbunden sein und müssen erst sorgfältig ausgeschlossen werden (eventuell auf chirurgischem Wege), bevor man der Diagnose basophiles Hypophysenadenom sicher sein kann. Anscheinend können auch nicht-basophile Hypophysengeschwülste mit einem CUSHING-Syndrom verknüpft sein. Röntgenbestrahlung der Hypophyse kann zur Besserung, vielleicht zur Heilung führen, der Versuch chirurgischer Behandlung darf gewagt werden. Zahlreiche Fragen, welche den Morbus CUSHING betreffen, bedürfen weiterer Klärung.

Am Ende dieser Darstellung habe ich allen jenen zu danken, welche mir durch Überlassung von Arbeiten, Mitteilungen und Abbildungen die Abfassung meiner Darstellung ermöglicht haben. Herrn Prof. CUSHING verdanke ich wertvolle Hinweise und Mitteilungen, für welche ich meinen ergebensten Dank auch an dieser Stelle sagen darf. Zugleich sei es mir gestattet, Ausdruck zu geben meiner unbegrenzten Verehrung für diesen Mann, dessen Name und Werk auf dem Gebiete der Hirnchirurgie und Hypophysenforschung unvergänglich sind.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literatur.

- Aakerén, Y. 367, 390, 392.
 Abderhalden, E. 2, 44.
 Abel, E. 338.
 Abraham, L. s. N. Friedemann 251, 298.
 Abramovitsch, H. 367, 381, 409.
 Achard, C. u. Thiess 620.
 Addair, J. F. u. E. Chiddester 116, 134.
 Addie, W. I. 116, 162.
 Adelsberger s. Tachan 291.
 Adler 502.
 — L. 116, 134.
 — u. Schiff 480.
 Adrian u. Lichtenberg 203, 206, 210, 211, 221, 222, 231, 239, 240.
 Afanassiew, B. 2, 43.
 Agafonow, F. D. 2, 49.
 Ahlström, C. G. 620.
 Ahmed, J. 244, 301.
 Aigner, F. 308.
 Ainslie 377.
 Akyama 116.
 Albescio, V. 244, 283.
 Albrieux s. Morató 154.
 Alday-Redonnet, T. 429, 463.
 Aldershoff, H. 244, 281.
 Aldrich 2, 60.
 Algranati-Mondolfo, A. 116, 126, 157.
 Alison s. Macbeth 626.
 Allen, C. M. van 2, 41.
 — s. L. Pearce 12, 67.
 — F. P. s. C. P. McCord 121, 146.
 — u. Doisy 146.
 Allesch, G. I. v. 527, 543.
 Alliez, Joseph s. Henri Roger 628.
 Allison, S. F. s. B. A. Peters 253, 281, 282.
 Allix, E. 527, 548.
 Alperin s. Warr 75, 94.
 Altmann, F. 117, 161.
 Alverdes, F. 73, 77, 79.
 Amato, A. 2, 46, 47, 244, 301.
 Ambard 215.
 Amormino, G. 2, 68.
 d'Amour, P. E. s. M. M. Kunde 9, 57.
 Andersen, D. H. 2, 3, 46, 55, 59.
 Andersen, D. H. u. A. Wolf 117, 127, 130, 134, 144.
 — M. S. 244.
 — M. S. s. V. Bie 245, 283, 286.
 Anderson 631, 632, 652, 654, 658.
 — Evelyn M. u. I. B. Collip 117, 118, 144, 622.
 — J. 620.
 Ando, K. 244, 296.
 — K. u. K. Kutanchi 244, 289, 290, 294, 295.
 — K. u. H. Nishimura 244, 289.
 — K. u. K. Ozaki 244, 283, 289, 294, 295.
 Andresen, Ch. 620.
 Annau, E. u. I. Huszák 3, 47.
 Anselmino, K. J. u. F. Hoffmann 145, 367, 423, 620.
 — K. J., L. Herold u. F. Hoffmann 620.
 Apert, E. 620, 661.
 Appelt 145.
 Ara s. Takata 100, 101.
 Arend, H. u. H. Schuster 117, 160, 165.
 Argaud, R. u. M. Pesqué 3, 68.
 Aries 568.
 Armstrong u. Johnson 73, 95.
 Aron, M. 117.
 Aronson, H. 244, 278, 293.
 d'Arton u. Reichert 499.
 Aschner, B. 117, 135, 136, 152, 156.
 Aschoff 172, 177, 207.
 — L. 308.
 — u. Tavera 172, 176.
 Ascoli, G. u. Legnani 3, 62.
 Ashe 672.
 Asher, L. 3, 31, 32, 38, 42, 44, 51.
 — L. u. Del Campo 47.
 — u. P. Held 47.
 — L. u. E. Landolt 3, 59, 71.
 — L. u. H. Müller 47.
 — L. u. Nyffenegger 43.
 — L. u. P. Ratti 3, 71.
 — L. u. N. Scheinfinkel 3, 47.
 — u. Stämpfli 51.
 — u. Stotzer 47, 58.
 — L. u. K. Thurner 47.
 — L. u. A. Zenklusen 58.
 Askanazy, M. 3, 66, 117, 123, 157, 158, 161, 162, 165, 632.
 — M. u. Brack 117, 157, 161, 164, 165.
 Assmann 620, 661.
 Assrieff, T. s. K. Chaliapina 247.
 Atwell 146.
 Aubertin s. Vaquez 612.
 Audéond 569.
 Auerbach, L. 3, 68, 527, 539, 548, 550.
 Aufrecht 94.
 Auguid u. Kennedy 664.
 Auld, A. G. 3, 59.
 Auricchio 569, 607.
 — L. s. J. Nasso 257, 303.
 Austin 142.
 Avellone, L. s. La Grutta 9, 60.
 Avery, O. T. s. A. R. Dochez 249, 273, 293.
 Ayala, W. s. M. L. Saldou 371, 390, 391.
 Baar 163.
 — Büff-Szekely 289.
 Babes, A. 3, 28, 46.
 — V. 244, 264, 270, 271, 286, 293.
 Babinski 471, 631.
 Babinsky 162.
 Babonneix, L. s. P. Nobécourt 370.
 Bach s. Ritter 204.
 Bachem, C. 429, 469.
 Bachman, C., J. B. Collip u. H. Selye 117, 141, 155.
 — s. H. Selye 122, 154.
 Bachmann s. Th. J. Bürgers 246, 292, 303.
 — H. 3, 42, 58, 62.
 Badertscher, J. A. 117, 133.
 Baehr 214.
 Baggio 3, 48.
 Baginski, A. 244, 264, 270, 271, 278, 279, 293, 298.
 — u. P. Sommerfeld 244, 264, 279, 293.
 Bahrdt s. Heubner 252, 271.
 Bailey 166.
 — P. s. G. Horrax 120, 160.
 — u. Jeliffe 117, 162.

- Baillou 174.
 Balado, M. u. R. Carillo 117, 157, 162.
 Balard 527, 564.
 Balász, J. 429, 468, 469, 470.
 Balawanetz, S. 4, 58, 66.
 Baliassnikowa, N. u. M. Model 527, 541, 542, 559.
 Bálint, J. s. K. A. Winter 123, 144.
 Ballonius 172.
 Balteanu, J. s. M. Ciuca 247, 293.
 Bamberg, K. s. L. F. Meyer 370, 384, 389, 400, 409.
 Bandmann, N. s. S. G. Zondek 17.
 Banks, H. S. 244.
 Bannick, E. G. 620, 658.
 Banzhaf, E. J. s. A. W. Williams 263, 291.
 Barát, I. 4, 68.
 Barbacci 164, 165.
 Barbara 49.
 Barlow, J. 429, 472.
 Barr, David Preswick 620.
 Bartel 64.
 Barth, H. 527, 548, 549, 550.
 Bartoli, O. u. G. Teoni 4, 47.
 Basch 35, 36, 46, 47, 50, 57, 59, 71, 284.
 — K. 527, 532, 533, 537, 540, 548, 549, 550, 552, 553, 554, 565.
 Baserga 569.
 Basir 637.
 Bass, E. 308.
 Bassi, A. s. P. Schiaparelli 14, 38.
 Bassiakos 608.
 Bastenie, P. 4, 19.
 Batelli u. Stern 117, 129.
 Bates, Gaylord S. s. R. C. Moehlig 627.
 — M. 244.
 Baty 568, 580, 582, 584, 585, 588, 591, 593, 597, 600, 601, 602, 603, 604.
 — s. Corley 597.
 — s. Diamond 570, 572.
 — Blackfan u. Diamond 568, 579, 581, 584, 585, 586, 587, 588, 591, 593, 598, 599, 615.
 Bauch, B. 73, 79.
 Bauer, C. v. 117, 169.
 — Julius 172.
 — J. 620, 621, 631, 632, 650, 651, 652, 655, 658, 661, 664, 665, 668, 669, 673, 676.
 — O. s. G. Judalewitsch 253, 282.
 — Th. u. Hans Wassing 621, 632.
 — Fischer-Lenz 204, 208.
 Baumann, E. F. s. D. Marine 10, 57, 59.
 Baumgarten 271.
 Baumgartner, Leona 621, 650, 651, 654, 655.
 Baxter, E. M. s. C. Okell 258.
 Beauchant s. Morrichant 373.
 Bechterew, W. 527.
 Beck 493.
 Becker 169, 244, 412.
 Becker, H. 73, 95.
 Becker, M. s. K. Warnekros 263, 294.
 Behring, v. 291.
 Belonovsky, G. D. u. E. F. Rosenfeld 244, 304.
 Ben Schabetal, S. 244, 295.
 Benda, L. 621, 650.
 Benetato, G. s. I. I. Nitzescu 12, 37, 38, 56.
 Benitez s. Marañon 482, 503.
 Benner s. Bircher-B.
 Bennhold, H. 429, 449, 468.
 Benson, W. T. u. D. V. Maciver 244.
 Berblinger, W. 117, 123, 124, 125, 126, 140, 144, 145, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 164, 165, 621, 632, 652, 655.
 — s. B. Zondek 123.
 Berchthold, B. s. K. Scheer 14, 55.
 Berg, J. 480, 504, 516.
 — Ragnar 73, 92, 112.
 Bergé, A. 244, 264, 265, 279.
 Berger, O. s. H. Lucke 120.
 Bergmann, G. v. 73, 79, 86, 94, 97, 102, 172, 191, 621.
 Bergstrand, H. 621, 663, 664.
 — s. A. Josefson 625, 651, 666.
 — N. s. A. Josefson 625.
 Berkefeld 300.
 Berkeley 117, 131.
 Berkely, W. s. C. Dana 118, 159.
 — s. McCord 163, 169.
 Bernbaum, B. B. s. Gordon 251, 284.
 Bernecker, L. 244, 285.
 Berner 204.
 — s. Strassmann 663.
 Bernhard 498.
 Bernhardt 244, 245, 300, 301.
 — G. 245.
 — H. 621, 632, 658.
 — s. H. Zondek 17, 39, 43.
 Bertrand, J. u. R. Lecoq 245, 287.
 Bessau, G. 367, 387, 389, 401, 403, 426, 427, 428, 527, 542.
 Bessau s. Pfeiffer 290.
 Besuglow u. Tutkewitsch 480, 505, 518.
 Betervide u. Bianchi 569.
 Betke, R. s. P. Grosser 6.
 Bettoni, Italo 621, 656.
 Beumer 493, 496, 511, 523.
 — u. Bischoff 480.
 — u. Heppner 497, 509.
 — u. Lehmann 491.
 Bezançon 245.
 Biach, P. u. E. Hulles 117, 135, 136, 156.
 Bianchi s. Betervide 569.
 Biasi, de 568.
 Bichat 537.
 Bickel, George 621, 660.
 Bie, V., A. Larsen, M. S. Andersen 245, 283, 286.
 Biedermann, H. 367, 387, 400, 423, 428.
 — u. Duken, 367, 381, 384, 394, 401.
 Biedert, Ph. 527, 548.
 Biedl A. 4, 18, 26, 29, 49, 621.
 Bieling 172.
 — R. 245, 282, 285, 294.
 Biemond, A. u. Ph. H. Hartz 621.
 Bier 174.
 — A. s. H. Zondek 435, 439.
 Biermer 575.
 Biggart, I. H. 621.
 Binder 132.
 Bing u. Heckscher 516.
 Bingel, A. 621, 663.
 Bingold, K. u. E. Delbanco 4.
 Bircher, E. 4, 46, 50, 55, 68, 69, 72.
 — Benner 73, 112.
 Birk, W. 4, 33.
 Birkhaug, K. E. 245, 283, 291, 294.
 Bischoff s. Beumer 480.
 Bishop, P. M. F. u. H. G. Close 621, 632, 635, 652, 655, 666.
 Bix, H. 367.
 Bizzozero 125.
 Bjelke, H. s. L. Salomonsen 371, 380, 381, 384, 388, 389, 390, 391, 400, 403, 414, 419.
 Blackert, Th. 73, 95.
 Blackfan s. Baty 568, 579, 581, 584, 585, 586, 587, 588, 593, 598, 599, 615.
 — s. Diamond 570, 572, 598.
 — u. Diamond 594.
 Blake, F. G. 245.
 — s. J. D. Trask 262.
 — u. J. F. Lynch 245.
 — u. J. D. Trask 245, 282, 283, 284, 285, 286, 296.
 — Trast u. Lynch 283.
 Blanc 157.
 Blanco s. Velasco Blanco 569.
 Blanquinque 157.
 Blanton, M. G. 528, 561.

- Blaxall, F. R. 245, 270.
 Bleuler 73, 91.
 Blinoff 480, 504.
 Bliss, W. P. 245, 264, 267, 293.
 — s. A. R. Dochez 249.
 Blix 516.
 Bloch, 367, 425.
 Blondel-Chighin 569, 580, 583, 606, 608.
 Bloor 514.
 Blum, E. 429, 460.
 — s. Weese 434.
 Blyth s. Greenwood 6, 35, 36.
 Böhm, J. 245, 271, 278.
 Boehringer 400.
 — H. s. R. Freise 368.
 Boeminghaus, H. 621, 661.
 — u. Voelker 660.
 Boenheim 4, 39.
 Boente, S. 245, 295.
 Böse, J. s. Exner 119, 127, 130, 133.
 Boeters 141.
 Böttner, A. 245, 283.
 Bogartz, H. 245, 301.
 Bogendorfer s. Leopold 523.
 Boggian, B. 4, 68.
 Bohn, A. s. P. Lereboullet 370, 386, 388, 400, 409, 423.
 Bókay, F. v. 246, 278, 280, 281, 291.
 Bokétas s. Jendrassik 481, 514.
 Bonciu, O. 246, 264, 296.
 — s. J. Cantacuzène 247, 293, 306.
 — s. C. Lieure 9, 19.
 Bondi, S. 308, 309, 312, 321, 324, 327, 330, 332, 334, 338, 339, 340, 343, 344, 345, 346, 361, 366.
 Bondy, L. 368, 378, 398, 402, 407.
 Bonnet, H. s. R. Debré 248, 281, 286.
 Bonsignore, A. 4, 43.
 Bonsmann, M. R. 429, 430, 450.
 Borbély, F. 430, 453.
 Borchardt, L. 117, 161.
 Borelius 209.
 Bormann, F. v. 246, 265, 271, 273, 274, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 293, 295.
 Bormann, F. u. G. Herholz 246, 273, 281, 289, 306.
 — v. u. Stankiewitz 246, 306.
 — u. A. Wolf-Eisner 246, 280, 286, 292.
 Borst, M., Döderlein A. u. D. Gostimirovič 117.
 — u. Gostimirovic 141.
 Borzell 568.
 Bossert, Page u. Menschick 480.
 Boström 232.
 Bottenberg, H. 73, 76, 88, 92, 109.
 Botty, P. A. s. W. W. Swingle 629.
 Bouet, R. s. E. Sacquépée 259, 290.
 Bouillaud 172.
 Bourcart, A. 246.
 — s. E. H. Place 258, 280.
 Bourges s. Würtz 263, 293.
 Bourneville 72.
 Bowmann s. Lucchesi 256, 284.
 Boyd, E. 4, 21, 23, 53.
 Bracci 36.
 Brack s. M. Askanazy 117, 157, 161, 164, 165.
 Bradford s. Whipple 569, 578, 582, 596, 598, 599, 600, 601, 615.
 Bradford, W. L. s. W. J. M. Scott 14, 59.
 Branch, C. F. u. F. G. Edwards 246, 281, 286.
 Brander, T. 528, 564.
 Brasch, 204, 208, 209, 212, 214, 215, 216, 218.
 — u. Scholl 205, 232.
 Bratton, A. B. s. O. Leyton 626, 664.
 Brauchle, Alfred 73, 78, 83, 86, 89, 94, 97, 102, 109, 110, 111, 195.
 — s. L. R. Grote 74, 114.
 Brauer, E. s. L. Strauss 629, 660, 675.
 Braun, L. 309.
 Breinl, F. 246.
 Brewer, L. A. 4, 55, 56.
 Brin 204, 212.
 Brinchmann 368, 377, 402, 425.
 Bristol, L. D. 246, 264, 292.
 Broca 407.
 Brock, W. 4, 69.
 Brockmann, H. 246.
 — B. Fejgin, H. Hirszfild, M. Mayzner u. F. Przesmycki 246, 303.
 — H. Hirszfild, M. Mayzner u. F. Przesmycki 246, 280.
 — u. M. Mayzner 246, 286.
 Brokman 281, 288.
 Brömser 309, 314.
 Bronner s. Cahn-B. 74, 94, 95.
 Bronstein 481, 504.
 Broster, L. R. 621, 658.
 — u. H. Gardiner Hill 621.
 — u. Greenfield 660.
 — u. H. W. C. Vines 622, 658, 660, 661, 676, 678.
 Brown, W. A. 246, 281, 296.
 — s. M. Frobisher 251.
 Brückner 209, 368, 378, 399, 400, 426.
 Brünning, A. 430.
 Brunard u. Dufour 368, 402.
 Brunn, F. 430, 461.
 Brunner C. 246, 265, 271, 279, 286, 287, 293.
 Brusa 159.
 Brusca 117.
 Buchem, F. S. P. van 622, 658.
 Buchinger, Otto 73, 77, 89, 109, 111.
 Büdeler 287.
 Bourneville 72.
 Bühler, Ch. 546, 547.
 — K. 528, 566, 567.
 Bürger, H. 430, 475.
 — Max 481, 483, 489, 490, 503, 506, 509, 510, 511, 512, 515, 526.
 — u. Habs 488, 489, 490.
 — u. Oeter 481, 508.
 — Prinz, H. 192, 430, 454.
 Bürgers, Th. J. 246, 264, 265, 266, 371, 372, 282, 291, 292, 301, 303, 304, 305.
 — u. Bachmann 246, 292, 303.
 — u. Wohlfeil 246.
 Büssow, H. 430, 475.
 Büttner, A. 622, 663.
 — G. 4, 50.
 Bugbee 221.
 Bugnard 481, 522.
 Bull 208.
 Bunbury s. Wagner 434, 476.
 Bunim, Josef I. s. Irving Graef 624.
 Buño, W. s. P. Engel 119.
 Burger, K. 117, 130, 136, 137, 169.
 Burn, J. H. u. H. W. Ling 368, 400.
 Burnet, E. 247, 290.
 Burrage, J. T. 368.
 Buschke, A. 4, 70.
 Buschmann 247, 281, 282.
 Busineo 125.
 Busscher, J. de 622, 658.
 Busse 204, 207.
 Busser 220.
 Cabanis s. Rouzaud 489.
 Cacciapuoti 569, 608.
 Cahane, M. s. C. I. Parhon 12, 39.
 Cahill, Georg F. 622, 658, 674.
 — Loeb, Kurzrok, Stout u. Smith 622, 661.
 Cahn, R. 247, 283.
 — Bronner 74, 94, 95.
 Caillé 380, 409.
 Cairus 208.
 Calder, Royall M. u. F. W. Pars 622, 662, 672, 673.
 Calvet, J. 117, 125, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 151, 156, 157, 160, 163.
 Calzolari, A. 4, 57.

- Camauer, A. F. u. G. Mórtoła 117, 162.
 Camera, U. 368, 397, 407.
 Cameron, H. C. 368, 379, 389.
 Caminopetros 569, 579, 583, 608, 609.
 Camp, O. de la 74, 94, 96.
 Campanella s. Noto-C.
 Campell 489.
 Campo, del 3.
 — s. Asher L. 47.
 Camus u. Dreyfuss 569.
 Candia, Silvio de 117, 144, 145, 622, 658.
 Canella s. Ravenna 571, 579, 603, 605.
 Canestrini, S. 528, 541.
 Cannata 607.
 Canon 247, 270.
 Cantacuzène, J. 247, 273, 274, 302, 303.
 — J. u. O. Bonciu 247, 293, 306.
 Capelle 70.
 Capper 568.
 Carbone 48.
 Carbonell 209.
 Carelli 674.
 Carrière 425.
 Carillo, R. s. M. Balado 117, 157, 162.
 Carlson, A. J. s. M. M. Kunde 9, 57.
 Caronia, G. 247.
 — G. u. M. B. Sindoni 247, 303, 304.
 Carredu 569, 607.
 Carrel, A. 47.
 — A. u. A. H. Ebeling 4, 45.
 Cartia, G. u. S. Rapisardi 247, 301.
 Cartolari, C. 4, 49, 60.
 Casamajor, L. s. F. Tilney 532, 543.
 Case s. Feingold 568.
 Caspar 203, 207, 239.
 Cassano 569.
 Castagna, P. 4, 62.
 Castagnari 569.
 Castaldi, L. 4, 20.
 Castellino s. Piccazio 607.
 Castillo, E. B. del 117, 134.
 — E. B. del, N. C. Ortiz u. I. R. Membrives 622.
 Cataliotti, F. 4, 48.
 Catel, W. 528, 542, 561.
 — W. u. C. A. Krauspe 528, 540.
 Caton, W. P. s. R. E. Dyer 250, 282.
 Catteruccia, C. 247, 303.
 Céard 368, 387.
 Cecil, R. 74, 95.
 Ceelen 179.
 Celarek, J. s. H. Sparrow 261, 282.
 Celarek, J. u. W. Porebski 247, 290.
 Cendra, T. M. 368, 382, 400.
 Ceradini 309, 331, 351.
 Cerbino 384.
 Cerza 570, 607.
 Chabainer 389.
 Chabrun, J. s. M. Garnier 623.
 — J. s. Chr. Zoeller 264, 291.
 Chalataw 496.
 Chaliapina, K. u. T. Assrieff 247.
 — K. u. C. Elissujski 247, 283.
 Champy, C. 117, 124.
 Charlton, G. A. 247, 278.
 — s. Schultz 280.
 Chauffard 503, 505.
 Cheffield, L. C. s. Gordon 251, 283, 284.
 Chen 247, 264, 283.
 Chevalier, Colin, Gorse u. Ely 570.
 Chiarello 4, 47.
 Chiddester, F. E. s. J. Addair 116, 134.
 Chighin s. Blondel 569, 580, 583, 606, 608.
 Choremis, K. s. R. Freise 368, 400.
 Chouke, K. S., R. W. Whitehead u. A. E. Parker 4, 54.
 Christea, G. 118, 133, 134.
 Christian s. Hant-Schüller-Christian 513.
 Christiani, F. 430, 476.
 Christina, G. di 248, 303, 304.
 Ciabatti, O. 4, 51, 52.
 Cignolini 118, 163, 166.
 Ciuca 276, 283.
 — M., J. Balteanu u. J. Constandache 247, 293.
 — M. u. J. Gheorghiu 247, 276, 296.
 — M. u. E. Manoliu 247, 281.
 — M. u. A. Toma 247.
 Clairmont 213.
 Claparède 430, 439, 441.
 Clark 553.
 — J. U. s. L. G. Rowntree 13, 34, 44, 58.
 Class 264, 278.
 Clauberg, C. 118, 138.
 Claude s. Raymond 159, 164.
 Claussen 74, 99.
 Clavel, J. s. P. Sédallian 260, 293.
 Clawson 266.
 Clemente, G. 5, 52, 118, 130, 133, 134.
 Cloetta 436.
 — M., H. Fischer u. M. R. v. d. Loeff 430, 438.
 — M. u. Thomann 430.
 Close, H. G. 622, 665.
 Close, H. G. s. P. M. F. Bishop 621, 632, 635, 652, 655, 666.
 — H. G. s. H. E. McMahon 626, 635.
 Coats 162.
 Cobb s. Whipple 569.
 Coburn, Alvin F. 172, 179.
 Cohn, A. u. W. Lewis 74, 94.
 Cohnheim, O. u. F. Soetbeer 528, 560.
 Colas 368.
 Colby, E. J. u. W. 255.
 — W. 247.
 — W. s. W. P. Larson 255, 282.
 Colin s. Chevalier 570.
 Collazo 502, 503.
 — s. Marañon 482.
 — Marañon, Roda u. Torres 481.
 Collett, A. 368.
 Collin, R., P. L. Drouet, J. Watrin u. P. Florentin 5, 60.
 Collins, L. s. E. S. Platon 258.
 Collip, J. B. 132, 141, 153, 154, 622.
 — J. B. s. E. M. Anderson 117.
 — J. B. s. Bachman 117, 141, 155.
 — J. B. s. H. Selye 122, 142, 154.
 — J. B. u. E. M. Anderson 118, 144, 622.
 Colwell, A. R. s. R. T. Wood-yatt 642, 643.
 Comby, J. 368, 374, 377, 378, 380, 381, 398, 405, 407, 424, 570.
 — u. Langmead 383.
 Condiates, H. J. s. J. L. Roux-Berger 628.
 Conseil, J. s. Ch. Nicolle 257, 274, 275, 285.
 Constandache, J. s. M. Ciuca 247, 293.
 Cooke, J. 247, 248, 286, 289, 291, 292, 294.
 — s. Redlich 288.
 Cooley, Thomas B. 568, 573, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 586, 588, 589, 592, 593, 594, 596, 597, 604, 605, 606, 614, 615, 616, 617.
 Cooley s. Penberthy 569.
 — u. Baty 597.
 — u. Lee 568, 577, 592, 593.
 — Wittwer u. Lee 568, 586.
 Copello s. Velasco Blanco 569.
 Coppo, M. 5, 40, 42, 60.
 — M. s. M. Messini 10, 60.
 Cornelius 172, 181, 182.

- Cornell, W. S. s. C. Dana 118, 159.
 Coste, F. s. P. Teissier 262, 266, 267, 276, 280, 282, 283, 286, 287, 289, 290, 291, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 302.
 — F., M. Leblond u. P. E. Vannier 248, 264.
 Costello, A. T. 622, 665.
 Courrier, R. 5, 53, 54.
 Cozzolino, A. 368, 407.
 Craig, John u. Brennan Cran 622, 651.
 Crajkowski, J. 248, 304.
 Cramer 186, 187.
 — H. 528, 544, 548, 549.
 — W., A. H. Drew u. J. C. Mottram 5, 42.
 Cran, Brennan s. J. Craig 622, 651.
 Crawford 209.
 — und Williamson 568.
 Crema, C. 5, 36.
 Creutzfeldt, H. G. s. A. Peiper 530, 564.
 Creveld, S. van 368, 411.
 Crile, George 622, 646, 649, 658, 659, 670, 675, 677.
 Crohn, W. H. 430, 472.
 Crooke, A. C. 622, 660, 661, 666, 667.
 — A. C. s. D. L. Hare 624, 662.
 — A. C. s. Dorothy S. Russel 628, 656.
 Cunha, Vidal de 659.
 Cupta s. Megaw 256, 272.
 Curschmann, H. 368, 378, 380, 384, 389, 391, 392, 395, 400, 403, 405, 424, 425.
 Curth, W. 5, 70.
 Curupi, C. 118, 169.
 Cushing, H. 118, 140, 166, 167, 622, 623, 631, 632, 633, 635, 637, 648, 650, 651, 652, 653, 655, 658, 659, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 675, 676, 678.
 — H. B. 248, 283, 284.
 — s. Fulton 623.
 — H. s. H. M. Teel 629, 631.
 — H. s. K. W. Thompson 629.
 — H. s. L. H. Weed 630.
 — u. L. M. Davidoff 623.
 — H. u. E. Goetsch 623.
 Cutore, G. 118, 125.
 Cyon, E. de 118, 129.
 Czerny 64, 539, 552.
 — A. 368.
 — A. u. A. Keller 379, 400, 426, 528, 532, 534, 565.
 Czoma, E. s. J. Paunz 258, 281, 286, 291.
 Dabney, V. 248.
 Daly 162.
 Damm 204, 220.
 Dan, A. s. J. Gyurik 6, 47.
 Dana, C., W. Berkely, H. H. Goddard u. W. S. Cornell 118, 159.
 Dandy, W. E. 118, 127, 134.
 Daneff, G. 5, 34.
 Danes 674.
 Daniels s. Mendel 505.
 — A. L. u. R. B. White 5, 43.
 Danilewitsch, M. G., P. J. Gorochnikowa, V. A. Nikitina u. E. E. Pessis 248, 282.
 Danulesco s. K. Landsteiner 255, 274.
 Da Re, O. 5, 57.
 Darmgaard-Rasmussen, A. 5, 70.
 Darwin 616.
 — Ch. 528, 541, 543.
 — Erasmus 528, 547, 548.
 Dattner 623, 676.
 — B. 623, 658.
 Daut 68.
 Davidoff, L. M. s. H. Cushing 623.
 Davies, J. A. V. 248.
 Davis, A. C. s. E. L. Kepler 625.
 — D. J. 248, 270, 281.
 — O. C. M. 368, 376, 398.
 — s. Pilot 266.
 Dazkiewicz s. Korybut 370, 388, 389.
 Debiasi, E. s. E. Maurizio 121, 168.
 Debieerre 248, 270.
 Debré, R. 283.
 — R. u. M. Lamy 248, 281, 286, 294.
 — R., M. Lamy u. H. Bonnet 248, 281, 286.
 — R. u. G. Ramon 248, 283.
 Dechert 674.
 Décourt, J. 118, 129.
 Deicher, H. 248, 272, 273, 280, 296.
 — H. s. N. Friedemann 251, 264, 265, 267, 271, 273, 281, 283, 284, 285, 286, 293, 295, 298, 302.
 Delafontaine, P. s. Vallery-Radol 629.
 Delay 118, 163, 164.
 Delbanco, E. s. K. Bingold 4.
 Delfini, C. 118, 125.
 Demel, R. 5, 33, 41, 44, 47, 118, 129, 130, 131, 133, 144, 145, 146, 165.
 Demole, V. 430, 438, 458.
 Denecke u. Payr 180, 201.
 Denis 516.
 Denzer 570.
 Depretis s. Valdes 569, 571.
 Derkatsch, W. S. s. S. Zlatogoroff 263, 294.
 Derman, G. u. N. Kopelowsch 118, 145.
 Descartes 123.
 Deshayes 163.
 Desogus 118, 136, 156.
 Dessy, G. 5, 44.
 Dessylla 570, 575, 607, 612.
 Determann 74, 109.
 Diamond s. Baty 568, 579, 581, 584, 585, 586, 587, 588, 593, 598, 599, 615.
 — s. Blackfan 594.
 — s. Vogt 569, 579, 588.
 — Baty u. Blackfan 570, 572.
 Dick, G. F. u. G. H. Dick 248, 249, 264, 265, 271, 274, 275, 276, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 293, 294, 295, 296, 302.
 — G. H. 249.
 — Dochez 522.
 Didry 481.
 Dietrich, A. 118, 157.
 — u. Siegmund 623, 660.
 Dille, J. M. s. R. Koppanyi 432.
 Dimitrowa 118, 125.
 Dixon u. Halliburton 129.
 Dobroterowski 232.
 Dochez, A. R. 249, 273, 291, 292.
 — s. Dick 522.
 — A. R. s. F. A. Stevens 261, 287, 293.
 — A. R., O. T. Avery u. R. C. Lancefield 249, 273, 293.
 — A. R. u. W. P. Bliss 249.
 — A. R. u. L. Sherman 249, 264, 272, 283.
 — A. R. u. F. A. Stevens 249, 289.
 Dodds, E. C., G. M. Hills, R. L. Noble u. P. C. Williams 623.
 Dodge s. Williams 311.
 Döderlein, A. s. M. Borst 117.
 Döhle 249, 275, 280, 301.
 Dörries, H. u. L. Langelüddeke 430, 475, 476, 478.
 Dohrn, M. u. W. Hohlweg 118, 135, 138.
 Doisy s. Allen 146.
 Dold, H. 249, 292.
 — H. u. H. R. Müller 249, 293.
 Dollinger, A. 528, 540, 541, 564.
 Dominici u. Pecorella 481, 519.
 Doncourt 425.
 Dondi 570, 579, 580, 583, 585, 592, 593, 597, 598, 604, 606.
 — s. Fornara 570.

- Dopter, M. Ch. 249, 293.
 Dorée u. Gardener 488.
 Dorlencourt, H. 368, 378, 384.
 Dormoy s. Lamacq 380, 409.
 Dorpath s. Hoster 481, 523.
 Dost, H. 430.
 Dostal u. Hrdina 481, 508.
 Dosza 205.
 Downey 591.
 — s. Kato 569, 579, 589, 591, 592, 593, 594, 596.
 Downs, A. W. u. N. B. Eddy 5, 44, 55, 58.
 Dowson 249, 264, 279.
 Dox, H. W. u. B. Houston 430, 450.
 Doyle, A. F. s. S. J. Weinberg 123.
 Drelincourt 157.
 Dresel, L. 118, 145.
 Drew, A. H. s. W. Cramer 5, 42.
 Dreyfus, S. 528, 550, 557.
 Dreyfuss s. Camus 569.
 Driesch 78.
 Drouet, P. L. s. R. Collin 5, 60.
 Druckerey, H. s. M. Reiss 121, 167.
 Duff, G. Lyman s. W. G. McCallum 622, 658.
 Dufour s. Brunard 368, 402.
 Dugurd, I. B. u. A. M. Kennedy 623.
 Duhan s. Fries 568.
 Duken 368, 392.
 — s. H. Biedermann 567, 381, 384, 394, 401.
 Dumas s. Ribadeau-D. 291.
 Dunger 204, 209, 210, 211.
 Dural, Ch. W. 249, 300.
 Durand, P. s. Ch. Nicolle 257, 274, 275, 285.
 Dustin, A. P. 5, 19, 25.
 — A. P. u. S. Zylberszac 5, 29.
 Duval, Ch. W. 249, 300.
 — Ch. W. u. R. J. Hibbard 249, 286, 290.
 Dyer, R. E. 250, 290.
 — R. E., W. P. Caton u. T. Sockrider 250, 282.
 — R. E. u. B. T. Sockrider 250, 283.
 Dyes 118, 167.
 Dyk, C. G. 118.
 Dyke 167.
 — van u. Wallen Lawrence 132.
 Dykerhoff 204, 220.
 Eagles, G. H. 250, 293, 294.
 Ebeling, A. H. s. A. Carrel 4, 45.
 Eck, Bruno 309.
 Eckstein, A. 528, 544, 546, 553.
 Economo, V. 430, 438, 439, 442, 443, 452.
 Eddy, N. B. s. A. W. Downs 5, 44, 55, 58.
 Edelstein 557.
 Edens 94.
 — E. 309, 312.
 Edington, A. 250, 273.
 — A. s. W. A. Jamieson 253, 278.
 Edsal 380, 398, 408.
 Edwards, F. G. s. C. F. Branch 246, 281, 286.
 Eecke, ver 29, 33.
 Ehrhardt, G. 430, 451.
 Ehrlich, H. 118, 154, 167, 168.
 — s. Pfeiffer 290.
 Eimer 74, 105.
 Eiselsberg, v. 70.
 Eisenmann 172, 174.
 Eisler s. Schittenhelm 628.
 Elekes, N. s. C. J. Urechia 122.
 Elias, H. 368, 382, 426.
 — s. Parhon 12, 71.
 Elissujski, C. s. K. Chaliapina 247, 283.
 Elkeles 306.
 — A. 250.
 — G. 250.
 — G. u. K. Marcuse 250, 265, 266.
 Ellis, R. W. B. 623, 631, 658.
 — u. Gardener 486, 488.
 Ellmann, Philip 623, 658.
 Elsworth, Read s. W. G. McCallum 622, 658.
 Ely s. Chevalier 570.
 Enderlen 490.
 Endo s. Imamura 301.
 — T. s. A. Imamura 253.
 Endres, G. 430, 436.
 Engel, D. 368, 386.
 — P. 118, 119, 153.
 — P. s. F. Silberstein 122, 136, 137, 151.
 — P. u. W. Buño 119.
 — u. Samson 64.
 — St. u. L. Schall 5.
 Engelmann, R. 250, 293, 430, 440.
 Eppinger, H. 314.
 Epstein u. Lande 516.
 Erdheim, I. 623.
 — u. Stumme 623.
 Escherich 64, 68.
 — Th. 528, 539, 542.
 — u. B. Schick 250, 278, 286.
 D'Espine, A. 250, 264.
 — A. u. de Marignac 250, 264, 293.
 Etchegaray s. Velasco Blanco 569.
 Evans, Herbert McLean 132, 140, 142, 168, 623.
 Evans, H. s. Dorothy S. Russel 628, 656.
 — H. M., Meyer u. M. E. Simpson 119.
 — H. M. u. M. E. Simpson 5, 62.
 Eving 368, 409.
 Ewen, J. H. 430, 443.
 Exchaquet, L. 623.
 Exner u. J. Böse 119, 127, 130, 133.
 Eyster u. Jordan 129.
 Faberi, M. 5, 52.
 Faelli, C. 5, 71, 119, 169.
 Fagerström, E. s. A. Josefson 625.
 Fahr 172.
 — u. Kleinschmidt 172.
 Falckson 162.
 Falkenheim, C. 250, 305.
 Falta, W. 5, 54, 119, 163.
 Fanconi, G. 250, 289, 292, 305, 368, 383, 387, 388, 389, 390, 392, 398, 399, 400, 420, 423, 570, 606.
 Fasquelles-Saint-Yoes-Menard s. M. Garnier 623.
 Fedoroff 218, 222, 232.
 Feer 65, 66, 368, 384.
 Fejgin, B. s. H. Brockmann 246.
 Feingold u. Case 568.
 Feldner, A. 430, 444.
 Felländer, J. 5, 29.
 Fellner, O. O. 119, 141.
 Fellowes, V. s. E. H. R. Harries 252, 284.
 Fels 141.
 Felton 95.
 Fernier, L. s. V. de Laverge 255.
 Ferramini, A. 623.
 Ferratoa 594.
 Ferri 570.
 Fervers, C. 528, 556, 557.
 Feuchtwanger, A. u. M. Lederer 368, 389.
 Fiandaca, S. 119, 145, 154, 160, 163.
 Field, C. W. 250, 300.
 Fielding s. Popa 627, 637.
 Fiessinger 250, 264, 265.
 Finey, J. M. s. W. R. Sisson 122, 131, 134.
 Finkelstein, H. 5, 65, 66, 528, 549, 557, 565.
 Finkler, D. 250, 274.
 Fiore, G. u. U. Franchetti 6, 31.
 Firor, Harris B. s. Shumacker jr. 628.
 — Warfield M. s. Shumacker jr. 628.

- Fischberg, A. M. s. B. S. Oppenheimer 627, 631.
 Fischer 471, 474, 564.
 — A. 172.
 — B. 528.
 — Emil 451.
 — G. 528, 562.
 — H. 250, 264, 266, 270, 271, 279, 287, 430.
 — s. M. Cloetta 430, 438.
 — M. s. C. Wegelin 16, 44.
 — R. u. O. Reisch 430, 472.
 — u. H. Salzer 430, 465.
 Fischl, R. 6, 46, 49, 50, 368, 378, 379, 402, 425, 528, 561.
 Fitz, Reginald 644.
 Fitzer, H. s. S. J. Tannhauser 372, 419.
 Fleig, C. s. L. Vallois 532, 552.
 Fleischmann, W. 528, 533, 535.
 — u. H. Goldhammer 119, 136, 137, 140, 151.
 Fletscher, R. V. s. S. J. Weinberg 123.
 Flexner 280.
 Flörcken s. Sommer 36.
 Florentin, P. s. R. Collin 5, 60.
 — s. V. de Laverge 255.
 — s. J. Watrin 16, 61.
 Flury, F. 430, 478.
 Foà, C. 119, 125, 127, 133, 134, 139.
 Foggie, W. E. u. G. L. Montgomery 623.
 Follensby, E. M. s. B. Hooker 252.
 Forchheimer, Ph. 309.
 Forconi, Aldo 623, 673.
 — s. Gamna 662, 672.
 Fornara u. Dondi 570.
 Forsgen, E. 430, 437.
 Forssmann 204.
 Forster, A. 528, 537.
 Fortanier, A. H. 430, 470.
 Fraenkel, A. 250, 271 287.
 — u. A. Freudenberg 250, 270, 271, 278, 293.
 Fränkel, L. 119, 129.
 Franck, R. 172, 195.
 Franciszeczy s. E. Kramár 254, 281, 282, 294.
 Frangenheim 204, 221, 232.
 Frank, H. 250.
 — O. 309, 314.
 — R. T. A. 623, 662.
 — s. Schottmüller 295.
 Franke, Felix 172, 186, 192.
 Frankl, I. 528, 564.
 — L. s. O. Rubinow 531, 546.
 — Hochwarth 165.
 Franchetti, U. s. G. Fiore 6, 31.
 Fraser, D. s. G. Ramon 258.
 Frattali, F. 6, 68.
 Freise, R. u. H. Boehringer 368.
 — u. K. Choremis 368, 400.
 Frenkel, H. u. A. Margolis 250, 281.
 Frerichs 508.
 Fretwurst 475.
 — F., J. Halberkann u. F. Reische 431, 450.
 — u. H. Voss 431, 472.
 Freud, J. 119, 145.
 Freudenberg 368, 385, 427, 552.
 — A. s. A. Fraenkel 250, 270, 271, 278, 293.
 Frey, E. 431, 441, 459.
 — Walter 309.
 — v. 312, 320.
 Frick, R. 203.
 Fricker s. Liégeois 255, 273.
 — J. s. E. Sacquépée 260, 293.
 Friedberger, E. 250, 306.
 — u. Fr. Heim 250, 291.
 Friedemann s. Neisser 303.
 — N. 250, 273, 282, 286, 287, 290, 292, 295, 298.
 — u. L. Abraham 251, 298.
 — u. H. Deicher 250, 251, 264, 265, 267, 271, 273, 281, 283, 284, 285, 286, 293, 295, 302.
 — u. S. Tannhauser 251.
 Friedleben 20, 21, 35, 71.
 Friedman 141, 155.
 Friedmann, E. D. 623, 631, 658.
 Fries, Duhan u. Shair 568.
 Frobisher, M. u. H. Brown 251, 296.
 Fröhlich 631.
 Frölich 166, 369, 409.
 — u. Kostyál 383.
 — u. Salomonsen-Bjelke 383.
 Frola 481, 522.
 Frontali 6, 46, 570, 592.
 Fűrnrrohr 528, 543.
 Fuhry, H. 431, 464.
 Fuller 658.
 Fulton u. Cushing 623.
 Furno, A. 369, 383, 393, 422, 424.
 Fuss, Ernst 204, 209.
 — 280, 289, 290, 292, 296.
 Futagi, J. s. T. Toyoda 262, 264, 265, 271, 272, 275, 280, 289, 290, 292, 296, 302.
 — Y. 251, 283.
 Fatcher, T. B. s. W. G. Mc Callum 622, 658.
 Gaàl, A. v. 431, 473.
 Gabritschewsky, G. 251, 270, 279, 280, 282.
 Gaisböck 574.
 Gaiser, D. W. 645.
 Galant 6, 72.
 Gallais, A. 623.
 — s. P. E. Launois 626.
 Galli, G. 309.
 Gamaleia, N. Th. 251, 300.
 Gamna u. Forconi 662, 672.
 — Carlo 623, 672, 673.
 Gamper, E. 431, 438, 504, 528, 543.
 — E. u. H. Horn 431, 464.
 — u. Untersteiner 528, 542, 543.
 Gandolfo 570.
 Garcia, O. s. R. A. Kinsella 253, 300.
 Gardener s. Dorée 488.
 — s. Ellis 486, 488.
 Garnier, M., J. Chabrun u. R. Fasquelles-Saint-Yoes-Ménard 623, 658.
 Garré 70.
 Gasiorowski u. Lipinski 282.
 Gatewood, W. E. 251.
 Gaupp 119, 124.
 — R. 623.
 — R. u. E. Scharrer 623.
 Gawalowsky 6, 69.
 Gebele 6, 70.
 Gebhardt 481, 493, 515.
 — u. Klein 481, 502.
 Geelmuyden, H. Chr. 369, 409.
 Gehewe, W. 528, 537.
 Gehrt 369, 378, 382, 426.
 Geigel, R. 309, 313, 318, 325.
 Geiger, H. u. K. Scheel 309.
 Geiling, E. M. K. 623.
 Geipel 172, 176.
 Geisinger 232.
 Gellin 57, 58.
 Genoese, G. 369, 378.
 — s. Muratet 392.
 Gentzen 251, 273.
 Genzmer, A. 529, 544.
 — u. Stirnimann 544.
 George, A. s. M. Lucien 10.
 Georgion, E. 119, 167.
 Gérard, P. 6.
 Gerhartz, H. 309, 431, 469.
 Geschickter, Charles F. 623, 660.
 Gheorghiu, J. s. M. Ciuca 247, 276, 296.
 Giebel, W. 119, 158.
 Gielen, M. 431, 460.
 Giemsa 300.
 Gierke, v. 162, 570, 572 574.
 Gies, W. C. s. S. Morgulis 11, 36, 56.
 Gilbert 409.
 — Lereboullet 381.
 Gilberty 373, 379.
 Giordano 210.
 Girard 222.

- Giraud, G., J. Margarot u. P. Rimbaud 623, 658.
 Girndt, O. 431, 452, 453, 472.
 Gittins s. Parson 611.
 Givkovitsch s. Ramsine 259, 302.
 Glässner, K. u. J. Hass 6, 46, 47.
 Glanzmann, E. 6, 42, 43, 72, 251, 292.
 Glatzel, H. u. F. Schmidt 431, 469.
 Globus 160.
 — J. H. s. J. Strauss 122.
 — J. H. u. S. Silbert 119.
 Glogner, O. s. A. Jones 625.
 Glomset, D. J. 251, 301.
 Goddard, H. H. s. C. Dana 118, 159.
 Goebel 481, 507.
 — F. 369, 381, 382, 384, 388.
 Göppert u. Jansson 369, 398, 399.
 Goetsch, E. s. H. Cushing 623.
 Gött, Th. 6, 63.
 Goldberg, Max M. 623.
 Goldhammer, H. s. W. Fleischmann 119, 136, 137, 140, 151.
 Goldscheider, A. 431, 446, 447.
 Goldschlag, F. 624.
 Goldschmidt-Spiegel, R. s. W. H. Park 253, 295.
 Goldstein 431, 438.
 Goldzieher 164, 661.
 — u. Koster 624, 660.
 Goñalons, G. P. 659.
 Goodall 57.
 — s. Paton 48, 66.
 Goodman 496.
 Gordon 251, 293, 383.
 — M. B. 6.
 — B. B. Bernbaum u. L. C. Cheffield 251, 283, 284.
 Gorochnikowa, P. J. s. M. G. Danilewitsch 248, 282.
 Gorse s. Chevalier 570.
 Gorter, E. 6, 47, 71.
 — E., M. de Korte u. J. Munk 251.
 Gostimirovič, D. s. Borst 117, 141.
 Gottesman s. Marmorstone 12, 60.
 Gottlieb 204, 205, 222, 232, 234, 236.
 Goulayewa, A. s. P. Rosen 259.
 Gouley, B. A. 624, 651.
 Gournay, J. J. s. R. Lereboullet 9, 69, 71, 72.
 Graef, Irving, Antonio Rottino u. Josef I. Bunim 624.
 Graeff, S. 172.
 Grafe, E. 74, 109.
 Graff-Pancsova, E. 6, 39, 62.
 Graham, R. H. 251, 283.
 — Lescher, F. 624, 662, 672, 673.
 Grange s. Lumière 482, 519.
 Graubner, W. 431, 467.
 Grauhan 204, 205, 209, 211, 214, 215, 216, 217, 220.
 Green, C. R. 369.
 Greenberg, L. s. H. W. Haggard 431, 474.
 Greenfield s. Broster 660.
 Greenwood, A. W. u. J. S. S. Blyth 6, 35, 36.
 Greer, D. 369, 400.
 Greppi, E. u. P. Redaelli 624, 651.
 Grierson, M. C. s. A. H. Morgan 11, 33, 36, 59.
 Griesinger, Wilhelm 74, 96.
 Griffith 383, 406, 408.
 — u. Mitchell 369.
 — F. 251, 266, 293.
 Griffon 232.
 Grigaut 505, 512.
 Grigoriu, C. s. C. J. Urechia 122, 130, 133, 135.
 Grimm, K. 529, 557.
 Grimmer, W. 529, 534, 558.
 Grinnan 568, 588.
 Grinnell, F. B. s. H. Zinsser 263, 291.
 Groebbel, F. u. E. Kuhn 119.
 Groebbels, F. 6, 44, 58.
 Groedel, Fr. 309.
 Grödel, F. M. 309, 311.
 Gröer, Fr. v. 251, 285, 289, 290, 292.
 — Fr. v. u. K. Kassowitz 251, 291.
 — Fr. v. u. Fr. Redlich 251, 288.
 Groenewald, H. 252, 295, 296.
 Gröll, H. 6, 45, 65.
 Gromow s. Sokolow 658.
 Gros, O. 431, 460.
 Groschuff 18.
 Gross, B. G. 6, 69.
 — L. 119, 168.
 — s. Tandler 57.
 Grosser, P. u. R. Betke 6.
 Grote, L. R. 6, 74, 89, 107.
 — L. R. u. A. Brauchle 74, 114.
 Groza, L. s. C. J. Urechia 122.
 Gruber, Gg. B. 74, 85, 204, 205, 207, 209, 210, 217, 221, 223, 227, 231, 232, 234, 235, 236, 239, 240.
 Grünbaum, A. S. 252, 274, 302.
 Gruère 317.
 Gruhrit, O. M. 6, 70.
 Grumbach 172.
 Grund, G. 369, 413, 416.
 Grunke, W. 252, 289.
 Guardini, G. s. N. Orlandi 121, 126.
 Guarnieri 301.
 Gudernatsch, J. F. 6, 43, 44, 55, 61.
 Gudzent 172.
 Günther 204, 210.
 — H. 74, 109, 110, 113.
 Guglielmo, di 570, 575, 608, 612.
 Guizzetti, Pietro 624.
 — u. Pariset 206, 221, 222.
 Gustavson, R. G. s. M. M. Kunde 9, 57.
 Gyurik, J. u. A. Dan 6, 47.
 Haagensen, C. D. s. O. F. Krebichl 120, 168.
 Haberer, H. von 6, 54, 68, 70.
 Habicht 97.
 Habs s. Bürger 488, 489, 490.
 Haddow 168.
 Haggström, P. Fr. N. 529, 543.
 Haggard, H. W. u. L. Greenberg 431, 474.
 Haig 112.
 Halban, I. 624, 663.
 Halberkann, J. s. F. Fretwurst 431, 450.
 — J. u. F. Reiche 431, 449, 450.
 Haldemann, K. O. 119, 159, 162.
 Hallé u. Weill 389.
 Haller, P. 252, 287.
 Hallermann u. Kähler 74, 95.
 Halliburton s. Dixon 129.
 Halpern, F. 6.
 — N. s. M. Reiss 13, 36, 37.
 — u. Popper 68.
 Hambrecht u. Nuzum 266.
 Hamburger, Chr. 119, 142, 156.
 — F. 369, 387, 411.
 Hammar, J. A. 7, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 33, 44, 53, 54, 56, 58, 59, 60, 65, 66, 68.
 — Lagergren 68.
 Hammarsten 508.
 Hammett, F. S. 7, 28, 33, 57, 59.
 Hampel u. Heller 431, 453.
 Hanawalt, V. B. s. G. E. Johnson 8, 43.
 Hanson, A. M. s. L. G. Rowntree 13, 34, 44, 58.
 Hant-Schüller-Christian 513.
 Happe, H. 252, 264, 265, 266.
 — H. u. H. Thiele 252, 273.
 Harbitz 210.
 Hare, D. L. 624.
 — D. L., Joan M. Ross u. A. C. Crooke 624, 662, 666, 672, 673.

- Harin 283.
Harnapp, G. O. 529, 548, 555, 556, 565.
Harpuder 173, 195.
Harries, E. H. R., D. Hervey u. V. Fellowes 252, 284.
Harris, L. J. 7, 37.
— -Moore 72.
— -Stewart 71.
Hart 159.
— C. 7, 35, 54, 59, 64, 70.
— -Nordmann 41, 46, 50, 51, 71.
Hartley 252.
Hartmann 278, 661.
— M. s. P. Mühlens 257, 300.
Hartoch, W. s. H. Zondek 123, 167, 168.
Hartz, Ph. H. s. A. Biemond 621.
Haschek, E. 315, 335.
Hasenknopf u. Salge 252, 293.
Hass, G. 635.
— G. M. s. H. E. McMahon 626, 635.
— J. s. K. Glaessner 6, 46, 47.
Hassall 19, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30, 45, 53, 56, 59, 70.
Hasse, C. 529, 539, 540, 550, 552.
Hatai, S. 7, 57.
Hattingberg, H. v. 431, 446.
Haub, P. F. 252, 271.
Hauduroy, P., u. P. Lesbree 252, 302.
Hauf, M. 252, 283.
Hauffe, G. 93.
Hauptmann 431, 461.
Hausmann, Th. 74, 111.
Hawksley s. Parson 569, 611.
Hayem u. Luzet 610.
Hayle, Clifford 624.
Head 182, 183.
Hechler, R. s. H. Lucke 120.
Heckenbach 205, 233.
Hecker, R. 369, 373, 373, 374, 375, 377, 378, 379, 380, 385, 387, 388, 389, 391, 392, 396, 398, 406, 408, 421, 422, 424.
Heckscher s. Bing 516.
Hectoen, L. 252, 270, 293.
Heerswynghels, J. van 7, 56.
Hegedüs, K. 624, 658.
Heiderich, Fr. 529, 537, 538, 539, 540.
Heim, Fr. s. E. Friedeberger 250, 291.
Heimann, F. 7, 48.
Heinlein 481, 490, 492, 493, 497, 510, 514, 515.
Heister, Laurentius 207.
Heitz u. Nepveux 506.
Held, P. 3.
— s. Asher 47.
Heller s. Hampel 431, 453.
Hellmann, E. 74, 94.
Hellman, T. 7, 29.
Hellström 205, 232, 236.
Helmholtz, H. 309.
Hempel 160.
Henderson 57, 58.
— W. R. 624.
Hendrych, F. 431, 468.
Henke, W. 529, 537, 539.
Hennig, O. 204, 218.
Henning 216, 217.
— N. u. L. Norpoth 431, 436.
Henoeh, E. 252, 271.
Heppner s. Beumer 497, 509.
Herff, O. v. 529, 533, 535.
Herholz, G. s. F. Bormann 246, 273, 281, 289, 306.
Hermann, S. 431, 464.
Hermstein, A. 624, 658.
Herold, L. s. K. J. Anselmino 620.
Herrold, R. D. u. R. Tunnickliff 252, 293.
Hertter u. Heubner 521, 526.
Hertz, W. 7, 37.
Hervey, D. s. E. H. R. Harries 252, 284.
Herschheimer 74, 87.
Herz, M. 529, 538, 548, 550.
— R. 529.
Herzberg 305, 306.
— H. 252, 266, 289.
— K. 252.
— K. u. H. Zantop 252, 264, 265.
Hess, R. 558, 561.
— W. R. 309, 329, 431, 435, 436, 438, 439.
Hetzler, H. s. R. Ripin 531, 541, 546.
Heubner 271.
— s. Hater 521, 526.
— u. Bahrdr 252, 271.
— O. 369, 379, 398, 399, 426.
Heuyer, G., L. Lhermitte u. de Martel u. C. L. Vogt 624.
Hewer, E. E. 7, 35, 58.
Heydemann, E. R. s. H. Lucke 120.
Heymann, W. 369, 384, 389, 395, 399, 400, 402, 403, 409, 413, 414, 416, 418, 419, 420.
Heynsius 310, 312, 313, 365.
Hibbard, R. J. s. Ch. W. Duval 249, 286, 290.
Hildebrand, K. H. 624, 659, 672, 676.
Hill, H. Gardiner s. L. R. Broster 621.
— L. W. 369, 400, 404.
Hilliger 369, 388, 389, 399, 412, 413, 414, 416, 417, 423.
Hills, G. M. s. E. C. Dodds 623.
Hilpert 252.
Hippokrates 174.
Hirsch 252, 306.
— M. 7.
— Oskar 624.
Hirschberg-Ssucharewa 285.
Hirschfeld 574.
— H. 7, 48.
Hirschhorn, S. u. L. Pollak 369.
Hirsfeld 273.
— H. s. H. Brockmann 246, 280.
— H., M. Mayzner u. F. Przesmycki 252, 294.
Hisaw, F. L. s. S. L. Leonard 9, 57.
Hitzroth 569, 595, 602, 605.
Hlawa 251, 264, 293.
Hochrein, M. 309, 331, 351, 431, 461.
Hochstetter, F. 119, 124.
Hochwald, A. s. M. Reiss 121, 167, 168.
Hodges, R. H. 369, 384, 406.
Hoefler 252, 301.
Högler, F. u. F. Zell 624.
Höhne 173, 190, 209.
Hölldobler, K. 119.
Höppli, R. 252, 301.
Hörner 133.
Hoff 570, 589.
— F. 624.
— H., K. Köck-Molnar u. H. Urban 624.
— H. u. P. Werner 431, 443.
Hoffmann, Fr. s. K. J. Anselmino 620.
— — F. s. K. J. Anselmino 145, 367, 423.
— K. F. 529, 557.
Hofmann, A. 624, 658.
— E. 119, 134.
— E. s. A. Peiper 530, 540, 551, 553.
— F. 529, 534.
Hofmeister 491.
Hofstätter, R. 120, 135, 169.
Hohlweg, W. s. M. Dohrn 118, 135, 138.
Hoke, E. u. Kuttner 252.
Hollander, L. 7, 66.
Holmann 303.
Holt 383.
Hondelink, H. 431, 452.
Honeyman, T. J. 7, 56.
Hooker, B. u. E. M. Follensby 252.
Hopewell, Arch. E. 431, 446.
Hora, Fr. 624, 651.
Horn, H. s. E. Gamper 431, 464.
Horneck, Karl 624.
Horneck u. Konschegg 656.
Horrax, G. 120, 130, 131, 133.
— G. u. P. Bailey 120, 160.

- Horsley 19.
 Horst, v. d. 431.
 Hortley 295.
 Hoshi, N. 7, 36.
 Hoshizaki, S. s. T. Toyoda 267.
 Hoskins, R. G. 7, 34.
 Hosskins, E. R. u. M. M. Hosskins 120, 134.
 Hoster u. Dorpath 481, 523.
 Houssay, B. A. 120, 624.
 — u. Lucke 154.
 Houston, B. s. H. W. Dox 430, 450.
 Howell 129.
 — K. M. u. M. Werner 252, 293.
 Howland, J. u. A. N. Richards 369, 387.
 Hoyle 658.
 Hrdina s. Dostal 481, 508.
 Huber, J. u. I. A. Lièvre 624, 658.
 Huchard 309.
 Huckzermeyer, K. 431, 469.
 Huebschmann 160, 164, 252, 286.
 Hueck 173.
 — s. Wacker 486.
 Huenekens. s. W. P. Larson 255.
 Hufschmied s. Nauwerck 204.
 Hug-Hellmuth, H. 529, 562.
 Hulles, E. s. P. Biach 117, 135, 136, 156.
 Hummel s. Schönheimer 490.
 Hurxthal 481, 504.
 Hus 289, 290.
 Husler, J. 7.
 — S. 253, 283.
 Huss, R. 253.
 Hussa, R. 432, 455.
 Hussey, H. D. s. A. W. Williams 263, 291.
 Hussler 253.
 Huszák, I. s. Annau 3, 47.
 Hutinel 374, 376, 378, 383, 409.
 — V. u. Paiseau 369, 380.
 Huxley 146.
- Ibrahim 384.
 — J. 529, 536, 560.
 Imamura, A., H. Ono, T. Endo u. J. Kawamura 253, 301.
 Impens 463.
 Imrie, A. H. 253.
 Ingvarsson, C. G. 658.
 — C. G. u. B. J. Lindberg 625.
 Irons, E. E. s. W. B. Moody 257, 264, 270.
 Isaak, S. 369, 419.
 Isabolisky, M. u. S. Tschernischoff 253, 283.
- Isbert, H. s. A. Peiper 530, 554, 560, 561.
 Iselin, H. 369, 380, 384.
 Isenschmied, R. 8.
 Ishikawa, E. 120.
 Israel 222, 227, 233, 235.
 Itallie, L. van 469.
 — L. van u. A. J. Steenbauer 432.
 Ito, N. 253, 266.
 Iwanow, B. G. s. N. A. Popow 13, 51.
 Iwanow, G. 625, 660.
 Izawa, C. 120, 130, 133, 134, 135.
- Jacobi, M. s. R. Kohn 432, 472.
 — W. 369, 397, 407.
 Jacobovics, B. s. F. Szirmai 261, 303.
 Jacobsohn, G. 253, 295.
 Jacobson 43.
 — C. s. L. H. Weed 630.
 — G. s. N. Malmberg 256, 281.
 Jacoby 18.
 Jaeck 575, 577.
 Jaeger, L. 625.
 Jaemisch, Kl. u. A. Weber 309.
 Jaffe, H. L. 8, 59.
 Jaffé, R. u. J. Tannenbergl 625, 660.
 Jagic, N. 309, 352, 353, 357.
 Jakobsohn s. Rothschild 482, 516.
 Jaksch, v. 578, 609.
 James, G. R. 253, 284, 293.
 Jamieson, W. A. u. A. Edington 253, 278.
 Jamin, F. 625, 632, 658, 676.
 Jansson s. Göppert 369, 398, 399.
 Januschke 402.
 Jaschke, R. v. 529, 532, 536, 538, 554.
 — Pfaundler, Schloßmann 529.
 Jaureguy, M. A. s. M. L. Sal-dun 371, 390, 391.
- Jehle 270.
 Jelffe, S. E. 120, 125, 126.
 — s. Bailey 117, 162.
 Jendrassik s. Bokréta 481, 514.
 Jenke s. Thannhauser 490.
 Jensen 167.
 — K. 529, 544.
 Jesielewitz, E. s. N. Osipieff 121, 163, 165.
 Jettmar, H. M. v. 253, 264, 265, 266, 272, 296.
 Jochmann, G. 253, 270, 271, 278, 285, 287, 293.
- Joel, W. s. F. Mainzer 120, 154.
 Joepchen, E. E. 253, 283.
 Jogichess, M. 529, 564.
 Johan, B. 253, 266, 281, 282.
 Johannesen 253, 288.
 Johnson s. Armstrong 73, 95.
 — G. E. u. V. B. Hanawalt 8, 43.
 Johnston 74, 95.
 Jolly, J. 8, 19.
 — J. u. C. Lieure 8, 19, 57.
 Jones 369, 383.
 — A. 625.
 — A. u. O. Glogner 625.
 — A. u. Gertrud Will 625.
 — A. u. Erika Zschimmer 625.
 Jongh, C. L. de 625, 657, 658.
 — S. E. 8, 46.
 Jordan 19.
 — s. Eyster 129.
 Jores 658, 659, 669, 670.
 Josefson 160, 163, 164, 654.
 — A. u. N. Bergstrand 625, 651, 666.
 — A., E. Fagerström u. H. Bergstrand 625.
 Josefy, H. 120, 158.
 Josephs, H. 369, 382, 390, 424.
 — H. W. s. S. G. Roß 371, 383, 389, 390, 399, 413, 416, 417, 419, 426, 427.
 Joslin, E. P. 633, 644.
 Jouve, André s. Henri Roger 628.
 Jouveau-Dubrenil s. Vallery-Radol 629.
 Juba, A. u. P. v. Mihálik 8, 19.
 Judalewitsch, G. B. Leschkow u. O. Bauer 253, 282.
 Jürgens, Georg 74, 96, 108.
 Jundel, J. 253, 281, 294, 295.
 — J. u. N. Lönberg 253, 283.
 Jungeblut, Cl. W. 253, 293.
 Junkers-Kutnewsky, H. 529, 556.
 Just 89.
 — Adolf 74.
 — R. 74, 109.
- Kaczynski, R. s. H. Sparrow 261, 281, 282.
 Kähler s. Hallermann 74, 95.
 Kämmerer, H. 8, 66.
 Kaer, E. u. S. Loewe 432, 465.
 Kahle, K. 8, 72.
 Kahn, R. H. 8, 53, 62.
 Kaiser, A. D. 253, 294.
 Kalk, H. 625.
 Kalo, Andreas 205, 236.
 Kameyama 481, 499, 503, 504.
 Kampmeier 204, 208.
 Kanewsky, v. 296.
 Kantorowicz, A. 529, 562.

- Kantorowitsch, A. 253.
 Kaplan, B. s. A. F. Lash 255, 287, 294.
 Kaplinski, M. S. u. E. D. Schelman 432, 443.
 Kapran, S. 8, 62.
 Karman, Th. v. 309, 315, 316, 317.
 — Th. u. H. Rubach 309, 318, 319, 343.
 Karnicki, W. 8, 70.
 Karshner 569.
 Kasahara, M. 529, 545, 564.
 Kasarnowsky 296.
 Kassowitz, K. s. F. v. Gröer 251, 291.
 Kato 594.
 — Katsuji u. Hal Downey 569, 579, 589, 591, 592, 593, 594, 596.
 Katsura, H. 8, 47.
 Kauffmann, Walter 309.
 Kaufmann 209.
 — u. Mühlobck 481, 506.
 Kaupe, W. 529, 536.
 Kawamura, J. s. A. Imamura 253, 301.
 Keene, M. F. L. 8, 46.
 Keeser, E. u. J. 432, 453.
 Kehrer 222, 509.
 — F. A. 529, 535.
 Keisin, Oda 499.
 Keller, A. s. A. Czerny 368, 379, 400, 426, 528, 532, 534, 565.
 Kendall, E. C. 270, 625, 661.
 Kennedy s. Auguid 664.
 — A. M. s. I. B. Dugurd 623.
 — R. L. s. E. L. Kepler 625.
 — u. Lister 672.
 Kepler 661, 666, 672.
 — E. I. s. Waltman Walters 629, 630, 656, 661, 664, 678.
 — E. J. s. R. M. Wilder 630.
 — E. L., R. L. J. Kennedy, A. C. Davis, Waltman Walters und R. M. Wilder 625.
 — u. Priestley 656, 660, 661, 664, 672, 673, 675, 676.
 Kerley, Ch. G. 369, 374, 377, 396, 398, 405.
 — Ch. G. u. L. Th. Le Wald 369, 374, 407.
 Kermauner 205, 236.
 — F. 625, 663.
 Kernohan, J. W. s. R. M. Wilder 630.
 Kerschbaum 132, 139.
 — W. u. P. Engel 148.
 Kessel, F. K. 625, 658, 675.
 Khor, Ö. 8, 71.
 Kidd, L. J. 120, 129.
 Killian, H. 203, 295, 432, 472.
 Kindling 205, 234.
 Kiney, K. K. s. H. J. Vastine 122, 167.
 Kinloch, J. P., J. Smith u. J. S. Taylor 253, 264, 280, 281, 283, 287, 293.
 Kinsella, R. A., O. Garcia u. J. Wade 253, 300.
 Kinugasa, Sh. 8, 57, 58.
 Kirch, Eugen 309, 356.
 Kirchner, H. s. W. E. Pilling 433, 464.
 Kireew, M. 253, 282, 283.
 Kirkbride, M. B. s. H. B. Wadsworth 262, 290.
 — M. B. u. M. W. Wheeler 253, 254, 273, 282, 295.
 Kittinger, A. 8, 70.
 Kiwisch von Rotterau 309, 312.
 Kiyonari, Y. 8, 46.
 Klebe, E. 369.
 Klein, E. 254, 264, 272.
 — F. u. H. Wagnerová-Hatriková 625, 652.
 — O. 8, 60.
 — s. Gebhardt 481, 502.
 Kleinschmidt 204, 216, 220.
 — H. 254, 286, 287, 288, 289, 292, 306, 369, 374, 376, 396, 400.
 — s. Fahr 172.
 — H. s. P. Schürmann 531, 563.
 Kleitmann, N. 432, 477.
 Kleyn, de 452.
 Kligler, J. 254, 293.
 Klima, H. 254, 283.
 Klimenko, W. M. 254, 274.
 Klinge 173, 174, 175, 177, 178, 179, 185, 188, 189, 194, 196, 197, 199, 202.
 Klingler 173, 183.
 Klinke, K. 369, 382, 390, 391, 401.
 Klippel 164.
 Kliwanskaja-Kroll 8, 53, 54.
 Klose, H. 8, 33, 48, 71.
 — H. u. H. Vogt 8, 35, 36, 39, 41, 47, 49, 50, 51, 59, 61, 71, 72.
 Klotz, H. P. s. G. Worms 17, 67.
 Klüber u. Kolkmann 432, 476.
 Knell 481, 506.
 Knipping, H. W. 8, 45.
 — H. W. u. H. Rieder 8, 48, 58.
 Knoepfelmacher, W. 370, 377, 380, 382, 385, 389, 392, 393, 399, 402, 403, 405, 408, 413, 414, 416, 426.
 Knott 432, 460.
 Kny 162.
 Koch 277, 299.
 — E. W. 534.
 — W. 309.
 Koch u. Schapiro 569, 579.
 Kochoer, A. 8, 54.
 Kodama, T. 254.
 Köck-Molnar, K. s. H. Hoff 624.
 Koehler, G. s. H. Zondek 17, 54, 60.
 Koehn, E. 370, 400.
 Koellicker 19.
 Koenig 120, 162.
 — E. C. s. W. H. Sherman 372, 374, 406.
 Koenigsberger, E. u. S. Mussliner 254, 284.
 Koepfen, S. s. R. Schoen 433, 453.
 Kötschan 74, 89.
 Köz 50.
 Koffka, K. 529, 536.
 Kohlhoff 432, 472.
 Kohlrausch, W. 309, 318, 319, 343.
 Kohlschütter 441.
 Kohn, A. 9, 26.
 — R. u. M. Jacobi 432, 472.
 Kolkmann s. Klüber 432, 476.
 Kolmer, J. A. 254, 304.
 — W. 120.
 — W. u. R. Löwy 120, 127, 130, 134, 156.
 Kolodny 625.
 Konishi, K. 9, 67.
 Kongschegg, Th. 625.
 — s. Horneck 656.
 Kopelowitsch, N. s. G. Derman 118, 145.
 Koppanyi s. Vogt 453.
 — R., J. M. Dille u. St. Krop 432.
 Korobicina, L. A. s. P. S. Rosen 259, 251, 286.
 Korotkow 365.
 Korschun 273.
 — S. W., W. A. Krestownikowa u. A. M. Tscheiny 254, 283.
 — S. W. u. A. Spirina 254, 282.
 Korte, M. de s. E. Gorter 251.
 — M. de s. J. Munk 257.
 Korybut-Dazkiewicz, B. 370, 388, 389.
 Koster, S. 9, 62.
 — s. Goldzieher 624, 660.
 Kostowiecki, M. 9, 19.
 Kostyál, L. v. 370, 376, 378, 426, 427.
 — s. Frölich 383.
 Kotljarenko, B. s. N. Kotow 254.
 Kotow, N. u. B. Kotljarenko 254.
 Koudriavtzeva, V. 264.
 Koudriavtzeva, V. J. s. B. L. Palante 253, 302.
 Kozelka, A. W. 120, 134.

- Krabbe, K. H. 120, 124, 125, 157, 164.
 Kral, A. 432, 443, 470.
 Kramár, E. u. Francziszczci 254, 281, 282, 294.
 Krasnogorski, N. J. 529, 546, 547.
 Kraus, E. J. 9, 34, 141, 481, 506, 625, 626, 632, 669.
 — E. J. u. O. Traube 626.
 — F. 432, 475.
 — Friedrich 87.
 — R. 254, 283, 290, 296, 305.
 — R., G. Morawetz, J. Zikowsky u. J. Teichmann 254.
 — s. Raab-K. 631, 632, 652, 654.
 Krause 283.
 — A. W. 254.
 — C. Fr. Th. 529.
 — Paul 254, 271, 285.
 — W. 537, 538.
 Krauspe, C. A. s. W. Catel 528, 540.
 Krayer s. Trendelenburg 35.
 Krebichl, O. F., C. D. Haagen- sen u. H. Plautenga 120, 168.
 Krecke 70.
 Krehl 74, 85.
 Kreidl s. Wollstein 569, 578, 579, 584, 591, 595, 601, 602, 604, 615.
 Kreindler s. Marinesco 432.
 Kreis 481, 489, 499.
 Krestownikowa, W. A. s. S. W. Korschun 254, 283.
 Kretschmer, M. 254, 292, 301.
 Kritsch, N. s. P. Rosen 259, 302.
 Krizenecky, J. 9, 55.
 — J. s. O. Riddle 13, 36, 46, 59.
 Kroetz 74, 94.
 Kroh, O. 529, 547.
 Krohn s. Zondek 669.
 Kroll, F. W. 432, 439.
 — s. Kliwanskaja 8, 53, 54.
 Krop, St. s. R. Koppányi 432.
 Krstulovic, E. 254, 281, 286, 570, 585, 606.
 Krüger, F. 309, 318, 319, 343.
 — F. u. A. Lauth 309.
 — F. u. E. Schmidtke 309.
 Krumwiede, Ch., M. Nicoll u. J. S. Pratt 254, 273, 274.
 Kruse 173.
 Kuczynski, M. H. 254, 274.
 Kudirko, M. J. s. M. A. Selikina 260, 289.
 Kudrjawcew, A. A. s. N. A. Popow 13, 51.
 Külbs 173.
 Küppers, K. 370, 386, 387, 423.
 Küster 207.
 Kugelmann, B. 370, 419.
 Kuhn, E. s. F. Groebbel 119.
 — H. s. E. Steinach 122, 141.
 Kun s. Steinach 664.
 Kunde s. Westra 483, 504.
 — M. M., P. E. d'Amour, R. G. Gustavson u. A. J. Carlson 9, 57.
 Kundratitz, K. 255, 280, 281, 294.
 Kundson 488.
 Kunz, H. u. E. Nobel 255, 287.
 Kup, J. 120, 157.
 Kurauchi, K. s. K. Ando 244, 290, 294, 295.
 Kuroi s. T. Toyoda 262, 289.
 Kurral 469.
 Kurth, H. 255, 270, 271, 293.
 Kuruvilla, P. M. 9, 58.
 Kurzrok s. Cahill 622.
 Kusaka 481, 506.
 Kussmaul, A. 529, 541, 544.
 Kutnewsky s. Junkers-K. 529, 556.
 Kuttner, H. u. B. Ratner 255, 291.
 — s. E. Hoke 252.
 Kuy 145.
 Kylin, E. 204, 214, 626, 658, 670.
 Laba, Roman 626, 658.
 Labbé 506
 — H. s. G. Vitry 372, 387, 388, 389, 398.
 Laffaille, A. s. R. Martin 256, 283, 284, 293, 306.
 — A. s. G. Ramon 258, 290.
 Lagergren s. Hammar 68.
 La Grutta, L. u. L. Avellone 9, 60.
 Lahmann, H. 74, 89, 112, 115.
 Laignel-Lavastine, M. 120, 157.
 Lamacq-Dormoy 380, 409.
 Lambranzani, R. u. C. Pianetta 529, 542.
 Lampé, A. E. 9, 48.
 Lamy, M. 296.
 — M. s. R. Debré 248, 281, 286, 294.
 Lancefield, R. C. s. A. R. Do- chez 249, 273, 293.
 Lande s. Epstein 516.
 Landeker 173.
 Landes, G. 310, 320.
 Landolt, E. s. L. Asher 3, 59, 71.
 Landsteiner, K., G. Levaditi u. Danulesco 255, 274, 302.
 — K., G. Levaditi u. Prazek 255, 274, 302.
 Lange, Fritz 191.
 Langdon-Brown W. u. Ch. Sew- ard 626, 658.
 Langelüddeke, L. s. H. Dörries 430, 475, 476, 478.
 Langendorf s. Reiss 506.
 Langendorff 77.
 Langerhans 60, 65.
 Langeron, L. 626, 658, 674.
 Langmead, F. 370, 384, 405, 406, 408.
 — s. Comby 383.
 Langowoy, N. 255, 279.
 Langstein, L. 529, 557.
 — u. L. F. Meyer 370, 417.
 Laquer, F. 9, 26.
 Larsen, A. s. V. Bie 245, 283, 286.
 Larson, W. P. u. W. Colby 255.
 — W. P., Huenekens, E. J. u. W. Colby 255, 282.
 Lasch u. Roller 481, 507.
 Lash, A. F. u. B. Kaplan 255, 287, 294.
 Latteri 9, 35.
 Lattes 570.
 Lauber 74, 94.
 Launois, P. E., M. Pinard u. A. Gallais 626.
 Lauth, A. s. F. Krüger 309.
 Lavastine 158.
 Laverge, de 265.
 — V. de, P. Florentin u. L. Fernier 255.
 Lawrence 658.
 — J. H. u. H. M. Zimmerman 626, 652.
 — R. D. 626.
 Leblond, M. s. F. Coste 248, 264.
 Lecoq, R. s. J. Bertrand 245, 287.
 Lederer s. Schwarz 49.
 — E. v. s. G. Lenart 9, 69.
 — M. s. A. Feuchtwanger 368, 389.
 Lee s. Cooley 568, 577, 586, 592, 593.
 Lees, H. D. 255, 282, 284.
 Legendre, R. u. H. Piéron 432, 439.
 Legnani s. G. Ascoli 3, 62.
 Lehmann 120, 144, 488.
 — s. Beumer 491.
 — W. 255, 292, 293.
 Lehndorf 370, 427.
 Lehndorff 570, 616.
 — H. 529, 537.
 Lehr, F. 432.
 Leiner, J. H. 166.
 Leites, S. 9, 36.
 Le Lièvre 209.
 Lemaire, H. 9, 51.
 Lemmel, G. s. R. Schoen 433, 474.
 Lemoine, G. H. 255, 271, 278, 285.
 Lenart, Georg 9, 30, 626.
 — G. u. E. v. Lederer 9, 69.

- Lendle, R. 432, 460.
 Lendval, József 626, 658.
 Lenhartz 107, 270, 278, 287.
 Lenthe, H. 255, 283.
 Lenz, M. 9, 31, 69.
 Leonard, S. L., R. K. Meyer u. F. L. Hisaw 9, 57.
 Lereboullet, P. 120, 164, 409.
 — P. u. A. Bohn 370, 381, 386, 388, 400, 409, 423.
 — R. 9, 71.
 — R. u. J. J. Gournay 9, 69, 71, 72.
 Lesbre, P. s. P. Hauduroy 252, 302.
 — Ph. s. E. Sacquépée 259, 290, 294.
 Lescher u. Robb-Smith 666.
 Leschke, E. 255, 278, 432, 472.
 Leschkow, B. s. G. Judalewitsch 253, 282.
 Lesné 370, 380, 409.
 Leube, W. 529, 535.
 Leulier s. Mouriquand 410.
 Leupold u. Bogendorfer 523.
 — u. Příbram 504, 516.
 Levaditi 274.
 — G. s. K. Landsteiner 255, 302.
 Leven, M. G. 370, 407.
 Levi s. Magnus 410.
 Levine, Wilson u. Rivkin 370, 419.
 — S. s. J. R. Wilson 372, 416, 422.
 Levy, E. s. M. Levy 481.
 Lévy, M. u. E. Levy 481, 504.
 Lewis, C. L. 255, 271.
 — s. Cohn 74, 94.
 Leyton, O. 626, 665, 666.
 — O., H. M. Turnbull u. A. B. Beaton 626, 664.
 Lexler u. Robb-Smith 673.
 Lhermitte, L. s. G. Heuyer 624.
 Lichtenberg s. Adrian 203, 206, 210, 211, 221, 222, 231, 239, 240.
 Lichtenstein 370.
 — A. 255, 264, 283, 288.
 Lichtwitz, L. 74, 109, 370.
 Liddo, S. 9, 44.
 Liebner, E. 9, 69, 70.
 Liebreich 434.
 Liégeois, M. s. E. Sacquépée 260, 293.
 — u. Fricker 255, 273.
 Liek, E. 74, 90.
 Liesegang 39.
 Lieure, C. s. J. Jolly 8, 19, 57.
 — C. u. O. Bonciu 9, 19.
 Lièvre, I. A. s. J. Huber 624.
 Lilja, B. 120, 167.
 Lindberg, B. I. s. C. G. Ingvarsson 625.
 Lindberg, G. 370, 417.
 Linden, H. 255, 266.
 Lindenberg 120, 144.
 Lindner 529, 561.
 — I. s. M. Reiher 310.
 Lindsay, J. W., E. C. Rice u. M. A. Selinger 255, 280, 281, 282, 284.
 Ling, H. W. s. J. H. Burn 368, 400.
 Linzenmeyer 100.
 Lipinski s. Gasiorowski 282.
 Lister s. Kennedy 672.
 Litinski 549.
 — s. Ranke 537.
 — O. 530.
 Liverani 481, 487, 499, 503.
 Livierato, S. 255.
 Livini, F. 9, 56.
 Lloyd, W. E. 626, 658.
 Loeb s. Cahill 622.
 Loebenstein 530, 546.
 Loeff, M. R. v. d. s. M. Cloetta 430, 438.
 Loeffler 255, 270, 271.
 Löhlein 145.
 Lönberg, N. s. J. Jundel 253, 283.
 Lövegren 370, 377, 426.
 Löw, J. 9, 48.
 Loewe, S. s. E. Kaer 432, 465.
 — u. K. Voss 10, 58, 59.
 Löwenberg, W. s. K. Meyer 256, 291.
 Löwenthal 145, 160.
 — K. 10, 19, 23, 25, 26, 29, 45, 53, 60, 65, 68.
 Loewi, O. 432, 439.
 Löwy, R. s. W. Kolmer 120, 127, 130, 134, 156.
 Loh, R. 204, 221, 222.
 Lohner, H. R. s. W. H. Sherman 372, 374, 396, 407.
 Lo Monaco s. Tarulli 48.
 Longo, A. 10, 60.
 Lopatitzki, R. 255, 283, 290.
 Lorant, St. 626.
 Lorenz, E. u. E. Nobel 255.
 Louros, M. s. K. Warnekros 263, 294.
 — N. u. H. E. Scheyer 256.
 Lucadou, W. v. 626.
 Lucchesi u. Bowmann 256, 284.
 Luce 145.
 Lucke s. Houssay 154.
 — H. 626.
 — H., E. R. Heydemann u. O. Berger 120.
 — — u. R. Hechler 120.
 Lucien, M. u. A. George 10.
 — M. u. J. Parisot 29, 31, 36, 45, 46, 59.
 — — u. G. Richard 10, 18, 26, 49, 55, 62.
 Luden 516.
 Ludwig, F. u. J. v. Riess 120, 146.
 Lübcke, F. s. F. Trendelenburg 311.
 Lumière u. Grange 482, 519.
 Lundberg, E. 10, 61.
 Lunin, N. 256, 283.
 Luschka, H. 530, 537.
 Luther 79.
 Luzet s. Hayem 610.
 Lynch, J. F. s. F. G. Blake 245.
 Lyon s. McCrie 74, 95.
 Macbeth, Alison u. S. Levy Simpson 626.
 Maccanti 570, 607.
 McCallum, W. G., T. B. Fitcher, G. Lyman Duff u. Read Elsworth 622, 657, 658, 673.
 McCann, W. S. 256, 295.
 McClay 266.
 McClean 284.
 McClelland, J. E. s. H. C. Ruh 259, 291.
 McClure, R. D. s. E. A. Park 12, 41, 46, 50, 56, 59, 71.
 McCord 131.
 — C. P. u. F. P. Allen 121, 146.
 — u. Berkely 163, 169.
 — F. P. u. C. Pratt 121.
 McCrie u. Lyon 74, 95.
 McGibbon, J. P. 256.
 McGregor 594.
 Mackenzie 135.
 Mackie, T. S. s. D. G. S. McLachlan 256.
 — T. J. u. D. G. S. McLachlan 256, 291.
 McLachlan, D. G. S. 256, 293, 294, 295.
 — D. G. S. s. T. J. Mackie 256.
 — D. G. S. u. T. S. Mackie 256, 291.
 McMahan, H. E., H. G. Close u. G. M. Hass 626, 635.
 Macewen 256, 301.
 Mach 274.
 Maciotta, G. 10, 35, 36, 38.
 Maciver, D. N. s. W. T. Benson 244.
 Madruzzo, G. 10, 57.
 Maëda, M. 120, 135.
 Mageth, Th. B. s. F. C. Mann 370, 403.
 Magitot s. Ch. Robin 531, 538.
 Magnus, R. 432, 452, 465.
 Magnus-Levi 410.
 Maier, E. s. A. Nitschke 11, 38, 40, 43.

- Mainzer, F. u. W. Joel 120, 154.
 Mair, W. 256, 279, 286, 292.
 Majocki 467.
 Major 506.
 Makkas 570, 579, 608.
 Maliniak, St. 432, 441.
 Mallory, F. B. 256, 300.
 — F. B. u. E. M. Medlar 256.
 Malmberg, N. u. G. Jacobson 256, 281, 282.
 Malony, A. H. 432, 474.
 Malten, H. 74, 77, 78, 86, 89, 97.
 Mancke 482, 496.
 Mandelbaum 256, 306.
 Mandelstamm, M. 10, 58, 62, 71.
 Mandeville 569.
 Manley, O. T. s. D. Marine 10, 57, 59.
 Mann, F. C. u. Th. B. Mageth 370, 403.
 Manoliu, E. 256, 267.
 — E. s. M. Ciuca 247, 281.
 Manoussakiss s. Chr. Zoeller 264, 290.
 Manteufel 173.
 Marañon 370, 389, 410, 482, 502, 503, 504.
 — u. Benitez 482, 503.
 — s. Collazo 481.
 — u. Collazo 482.
 Marburg, O. 120, 121, 123, 124, 125, 126, 130, 132, 145, 157, 158, 160, 162, 163, 164, 165, 169, 626, 654.
 Marcano, A. G. 626.
 Marcell 506.
 Marcialis 570, 607.
 Marcuse, K. s. G. Elekeles 250, 265, 266.
 Marcy 370.
 Marfan, A. B. 370, 373, 378, 379, 383, 385, 387, 391, 393, 397, 398, 405, 407, 408, 410, 411.
 Margarot, J. s. G. Giraud 623.
 Margolis, A. s. H. Frenkel 250, 281.
 — H. M. 10, 19, 54.
 Marie, P. 163.
 — u. Marinesco 631.
 Marignac, de s. A. d'Espine 250, 264, 293.
 Marine, D. 10, 59.
 — D., O. T. Manley u. E. J. Baumann 10, 57, 59.
 Marinesco 438.
 — s. Marie 631.
 — Sager u. Kreindler 432.
 Marino 496.
 Markovics s. Tannhauser 410.
 Marmorek, A. 256, 278.
 Marmorstone s. Perla 66.
 — -Gottesman, J. 12.
 Marquis 530, 546.
 Martel, de s. G. Heuyer 624.
 Martin, R. s. G. Ramon 258, 290.
 — R. u. A. Laffaille 256, 283, 284, 293, 306.
 Martinetti, M. 10, 38.
 Martinez Vargas 10, 68.
 Martini, P. 74, 91, 93, 108, 310, 320, 340, 352.
 Marza, V. s. C. I. Parhon 12, 39.
 Masui, K. u. Y. Tamura 10, 58.
 Mathieu s. Nobécourt 12, 36.
 Matti 2, 36, 48, 54, 59, 62, 71.
 — H. 10, 61.
 Mauriac 506.
 — Pronstet u. Traissac 482.
 Maurizio, E. u. E. Debiasi 121, 168.
 Mautner 432, 437, 582.
 — H. 256, 290.
 Maximow, A. 10, 19.
 Mayendorf, N. v. 530, 540.
 Mayerhofer, E. 370, 378, 402, 403.
 Mayo, C. H. s. R. M. Wilder 630.
 Mayzner, M. s. H. Brockmann 246, 280, 286.
 — M. s. H. Hirszfeld 252, 294.
 Mazzeo 482, 522, 523.
 Meadows, S. P. 626, 658.
 Meckel, J. F. 204, 208.
 Medlar, E. M. s. F. B. Mallory 256.
 Meduna, L. v. 121.
 Medvel, S. V. u. P. Wermer 626, 631, 671, 672, 673, 675.
 Medwedjewa, N. B. 626.
 Meersman, F. s. Chr. Zoeller 264, 293.
 Meesem, H. 626.
 Megaw u. Cupta 256, 272.
 Mellanby, E. 370, 379, 387, 389, 399, 408, 412.
 Membrives, I. R. s. E. B. del Castillo 622.
 Mendel u. Daniels 505.
 Mendelejeff 631.
 Mengeringhausen, M. 310, 337.
 Menjschnikow, W. K. 256, 279.
 Menschik s. Bossert 480.
 — s. Page 482, 496.
 Menzel 626, 658.
 Menzer 256, 264, 293.
 Mercurio, R. 530.
 Merkl, H. 432, 469.
 Mermingas 608.
 Meršol, V. 256, 283, 284.
 Mertz, H. O. u. Lester A. Smith 205, 236.
 Mery 407.
 Messina 482.
 Messini 504.
 Messini, M. 10, 38, 40, 41, 42, 48, 60, 61, 71.
 — M. u. M. Coppo 10, 60.
 — M. u. A. Poli 10, 40, 41, 60, 482, 503, 507.
 Mészöly v. 66.
 Meyer s. H. M. Evans 119.
 — Ernst 432, 446.
 — F. 256, 294, 295.
 — F. M. 432, 476, 478.
 — H. H. s. Overton 450, 452.
 — J. 432, 476.
 — K. H. 451.
 — K. u. W. Löwenberg 256, 291.
 — L. F. s. L. Langstein 370, 417.
 — L. F. u. K. Bamberg 370, 384, 389, 400, 409.
 — O. 173, 187, 188, 193, 194.
 — O. O. u. Ch. C. Simmons 11, — P. 11, 256.
 — R. 626, 663, 664.
 — Robert 205, 232.
 — R. K. s. S. L. Leonard 9, 57.
 — S. 256, 283, 292, 294, 295, 303, 304.
 Meyerdirks, A. 257, 283.
 Meyler, L. 626, 661.
 Michel, F. 310.
 Mietens, H. 11, 19, 43.
 Mihálik, P. v. s. A. Juba 8, 19.
 Mikaniewski 204, 218.
 Mikulicz-Radecki F. v. s. E. Wöhlich 263, 301.
 Milani, E. 11, 46.
 Milio 570.
 Miller, R. 370, 387, 408, 409.
 Milner 173.
 Mima, T. 11, 40.
 Minc 658.
 Minciotti, Giovanni 626, 658.
 Mine, Ludwik 627.
 Mingazzini, G. 432, 439, 442.
 Minkowski, H. 530, 540, 543.
 — O. 370, 321.
 Minvielle s. Weil 164.
 Miralbell, M. 370, 390, 398, 399, 400, 422.
 Mironesco, T. 257.
 Misch, P. 371, 375.
 Mitchell s. Griffith 369.
 Mitropoulos 570.
 Miyagawa, O. u. K. Wada 11, 44.
 Mjassnikow 482, 489, 493, 499, 514.
 Model, M. s. N. Baliassnikowa 527, 541, 542, 559.
 Modigliani, E. 371, 398.
 Moehlig, R. C. 627, 631, 632, 652, 655.
 — R. C. u. Gaylord S. Bates 627.
 Möller 270.

- Möller, H. 257, 296.
 — J. 257.
 Mörchen, F. 433, 478.
 Mogwitz, G. 371, 417.
 Molineus 627.
 — s. Schmorl 632, 652, 655.
 Molitor 402.
 — H. u. E. Pick 433, 452.
 Moller 162.
 Molnar, K. s. F. Silberstein 122, 153.
 Moltke, O. u. K. A. Poulsen 257, 265, 273, 295.
 Mommsen, H. 257, 283.
 Moncrieff u. Whitby 569, 579.
 Mondolfo s. Algranati-M.
 Montgomery, G. L. s. W. E. Foggie 623.
 Moody, W. B. u. E. E. Irons 257, 264, 270.
 Moore s. Harris 72.
 — J. M. s. Michael G. Wohl 630.
 Mooser, H. 627, 631, 658.
 Morabito, F. 121, 164, 589.
 Morató u. Albrieux 154.
 Morawetz, G. s. R. Kraus 254.
 Morawitz, P. 433, 467.
 Morelle, J. u. H. Solé 627, 671.
 Morgan, A. H. u. M. C. Grier-son 11, 33, 36, 59.
 Morgenroth u. Reicher 488.
 Morgulis 74, 109, 112.
 — S. u. W. C. Gies 11, 36.
 Moriarty, M. s. T. B. Talbot 372, 417.
 Moritz, F. 310.
 Moriwaki 280, 286.
 — G. 257.
 — J. s. T. Toyoda 262, 264, 265, 271, 272, 280, 289.
 Moro, E. 11, 530, 542.
 Morquio, L. 121, 159, 162, 166.
 Moritz, Friedrich 74, 85.
 Morrichant-Beauchant 373.
 Morris, S. J. 11, 20.
 — Hoskins, M. 11, 33, 59.
 Mórtola, G. s. A. F. Camauer 117, 162.
 Mosbacher, F. 433, 469.
 Moser, E. 371, 383, 384, 422.
 — P. 257, 264, 270, 271, 278, 293.
 — P. u. C. v. Pirquet 257, 292.
 Mosinger, M. s. G. Roussy 628.
 Mottram, J. C. s. W. Cramer 5, 42.
 Motzfeld 221, 222, 232.
 Mouriquand u. Leulier 410.
 Mrugowsky s. Schemensky 483, 522.
 Much, H. 86.
 Mühlbock s. Kaufmann 481, 506.
 Mühlens, P. u. M. Hartmann 257, 300.
 Müller, A. 310, 314, 328.
 — Aloys s. R. Stähelin 310.
 — B. 11.
 — Friedr. 310, 311.
 — F. v. 173, 199.
 — H. 3, 47, 68.
 — s. L. Asher 47.
 — H. R. s. H. Dold 249, 293.
 — L. R. 433, 437, 448.
 — -Pouillet 310.
 Müllerheim 222.
 Muller 482, 519.
 Mulsow, F. W. 257.
 Mumford, A. A. 530.
 Munk 257, 285.
 — J. s. E. Gorter 251.
 — J. u. M. de Korte 257.
 Muratet u. Genoese 392.
 Murphy, W. P. 644, 645.
 Musehold, A. 310.
 Mussio-Fournier 163.
 — J. C. u. B. Porzekanski 121.
 Mussliner, St. s. E. Koenigs-berger 254, 284.
 Muto, Ch. 11, 58.
 Myers, A. W. 371, 381, 383.
 Naegeli 70, 570, 589, 611, 614, 616, 619.
 Naffzinger 167.
 Nakao, H. 3.
 Nakazawa, M. 11, 41.
 Narbeshuber, K. 371, 387.
 Nasledyschewa s. S. Zlatogo-roff 263.
 Nasso 606.
 — J. 257.
 — J. u. L. Auricchio 257, 303.
 Naullean, I. s. J. L. Roux-Berger 628.
 Naumann 206, 221, 222, 433, 458.
 Naunyn 359.
 Nauwerck 208.
 — -Hufschmied 204.
 Nawrath 433.
 Nawratil 433, 476.
 Nebert 534.
 Nedvěd, M. 627, 658.
 Neergaard, v. 173, 175, 176, 189.
 Neisser u. Friedemann 303.
 Nelson, A. K. s. K. Ch. Pratt 531.
 — Warren O. 627.
 Nepveux s. Heitz 506.
 Nesbit, O. B. 257, 272, 281, 282.
 Neufeld 257, 293.
 Neumann, H. O. 141, 627, 660, 661, 664.
 — M. 121.
 Neusser 48.
 Neustätter 530, 537.
 Nevalonnij, M. u. J. Pod-hradsky 11, 47.
 Nicholls, E. E. 257, 264.
 Nicolas 125.
 Nicoll, M. 257, 304.
 — M. s. Ch. Krumwiede 254, 273, 274.
 — M. u. A. W. Williams 257, 301.
 Nicolle 293.
 — Ch. J. Conseil u. P. Durand 257, 274, 275, 276, 285.
 Nicolls 287.
 Nidenführ 591.
 Nietzner u. Raimond 496.
 Nikitin, D. V. 257, 279.
 Nikitina, V. A. s. M. G. Dani-lewitsch 248.
 Nishimura, H. s. K. Ando 244.
 — S. 11, 58, 59.
 — S. u. K. Tanaka 11, 42.
 Nito, de 481, 507.
 Nitschke 371, 390, 391.
 — A. 11, 31, 32, 36, 37, 38, 42, 43, 50, 55, 56, 71, 72.
 — s. Schneider 43, 55.
 — A. u. E. Maier 11, 38, 40, 43.
 Nitzescu 506.
 — I. I. u. G. Benetato 12, 37, 38, 56.
 Nobécourt, P. 371, 382, 409.
 — P. u. L. Babonneix 370.
 — u. Mathieu 12, 36.
 Nobel, E. s. H. Kunz 255, 287.
 — E. s. E. Lorenz 255.
 — E. u. H. Orel 257, 281, 286.
 — E. u. F. Schönbauer 257, 281.
 Noble, R. L. s. E. C. Dodds 623.
 Noël 48.
 Noel s. Péhu 570, 571.
 Noguchi s. Tarozzi 303, 304.
 Nolet, E. J. M. 310, 312, 313, 328, 329, 333, 365.
 Noorden, C. v. 74, 107, 109, 310, 365.
 Nordmann s. Hart 41, 46, 50, 51, 71.
 — s. Park 66.
 Norlin, G. u. G. Welin 121, 134, 135, 137.
 Norpoth, L. s. N. Henning 431, 436.
 Northrup 402, 408.
 Nothmann, H. 530, 560.
 Nothnagel 161, 162.
 Notin 257, 271.
 Noto Campanella 570, 606.
 Novak, J. 121.
 Nové-Josserand s. Péhu 570.
 Nowinski, W. W. 3, 12, 47, 55.
 Nüesch, A. 530, 534, 535.
 Nussbaum 569, 593, 594.
 Nuzum 266.

- Nuzum, s. Hambrecht 266.
 Nuzzi, P. 12, 40.
 Nyffenegger, W. 3, 43.
- O**berling, Ch. s. G. Roussy 628.
 O'Brien, R. A. 246, 282, 283.
 — R. A. u. C. Okell 246, 280.
 Ochsenius, K. 257, 283.
 Odermatt, W. 121, 164.
 Oefelein, F. 74, 99, 101.
 Oelrichs, L. 258.
 D'Oelsnitz 371, 384.
 Oesterreich u. Slawyk 121,
 164, 165, 166.
 Oesterreicher, W. 121, 136,
 156.
 Oeter s. Burger 481.
 Oettel, H. 433, 472.
 Ogle 159.
 Ohnishi, Y. 12, 62.
 Okamoto, M. s. T. Toyoda 262,
 275, 296, 302.
 Okell, C. C. 258.
 — C. s. R. A. O'Brien 246,
 280.
 — C. u. E. M. Baxter 258.
 — C. u. H. J. Parish 258, 281.
 Olariu, A. 258.
 Olivecrona 167, 675.
 Omeltschenko 270.
 Ommyoji, M. 258, 293.
 Onizawa 482.
 Ono, H. s. A. Imamura 253,
 301.
 Oppenheim, H. 530.
 Oppenheimer, B. S. u. A. M.
 Fischberg 627, 631, 658.
 — K. 530, 543, 557.
 Oravec, P. 530, 557, 562.
 Orel, H. s. E. Nobel 257, 281,
 286.
 Orlandi, N. u. G. Guardini
 121, 126.
 Ornstein s. Parhon 482, 504.
 Orr, P. F. s. C. C. Young 263,
 282.
 Orrico, J. 371, 382, 384.
 Ortitz, N. C. s. E. B. del
 Castillo 622.
 Ortner 188.
 — N. 310, 321, 371, 405.
 Osipieff, N. 121.
 — N. u. E. Jeselewitz 121.
 Osipoff 163, 165.
 Ott u. Scott 129, 135.
 Overton u. H. H. Meyer 450,
 452.
 Ozaki, K. s. K. Ando 244, 283.
- P**abst, E. 204, 211, 212, 221.
 Pacchioni, D. 371, 378, 383,
 422, 424.
 Pässler s. Romberg 94.
- Paffrath, H. u. H. Schu-
 macher 12, 37.
 Page, C. G. 258, 293.
 — Irvinel 648.
 — s. Bossert 480.
 — u. Menschick 482, 496.
 Pagel 205, 222, 224.
 Paiseau s. V. Hutinel 369.
 Pal, J. 310, 350.
 Palante, B. s. S. Zlatogoroff
 264.
 Palante, B. L. u. V. J. Kou-
 driavtzeva 258, 302.
 Paltauf 64.
 Pancoast, H. K. 12, 63.
 Pancsova s. Graff P.
 Panse s. Pohlisch 433, 468,
 474, 475, 478.
 Pansini, G. 12, 68.
 Pappenheim 573.
 Pappenheimer, A. M. 12, 36.
 Paracelsus 174.
 Paradiso 570, 606.
 Parat, J. 258.
 Pardée, I. H. 627, 658, 675.
 Parhon, C. I. u. M. Cahane 12,
 44.
 Parhon, C. I., M. Cahane u.
 V. Marza 12, 39.
 — C. I. u. H. Elias 12, 71.
 — u. Ornstein 482, 504.
 — u. Werner 482, 505, 519.
 Pariset s. Guizetti 206, 221,
 222.
 Parish, H. J. s. C. Okell 258.
 — H. J. u. C. C. Okell 258,
 281.
 Parisot, J. 49.
 — J. s. M. Lucien 18, 26, 29,
 31, 36, 45, 46, 49, 55, 59,
 62.
 Park, E. A. 12, 33.
 — E. A. u. R. D. McClure
 12, 41, 46, 50, 56, 59, 71.
 — W. H. 258, 273, 281, 282,
 283, 284, 294.
 — W. H., R. Goldschmidt
 u. Spiegel 258, 295.
 — Nordmann 66.
 Parker 69, 569, 579, 594.
 — A. E. s. K. S. Chouke 4,
 54.
 — H. L. s. R. M. Wilder 630.
 — J. O. 12.
 Parkes-Weber, F. 627, 631,
 632, 652, 654.
 Parkins, N. M. s. W. W.
 Swingle 629.
 Parmelle 569.
 Parson u. Hawksley 569.
 — u. Gittins 611.
 Pasteur s. Vallery-Radol 629.
 Pastori 121.
 Paton 59.
 — u. Goodall 48, 66.
 Pauli, P. 258, 301.
- Paunz, J. u. E. Czoma 258,
 281, 286, 291.
 Pawlow 433, 439.
 — J. P. 530, 534, 545, 547,
 560.
 Payr 173, 198.
 — s. Denecke 180, 201.
 Pearce, L. u. C. M. van Allen
 12, 67.
 — R. M. 258, 270.
 — I. H. s. G. S. Williamson
 16, 54.
 Pecorella s. Dominici 481, 519.
 Pedersen s. Wiest 630, 631,
 632, 652, 655.
 Péhu 580, 583.
 Péhu, Nové-Josserand u. Noel
 570, 572.
 — u. Noel 571.
 Peiffner, I. I. s. W. W. Swingle
 629, 661.
 Peiper, A. 530, 536, 543, 547,
 552, 558, 559, 562, 564,
 567.
 — A. u. H. G. Creutzfeldt
 530, 564.
 — A. u. E. Hofmann 530, 540,
 551, 553.
 — A. u. H. Isbert 530, 554,
 560, 561.
 Pelger 616.
 Pelizzi 164.
 Pellegrini 121, 135.
 Pena de 223.
 Penberthy u. Cooley 569.
 Pende, N. 121, 163, 170.
 Pennacchiotti, M. 12, 55.
 Pepys, S. 530, 541.
 Perdikologos 571, 579, 608.
 Perkins, R. G. 258, 281, 286.
 Perla, D. u. J. Marmorston-
 Gottesman 12, 66.
 Peserico, E. 627, 658.
 Pesquie, M. s. R. Argaud 3, 68.
 Pessis, E. E. s. M. G. Dani-
 lewitsch 248.
 Peters 258, 287.
 — B. A. u. S. F. Allison 258,
 281, 282.
 — G. 627.
 — H. 530, 544.
 Petrán 413, 415, 418.
 Petric s. Teissier 286.
 Pfaundler, M. v. 67, 371, 378,
 402, 530, 532, 534, 535,
 537, 548, 549, 550, 555,
 556, 560, 561, 564, 565,
 571, 617.
 — s. Jaschke 529, 538.
 — u. Schlossmann 374.
 Pfeiffer, L. 258, 300.
 — Ehrlich-Bessau 290.
 Philibert 627.
 Piana, G. A. 12, 40, 41, 61.
 Pianetta, C. s. R. Lambran-
 zani 529, 542.

- Picard, M. S. 371.
 Piccazio u. Castellino 607.
 Pick, E. 433, 453, 457.
 — E. s. H. Molitor 433, 452.
 Pieper, E. 258.
 Piéron 433, 439.
 Piéron, H. s. R. Legendre 432, 439.
 Pierson, E. L. 371.
 Pighini, G. 12, 36, 50, 59.
 Pilez, A. 121, 169.
 Pilling, W. E. u. H. Kirchner 433, 464.
 Pilot u. Davis 266.
 — u. Tumperer 265.
 — J. u. R. E. Westlund 258, 294.
 Pinard, M. s. P. E. Launois 626.
 Pincherle 571, 597, 598, 603, 606.
 Pines, Ignacy 627.
 Pinkussen, L. 433, 439.
 Pirquet, C. v. s. P. Moser 257, 293.
 Place, E. H. u. A. Bourcart 258, 280.
 Planck 79.
 Platon, E. S. 258,
 — E. S. u. L. Collins 258, 283.
 Plautenga, H. s. O. F. Kriebichl 120, 168.
 Plenk, H. 12, 25.
 Plühme, A. 258, 282.
 Podhradsky s. Nevallonnyi 11, 47.
 Podobansky, V. 258.
 Poetzl, O. 433, 441.
 Pohlisch u. Panse 433, 468, 474, 475, 478.
 Poli, A. 12, 41, 60, 482, 503.
 — A. s. M. Messini 10, 60, 482, 503, 507.
 Pollak, L. s. S. Hirschhorn 369.
 Polvani 121, 135.
 Popa u. Fielding 627, 637.
 Popoff, M. 12, 59.
 Popow, N. A., B. G. Iwanow u. A. A. Kudrjawcew 13, 51.
 Popper 49.
 — s. Halpern 68.
 — L. 433, 468.
 — W. 530, 542, 543.
 Porak 145.
 Porebski, W. s. J. Celarek 247, 290.
 Porro, F. W. s. R. M. Calder 622, 662, 672, 673.
 Porta, Remo 204, 216.
 Porta, Virginio 627.
 Porzekanski, B. s. J. C. Musiofournier 121.
 Posener, Karl 310, 311.
 Posener, K. s. F. Trendelenburg 311, 326.
 Poulsen, K. A. s. O. Moltke 257, 265, 273, 295.
 Poynton 371, 397, 407.
 Prandtl, L. 310, 315, 316, 356.
 Pratt, C. s. F. P. McCord 121.
 — J. S. s. Ch. Krumwiede 254, 273, 274.
 — K. Ch. 531.
 — K. Ch., A. K. Nelson u. K. H. Sun 531.
 Prazek s. K. Landsteiner 255, 274, 302.
 Prebil 571.
 Prengowski, P. 121, 169.
 Preyer, W. 531, 542, 543, 544, 558, 561.
 Přebra 296, 488.
 — s. Leopold 504, 516.
 Priessnitz 87.
 Priestley 661.
 — s. Kepler 656, 660, 661, 664, 675, 676.
 Priore, N. del 121, 130.
 Pritchard, E. A. Blake 627, 658.
 Progulski, St. u. Fr. Redlich 258, 283, 288.
 Pronstet s. Mauriac 482.
 Prowazek, S. 258, 300.
 Przesmycki, F. s. H. Brockmann 246, 280.
 — F. s. H. Hirszfeld 252, 294.
 Pschenisnova s. Rubinstein 628, 656.
 Puech, P. u. L. Stuhl 627.
 Pulvertaft 286.
 Purves-Stewart, J. u. W. Willcox 433, 472.
 Putnam, Tracy I. 627.
 Putzu Doneddu, F. 13, 35.
 Quast, P. 121, 125, 126.
 Quincke, H. 75, 95.
 Raab, W. 371, 403, 628, 632, 655, 659, 660, 669, 670.
 — -Kraus 631, 632, 652, 654.
 Rabinzon, R. u. A. Witowsky 628, 658.
 Rachford 379, 424.
 Raimond s. Nietzner 496.
 Ramon, G. 288, 290, 293.
 — D. Fraser, R. Martin u. A. Laffaille 258.
 — s. R. Debré 248.
 — A. Laffaille u. R. Martin 258, 290.
 — R. Martin u. A. Laffaille 258.
 Ramsine, S. 259.
 — u. M. Sivkovitsch 259, 302.
 Ranke, H. 531, 537.
 — u. Litinski 537.
 Ransom 519.
 Ranzi u. Tandler 36.
 Rapisardi, S. s. G. Cartia 247, 301.
 Raschkowska, M. 259, 302.
 Raskin, M. 259, 270, 271, 278.
 Rasmussen, A. T. 628.
 — s. Darmgaard-R.
 Raspi, M. 13, 45, 69.
 Ratner, B. s. R. Kuttner 255, 291.
 Ratschow 173.
 Ratti, P. 3.
 — s. L. Asher 3, 71.
 Rautmann 571, 573, 574.
 Ravasini 205.
 Ravenna, A. 371, 407.
 — u. Canella 571, 519, 603, 605.
 Raymond u. Claude 159, 164.
 Redaelli, P. s. E. Greppi 624, 651.
 Redlich, F. 259, 628.
 — s. Fr. v. Gröer 251, 288.
 — s. M. Rogulski 258, 283.
 — u. Cooke 288.
 Reeves s. Whipple 569.
 Regelsberger, H. 433, 437, 441.
 Rehder, H. 259, 301.
 Rehn 70.
 Reich, E. a. J. Teichmann 259, 264, 267, 271, 297.
 Reiche 173.
 — F. s. F. Fretwurst 431.
 — s. J. Halberkann 431, 449, 450.
 Reichenmiller, H. 259, 266.
 Reicher 490.
 — s. Morgenroth 488.
 Reichert s. d'Arton 499.
 Reichmann, V. 628, 632, 650, 652, 655, 658.
 Reiher, M. 337.
 — R. Sippel u. F. Lindner 310.
 Reimarns, H. S. 531, 549, 567.
 Reinwein, H. 75, 95, 203.
 Reisch, O. s. R. Fischer 430, 472.
 Reiß 482, 503, 504, 505.
 — u. Langendorf 506.
 — M. s. K. A. Winter 123, 144.
 — H. Druckerey u. A. Hochwald 121, 167.
 — u. A. Hochwald 167, 168.
 — K. A. Winter u. N. Halpern 13, 36, 37.
 Remeson u. Tawaststierna 482, 487, 498.
 Renner, A. 433, 435.
 Renton, A. D. u. H. W. Rusbridge 121, 130, 133.
 — M. J. u. M. E. Robertson 13, 46, 71.

- Reyher, P. 13, 63.
 Rhoads, P. S. 259, 266.
 Ribadeau-Dumas, L. s. Chr. Zoeller 264, 291.
 Ribbert 207.
 Riccardi, F. 259.
 Rice, E. C. s. J. W. Lindsay 255, 280, 281, 282, 284.
 Richard, G. s. M. Lucien 18, 26, 49, 55, 62.
 Richardière 380, 409.
 Richard, A. V. s. J. Howland 369, 387.
 Richter 70.
 — C. P. u. G. B. Wislocki 13, 62.
 Ricochon, M. 259, 287.
 Riddle, O. 13, 59.
 — O. u. J. Krizenecki 13, 36, 46, 59.
 Riebeling 433, 472.
 Rieder s. Knipping 8, 48, 58.
 Rienmüller 498.
 Riess, J. v. s. F. Ludwig 120, 146.
 Rievel 535.
 Rimbaud, P. s. G. Giraud 623.
 Rio Hortega, P. del 121, 126.
 Ripin, R. u. H. Hetzer 531, 541, 546.
 Rischel, A. 628, 658.
 Ritchie 29, 212.
 Ritossa, P. 259, 303.
 Ritter 214.
 — u. Bach 204.
 — G. v. 371.
 Rivkin, H. s. J. R. Wilson 372, 416, 422.
 — s. Levine 370, 419.
 Robb, A. G. 259.
 — Gardner 283.
 — Smith 662, 667, 672, 673.
 — s. Lescher 666.
 — s. Lexler 673.
 Robertson, A. F. 259, 281.
 — M. E. s. M. J. Renton 13, 46, 71.
 Robin 571.
 — Ch. u. Magitot 531, 538.
 Roboz, P. 13, 69, 628.
 Roch, M. 628, 651.
 — u. Rutishauser 655.
 Roda 503.
 — s. Collazo 481.
 Roehrig, A. 531, 534, 535.
 Roemcke, O. 371, 426.
 Roemheld 445.
 Rössle 13, 45, 173, 195.
 Röthlisberger, P. 13, 45.
 Roger 285.
 — Henri, Joseph Alliez u. André Jouve 628, 658.
 Rohr, K. 433, 467.
 Rohrschach 145.
 Roller s. Lasch 481, 507.
 Romberg 271.
 — E. 310.
 — u. Pässler 94.
 Romeis, B. 13, 44, 47, 58, 121.
 Rominger 433, 456.
 Rondoni, P. 13, 66.
 Ronsisvalle, A. 13, 62.
 Roscher 204, 208.
 Rosemann, H. U. 13, 47.
 Rosen, P., N. Kritch, A. Goulayewa u. E. Skalkina 259, 302.
 — P. S. u. L. A. Korobicina 259, 286.
 — P. S., P. B. Sadowski u. L. A. Korobicina 259, 281.
 Rosenfeld, E. F. s. G. D. Belonovsky 244, 304.
 Rosenow, E. C. 259, 287, 290, 293, 294, 295, 298.
 Rosner 259, 293.
 Ross, Joan M. s. D. L. Hare 624, 662.
 — S. G. u. H. W. Josephs 371, 382, 389, 390, 399, 413, 416, 417, 419, 426, 427.
 Rossi 571.
 Rossivall, E. u. B. Schick 259, 293.
 Rotch 373.
 Roth, St. 13, 54.
 — s. Schumacher 68.
 Rothberger 325.
 Rotholz, A. G. 259, 289.
 Rothlin 433, 460.
 Rothmann, H. 121, 163, 165, 166.
 Rothschild u. Jakobsohn 482, 516.
 Rottino, Antonio s. Irving Graef 624.
 Roussy 666.
 — G. u. M. Mosinger 628.
 — u. Ch. G. Oberling 628.
 Roux-Berger, J. L., J. Naulleau u. X. J. Condiates 628, 673.
 Roux 78.
 Rouzaud u. Cabanis 489.
 Rowe, St. N. 433, 438.
 Rowntree, L. G., J. H. Clark u. A. M. Hanson 13, 34, 44, 58.
 — L. G., J. H. Clark, A. M. Hanson u. A. Steinberg 13, 34, 35.
 Rubach 315.
 — H. s. Th. Karman 309, 318, 319, 343.
 Rubinow, O. u. L. Frankl 531, 546.
 Rubinstein u. Pschenisnova 628, 656.
 Rubner 173, 197.
 Rudberg 25, 28, 31.
 Rudder, de 259, 292.
 Ruden, P. 310, 325, 327.
 Ruediger 293.
 — G. F. 259, 264.
 Ruggier 49.
 Ruggieri, E. 121, 135.
 Ruh, H. C. u. J. E. McClelland 259, 291.
 Ruhmann 173, 191.
 Rumpf, F. 371, 417.
 Rusbridge, H. W. s. A. D. Renton 121, 130, 133.
 Rusell 371, 383, 407, 666.
 — Dorothy S., H. Evans u. A. C. Crooke 628, 656.
 Russkoff, P. R. 13, 52.
 Rutishauser, E. 628, 632, 651, 666.
 — s. Roch 655.
 Ruyter, Th. Hart de 13, 43.
 Ryle u. Waterfield 75, 95.
 Sacquépée, E. u. Ph. Lesbree 259, 294.
 — u. R. Bouet 259, 290.
 — E., M. Liégeois u. J. Fricker 260, 293.
 Sadowski, P. B. s. P. S. Rosen 259, 281.
 Saethre 156.
 Sager s. Marinesco 432.
 Sahli, H. 310, 312, 313, 330, 351, 364, 391, 648.
 Saint Martin 270.
 Sakurai 482, 504.
 Saldun, M. L., M. A. Jauréguy u. W. Ayala 371, 390, 391.
 Salge 260.
 — s. Hasenknopf 252, 293.
 Salimbeni s. Veronese 301.
 Salmon, A. 433, 442.
 Salomonsen, L. 371, 381, 385, 390, 395, 399, 400, 403, 413, 414, 415, 417, 418, 422, 426.
 — L. u. H. Bjelke 371, 380, 381, 383, 384, 388, 389, 390, 391, 400, 403, 414, 419.
 Salus, F. 628, 656, 666.
 Salvesen 217.
 Salzer, H. s. R. FISCHER 430, 465.
 Samkowa s. Smiznowa 271.
 Samson s. Engel 64.
 Samura 264.
 Santo, Dominic A. de 628.
 Santoro 571.
 Santos, R. de 674.
 Saphir, W. 121, 137.
 Sarteschi, U. 122, 127, 133.
 Sauer, W. u. J. SCHMITZ 260, 283.
 Sauerbruch 70.

- Saupe, E. 13, 63, 68.
 Savchenko, J. G. 260, 279, 280.
 Schaber, H. 260, 286, 294.
 Schacherl, M. 122, 170.
 Schade, H. 75, 101, 112, 113, 177.
 Schaffer 48.
 Schall, L. s. St. Engel 5.
 — L. s. W. Weitz 311.
 Schally, A. O. 482, 516, 518.
 Schanz 198.
 Schapiro s. Koch 569, 579.
 Scharpf, W. s. H. Weese 434, 458.
 Scharrer, E. s. R. Gaupp 623.
 Scheel, K. s. H. Geiger 309.
 Scheer, K. 13, 39, 42, 531, 536, 549.
 — K. u. B. Berchthold 14, 55.
 Scheidegger, S. 433, 469.
 Scheinfinkel, N. s. L. Asher 3, 47.
 Schelman, E. D. s. M. S. Kaplinski 432, 443.
 Schemensky u. Mrugowsky 483, 522.
 Scheminzky, F. 310, 318.
 Scherbak, L. 531, 536.
 Scherf, D. 310.
 Scheyer, H. E. s. N. Louros 256.
 Schiaparelli, P. u. C. Bassi 14, 38.
 Schick, B. 288.
 — B. s. Escherich 250, 278, 286.
 — B. s. E. Rossivall 259, 293.
 Schiff s. Adler 480.
 — E. 371, 391, 400, 410, 412, 423.
 Schiller, L. 310.
 Schilling, v. 75, 92, 628, 658, 670.
 Schilowa, A. 14, 67.
 Schittenhelm u. Eisler 628.
 Schiwa 483, 503.
 Schleissner, F. 260, 266, 270, 273, 274, 293.
 — F. u. W. Späth 260.
 Schlesinger, H. 122, 126, 157.
 Schleussing, H. 14, 70.
 Schliephake 483, 499.
 Schloss 414, 419, 426, 427.
 — F. 372, 387, 409.
 — O. M. 372, 405.
 — O. M. s. Cl. A. Weymuller 372, 415, 417, 422.
 — u. Küppers 387.
 Schlossmann s. Jaschke 529.
 — s. Pfaundler 374.
 Schmelter, E. 531, 538.
 Schmidt, A. 531, 556, 560, 561.
 — Anni 531.
 — F. s. H. Glatzel 431, 469.
 — H. 260, 288, 290.
 Schmidt, W. 531, 562.
 Schmidtke, E. s. F. Krüger 309.
 Schmied, M. 272.
 Schmieden 204, 213.
 Schmincke, A. 14, 26, 45, 122, 158, 160, 164, 222, 628, 664.
 Schmitz, J. s. W. Sauer 260, 283.
 Schmorl 628.
 — u. Molineus 632, 652, 655.
 Schmutte, H. 205, 232, 233, 234, 236.
 Schneider 69, 141, 209.
 — M. u. A. Nitschke 14, 43, 55.
 — P. 14.
 Schnepf 157.
 Schober, Paul 173, 178.
 Schockaert, J. 14, 61.
 Schoeller 144.
 Schoen 173.
 — R. 433, 452, 472, 474, 531, 628, 658.
 — R. u. S. Koeppen 433, 453.
 — R. u. G. Lemmel 433, 474.
 Schön, W. 628, 658.
 Schönbauer, F. s. E. Nobel 257, 281.
 Schöndube 75, 95, 97.
 Schöner, Karl 205, 232, 233, 234.
 Schönfeld, H. 14, 24.
 Schönheimer 483, 490, 497, 505, 509, 513.
 — u. Hummel 490.
 Scholl s. Brasch 205, 232.
 Scholtz, H. G. 14, 37, 56.
 Schopenhauer 79.
 Schottmüller, H. 173, 260, 264, 265, 266, 270, 277, 281, 283, 284, 285, 286, 295, 298.
 — u. Frank 295.
 Schreiber, G. 14.
 Schridde 571, 573.
 — H. 14, 19, 26, 48.
 Schröder, G. 14, 66.
 Schüller, A. 122, 166, 628, 671, 676.
 — s. Hant-Schüller-Christian 513.
 Schürmann, P. u. H. Kleinschmidt 531, 563.
 Schütz, Erich 310.
 Schultz, J. H. 434, 447.
 — W. 260.
 — Charlton 280.
 Schultze 36.
 — K. W. 628.
 Schulz, R. Z. 635.
 Schulze, Hanna 14, 53, 54.
 — W. 14, 45, 55.
 Schumacher, H. M. 14, 39, 56.
 — H. s. H. Paffrath 12, 37.
 Schumacher, P. 531, 533.
 — u. Roth 14, 68.
 Schuster, H. s. H. Arend 117, 160, 165.
 Schwalbe 227.
 — J. 310.
 Schwartz 564.
 Schwarz, L. 260, 296.
 — Lederer 49.
 Schwentker, F. F. 14, 68.
 Scipiades, E. 14, 71.
 Scott s. Ott 129, 135.
 — W. J. M. u. W. L. Bradford 14, 59.
 Sdrawosmyslow, W. M. 260, 279.
 Seckel, H. 14, 39, 372, 381, 385, 388, 389, 390, 413, 415, 416, 417, 420.
 Sédallian, P. u. J. Clavel 260, 293.
 Sedgwick 372, 389, 405.
 Seeliger 205, 234.
 Seiler 48.
 Seitz, A. 14, 531, 535, 564.
 Seitz, L. 531, 532.
 Seligmann, E. 260, 265, 266, 273, 281.
 Selikina, M. A. u. M. J. Kurdirko 260, 289.
 Selinger, A. s. J. W. Lindsay 255, 280, 281, 282, 284.
 Sellheim, H. 531, 539, 550, 555.
 Selye, H. s. C. Bachman 117, 141, 155.
 — H., C. Bachman, D. L. Thomson u. J. B. Collip 122, 154.
 — H. J. B. Collip u. D. L. Thomson 122, 142, 154.
 Selzer, H. 15, 37.
 Sevandin, M. 15, 70.
 Seward, Ch. s. W. Langdon-Brown 626.
 Shair s. Fries 568.
 Shaw, E. s. T. B. Talbot 372, 417.
 — H. B. u. R. H. Tribe 372.
 Sherman 405.
 Sherman, L. s. A. R. Dochez 249, 264, 272, 283, 289.
 — W. H. u. E. C. Koenig 372, 374, 406.
 — W. H. u. H. R. Lohner 372, 374, 396, 407.
 Shiga 280.
 Shimizu, S. 15, 31.
 Shingu, Sh. 15, 39.
 Shumacker jr., Harris B. u. Warfield M. Firor 628.
 Siebeck, R. 75, 80, 82.
 Sieber 204, 211, 212.
 Siebke 664.
 Siebold, E. v. 531, 538.
 Siegl, J. 260, 300, 372, 381.

- Siegmund s. Dietrich 623, 660.
 Siess, K. u. E. Störck 15, 48.
 Sievers 173.
 Sikorski, I. A. 531, 541.
 Silberstein 141, 153, 531, 557.
 — F. u. P. Engel 122, 136, 137, 146.
 — F. u. K. Molnar 122.
 Silbert, S. s. J. H. Globus 119.
 Simmel 597.
 Simmons, Ch. C. s. O. O. Meyer 11, 70.
 Simon 132, 157.
 Simonetti 483, 522.
 Simonson, E. 434, 439.
 Simpson, M. E. s. H. M. Evans 5, 62, 119, 142.
 — S. Levy s. Macbeth 626.
 Sindoni 571, 575.
 — M. B. 260.
 — M. B. s. G. Caronia 247, 303, 304.
 Singer 208.
 Sippel, R. s. M. Reiher 310.
 Sisson, W. R. u. J. M. Finey 122, 131, 134.
 Sivkovitsch, M. s. S. Ramsine 259, 302.
 Sive, St. A. 372, 386, 388, 389, 390, 391, 403, 413, 414, 415, 418, 419, 420, 425, 427.
 Skalkina, E. s. P. Rosen 259, 302.
 Skinoda, H. 434, 440.
 Sklower, A. 15.
 Skoda, J. 310, 325.
 Slavyk 260, 270, 271, 278, 279.
 Slawyk s. Oesterreich 121, 164, 165, 166.
 Slot, G. M. 15, 34.
 Smirnow 205.
 Smirnowa-Samkowa, A. J. 260, 301.
 Smith, J. 260, 261, 264, 267, 280, 283, 293, 294.
 — J. s. J. P. Kinloch 253, 280, 281, 283, 287, 293.
 — J. u. J. S. Taylor 261, 281.
 — Lester A. s. H. O. Mertz 205, 236.
 — P. E. 15, 62, 122, 141.
 — Philip E. 629.
 — s. Cahill 622.
 Smiznowa-Samkowa 271.
 Snow 373.
 Sockrider, B. T. s. R. E. Dyer 250, 282, 283.
 Sörensen, S. T. 261, 264, 265, 270, 271, 274, 278, 286, 287, 293.
 Soetbeer, Fr. s. O. Cohnheim 528, 560.
 Sokoloff 204, 215.
 Sokolow u. Gromow 658.
 Solée, H. s. J. Morelle 627, 671.
 Soli, U. 15, 36, 48, 59, 62.
 Soltmann, O. 531, 540, 541.
 Sommer u. Flörcken 36.
 Sommerfeld, P. s. A. Baginski 244, 264, 279, 293.
 Sorrentino 571.
 Sosman, M. C. 634, 644.
 Späth, W. s. F. Schleissner 260.
 Spaniermann, F. 629, 658.
 Spark, Ch. 629.
 Sparrow, H. 261, 280.
 — H. u. J. Celarek 261, 282.
 — H. u. R. Kaczynski 261, 281, 282.
 Speierer 15, 70.
 Spemann 78.
 Spencer 124.
 Sperry 483, 497, 508.
 Spirina, A. s. S. W. Korschun 254, 282.
 Spreter, Th. v. 15, 57.
 Ssokoloff 489.
 Sucharewa s. Hirschberg-S. 285.
 Stähelin, R. u. Aloys Müller 310.
 Staemmler 204, 208.
 Stämpfli, H. 3.
 — s. Asher 51.
 Stahnke, E. 15, 54.
 Stankievitz, R. 261, 273, 286.
 — s. F. v. Bormann 246, 306.
 Starckenstein 434, 465.
 — E. 75, 90, 91.
 Starling 77.
 Staub-Traugott 420.
 Steenbauer, A. J. s. L. van Itallie 432.
 Stein, T. A. 261, 271.
 Steinach 154.
 — E. u. H. Kuhn 122, 141, 664.
 Steinberg, A. s. L. G. Rowntree 13, 34.
 Steiner 209.
 Steinfield, E. A. 261, 299, 300.
 Steinhardt, H. 629, 658.
 Steinitzer, K. 434, 453.
 Stengel, E. 629.
 Stephan 222.
 Stephenson, G. E. s. W. G. A. Swan 629, 656.
 Steppuhn, O. 629.
 Stern, W. 531, 536.
 — s. Batelli 117, 129.
 Sternberg 651.
 Stetten-Äystetten, B. v. 531, 534.
 Stevens, F. A. 261, 300.
 — F. A. s. A. R. Dochez 249, 287.
 — F. A. u. A. R. Dochez 261, 289, 293.
 Stewart s. Harris 72.
 Sticker, Georg 173.
 Stillmann 569, 580, 602, 603, 605.
 Stirnimann, F. 531.
 — s. Genzmer 544.
 Stöhr 19.
 Stoeltzner, W. 15, 27.
 Störck, E. s. K. Siess 15, 48.
 Stötter, G. 372.
 Stolkind, E. 629, 658.
 Stolte 372, 378, 427.
 Stoltenberg 261, 281, 289.
 — L. 15, 72.
 Stotzer, P. 3.
 — s. Asher 47, 58.
 Stout s. Cahill 622.
 Sträter 205, 222, 226.
 Strassmann, E. 629.
 — u. Berner 663.
 Straub, H. 310, 434, 436.
 Strauß, J. u. J. H. Globus 122.
 — L. u. E. Brauer 629, 660, 675.
 Streit 266.
 Strobl s. Wasitzky 16, 49.
 Stroebe 629, 658.
 — F. 372, 410, 419.
 Ström, J. 372, 388, 391, 398, 399, 413, 418, 420.
 Strössner, E. 261, 282.
 Strouhal, v. 310, 318, 319.
 Stuhl, L. s. P. Puech 627.
 Stumme s. Erdheim 623.
 Stutzer, M. 261, 281, 282.
 Suematsu, T. 15, 67.
 — T. s. T. Takahashi 15, 67.
 Süsswein, J. 531, 544, 545, 550, 553.
 Sugg, E. s. H. de Waele 263, 270.
 Sun, K. H. s. K. Ch. Pratt 531.
 Susman, William 629, 632, 666.
 Suter 204, 207, 221, 227, 239.
 Suzuki, Sh. 15, 39, 43, 55.
 Svehla 49.
 Swain 383.
 Swan, W. G. A. u. G. E. Stephenson 629, 656.
 Swingle, W. W. u. I. I. Peiffner 629, 661.
 — W. W., H. M. Vars, P. A. Botty u. N. M. Parkins 629.
 Sylla, Adolf 75, 94, 95.
 Syropoulos 571.
 Szekely 289.
 Szirmai, F. 261, 292, 293, 294, 295, 297, 298.
 — F. u. B. Jacobovics 261, 303.
 Szondi, L. 15, 55.
 Szontagh, F. v. 261, 262, 392.
 Szymonowicz 19.

- Tachau u. Adelsberger 291.
 Taeger, H. 434, 467.
 Takács, L. 122, 131.
 Takahashi 222, 226.
 — T. u. T. Suematsu 15, 67.
 Takaki 262, 303.
 Takata u. Ara 100, 101.
 Talalajew 173, 175.
 Talbot, T. B., E. Shaw u. M. Moriarty 372, 417.
 Talma 99.
 Talmann 204, 212, 215, 216, 217, 218.
 Tamura, Y. s. K. Masui 10, 58.
 Tanabe 54.
 Tanaka, K. s. S. Nishimura 11, 42.
 Tandler, J. 310.
 — s. Ranzi 36.
 — -Gross 57.
 Tannenbergl, I. s. R. Jaffé 625, 660.
 Tannhauser, L. s. N. Friedemann 251.
 — S. J. u. H. Fitzer 372, 419.
 — u. Markovics 410.
 Tarozzi-Noguchi 303, 304.
 Tarulli-Lo Monaco 48.
 Tavera s. Aschoff 172, 176.
 Tawaststierna s. Remeson 482, 487, 498.
 Taylor, A. E. 372.
 — J. S. s. J. P. Kinloch 253, 264, 280, 281, 283, 293.
 — J. S. s. J. Smith 261, 281, 287.
 — Rood 531, 560.
 Teachenor, Frank R. 629, 656, 666, 676.
 Teel, H. M. 629, 631, 632, 651, 652, 654.
 — H. M. u. H. Cushing 629, 631.
 Teichmann, J. 262, 290.
 — J. s. R. Kraus 254.
 — J. s. E. Reich 259, 264, 267, 272, 297.
 Teissier, P. u. F. Coste 262, 264, 265, 266, 267, 276, 280, 282, 283, 287, 289, 290, 291, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 302.
 — Coste u. Petric 286.
 Temesváry, N. 15, 47.
 Teoni, G. s. O. Bartoli 4, 47.
 Terbrüggen 75, 87.
 Terrien 372, 423.
 Teuscher 204, 209, 210.
 Tezner, O. u. G. Ungar 262.
 Thannhauser 490, 493, 515.
 — S. J. 75.
 — u. Jenke 490.
 Theilhaber, A. 15, 70.
 Theindel 272.
 Theisen 434, 460.
 Thiele, H. s. H. Happe 252, 273.
 Thiemich, M. 531, 542.
 Thiess s. C. Achard 620.
 Thoenes, F. 531.
 Thönnies 536.
 Thoma, R. 310, 329.
 Thomä, Fr. 532, 556.
 Thomann s. M. Cloetta 430.
 Thomas 222.
 — E. 15, 34, 41, 51, 64, 69.
 Thompson, D. 262.
 — J. 532, 542.
 — K. W. u. H. Cushing 629.
 Thomson 303.
 — D. L. s. H. Selye 122, 142, 154.
 Thorbeck s. Vara-Lopez 483, 506.
 Thurner, K. 15, 47.
 — s. L. Asher 47.
 Tiedemann 43.
 Tilney, F. u. L. Casamajor 332, 543.
 Timme, W. 629, 633.
 Todd 270.
 Todorowitsch 281, 283.
 — u. Yoannowitsch 282.
 Tokuno 483, 499, 504.
 Toulouse, E. u. Vurpas 532, 542, 543.
 Toma, A. s. M. Ciuca 247.
 Tonges 266.
 Toomey, J. A. 262, 281, 282.
 Torres 503.
 — s. Collazo 481.
 — Umana 392.
 Tournay, A. 434, 442.
 Toyoda 273, 274, 276, 280, 281, 282, 283, 284, 286, 290, 291, 292, 293, 295.
 — T. u. J. Futagi 262, 289, 290, 292, 305, 306.
 — — u. Moriwaki 272, 280.
 — — u. M. Okamoto 262, 275, 296, 302.
 — Kuroi, J. Moriwaki u. J. Futagi 262.
 — u. Moriwaki 271.
 — T., J. Moriwaki u. J. Futagi 262, 265, 271.
 — — u. S. Hoshizaki 262.
 — — J. Futagi u. Kuroi 262, 264, 289.
 — — — u. Okamoto 262.
 Trask, J. D. 262.
 — J. D. s. F. G. Blake 245, 296.
 — J. D. u. F. G. Blake 262, 282, 283, 284, 285, 286.
 Traube, I. 451.
 — O. s. E. I. Kraus 626.
 Traugott s. Staub 420.
 Trautmann 51.
 — A. 122, 126, 144.
 Trendelenburg, F. 310, 311, 311, 326, 330.
 — F. u. F. Lübecke 311.
 Trendelenburg, F. u. K. Posener 311, 326.
 — P. 15, 35, 629.
 — u. Krayer 35.
 Tribe, R. H. s. H. B. Shaw 372.
 Trömmner, E. 435, 441.
 Troizkaja-Andreewa, A. M. 262, 265.
 Tron, G. 262, 301.
 Tscheiny, A. M. s. S. W. Korschun 254, 283.
 Tschernischoff, S. s. M. Isabolisky 253, 283.
 Tumperer s. Pilot 265.
 Tunnichliff, R. 262, 272, 287, 293.
 — R. s. R. D. Herrold 252, 293.
 Ture Stenholm 205, 225.
 Turnbull 665.
 — H. M. s. O. Leyton 626, 664.
 Turner 646.
 Turney, H. G. 629, 631, 658.
 Turyn, F. 629, 658.
 Tutkewitsch s. Besuglow 480, 505, 518.
 Uemura 122, 124, 125, 159.
 Uexküll, v. 78.
 Offenheimer, A. 372, 382, 396, 407.
 Uhlenhuth, E. 16, 44, 50, 56.
 Ulrich, U. L. 658.
 Umana, C. T. 372, 377.
 — s. Torres 392.
 Ungar, G. s. O. Tezner 262.
 — R. 372, 398.
 Uno, Z. 16, 55.
 Untersteiner s. Gamper 528, 542, 543.
 Urban, H. 434, 453.
 — H. s. H. Hoff 624.
 Urechia, C. J. 144, 170.
 — C. J. u. N. Elekes 122.
 — C. J. u. C. Grigoriu 122, 130, 133, 135.
 — C. J. u. L. Groza 122.
 Uterström 16, 53.
 Vahl, V. 532, 557.
 Valdes u. Depretis 569, 571.
 Vallagussa 408.
 Vallery-Radot, P. 372, 383, 386.
 Vallery-Radot, Pasteur, P. D. Delafontaine u. Jouveau-Dubreuil 629.
 Vallois, L. u. C. Fleig 532, 552.
 Vannier, P. E. s. F. Coste 248, 264.

- Vaquez 574.
— u. Aubertin 612.
Vara-Lopez u. Thorbeck 483, 506.
Vars, H. M. s. W. W. Swingle 629.
Vartiainen, A. 434.
Vas, B. 262, 272, 281.
— E. 16, 66.
Vásárhelyi, J. 16, 70.
Vasaturo 483.
Vasile 571.
Vasilu, Dem. O. 629.
Vastine 167.
— H. J. u. K. K. Kiney 122.
Vechi, G. 122.
Veil 173, 178, 183, 204, 215.
— W. H. 629.
Veit 222.
Velasco Blanco, Copello u. Etchegaray 569, 579.
Vercellana 122.
Verdun 18.
Verger 161.
Vernoni 303.
Veronese u. Salimbeni 301.
Versteegh 434, 452.
Vierordt, K. 532, 548, 552.
Villa, de 262, 303.
Viñals, E. 122, 142.
Vines, H. W. C. s. L. R. Broster 622, 658, 660, 661, 676, 678.
Vipond, A. E. 262, 304.
Virchow 198, 207, 208.
Vitetti, G. 262, 303.
Vitry, G. u. H. Labbé 372, 387, 388, 389, 398.
Völker 218.
Voelker s. Boeminghaus 660.
Vogel 569.
— J. 266, 296.
Vogt, C. L. s. G. Heuyer 624.
— H. s. H. Klose 8, 35, 36, 39, 41, 47, 49, 50, 51, 59, 61, 71, 72.
— M. 434.
— u. Diamond 569, 579, 588.
— u. Koppanyi 453.
Volhard 105, 109, 204, 214, 215, 397, 511.
Volhardt 164.
Volkman, v. 122, 125.
Vollhard, F. 123.
Volta, dalla 571, 608, 612.
Voss, H. s. F. Fretwurst 431, 472.
— H. s. S. Loewe 10, 58, 59.
Vries, Hugo de 616.
Vurpas s. E. Toulouse 532, 542, 543.
- Wachs 79.
Wacker 493.
— u. Hueck 486.
- Wada, K. s. O. Miyagawa 11, 44.
Wade 483.
— A. E. 16, 63.
— J. s. R. A. Kinsella 253, 300.
Wadsworth, H. B., M. B. Kirkbride u. M. W. Wheeler 262, 290.
Waele, H. de u. E. Sugg 263, 270.
Wagner, G. 263, 301.
— G. A. 629, 663.
— K. 434, 468, 469.
— R. 16, 44.
— u. Bunbury 434, 476.
Wagnerová-Hatriková, H. s. F. Klein 625, 652.
Wald, L. T., Le 372, 374, 377, 406, 569.
— s. Ch. G. Kerley 369, 396, 407.
Waldbott, G. L. 16, 66.
— G. L. u. G. E. Anthony 16.
Walker 434, 469.
Wall, C. 629.
Wallen Lawrence s. van Dyke 132.
Wallis, K. 372, 380, 388, 392, 393, 418.
Walter, A. 16, 58, 59.
— K. F. 123, 156, 157.
Walters 658, 661.
— Waltman s. E. L. Kepler 625.
— Waltman s. R. M. Wilder 630.
— — u. E. I. Kepler 629, 630, 656, 661, 664, 678.
Walther 209.
Warburg 377.
Warnecke 483, 522.
Warnekros, K., M. Louros u. M. Becker 263, 294.
Warr u. Alperin 75, 94.
Wasitzky, A. s. Wasitzky-Strobl 16, 49.
— Strobl, A. u. A. Wasitzky 16, 49.
Wassing, Hans s. Th. Bauer 621, 632.
Wastenson 59.
Waterfield s. Ryle 75, 95.
Watrin, J. u. P. Florentin 16, 61.
— J. s. R. Collin 5, 60.
Weaver, G. H. 263, 293.
Weber 69, 312.
— s. Parkes 627, 631, 632, 652.
— A. s. Kl. Jaenisch 309.
— A. u. A. Wirth 311.
— F. P. 372, 386.
— Th. 311.
Weed, L. H., H. Cushing u. C. Jacobson 630.
- Weese, H. 434, 449, 450, 460, 467.
— u. Blum 434.
— H. u. W. Scharpf 434, 458.
Wegelin, C. 16, 54.
— C. u. M. Fischer 16, 44.
Weichardt, W. 434, 439.
Weichsel, M. 372, 382, 390, 391, 401, 403, 414, 417, 427.
Weigert, Karl 205, 232.
Weil u. Minvielle 164.
Weill 16, 40.
— -Hallé 389.
Weinberg, S. J. 128, 134, 135.
— S. J. u. A. F. Doyle 123.
— S. J. u. R. V. Fletscher 123.
Weiner 222.
Weinhardt 16, 69.
Weintraud 174, 199.
Weiss, R. 434.
Weitz, W. 311, 321.
— W. u. L. Schall 311.
Weizsäcker, V. 434, 438.
Welikanoff 263.
Welin, G. s. G. Norlin 121, 134, 135, 137.
Weltmann 516.
Wenckebach 75, 87, 103, 104.
Wendt 483, 490.
Wermer, P. 630, 658.
— P. s. H. Hoff 431, 443.
— P. s. S. V. Medvel 626, 631, 671, 672, 673, 675.
Werner 483, 504.
— M. s. K. M. Howell 252, 293.
— s. Parhon 482, 505, 519.
Wertheimer, E. 372, 419, 427, 428.
West, J. H. 16, 63.
Westlund, R. E. s. J. Pilot 258, 294.
Westra u. Kunde 483, 504.
Weymeersch 31.
Weymuller, Cl. A. u. O. M. Schloss 372, 416, 417, 422.
Wheeler, M. W. s. M. B. Kirkbride 253, 254, 273, 282, 290, 295.
— M. W. s. H. B. Wadsworth 262.
Whipple 584, 601.
— u. Bradford 569, 578, 582, 596, 598, 599, 600, 601, 615.
— Reeves u. Cobb 569.
Whitby s. Moncrieff 569, 579.
Whitcher 569, 578.
White, R. B. s. A. L. Daniels 5, 43.
Whitehead, R. W. s. K. S. Chouke 4, 54.
Wichmann, D. 440, 460.
Wiesel, J. 16, 26, 43, 51, 630.

- Wiesner 168.
 Wieth-Pedersen, G. 630, 631, 632, 652, 655.
 Wiggers, C. I. 311.
 Wijnbladh, H. 630.
 Wilder, I. 630, 658, 661, 676.
 — R. M. s. E. L. Kepler 628.
 — R. M. s. W. Walters 629, 630, 656, 661, 664, 678.
 — R. M., I. W. Kernohan, H. L. Parker, E. I. Kepler, Waltman Walters u. C. H. Mayo 630.
 Wildbolz 204, 208, 239.
 Will, Gertrud s. A. Jones 625.
 Wilcox, W. 434, 478.
 — W. s. J. Purves-Stewart 433, 472.
 Williams 658.
 — A. W. 263, 293, 295.
 — E. H. 630.
 — P. C. s. E. C. Dodds 623.
 — u. Dodge 311.
 — A. W. s. M. Nicoll 257, 301.
 — A. W., H. D. Hussey u. E. J. Banzhaf 263, 291.
 Williamson 159.
 — s. Crawford 568.
 — G. S. 16, 54.
 — G. S. u. I. H. Pearse 16, 54.
 Wilms 174, 193.
 Wilson s. Levine 370, 419.
 — F. R., S. Levine u. H. Rivkin 372, 416, 422.
 Winaus, H. M. 434, 479.
 Windaus 514, 524.
 Winiwarter, H. 16, 19, 56, 193.
 Winkel, M. 630.
 Winkler, F. 311.
 — G. 16, 41.
 Winter, K. A. s. M. Reiss 13, 36, 37.
 — K. A., M. Reiss u. J. Bálint 123, 144.
 Wirta 483, 522.
 Wirth, A. s. A. Weber 311.
 — W. 123, 164.
 Wislocki, G. P. s. C. P. Richter 13, 62.
 Witowski, A. s. R. Rabinzow 628.
 Witte 207.
 Wittwer s. Cooley 568, 586.
 Wladimiroff, G. E. 263, 279.
 Wöhlisch, E. u. F. v. Mikulicz-Radecki 263, 301.
 Wörner, E. 123, 167.
 Wohl, Michael G., J. M. Moore u. B. R. Young 630, 658, 676.
 Wohlfeil s. Th. J. Bürgers 246.
 Wolf 204, 209, 220.
 — A. s. D. H. Andersen 117, 127, 130, 134, 144.
 — -Eisner, A. 263, 288.
 — -Eisner, A. s. F. v. Bormann 246, 280, 286, 292.
 Wolff, S. 373, 381, 384, 389, 391, 392, 403.
 Wolfsohn, G. 17, 70.
 Wollenberg 210.
 Wollstein u. Kreidl 569, 578, 579, 584, 591, 595, 601, 602, 604, 615.
 Wolowik, A. B. 532, 559.
 Woody, S. S. 263, 283, 284.
 Woodyatt 644, 646.
 — R. T. u. A. R. Colwell 642, 643.
 Woolard, H. H. 630.
 Worms, G. u. H. P. Klotz 17, 67.
 Wright, A. Clifford 630, 658, 659.
 Wu, J. H. 17, 37.
 Würtz u. Bourges 263, 293.
 Wunderlich, A. 75, 96.
 Wuth, O. 434, 446, 454, 455, 476.
 Yamawaki 434, 453.
 Yanase, F. 17.
 Ylppö, A. 17, 63, 532, 564.
 Yoannowitsch s. Todorowitsch 282.
 Yokoh, A. 123, 133, 135, 139.
 Yoshino, S. 17, 67.
 Young, C. C. u. P. F. Orr 263, 282.
 — B. R. s. Michael G. Wohl 630.
 Zabel, W. 75, 115.
 Zade, H. 373, 376, 383, 398, 423, 425.
 Zandrén, S. 123, 157, 163.
 Zantop, H. s. K. Herzberg 252, 264, 265.
 Zell, F. s. F. Högler 624.
 Zerbino, V. 373.
 Zentkussen, A. 3.
 — A. s. Asher 58.
 Zikowsky, J. 263, 281, 283, 284, 286.
 — J. s. R. Kraus 254.
 Zimmer 174, 174.
 Zimmermann, H. M. s. J. H. Lawrence 626, 652.
 Zingerle, A. 434, 470.
 Zingher, A. 263, 280, 281, 282, 283, 285, 286, 287, 288, 291, 294, 295.
 Zinsser, H. u. F. B. Grinell 263, 291.
 Zlatogoroff, S. 263, 276, 279, 294, 304, 305, 306.
 — S. u. W. S. Derkatsch 294.
 — S., W. S. Derkatsch u. Nasledyschewa 263.
 — S., V. Koudriavtzeva u. B. Palante 264.
 Zoeller 281, 282, 283, 286, 291, 294.
 — Chr. u. Manoussakiss 264, 290.
 — Chr., L. Ribadeau-Dumas u. J. Chabrun 264.
 — Chr. u. F. Meersman 264, 293.
 Zola, C. 123, 130.
 Zondek 136, 140, 152, 156, 215, 631, 632, 650, 652, 654.
 — u. Krohn 669.
 — B. 123, 630, 669.
 — B. u. W. Berblinger 123.
 — H. 17, 51, 630.
 — H. u. H. Bernhardt 17, 39, 43.
 — H. u. A. Bier 434, 439.
 — H. u. G. Koehler 17, 54, 60.
 — H., B. Zondek u. W. Har-toch 123, 167, 168.
 — S. G. u. N. Bandmann 17.
 Zschimmer, Erika s. A. Jones 625.
 Zschokke 532, 535.
 Zuppinger, C. 264, 278.
 Zwaardemaker, H. 532, 558.
 Zwettkoff, L. 264, 301.
 Zylberszac, S. s. A. P. Dustin 5, 29.

Sachverzeichnis.

- Abasin s. Schlafmittel.
 Abstrichmethode, Unzulänglichkeiten der 265.
 Acetonämie s. Erbrechen, rekurrendes, mit
 Acetonurie s. Harn.
 „Acidosis“ der Kinder s. Erbrechen, rekurrendes
 usw.
 Adalin s. Schlafmittel.
 ADDISONsche Krankheit, Beeinflussung durch
 Zirbeldrüsenpräparate 170.
 — — und Cholesterinstoffwechsel 503.
 — — und Thymusfunktion 60.
 Adiadochokinese bei Zirbeldrüsenkrankungen 162.
 Adipositas s. a. Fettsucht.
 — bei Morbus Cushing 633, 642, 646, 659, 673.
 Adrenalin und Thymusfunktion 60.
 Agrypnie 442.
 Akustik, Grundlagen der 318.
 Alkoholiker, Zirbeldrüsenveränderung bei 158.
 ALLEN-DOISY-Test 146.
 Allergie und Rheumatismus 199.
 Allergische Begleitsymptome bei rekurrendem Erbrechen und Acetonämie 383.
 Allional s. Schlafmittel.
 Alopecie, akute totale, Hypocholesterinämie bei 518.
 Amylenhydrat s. Schlafmittel.
 Amytal 463.
 Anämie s. a. Erythroblastenanämie.
 — familiäre hämolytische, Differentialdiagnose gegen Erythroblastenanämie 602.
 — „Mutationsanämie“ 616.
 — perniciose, Differentialdiagnose gegen Erythroblastenanämie 602.
 — — Hypocholesterinämie bei 519.
 — pseudoleukämische Jaksch 575, 609.
 — — — Differentialdiagnose gegen Erythroblastenanämie 602.
- Anaphylaxie und rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 424.
 Angina pectoris, Agrypnie bei 445.
 Appendicitis, Differentialdiagnose gegen rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 395.
 Arthritis, chronische Infektarthritis, naturheilkundliche Therapie 108.
 — und Hypocholesterinämie 523.
 Arthropathia deformans als rheumatische Erkrankung 178.
 Asthma bronchiale, naturheilkundliche Therapie 107, 111.
 — cardiale, Lungenödem bei, Schlafmitteltherapie 461.
 Ataxie, cerebellare, bei Zirbeldrüsenkrankungen 162.
 Atmung, Änderung im Schlaf 436.
 — Rhythmik der, Verhältnis zum Schlucken beim Säugling 539, 551.
 — — Verhalten beim Saugvorgang 559.
 Atmungsorgane, Beeinflussung bei Erythroblastenanämie 585.
 Augenhintergrundveränderungen bei Cystennieren 215.
 Augensymptome bei Zirbeldrüsenkrankungen 162.
 Avertin s. Schlafmittel.
- BABINSKY**scher Reflex bei Zirbeldrüsenkrankungen 162.
 Baldrian 460.
 Barbitursäuren 449, 462; s. a. Schlafmittel, einzelne.
 — Vergiftungen mit 466, 468, 474.
 Basedowsche Krankheit, Hypocholesterinämie bei 516.
 — — und Thymusfunktion 51, 54, 70.
- Bauchbeschwerden, rheumatische 182.
 Beckenmiere 221.
 Belladonal 460, 461.
 Bellergal 460, 461.
 Biologie, experimentelle 78.
 Biologische Medizin, Begriff der 76.
 Blut, Cholesterin im s. Cholesterin.
 — Hormon, antigonadotropes im 152.
 — Komplement- und Opsoninbildung und Thymusfunktion 49.
 — Mineralgehalt des und Thymusfunktion s. Stoffwechsel.
 — Säure-Basengleichgewicht, Änderung im Schlaf 436.
 — — und Thymusfunktion 48.
 — Streptokokkenbefund im, bei Scharlach 270.
 — Veränderungen bei Cystennieren 215.
 — — bei Erythroblastenanämie 588—598.
 — — bei Fastenkuren 112.
 — — bei Morbus Cushing 634, 644, 648.
 — — bei rekurrendem Erbrechen mit Acetonämie 389, 410.
 — — bei Schlafmittelvergiftungen 472.
- Blutdruck, Änderung im Schlaf 436.
 — Beeinflussung bei Morbus Cushing 633, 634, 643, 644, 647, 659.
 — Erhöhung bei Cystennieren 214.
 — und Thymusfunktion 49.
 — und Zirbeldrüsenfunktion 129.
- Blutkörperchen, Erythramie 574.
 — Erythroblastenkrankheit s. Erythroblastenkrankheit.
 — Sichelzellenkrankheit 573.
 — und Thymusfunktion 48.
 — weiße, Verhalten bei Erythroblastenanämie 596.

- „Blutkrisen“ 576.
 — bei Erythroblastenanämie 595.
 Bluttransfusion als Therapie der Erythroblastenanämie 604.
 Blutzucker und Thymusfunktion 61.
 — Verhalten bei Adrenalinbelastung 418.
 — — bei Morbus Cushing 633, 645, 649, 659.
 — — bei rekurrendem Erbrechen mit Acetonämie 389, 412.
 — und Zirbeldrüse 145.
 Brunstzyklus und Zirbeldrüse 136, 146.
 Bromural s. Schlafmittel.
 Brosean 459.
 Brustdrüse, Anatomie und Physiologie 532.
 — Schwer- oder Leichtgiebigkeit der 549.
 — Trinken an der 547.
 Calcibronat 459.
 Carcinom und antigonatropes Hormon 152.
 — Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 70.
 — Zirbeldrüsen-Einfluß auf das 129, 167, 170.
 CHEYNE-STOKESSche Atmung bei Frühgeburten während des Saugvorganges 559.
 Chloralhydrat s. Schlafmittel.
 Cholesterin, Abbau 496.
 — Ausscheidung 508.
 — Bilanz 493.
 — Depots und Stoffwechsel des 485.
 — Gehalt der menschlichen Organe an 486.
 — — des Blutes, Bewertung 484.
 — — — nach Belastung mit Cholesterin 488.
 — — — Regulation 496.
 — Resorption 488.
 — — Störungen der 490.
 — Stoffwechsel, intermediärer 495, 496.
 — Synthese 491, 505.
 Cholesteringicht 509.
 Cholesterinhaushalt, Störungen des:
 — Hypercholesterinämie, essentielle 513.
 — — bei Lebererkrankungen 510, 514.
 — — bei Nierenerkrankungen 511.
 — — sog. Transporthypercholesterinämie 512.
 Cholesterinhaushalt, Störungen des:
 — Hypocholesterinämie bei Darmkrankheiten 520.
 — — fragliche essentielle 523.
 — — bei Infektionskrankheiten 522.
 — — bei Nierenerkrankungen 511.
 — — bei perniziöser Anämie 519.
 — — bei Schilddrüsenerkrankungen 515.
 — Untersuchungsmethode 514.
 — Zusammenfassung 524.
 Cholesterinhaushalt und Immunitätsvorgänge im Körper 523.
 Cibalgin 465.
 Codeonal 466.
 Coeliacie, Hypocholesterinämie bei 521.
 Colitis, Fastenkuren bei 111.
 — ulcerosa, Hypocholesterinämie bei 520.
 Coma diabeticum, Differentialdiagnose gegen rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 398.
 Compral 465.
 COOLEYSche Krankheit s. Erythroblastenanämie.
 CUSHINGSche Krankheit s. Morbus CUSHING.
 CUSHING-Syndrom bei Geschwülsten der Nebennieren 660.
 — — der Ovarien 662.
 — — des Thymus 664.
 Cystennieren s. Nierenmißbildungen.
 Darm, Dickdarm, Bedeutung für Regulierung des Cholesterinstoffwechsels 497, 508.
 Darmkrankheiten, Hypocholesterinämie bei 520.
 Dementia praecox, Beeinflussung durch Zirbeldrüsenpräparate 169.
 Diabetes mellitus, Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 71.
 — — Coma bei, Differentialdiagnose gegen rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 398.
 — — Hypercholesterinämie bei 512.
 Diagnose, Bedeutungsdiagnose 82.
 Diagnose, Gegensatz und Gemeinsamkeit in der, in Schulmedizin und Naturheilkunde 80.
 — Zustandsdiagnose 81.
 Dial s. Schlafmittel.
 Diathese, exsudative und Thymusfunktionsstörungen 65.
 DRCK-Probe s. Scharlach.
 Diphtherie, Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 68.
 — Hypocholesterinämie bei 522.
 Disposition, Krankheitsdisposition, Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 66.
 Doppelureter s. Harnleiterverdoppelungen.
 Dormalgin 465.
 Drüsen mit innerer Sekretion und Thymusfunktion 52 (Einzelheiten s. die einzelnen Drüsen).
 Duodenalstenose, Differentialdiagnose gegen rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 397.
 Dyspepsie, Fastenkuren bei 111.
 Dystrophia adiposo-genitalis, Beziehungen zur Thymusfunktion 71.
 — — — zur Zirbeldrüse 145, 163, 165.
 Eingeweidemißbildungen, Auftreten zusammen mit Cystennieren 210.
 Ekzeme, Fastenkuren bei 111.
 Eldoral 460.
 Encephalitis, Differentialdiagnose gegen rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 395.
 — epidemica, Formen der Schlafstörungen bei 442.
 Enteritis, chronische, Hypocholesterinämie bei 521.
 Enthirnungsstarre bei Zirbeldrüsenkrankung 162.
 Epiglandol 131.
 Epilepsie, Beeinflussung durch Zirbeldrüsenpräparate 169.
 Epiphyse s. Zirbeldrüse.
 Epithelkörperchen und Thymusfunktion 55.
 Erbliche Belastung bei rekurrendem Erbrechen mit Acetonämie 378.
 Erbliches Vorkommen der Cystennieren 208.

- Erbliches Vorkommen von Nierenverlagerungen 224.
- Erbrechen, neuropathisches, Differentialdiagnose gegen rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 395.
- Erbrechen, rekurrendes, mit Acetonämie:
— Äquivalente des Anfalles 385.
— Acetonurie und Erbrechen, Verhältnis zueinander 387.
— Anfall, Ausgang des 383.
— — erster und typischer 379.
— — sog. kleiner 385.
— anfallsfreier Intervall, Verhalten der Kinder im 386.
— „Atypische Fälle“ oder „formes frustes“ 374.
— Blutbefunde 389.
— Definition 373.
— Diagnose und Differentialdiagnose 393.
— Familiengeschichte 378.
— Formen, primäre und sekundäre 375.
— Geschlechtsverteilung 378.
— Häufigkeit des Erbrechens 379.
— Harnbefunde 387.
— Mageninhalt bei, chemische Untersuchung 392.
— Liquor cerebrospinalis bei, Veränderungen 392.
— Obduktionsbefunde 421.
— Pathogenese 406.
— pathologische Anatomie 405.
— Prognose 386.
— Provokationsversuche 412.
— Symptome, weitere, des schweren Brechanfalles 380.
— Therapie im Anfall 398.
— — im anfallsfreien Intervall 404.
— — mit Schlafmitteln 462.
— Todesursache, unmittelbare, bei 384.
— Verbreitung und Volkszugehörigkeit 377.
- Ergosterin, Stoffwechsel, intermediärer des 495.
- Erkältung und Nervenrheumatismus 195.
- Ermüdungsstoffe 439.
- Ernährung des Säuglings s. a. Saugvorgang 536.
— — Flaschentrinken 555.
— — Muttermilch, Bildung und Absonderung 532.
- Erythämie 574.
- Erythroblastenkrankheiten, Allgemeines 571.
— Erythroblastenanämie, Definition 579.
— — Diagnose 601.
— — Frühsymptome 581.
— — geographische Verbreitung 579, 605.
— — Geschichtliches 577.
— — Hämatologie 588—598.
— — Häufigkeit 579.
— — Manifestationstermin 580.
— — Nomenklatur 578.
— — Pathogenese 612.
— — pathologische Anatomie und Histologie 598—601.
— — Prognose 603, 618.
— — Rassegebundenheit 579.
— — Splenektomie, Folgen der 595, 603.
— — Symptomatologie 582 bis 588.
— — Therapie 604.
— — Verlauf 581.
— Nomenklatur 573.
— primäre und sekundäre 576.
- Evipan s. Schlafmittel.
- Fasten als Heilbehandlung 109.
- „Fehlschluckpneumonie“ 563.
- Fettstoffwechsel s. Stoffwechsel.
- Fettsucht, pluriglanduläre, Hypcholesterinämie bei 518.
— und Zirbeldrüsenerkrankung 160, 162, 165.
- Finalitätsprinzip im ärztlichen Denken 78.
- Fingersaugen 561.
- Follikelhormon s. Hormon.
- Freiluftbehandlung der lobären Pneumonie 97.
- Gähnen, stammesgeschichtliche Erklärung des 558.
- Gabelureter s. Harnleiterverdoppelungen.
- Galaktorrhöe 532, 535.
- Gallensäuren, Bedeutung für Cholesterinresorption 490.
- Gallensteine, Fastenkuren bei 111.
- Gastroptose, Differentialdiagnose gegen rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 396.
- Gefäßerkrankung, rheumatische 179.
- Gefäßerkrankungen, latente Phlebitis der tiefen Unterschenkelvenen 187.
- Gefäßsystem, Zirbeldrüsenwirkung auf das 129.
- Gehirnerkrankungen, Schlafstörungen bei 442.
- Gehirnmißbildungen, Auftreten zusammen mit Cystennieren 210.
- Geisteskrankheiten, Schlafstörungen bei, Therapie 455, 464.
- Gelenkrheumatismus 178, 185.
— akuter, naturheilkundliche Therapie 108.
— chronischer, Fastenkuren bei 111.
- Gelonida somnifera 466.
- Geschlechtsorgane s. a. Keimdrüsen.
— Gebärmutterarbeit und Thymusfunktion.
— Veränderungen bei Morbus Cushing 636, 653, 659, 672.
- Glandula pinealis s. Zirbeldrüse.
- Gliedmaßenmißbildungen, Auftreten zusammen mit Cystennieren 210.
- Glykosurie bei Morbus Cushing 643, 659.
- Gonadotropes Hormon s. Hormon.
- Grundumsatz s. Stoffwechsel.
- Haarausfall, Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 70.
- Haare, Hypertrichose bei Morbus Cushing 633, 646, 647, 659, 673.
— und Zirbeldrüse 145.
- HANT-SCHÜLLER-CHRISTIAN-sches Symptom 573.
- Harn, Acetonurie ohne Erbrechen 385.
— — bei rekurrendem Erbrechen mit Acetonämie 387.
— Änderungen der Zusammensetzung im Schlaf 436.
— Ausscheidungsmenge und Thymusfunktion 39.
— Cholesterinurie 511.
— kalksenkendes Prinzip im, bei spasmophilen Säuglingen 37.
— Polyurie bei Zirbeldrüsen-erkrankungen 162.
- Harnbefund bei Cystennieren 214.

- Harnbefund bei Erythroblastenanämie 586.
 — bei Harnleiterverdoppelungen 234.
 — bei Morbus Cushing 634, 659.
 — bei Nierenverlagerungen 226.
 — bei rekurrendem Erbrechen mit Acetonämie 387, 410.
 — bei Riesenharnleiter 236.
 — bei Schlafmittelvergiftung 472.
- Harnleiter, Riesenharnleiter, angeborener 235.
 — Ureterocele 240.
- Harnleitermißbildungen, andere (außer Verdoppelung und Riesenharnleiter) 239.
- Harnleiterverdoppelungen, Behandlung 235.
 — Diagnose 234.
 — Einteilung 231.
 — klinische Erscheinungen und Häufigkeit 232.
 — Zusammenfassung 239.
- Harnstoffderivate 451.
 — s. a. Schlafmittel, einzelne.
- Haut als Cholesterinausscheidungsorgan 509.
 — Dick-Unempfindlichkeit der, beim Säugling 291.
 — Hypertrichose und Zirbeldrüsenveränderung 160, 164, 165.
 — Pigmentation, bräunliche, der Bauchhaut bei Cystennieren 213.
 — Polarisationswiderstand der, rhythmische Änderungen 437.
 — Striae cutis, purpurrote, bei Morbus Cushing 633, 644, 646, 659, 672.
 — und Zirbeldrüse 145.
- Hautkolorit bei Erythroblastenanämie 584.
- Hautkrankheiten, Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 69.
- Hedonal 458.
- „Heilkrisen“ 111.
- Herz s. a. Kreislauf.
 — Sehnenfäden des, Entstehung der Geräusche bei 342, 358.
 — Streptokokkenbefund im, bei Scharlach 271.
 — Veränderungen bei Erythroblastenanämie 601.
- Herzauskultation, Beschaffenheit des Stethoskops 320.
- Herzauskultation, oesophageale 321.
- Herzfrequenz, Änderung im Schlaf 436.
- Herzgeräusche, akzidentelle an der Herzbasis, Entstehung 352.
 — Anprallgeräusche 321, 347.
 — Dilatationsgeräusche 353.
 — Entstehung der, Bedeutung der Gasentwicklung und der Viskosität des Blutes 337.
 — — als Geräuschkombinationen 346.
 — — als Rohrabstromgeräusche 330, 347.
 — — als Rohranstromgeräusche 338.
 — — als Rohrfadengeräusche 340.
 — — als Rohrspaltgeräusche 343.
 — — als Rohrströmungsgeräusche 327.
 — — der, Stenostheorie 327, 329, 335, 338, 342, 351.
 — — der, Wirbeltheorie 335.
 — — durch Strömungen, allgemeingültige Grundlagen 348.
 — Fortpflanzungsrichtung der 364.
 — Freistralgeräusche 324.
 — geschichtlicher Überblick über die physikalischen Erklärungsversuche 311.
 — bei gesundem Herzen 349.
 — isolierte systolische an der Herzspitze, Entstehung 354.
 — Kontinuitätsgesetz, physikalische Vorbemerkungen 317, 333.
 — musikalische 340, 345, 360.
 — systolische, an der Herzbasis zu auskultierende 325.
 — — laute an der Herzspitze bei normalem Herzen 353.
 — Tonentstehung, physikalische Vorbemerkungen 318.
 — Vorbemerkungen aus Hydrodynamik und Akustik 315.
 — Wirbelbildung und Wirbelablösung, physikalische Vorbemerkungen 316, 319.
- Herzkammer, Strömungsverhältnisse in der 353.
- Herzklappenfehler, Aortinsuffizienz, Entstehung der Geräusche bei 340, 359.
 — Geräuschbildung bei 355.
 — Mitralsuffizienz, Entstehung der Geräusche bei 357, 358, 359.
 — — systolisches Geräusch bei Auskultation auf dem Rücken 321.
 — Mitraltstenose, Entstehung der Geräusche bei 357.
- Herzkrankheiten, Agrypnie bei 444.
- Herzveränderungen bei Cystennieren 215.
- Hirntumoren, Differentialdiagnose gegen rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 394.
- Hirsutismus bei Morbus Cushing 633.
- Hoden s. Keimdrüsen.
- Hormon, antigonadotropes, im Blut und in Organen 152 (antigonadotrope Substanz der Zirbeldrüse s. Zirbeldrüse).
 — gonadotropes und Zirbeldrüse 132, 139.
- Hormonale Einflüsse auf den Schlaf 439.
- Hormone, Gegenhormone und Zirbeldrüse 153.
 — Sexualhormone und Zirbeldrüse 136.
- Hufeisenniere 239, 241.
- Hunger, Hypercholesterinämie im 512.
- Hydrocephalus bei Zirbeldrüsenkrankungen 162.
- Hydrodynamik, Grundlagen der 315.
- Hydronephrose bei Nierenverlagerungen 225.
- Hydrops fetus 571, 575.
- Hyperpituitarismus, basophil, s. Morbus Cushing.
- Hypertonie, s. Blutdruck.
- „Hypnotoxin“ 439.
- Hypophyse, Bedeutung für Regulation des Cholesterinstoffwechsels 506.
 — Beziehungen zur Zirbeldrüse 170.
 — gonadotropes Hormon der s. Hormon.
 — und Nebennieren, Beziehungen zueinander 668.
 — und Thymusfunktion 61.

- Hypophyse, Wirkung auf die Zirbeldrüse 135.
- Hypophysenvorderlappen, Adenome des, ohne endokrine Störungen 666.
- basophiles Adenom des s. Morbus Cushing.
- Hormone des und Zirbeldrüsenhormon 154.
- Hypophysenvorderlappenfunktion und rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 424.
- und Sexualentwicklung 135.
- Hysterie, rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie als 425.
- Idiosynkrasie gegen Schlafmittel 466.
- Icterus catarrhalis, Prodromalia, Differentialdiagnose gegen rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 396.
- haemolytischer 573.
- maligner, der Neugeborenen 571.
- Verschlussikterus, Hypercholesterinämie bei 510.
- Immunität, Ausbildung der bei Scharlach 286.
- Immunitätsvorgänge und Cholesterinhaushalt 523.
- Impotenz bei Morbus Cushing 643.
- Infektionskrankheiten, akute, Fastenkuren bei 110.
- Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 68.
- Hypocholesterinämie bei 522.
- Insulin, Hyperinsulinismus und rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 423.
- und Cholesterinstoffwechsel 506.
- und Thymusfunktion 60.
- Insulintherapie des rekurrenden Erbrechens mit Acetonämie 400.
- Intelligenz, Störungen der, Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 72.
- Intoxikation, intestinale, rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie als Ausdruck einer 407.
- Jahreszeitliche Schwankungen der Thymusgröße 24.
- JAKSche Krankheit s. Anämie, pseudoleukämische.
- Kausalitätsprinzip im ärztlichen Denken 78.
- Kehlkopfstellung beim Saugvorgang 539, 551.
- Keimdrüsen, Bedeutung für Regulation des Cholesterinstoffwechsels 505.
- Ovarialgeschwülste, sog. virilisierende, CUSHING-Syndrom bei 662.
- und Thymusfunktion 57.
- und Zirbeldrüse 133, 135, 170.
- Keimdrüsenentwicklung, Beeinflussung durch gonadotropes Hormon und Zirbeldrüse 139.
- Kenotoxine 439.
- Kessoval 460.
- Ketonämie s. Blutveränderungen bei rekurrendem Erbrechen usw.
- „Ketosis“ der Kinder s. Erbrechen, rekurrendes usw.
- Kieferbildung, Beeinflussung durch Fingersaugen 562.
- Kieferstellung beim Saugvorgang 538, 548, 550.
- Knochenhaut, rheumatische Knoten der 185.
- Knochenmark, Veränderungen bei Erythroblastenanämie 597, 599.
- Knochensystem und Thymusfunktion 36, 46.
- Knochenveränderungen bei Erythroblastenanämie 577, 586, 598, 612, 618.
- Fragilitas osseum, Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 71.
- Osteoporose bei Morbus Cushing 659, 672.
- Körpertemperatur, Verhalten beim Saugvorgang 559.
- Kohlehydratstoffwechsel s. Stoffwechsel.
- Komplement- und Oponinbildung und Thymusfunktion 49.
- Konstitution, allergische bei rekurrendem Erbrechen mit Acetonämie 386.
- Konstitutionsanomalie, rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie als 407.
- Konstitutionsanomalien und Thymusfunktionsstörungen 64.
- Konstitutionspathologie 81, 87.
- Krämpfe, epileptiforme und eklamptische, bei Zirbeldrüsenkrankungen 162.
- Krampfzustände, Schlafmittelbehandlung der 462.
- Kreislauf, Beeinflussung bei Erythroblastenanämie 585.
- und Thymusfunktion 49.
- Zirbeldrüsenwirkung auf den 129.
- Kreislaufinsuffizienz, Therapie, naturheilkundliche 102, 111.
- Kreislaufshock bei Lungenembolie, Schlafmitteltherapie des 461.
- „Krise in der Medizin“ 90.
- Leber als Cholesterinausscheidungsorgan 508.
- als Cholesterindepot 486, 498.
- Lebereirrhose, Therapie, naturheilkundliche 100.
- — schulmedizinische 99.
- Lebererkrankungen, Hypercholesterinämie bei 510, 514.
- Leberextrakt, Beeinflussung des Cholesterinspiegels im Blut 500, 512, 519.
- Leberstoffwechsel, rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie als primäre Störung des 409.
- Lebertherapie bei Erythroblastenanämie 604.
- Leberveränderungen bei Erythroblastenanämie 585, 601.
- Leukämie, Differentialdiagnose gegen Erythroblastenanämie 603.
- Lipoidgicht 513.
- Lippensaugpolster 537.
- Liquor cerebrospinalis, Veränderungen beim rekurrenden Erbrechen mit Acetonämie 392.
- Lubrokal 460.
- Lues der Zirbeldrüse 158.
- Luminal s. Schlafmittel.
- Lunge als Cholesterindepot 487, 498.
- Luteoantin 142.
- Lymphdrüsenveränderungen bei Erythroblastenanämie 585, 601.
- Lymphgranulomatosis, Hypocholesterinämie bei 522.

- Magen-Darmerkrankung, chronische, rekurren- des Erbrechen mit Ace- tonämie als Ausdruck einer 407.
- Differentialdiagnose gegen rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 395.
- Magen-Darmsymptome bei Erythroblastenanämie 585.
- Mageninhalt, chemische Un- tersuchung des beim rekur- rierenden Erbrechen mit Acetonämie 392.
- Magensaftabsonderung, Ver- halten beim Saugvorgang 560.
- Verhalten im Schlaf 436.
- Magerkeit bei Zirbeldrüsen- erkrankungen 163.
- Maskulinwirkung, Beeinflus- sung durch Epiphysen- extrakt 139.
- Medinal 463.
- Meditranämie s. Erythro- blastenanämie 577.
- Membrana gingivalis 538.
- Meningitis tuberculosa, Diffe- rentialdiagnose gegen rek- kurrierendes Erbrechen mit Acetonämie 394.
- Menstruation, Beeinflussung bei Morbus Cushing 633, 647.
- Migräne, Fastenkuren bei 111.
- Migräneanfälle, Differential- diagnose gegen rekurren- des Erbrechen mit Ace- tonämie 395.
- Milch, Muttermilch, Bildung und Absonderung 532.
- Milchepidemien von Schar- lach 272.
- Milz, Bedeutung für Regula- tion des Cholesterinstoff- wechsels 499.
- Milzveränderungen bei Ery- throblastenanämie 584, 600.
- Mineralstoffwechsel s. Stoff- wechsel.
- Mißbildungen, andere und Cystenniere 209.
- „Mongolengesicht“ bei Ery- throblastenanämie 582.
- Morbus Cushing, autoptischer Befund 635.
- — Diagnose und Diffe- rentialdiagnose 671.
- — Fälle mit CUSHING-Syn- drom und Nicht- basophilem Hypo- physenadenom 656.
- Morbus Cushing, Fälle mit basophilem Ade- nom bzw. Tumor 651.
- — Häufigkeit 631.
- — Hypophysenverände- rungen bei 636.
- — — Histologie 666.
- — — Kasuistik 650.
- — Krankheitsbild 630.
- — Krankheitsgeschichten, ausführliche 633—650.
- — Pathogenese 665.
- — Symptomatologie 659.
- — Therapie 635, 645, 648, 675.
- — Todesursache 659.
- „Mundphänomen“ der Neuge- borenen 542.
- Muskelrheumatismus 178.
- Muskelsystem und Thymus- funktion 47.
- Mutationsanämie 616.
- Muttermilch, Bildung und Ab- sonderung 532.
- Myasthenia gravis, Beziehun- gen zu Thymusfunktions- störungen 67.
- Myelose, erythroleukämische 575.
- Myelosis erythraemica 609.
- Nahrungsaufnahme des Säug- lings s. Saugvorgang.
- Nahrungscholesterin, Bedeu- tung für Cholesterinstoff- wechsel 492.
- Narkolepsie 443.
- Naturheilkunde, „erster Hauptsatz“ der 89.
- und Schulmedizin, Gegen- satz und Ge- meinsamkeit im Denken 75.
- — — — in der Diagnose 80.
- — — — in Pathologie und Therapie 84.
- Vorbedingungen der 77.
- Nebennieren, Bedeutung für Regulierung des Chole- sterinstoffwechsels 503.
- Beziehungen zur Hypo- physe 668.
- — zur Thymusfunktion 34, 59.
- — zur Zirbeldrüse 144, 170.
- Freilegung und Resektion, Technik 676.
- Veränderungen bei Morbus Cushing 635, 653.
- Nebennierenentnervung, Be- einflussung des Morbus Cushing durch 648.
- Nebennierenfunktion und rek- kurrierendes Erbrechen mit Acetonämie 423.
- Nebennierenrinde, Tumoren der, Cushing-Syndrom bei 660, 671.
- Nebennierentumoren, Diagno- stik der 674.
- Nebenschilddrüse und Thy- musfunktion 55.
- Neodorm 451, 458.
- Nephritis, Differentialdiagnose gegen rekurrendes Er- brechen mit Acetonämie 397.
- Nervenerheumatismus s. Rheu- matismus.
- Nervensystem, neurogene Theorie des rekurren- den Erbrechens mit Acetonämie 425.
- neurotoxische Wirkung der Zirbeldrüse 129.
- Reflexe beim Saugvorgang s. Reflexe.
- und Thymusfunktion 49.
- Unreife des und Pathologie des Saugvorganges 564.
- vegetatives, Änderungen im, während des Schlafes 436.
- — Bedeutung für Regula- tion des Cholesterin- stoffwechsels 507.
- zentrales, s. a. Gehirn.
- — Saugzentrum 540.
- — Schlafmittelkonzentra- tion im 448.
- — Schlafsteuerungszen- trum 437.
- — Zwischenhirn, Bedeu- tung für Regulation des Cholesterinstoff- wechsels 507.
- Neuralgia paraesthetica 181.
- Neuropathisches Erbrechen, Differentialdiagnose gegen rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 395.
- Neurose, vegetative, rekurre- rendes Erbrechen mit Ace- tonämie als 426.
- Nieren, Scharlachnephritis 285.
- Streptokokkenbefund in den, bei Scharlach 271.
- Veränderungen bei Ery- throblastenanämie 601.
- Nierencysten 220.
- Nierenerkrankungen, Hyper- cholesterinämie bei 511.
- Nierenfunktionsprüfung bei Cystennieren 214.

- Nierenmißbildungen, andere (außer Cystenniere und Nierenverlagerung) 239.
- Auftreten zusammen mit Harnleiterverdoppelungen 234.
- Cystenniere, Auftreten zusammen mit anderen Mißbildungen 209.
- — Begriffsbestimmung, Entstehungsursachen 207.
- — erbliches Vorkommen 208.
- — Erkennung 213.
- — Häufigkeit 211.
- — Komplikationen, Prognose, Behandlung 217.
- — Krankengeschichte 220.
- — Zusammenfassung 218.
- Häufigkeit 206.
- Nierenverlagerungen s. Nierenverlagerungen.
- Nierensteine, Fastenkuren bei 111.
- Nierenverlagerungen, Behandlung 228.
- Differentialdiagnose gegen Wanderniere 228.
- Einteilung und Häufigkeit 221.
- Entstehung 223.
- klinische Erscheinungen 224.
- Krankengeschichten 228.
- pathologische Anatomie 222.
- Zusammenfassung 230.
- Nirvanol s. Schlafmittel.
- Noctal s. Schlafmittel.
- Novonal 451, 458.
- Novophyllin 461.
- Numal s. Schlafmittel.
- Oestrogene Substanz in der Zirbeldrüse 137, 146.
- Opsonin- und Komplementbildung und Thymusfunktion 49.
- Optalidon 469.
- Osteomalacie, Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 71.
- Osteoporose s. Knochenveränderungen 586.
- Ovarialtumoren, sog. virilisierende, Differentialdiagnose gegen Morbus CUSHING 671, 675.
- Pankreas und Thymusfunktion 60.
- Pankreasfunktion und rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 423.
- Paraldehyd s. Schlafmittel.
- Paralyse, progressive, Zirbeldrüsenveränderung bei 158.
- Parathyroideae, Veränderungen bei Morbus CUSHING 636, 653.
- „Parietalaug“ 124.
- Pathologie, allgemeine, Stellung der in der Zukunft 79.
- Gegensatz und Gemeinsamkeit in der, in Schulmedizin und Naturheilkunde 84.
- Peritonitis, Differentialdiagnose gegen rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 396.
- Pernocton s. Schlafmittel.
- Phanodorm s. Schlafmittel.
- Pigmentationen s. Haut.
- Pneumonie, Aspirationspneumonie bei Säuglingen 563.
- Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 68.
- lobäre, Therapie, naturheilkundliche 97.
- — — schulmedizinische 94.
- Polydipsie bei Morbus CUSHING 633, 643.
- Polyglobulie 574.
- Polyphagie bei Morbus CUSHING 633, 644.
- Polyurie bei Morbus CUSHING 633, 634, 643.
- Profundol 464.
- Prominal 451, 460, 461.
- Psoriasis als Cholesterinstoffwechselstörung 513.
- Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 69.
- Pubertas praecox 133, 141, 158, 163.
- Pubertät, Thymusgewicht in der 23, 28.
- Puerperalscharlach s. Scharlach.
- Puls, Verhalten beim Saugvorgang 559.
- Pyonephrose bei Nierenverlagerungen 225.
- Pyramidon-Vergiftung 467.
- Quadronox 466.
- Rachitis und Thymusfunktion 42, 71.
- Rassegebundenheit der Erythroblastenanämie 572, 579, 616.
- Rassenunterschiede des Thymusgewichtes 21.
- Rectidon 455, 461, 463.
- Reflex, bedingter, Fingersaugen als 561.
- Reflexe, bedingte, des Saugvorganges 545.
- Suchreflexe beim Saugvorgang 541.
- unbedingte Saugbewegungen des Neugeborenen 543.
- „Zungen-Kieferreflex“ des Säuglings 551.
- Rekurrierendes Erbrechen mit Acetonämie s. Erbrechen.
- Rheumatismus als „Allgemeinleiden“ 175.
- als Ursache der latenten Phlebitis der tiefen Unterschenkelvenen 187.
- Entwicklungsgang der Gewebsveränderungen bei 177.
- Gelenkrheumatismus 185.
- der Muskulatur 178.
- Nervenrheumatismus, anatomische Untersuchungen über 189.
- — Differentialdiagnose 190.
- — Druckpunkte bei 201.
- — im einzelnen peripheren Nerven 180.
- — praktischer Behandlungswert 191.
- — Prophylaxe 196.
- — des Schultergelenkes 180, 184, 185.
- — Zusammenfassung 200.
- rheumatische Gewebsveränderungen in den Körperorganen 174.
- — an den Gefäßen 179.
- — an den Gelenken 178.
- Schmerzen bei 175.
- Wesen des akuten und chronischen 199.
- Röntgeninvolution der Thymus 24, 28, 31.
- Rohkostbehandlung der Lebercirrhose 100.
- Wirkung bei verschiedenen anderen Krankheiten 107.

- Rudolf-Heß-Krankenhaus, Klinische Arbeitsweise am 93.
 „Rückvergiftung“ 111.
 „Rüsselreflexe“ des Neugeborenen 542.
- Säuglingsatrophie, Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 69.
 Sandoptal 462.
 Saugvorgang, Anatomie 537.
 — Atmungs- und Schluckrhythmus, Verhältnis zueinander 539, 551.
 — Fingersaugen 561.
 — Flaschentrinken 555.
 — — und Brusttrinken, Verhältnis zueinander 557.
 — Neurologie des 540.
 — Nomenklatur 536.
 — Pathologie des 562.
 — Rhythmus der Saugbewegungen 544.
 — Saugdruck 548.
 — Schwer- oder Leichtgiebigkeit der Brust 549.
 — stammesgeschichtliche Entwicklung des 558.
 — Trinken an der Brust 547.
 — Verhalten von Puls, Atmung, Temperatur während des 559.
 — — von Speichelabsonderung und Magenfunktion beim 560.
 — Zungenbewegung beim 550.
 — zusammenfassende Darstellung 565.
- Scarlatina s. Scharlach.
 Scarlatinoid 280.
 Schädelmißbildungen, Auftreten zusammen mit Cystennieren 210.
 Scharlach, Ätiologie, kleinste Mikroorganismen in der 302.
 — — protozoenähnliche Gebilde in der 300.
 — — Streptokokken in Symbiose mit Begleitvirus in der 304.
 — — Syzygiokokken in der 305.
 — — Virushypothese in der 278.
 — Anaphylaxiehypothese 288.
 — Auslöschphänomen 286.
 — Dick-Gift, Einwände gegen die primäre Natur des 288.
- Scharlach, Dick-Gift, Natur des 281.
 — Einteilung in zwei Krankheitsbilder 279.
 — experimenteller, bei Primaten 274.
 — — bei Tieren außer Primaten 273.
 — Heilserum gegen 283.
 — Hypocholesterinämie bei 522.
 — Immunitätsausbildung 286.
 — Pathogenese 842.
 — Schutzimpfung gegen 282.
 — Streptokokken des, Ekto-toxin der 294.
 — — Produktion des Scharlachtoxins 296.
 — — Spezifizierung 293.
 — — als Überträger des 272.
 — Streptokokkenätiologie, Zusammenfassung 298.
 — Streptokokkenbefund im Blut, inneren Organen und Ausscheidungen 270.
 — — an der Eintrittspforte 264.
 — — in der Umgebung der Scharlachkranken 271.
 — — an den verschiedenen Krankheitstagen 266.
- Scharlachausschlag durch parenteral gegebenes keimfreies Filtrat von Streptokokken 280.
 Scharlachnephritis 285.
 Scharlachtoxin, Nachweis 279.
 Schilddrüse, Bedeutung für Regulation des Cholesterinstoffwechsels 504, 512, 515.
 — und Thymusfunktion 34, 53.
 — Veränderungen bei Morbus Cushing 636, 653.
 — und Zirbeldrüse 144.
- Schlaf, Dauer und Tiefe 440.
 — — — Beziehung zu Schlafmitteln 457.
 — Einschlafen und Aufwachen 440.
 — Funktion des 437.
 — Pathologie des, s. Schlafstörungen.
 — Physiologie 435—441.
 — Schlafsteuerungszentrum 437.
- Schlaf, Unterschied von pathologischer Bewußtseinsstörung 436.
 Schlafbereitschaft, Förderung der 461.
 Schlafmittel, Abbau im Körper 470.
 — Angriffsort der 452.
 — Beurteilung der Schlafwirkung 451.
 — Einschlaf-, Durchschlaf- und Dauerschlafmittel, graphische Darstellung der Wirkungsweise 459.
 Schlafmittel einzelne, Abasin 467.
 — — — Mißbrauch 476.
 — — Adalin 451, 458, 461, 466.
 — — — Mißbrauch 476.
 — — — Vergiftung 468, 469.
 — — Allional 465.
 — — — Mißbrauch 476.
 — — — Vergiftung 469.
 — — Amylenhydrat 451, 464.
 — — — Vergiftung 470.
 — — Amytal 463.
 — — Avertin 451, 455, 464.
 — — — Vergiftung 467.
 — — Baldern 460.
 — — Belladenal 460, 461.
 — — Bellergal 460, 461.
 — — Bromural 458.
 — — — Mißbrauch 476.
 — — — Vergiftung 468.
 — — Broseadan 459.
 — — Calcibronat 459.
 — — Chloralhydrat 451, 454, 455, 464.
 — — — Vergiftung 467, 470.
 — — Cibalgiln 465.
 — — Codeonal 466.
 — — Compral 465.
 — — Dial 463.
 — — — Mißbrauch 476.
 — — — Vergiftung 467, 469.
 — — Dormalgin 465.
 — — Eldoral 460.
 — — Evipan 449, 450, 451, 458, 463.
 — — — Vergiftung 467.
 — — Gelonida somnifera 466.
 — — Hedonal 458.
 — — Kessoval 460.
 — — Lubrokal 460.
 — — Luminal 450, 455, 460, 461, 462, 463.
 — — — Vergiftung 467, 469.
 — — Medinal 463.
 — — Neodorm 451, 458.
 — — Nirvanol 466.
 — — — Vergiftung 469.
 — — Noctal 449, 462.

- Schlafmittel einzelne, Noctal, Vergiftung 469.
 — — Novonal 451, 458.
 — — Novophyllin 461.
 — — Numal 465.
 — — — Vergiftung 469.
 — — Optalidon 469.
 — — Paraldehyd 451, 454, 455, 464.
 — — — Vergiftung 470.
 — — Pernocton 450, 455, 461, 463.
 — — — Vergiftung 469.
 — — Phanodorm 450, 462.
 — — — Mißbrauch 475.
 — — — Vergiftung 469.
 — — Profundol 464.
 — — Prominal 451, 460, 461.
 — — Pyramidon, Vergiftung 467.
 — — Quadronox 466.
 — — Rectidon 455, 461, 463,
 — — Sandoptal 462.
 — — Scopolamin 455.
 — — — Vergiftung 466.
 — — Sedobrol 459.
 — — Sedormid 458, 461, 463.
 — — — Vergiftung 467, 470.
 — — Sekurodorm 464.
 — — Somnacetin 466.
 — — Somnifen 463.
 — — — Mißbrauch 476.
 — — — Vergiftung 467, 469.
 — — Sulfonal 451.
 — — Theominal 461.
 — — Tildin 458.
 — — Trigemim 465.
 — — Urethan 451.
 — — Veramon 465.
 — — — Mißbrauch 476.
 — — — Vergiftung 468.
 — — Veronal 450, 451, 463.
 — — — Vergiftung 467, 468.
 — — Voluntal 451, 458.
 — Gewöhnung an 450.
 — Hypnotica, Kombination mit anderen Mitteln 465.
 — klinische Anzeigestellung für Anwendung von 454.
 — Mißbrauch 474.
 — Nebenwirkungen 466.
 — pharmakologische Voraussetzungen 448.
 — und Schlaf tiefe, Beziehungen 457.
 — spezielle Therapie mit 457.
 — Vergiftung, akute, durch 467.
 — — — Diagnose 471.
 — — — Prognose 472.
 — — — Therapie 473.
- Schlafmittel, Vergiftung, chronische, durch 474.
 Schlafstörungen, cerebrale 442.
 — — Therapie 454, 464.
 — Durchschlafstörungen, spezielle Therapie 462.
 — Einschlafstörungen, spezielle Therapie 357.
 — Einschlaf- und Durchschlafstörungen, allgemeine Therapie 449, 455.
 — psychogen und körperlich bedingte 444—446,
 Schlafsucht 442.
 Schlafumkehr 442.
 Schlucken, „Fehlschluckpneumonie“ beim Säugling 563.
 — Verhältnis zur Atmung beim Säugling 539, 551.
 „Schnutenphänomen“ der Neugeborenen 542.
 Schulmedizin und Naturheilkunde, Gegensatz und Gemeinsamkeit im Denken 75.
 — — — — in der Diagnose 80.
 — — — — in Pathologie und Therapie 84.
 Schultergelenk, „kleines“ (acromio-claviculär-Gelenk) Nervenrheumatismus des 180, 184, 185.
 Schwangerschaft und Cholesterinstoffwechsel 505.
 — Cystennieren und 217, 218.
 — Hyperemesis gravidarum und rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie 387.
 — Thymusinvolution in der 24.
 Scopolamin s. Schlafmittel.
 Sedativa 459.
 Sedobrol 459.
 Sedormid s. Schlafmittel.
 Sekurodorm 464.
 Selbstheilung der Krankheiten 92.
 Sexualentwicklung und Hypophysenvorderlappen 135.
 — und Zirbeldrüse 132.
 Sexuallormone s. Hormone.
 Sexuelle Frühreife s. Pubertas praecox.
- Sexuelle Übererregbarkeit, Beeinflussung durch Zirbeldrüsenpräparate 169.
 Sichelzellenkrankheit 573.
 — Differentialdiagnose gegen Erythroblastenanämie 602.
 — Prognose 618.
 Somnacetin 466.
 Somnifen s. Schlafmittel.
 Spasmophilie, Beziehungen zu Thymusfunktionsstörungen 71.
 — kalksenkendes Prinzip im Harn bei 37.
 Speichelabsonderung und Saugvorgang 560.
 Status dysraphicus, Auftreten zusammen mit Cystennieren 210.
 — — — — mit Riesenharnleiter 236.
 — thymico-lymphaticus 41, 54, 60, 64.
 Sterilisierung bei Cystennieren 220.
 Stoffwechsel, Chloridstoffwechsel und Thymusfunktion 39.
 — Cholesterinstoffwechsel s. Cholesterin.
 — Eiweißstoffwechsel und Thymusfunktion 39.
 — Fett-Cholesterinresorption 498.
 — Fettstoffwechsel, rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie als primäre Störung des 421.
 — — und Thymusfunktion 40.
 — — und Zirbeldrüse 145, 169.
 — Fettwanderung, Hypercholesterinämie bei 512.
 — Grundumsatz, Beeinflussung bei Morbus Cushing 633, 634, 643, 659.
 — — und Thymusfunktion 43.
 — Kalkstoffwechsel und Thymusfunktion 35, 56.
 — — und Zirbeldrüse 144.
 — Kohlehydratstoffwechsel rekurrendes Erbrechen mit Acetonämie als primäre Störung des 409.
 — — und Thymusfunktion 40.

- Stoffwechsel, Magnesiumstoffwechsel und Thymsfunktion 38.
- Phosphorstoffwechsel und Thymsfunktion 38.
 - Vitamine und Thymsfunktion.
 - Wasserhaushalt und Thymsfunktion 39.
- Stoffwechselstörungen, Beziehungen zu Thymsfunktionsstörungen 70.
- in der Pathogenese der Erythroblastenanämie 615.
- Streptokokken, Bedeutung für Scharlachätiologie s. Scharlach.
- hämolytische, im Nasenrachenraum bei Nichtscharlachkranken 266.
- Strömungsphysik, Grundlagen der 315.
- Sulfonal 451.
- Symptomatologie, Umdeutung der, in der Zukunft 80.
- Syphilis, kongenitale, Differentialdiagnose gegen Erythroblastenanämie 602.
- Tetaniesymptome bei rekurrerendem Erbrechen mit Acetonämie 382.
- Theominal 461.
- Therapie, Ernährungstherapie und Nervenrheumatismus 196.
- Fasten als Heilbehandlung 109.
 - Gegensatz und Gemeinsamkeit in der, in Schulmedizin und Naturheilkunde 84.
 - palliative 86.
 - physikalische, bei Schlafstörungen 447.
 - rationelle, kausale 91.
- Thrombose, rheumatische Gefäßveränderungen als mögliche Ursache der 179.
- Thymektomie und Thymsimplantation 32.
- Thymocresin 32.
- Thymom, Differentialdiagnose gegen Morbus Cushing 675.
- Thymus, „äußere“ und „innere“ 18.
- Ca- und P-Substanz nach NITSCHKE 32.
 - Carcinom des, CUSHING-Syndrom bei 664.
 - HASSALSche Körperchen 19.
- Thymus, HASSALSche Körperchen und Funktion des 28, 29.
- Involution, akzidentielle und im Alter 20, 57.
 - Morphogenese 18.
 - — und Funktion 27.
 - Morphologie und Funktion 27.
 - — beim Jugendlichen 20.
 - — beim Neugeborenen 19.
 - morphologische Komponenten (tabellarische Übersicht) 22.
 - Veränderungen bei Morbus Cushing 636, 653.
 - und Zirbeldrüse 144.
- Thymusfunktion, Beziehungen zur BASEDOWSchen Krankheit 51.
- — zum Blut 48.
 - — zu Drüsen mit innerer Sekretion, Allgemeines 52.
 - — zur Hypophyse 61.
 - — zu Keimdrüsen 57.
 - — zum Knochensystem 46.
 - — zum Kreislauf und Blutdruck 49.
 - — zum Muskelsystem 47.
 - — zu Nebennieren 34, 59.
 - — zu den Nebenschilddrüsen 55.
 - — zum Nervensystem 49.
 - — zum Pankreas 60.
 - — zur Rachitis 42.
 - — zur Schilddrüse 34, 53.
 - — zum Status thymico-lymphyticus 41, 54, 60, 64.
 - — zum Stoffwechsel 35 (Einzelheiten s. Stoffwechsel).
 - — zu den Vitaminen 41.
 - — zum Wachstum 43.
 - — zum Wärmehaushalt 43.
 - beim Fetus 34.
 - und rekurrerendes Erbrechen mit Acetonämie 423.
- Thymusfunktionsstörungen und Carcinom 70.
- Diathese, allergische 70.
 - — exsudative 65.
 - gesteigerte Anaphylaxiegefahr 66.
 - Haut- und Haarkrankheiten 69.
 - Infektionskrankheiten 68.
 - Intelligenzstörungen 72.
 - Knochenkrankungen 71.
- Thymusfunktionsstörungen und Krankheitsdisposition 66.
- Myasthenia gravis 67.
 - Säuglingsatrophie 69.
 - Status thymico-lymphaticus 64.
 - Stoffwechselkrankheiten 70.
 - Untersuchungsmethoden und ihre Fehlerquellen 30.
 - Vorbemerkungen und Diagnostik 62.
- Tildin 458.
- Traubenniere s. Nierenmißbildungen, Cystenniere.
- Trigemin 465.
- Tuberkulose, Beziehungen zu Thymsfunktionsstörungen 68.
- Hypcholesterinämie bei 522.
- Typhus, Beziehungen zu Thymsfunktionsstörungen 68.
- Hypcholesterinämie bei 522.
- Ulcus ventriculi, Therapie, naturheilkundliche 107.
- Urämie bei Cystennieren 215, 217.
- Ureter s. Harnleiter.
- Ureterocele 240.
- Urethan 451.
- Vaginismus 182.
- Vagotonie, rekurrerendes Erbrechen mit Acetonämie als 426.
- Veramon s. Schlafmittel.
- Vererbung s. Erbllichkeit usw.
- Mutationsanämie 616.
- Vergiftung, akute, durch Schlafmittel 467.
- Veronal s. Schlafmittel.
- Vitamine und Thymsfunktion 41.
- Voluntal 451, 458.
- Volvulus, Differentialdiagnose gegen rekurrerendese Erbrechen mit Acetonämie 397.
- Wachstum, Hemmung bei Erythroblastenanämie 584.
- und Thymsfunktion 43.
 - und Zirbeldrüse 130, 163.
- Wärmehaushalt und Thymsfunktion 43.

- | | | |
|---|--|--|
| <p>Wanderniere 221, 227.
 — Differentialdiagnose gegen Nierenverlagerungen 228.</p> <p>Wasserhaushalt und Thymusfunktion 39.</p> <p>Wassersucht der Neugeborenen 571, 575.</p> <p>Wundscharlach s. Scharlach.</p> <p>Xanthomatose, primäre essentielle 513.</p> <p>Zirbeldrüse, Allgemeinwirkungen 128.
 — antagonotrope Substanz der, Nachweis und Dosierung 146.
 — Beeinflussung durch Hypophyse und Genitale 135.</p> | <p>Zirbeldrüse, Einfluß auf pathologische Vorgänge 167.
 — Entwicklung und Aufbau 124.
 — Erkrankungen der 156, Klinik 161.
 — — — Verlauf, Differentialdiagnose, Therapie 166.
 — und Gegenhormone 153.
 — und gonadotropes Hormon 139.
 — Hormon, antagonistropes, im Blut und in Organen 152.
 — Hormongehalt verschiedener Zirbeldrüsen 150.
 — lokale Funktion 156.</p> | <p>Zirbeldrüse, Präparate der, therapeutisch-klinische Versuche mit 169.
 — Stellung im endokrinen System 170.
 — und Melanophoren 146.
 — und Schilddrüse, Nebenniere und Thymus 144.
 — und Sexualentwicklung 132.
 — und Sexualhormone 136.
 — und Stoffwechsel 144.
 — und Verhornung 145.
 — und Wachstum 130.
 — Untersuchungstechnik 126.
 — Wirkstoffe der, chemische Eigenschaften 149.
 Zunge, Bewegungen der, beim Saugvorgang 550.
 „Zungen-Kieferreflex“ des Säuglings 551.</p> |
|---|--|--|

Inhalt der Bände 26—50.

Ein Generalregister der ersten 25 Bände befindet sich in Band 25.

I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
Abels, Hans (Wien). Die Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut	26	733—773
Alberts, G. G. (Bonn). Cholin in Biologie, Physiologie und Pathologie	43	114—148
Anitschkow, N. [Leningrad (Petersburg)]. Das Wesen und die Entstehung der Atherosklerose	28	1—46
Aoki, Yoshio s. Renjiro Kaneko.		
Asehoff, L. (Freiburg i. Br.). Das reticulo-endotheliale System	26	1—118
Ascoli, M. (Palermo) und U. Carpi (Mailand). Der gleichzeitig doppel-seitig künstliche Tiefdruckpneumothorax	38	1—43
Baer, Gustav (München). Der Standpunkt des Internen zur chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose	28	430—455
Beek, Alfred (Kiel). Die Methodik der Bluttransfusion und die Vermeidung ihrer Gefahren	30	150—220
Behnke, Heinz (Berlin). Der Infekt des Menschen mit <i>Lambliia intestinalis</i> , seine Klinik und Therapie	39	175—215
Bennhold, Hermann (Hamburg). Die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper	42	273—375
Bernhardt, Hermann (Berlin). Zum Problem der Fettleibigkeit. Zugleich ein Beitrag zur Frage des sog. Grundumsatzes	36	1—55
Bernuth, Fritz von (Jena). Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im Kindesalter	39	69—142
Bertram, Ferdinand (Hamburg). Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum	43	258—365
Blum, K. (München). Die Psychosen im Kindesalter	44	45—69
Blum, Robert (Augsburg). Das Krankheitsbild der genuinen Hypertension. (Die Blutdruckkrankheit.) Neuere Anschauungen und Erkenntnisse	35	255—285
Boekelman, A. J. (Utrecht). Das Ösophagogramm des normalen Herzens	36	91—125
Boenheim, Curt (Berlin). Über nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten	28	598—637
Boer, S. de (Amsterdam). Die physiologische Grundlage und Klinik des unregelmäßigen Herzschlages	29	391—518
Bókay, Johann von (Budapest). Die Diphtherie seit Bretonneau	42	463—634
— (Budapest). Die Diphtherie seit Bretonneau	43	428—638
Boller, R. Die Bluttransfusion in der inneren Medizin	45	531—588
Bondi, S. (Wien). Die Entstehung der Herzgeräusche	50	308—366
Bormann, F. v. Zur Frage der Ätiologie der sogenannten „malignen“ („invasiven“) Diphtherie.	45	433—484
— (Heidelberg). Ätiologie des Scharlachs	50	243—307
Brugsch, H. Die Klinik der Milzvenenerkrankungen	45	43—78
Boros, J. v. (Budapest). Die Behandlung der Anämien	42	635—740
Bremer, Friedrich Wilhelm (München). Zentralnervensystem und perniziöse Anämie	41	143—201
Brüning, Hermann (Rostock). Sodoku (Rattenbißkrankheit) bei Kindern	44	1—44
Brunner, Alfred (München). Anzeigen und Ergebnisse der operativen Behandlung der Lungentuberkulose	28	390—429
Bruns, O. (Königsberg). Herzgröße und Muskelarbeit	34	201—219
Bürger, Max (Kiel). Der Cholesterinhaushalt beim Menschen	34	583—701

	Band	Seite
Büttner, H. E. (Gießen). Die klinische Bedeutung der wichtigsten Nieren- und Harnleitermißbildungen	50	203—242
Burghard, Erich (Berlin-Charlottenburg). Die Darminvagination im Kindesalter	34	220—242
Caronia, G. (Rom). Ätiologie und Prophylaxe der Masern	32	119—214
Carpi, U. s. Ascoli, M. und U. Carpi. Der gleichzeitig doppelseitig künstliche Tiefdruckpneumothorax	38	1—43
Chrometzka, Friedrich (Kiel). Der Purinstoffwechsel des Menschen	44	538—591
Claussen, F. (München). Die Diurese der Herzkranken	43	764—839
Creveld, S. van s. I. Snapper.		
Dautrebande, Lucien (Brüssel). Der Gaswechsel in den Lungen und in den Geweben; Physiologie und Physiopathologie	40	336—603
Demuth, Fritz (Berlin). Zur Physiologie und pathologischen Physiologie der Milchverdauung im Säuglingsalter	29	90—151
Depisch, Franz (Wien). Über die Theorie und Praxis der Behandlung des Diabetes	48	1—76
Disselbeck, Leo und Paul Uhlenbruck (Köln). Der Brand der Extremitäten	47	606—650
Dollinger, A. (Berlin). Geburtstrauma und Zentralnervensystem	31	373—455
Domagk, G. (Münster). Das Amyloid und seine Entstehung	28	47—91
— (Elberfeld). Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen	33	1—62
Doxiades, L. (Berlin). Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems im Kindesalter	35	98—168
Duken, J. und Runhilt von den Steinen (Jena). Das Krankheitsbild der Bronchiektasie im Kindesalter	34	457—566
— (Jena). Die klinischen Verlaufsformen der postprimären Lungentuberkulose im Kindesalter	39	344—577
Ebstein, Erich (Leipzig). Die Entwicklung der klinischen Thermometrie	33	407—503
Eckstein, A. (Düsseldorf). Die encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter	32	531—591
— (Düsseldorf). Encephalitis im Kindesalter	36	493—662
Engel, Karl und Tibor Epstein (Budapest). Die Quecksilberdiurese	40	187—261
— Paul (Wien). Die physiologische und pathologische Bedeutung der Zirbeldrüse	50	116—171
Epstein, Tibor s. Karl Engel.		
Eskuchen, Karl (Zwickau i. Sa.). Die Zisternenpunktion	34	243—301
Fetzer, H. Die Anwendung der Röntgenkymographie in der Kreislaufdiagnostik	45	485—530
Flinker, Robert (Czernowitz-Cernauti). Die Pellagra	49	522—579
Flügel, F. E. (Leipzig). Die Encephalographie als neurologische Untersuchungsmethode	44	327—433
Fraenkel, A. und R. Thauer (Heidelberg). Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz	46	208—235
Frank, A. (Mannheim). Die Bedeutung der Vitaminlehre, mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde	38	513—739
Frenckell, Georg (Leningrad). Das sogenannte periphere Herz. Zum Problem der extrakardialen Förderung des Blutstromes	37	100—183
Freudenberg, E. (Marburg). Das Problem der Acidose bei den Ernährungsstörungen des Säuglings	28	580—597
Freund, Walther (Breslau). Der heutige Stand der Lehre von der natürlichen Ernährung	40	136—186
Friedjung, Josef K. (Wien). Erziehung und Kinderheilkunde	38	437—466
Fuchs, Hans J. (Berlin). Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr	38	173—271
Gänsslen, Max (Tübingen). Der feinere Gefäßaufbau gesunder und kranker menschlicher Nieren	47	275—420

	Band	Seite
Gantenberg, Robert (Münster i. W.). Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen. Untersuchungen über die Rolle des Grundumsatzes bei der Fettsucht	30	325—406
Gerlach, Friedrich (Hannover). Das Gallensteinpathogeneseproblem	36	221—303
Gigon, Alfred (Basel). Die Schwankungen in den wichtigsten Bestandteilen des Blutes und ihre klinische Bedeutung	30	85—149
Glanzmann, E. (Bern). Das kritische Dreitagefieberexanthem der kleinen Kinder	29	65—89
Goebel, F. (Halle). Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende Infektionen	36	126—152
Goldstein, Kurt (Berlin). Über Neuroregulation	42	741—774
Gordon, L. v. (Berlin). Das Problem des menschlichen Wachstums in physiologisch-pathologischer Beziehung	48	166—248
Gottschalk, Alfred (Stettin). Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit	36	56—90
Grote, L. R. (Dresden). Die Bereicherung der klinischen Therapie durch die Verfahren der Naturheilkunde	50	73—115
Groth, A. (München). Die Schwankungen im Ablauf der vaccinalen Infektion, ihre Anomalien und Komplikationen	49	580—666
Gröer, Fr. v. und Fr. Redlich (Lemberg). Der gegenwärtige Stand der biologischen Masernprophylaxe	30	506—535
Gundel, M. (Heidelberg). Die Pneumokokken und das Pneumonieproblem	44	592—654
Günther, Hans (Leipzig). Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom	40	40—135
Gutzeit, Kurt (Breslau). Die Gastroskopie im Rahmen der klinischen Magendiagnostik	35	1—97
György, P. (Heidelberg). Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie	36	752—966
Haam, E. s. E. Lauda.		
Haberlandt, L. (Innsbruck). Untersuchungen über das Wesen des Herzschlages	26	512—576
Habs, Horst (Kiel). Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland	34	567—582
Hamperl, H. und K. Wallis. Über renalen Zwergwuchs, ohne und mit renaler Rachitis	45	589—642
Hantsehmann, L. (Königsberg i. Pr.). Vasokonstriktorisch wirksame Stoffe und arterieller Hochdruck	49	311—336
Harpuder, Karl (Wiesbaden). Ergebnisse der experimentellen Balneologie	42	100—155
Hartwich, Adolf (Halle). Über die chirurgische Behandlung der „Nephritis“	26	207—247
— (Frankfurt a. M.). Die gutartigen Albuminurien	38	44—95
— (Frankfurt a. M.). Das Krankheitsbild der Agranulocytose	41	202—256
Heller, H. (Berlin). Die extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen	36	663—751
Helmreich, Egon (Wien). Der Grundumsatz im Kindesalter	35	604—637
Hirsch, S. (Frankfurt a. M.). Altern und Krankheit. Beiträge zu einer allgemeinen pathologischen Physiologie des höheren Lebensalters	32	215—266
Hoesslin, H. von (Berlin). Der Herztod. Nach elektrokardiographischen Aufnahmen	39	276—343
Hofbauer, Ludwig (Wien). Extrakardiale Kreislaufstörungen	49	464—521
Hoff, Ferdinand (Erlangen). Blut und vegetative Regulation	33	195—265
— (Königsberg i. Pr.). Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes	46	1—93
Homann, Ernst (Erlangen). Lungenkrebs und Lungsarkom	35	206—285
Höring, Felix O. (München). Das Gleichgewicht von Wirt und Keimen und seine Störungen im Krankheitsablauf	48	364—443
Illing, Ernst (Potsdam). Funikuläre Spinalerkrankungen	48	340—363
Isaac, S. (Frankfurt a. M.). Die klinischen Funktionsstörungen der Leber und ihre Diagnose	27	423—505

	Band	Seite
Jacobi, J. und F. Meythaler. Zur Frage des traumatischen Diabetes mit besonderer Berücksichtigung seiner Begutachtung	45	189—213
Jacobowitz, Leo (Charlottenburg). Die Rolle des Auslöschphänomens in Theorie und Praxis des Scharlachs	41	113—142
Jores, Arthur (Rostock). Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen	48	574—629
Juhasz-Schäffer, A. Das E-Vitamin	45	129—188
Kaczander, Paul (Berlin). Die bakterielle und abakterielle Genese von Pankreaserkrankungen	43	639—666
Kahn, Herbert (Karlsruhe). Die Chemie der malignen Tumoren und die chemischen Veränderungen im krebserkrankten Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen	27	365—422
Kämmerer, Hugo (München). Neuere Erkenntnisse und Forschungen über allergische Erkrankungen	32	373—424
Kaneko, Renjiro und Yoshio Aoki (Fukuoka, Japan). Über die Encephalitis epidemica in Japan	34	342—456
Kantorowicz, Alfred (Bonn). Grundzüge der Orthodontie	38	467—512
Kartagener, M. (Zürich). Die Wasserstoffionenkonzentration und die Pufferung der Faeces	40	262—335
— (Zürich). Das Problem der Kongenialität und Heredität der Bronchiektasien	49	378—442
Katz, Georg und Max Leffkowitz (Berlin). Die Blutkörperchensenkung. Mit einem Vorwort von Professor Dr. W. Zinn	33	266—392
Kessel, F. K. (Stockholm). Morbus Cushing. Ein Überblick über Klinik und Kasuistik des basophilen Hypophysenadenoms	50	620—678
Kinkelin, W. M. s. O. v. Verschuer.		
Kirsch, Oskar (Wien). Invagination und Spasmophilie	47	226—274
Kisch, Franz (Marienbad) und Heinrich Schwarz (Wien). Das Herzschlagvolumen und die Methodik seiner Bestimmung	27	169—244
— (Wien und Marienbad). Der arterielle Tiefdruck (Hypotonie)	38	96—172
Klinge, Fritz (Leipzig). Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Krebsforschung	29	152—212
Klopstock, Alfred (Heidelberg). Über die Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis	28	211—263
Knipping, H. W. (Hamburg). Der Grundumsatz und seine klinische Bedeutung	31	1—34
— H. W. (Düsseldorf). Die Pneumonose	48	249—260
Koenigsberger, Ernst (Berlin). Angina und Anginose im Kindesalter	35	169—205
Konjetzny, G. E. (Chemnitz). Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im Magen und Duodenum	37	184—332
Kowitz, Hans Ludwig (Hamburg-Eppendorf). Die Funktion der Schilddrüse und die Methoden ihrer Prüfung	27	307—364
Krasnogorski, N. I. (Leningrad). Bedingte und unbedingte Reflexe im Kindesalter und ihre Bedeutung für die Klinik	39	613—730
Krasso, Hugo (Wien). Die Lysolvergiftung	39	153—174
Kraus, Fr. (Berlin). Die Gliederung der Wissenschaft in ihrer Einheit, verdeutlicht am Problem gewisser Neurosen	49	443—463
Kreyenberg, Gerhard (Hamburg). Über eine Diphtherieendemie in den Alsterdorfer Anstalten im Jahre 1931	44	316—326
Kruchen, C. (Münster i. W.). Klinik der Lymphogranulomatose mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie	36	407—493
Kruse, Friedrich (Halle a. S.). Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen Encephalogrammen	37	333—464
Kühl, G. (Würzburg). Schicksal und Wirkung transfundierten Blutes	34	302—341
Kühn, Richard (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. II. Gallenbildung, Gallenabsonderung und ihre Abhängigkeit von Medikamenten. (Kritisches Referat über experimentelle Arbeiten.)	33	174—194
Kylin, E. (Jönköping, Schweden). Pathologie und Klinik der sog. akuten diffusen Glomerulonephritis	36	153—240
— (Jönköping, Schweden). Die Simmondsche Krankheit	49	1—63

	Band	Seite
Lampe, W. s. Seyderhelm.		
Lauber, Heinrich (Greifswald). Arterielle Blutströmung in normalem und krankhaftem Zustand	44	678—799
Lauda, E. (Wien). Das Problem der Milzhämolyse. Kritische Betrachtungen vom Standpunkt der Physiologie, der experimentellen Pathologie und der Klinik	34	1—110
— E. und A. Luger (Wien). Klinik und Ätiologie der herpetischen Manifestationen (Herpes simplex)	30	377—505
— E. und E. Haam (Wien). Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel	40	750—813
Lebermann, Ferdinand (Würzburg). Über Nierenfunktionsprüfungen	35	465—518
— (Würzburg). Der Wasserversuch und seine klinische Bedeutung	38	289—436
— (Würzburg). Über Nierenfunktionsprüfungen	42	1—99
Leffkowitz, Max (Berlin) s. Georg Katz.		
Lehmann, Walther (Hamburg). Streptokokkenerkrankungen	40	604—749
Lehndorff, Heinrich (Wien). Die Erythroblastenanämie	50	568—619
— H. und H. Mautner (Wien). Die Coeliakie. Herters intestinaler Infantilismus, Heubners schwere Verdauungsinsuffizienz jenseits des Säuglingsalters	31	456—593
— Heinrich und Emil Schwarz (Wien). Das Drüsenfieber	42	775—888
— (Wien). Drüsenfieber	43	1—113
Leichtentritt, B. (Breslau). Die rheumatische Infektion im Kindesalter	37	1—99
Lenart, Georg (Budapest). Die Nebenschilddrüsenfunktion. Ihre Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters	46	350—451
— — — Die Thymusfunktion	50	1—72
Levine, Philip (New York). Menschliche Blutgruppen und individuelle Blutdifferenzen	34	111—153
Lewin, Carl (Berlin). Die Klinik der Bleivergiftung als Grundlage ihrer Begutachtung	35	286—354
Lucke, Hans (Göttingen). Das Harnsäureproblem und seine klinische Bedeutung	44	499—537
— (Göttingen). Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon	46	94—150
Luger, Alfred und Ernst Silberstern (Wien). Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte	35	355—428
— A. s. Lauda.		
Luisada, Aldo (Neapel). Über Lungendynamik	47	92—184
Mandelstamm, Moritz und Samuel Reinberg (Leningrad). Die Dextrokardie. Klinische, röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungen über ihre verschiedenen Typen	34	154—200
Mark, Robert E. (Köln). Untersuchungen über die Wärmemehrun nach Nahrungseiweiß	42	156—212
— (Köln). Zur normalen und pathologischen Stoffwechselphysiologie der Milz	43	667—763
Mautner, H. (Wien) s. H. Lehndorff.		
Mayerhofer, E. (Zagreb). Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929	36	241—271
Meyer-Bisch, Robert (Göttingen). Mineral- und Wasserstoffwechsel bei Diabetes mellitus	32	267—312
Milner, Richard (Leipzig). Der sehr häufige allgemeine Nervenrheumatismus und seine vielseitige Bedeutung	50	172—202
Müller, A. Hermann (Danzig). Die Rolle des Kupfers im Organismus mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zum Blut	48	444—469
Nassau, Erich (Berlin). Die angeborene Syphilis	44	70—213
Nicol, Kurt (Donaustauf/Regensburg). Die Staublungenerkrankungen	49	761—838
Nissen, R. (Berlin). Die Behandlung des kindlichen Empyems	39	143—152
Nonnenbruch, W. (Würzburg). Über Diurese	26	119—206
Oehme, Curt (Bonn a. Rh.). Grundzüge der Ödempathogenese, mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten dargestellt	30	1—84
— und Hermann Paal (Heidelber). Die Reid-Hunt-Reaktion	44	214—256
Opitz, Hans (Berlin). Über Hämophilie	29	628—685

	Band	Seite
Paal, Hermann, s. Oehme, Curt, und Hermann Paal (Heidelberg). Die Reid-Hunt-Reaktion	44	214—256
Parade, G. W. Die arterielle Blutversorgung des Herzens und ihre Störungen	45	337—432
Paschkis, K. Blutmauserung und Urobilinstoffwechsel	45	682—736
Peiper, Albrecht (Berlin). Die Hirntätigkeit des Säuglings	33	504—605
— Die Atemstörungen der Frühgeburten	40	1—39
— — (Wuppertal-Barmen). Der Saugvorgang	50	527—567
Petrén, Karl (Lund, Schweden). Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle	28	92—210
Pick, Ludwig (Berlin). Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. (Die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz)	29	519—627
Pogány, Johann (Budapest). Der Venendruck und seine klinische Bedeutung	41	257—362
Priesel, Richard, und Richard Wagner (Wien). Die Pathologie und Therapie der kindlichen Zuckerkrankheit	30	536—730
Quincke, H. (Heidelberg). Klinische Erfahrungen bei der Serumbehandlung der Pneumonie	44	655—677
Raab, W. (Wien). Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdruckes	46	452—555
Rach, Egon (Wien). Röntgendiagnostik der kindlichen Lungenerkrankungen	32	464—530
Ratschow, M. (Altona). Diagnostik der peripheren Durchblutungsstörungen	48	261—339
Redlich, Fr. s. Gröer.		
Regelsberger, Hermann (Erlangen). Das Elektrodermatogramm und die Nahrungsreflexe des Menschen	48	125—165
Rehde, Rudolf (Kiel). Ein Überblick über die Entwicklung der Malaria-prophylaxe durch Arzneimittel	49	64—121
Reinberg, Samuel s. Moritz Mandelstamm.		
Reis, V. van der (Greifswald). Die Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung	27	77—168
Reuter, A. (München). Stoffwechsel- und Funktionsstörungen der Skelettmuskulatur. Die Beziehungen des Muskels zu den endokrinen Drüsen und Stoffwechselstörungen bei den Myopathien	49	188—261
Reyher, P. (Berlin). Das Röntgenbild der Thymusdrüse	39	578—612
Rietschel, Hans (Würzburg). Das alimentäre Fieber	47	185—225
Roboz, P. (Budapest). Wasserstoffwechsel und innere Sekretion	48	470—573
Rosenstern, J. (Berlin). Über die körperliche Entwicklung in der Pubertät	41	789—901
Rosenthal, Curt (z. Zt. Waldau-Bern). Die gehäuften kleinen Anfälle des Kindesalters (Pyknolepsie)	48	77—124
— Felix (Breslau). Die Bedeutung der Leberexstirpation für Pathophysiologie und Klinik	33	63—142
Rudder, B. de (Würzburg). Das Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (Masern, Scharlach und Diphtherie)	32	313—372
— (Würzburg). Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren	36	273—324
Ruge, Heinrich (Kiel). Zehn Jahre Gelbsucht in der Marine (1919—1929)	41	1—112
Ruggieri, Alfredo (Bari-Wien). Die Bedeutung der Hypophyse für die Pathologie der Blutgefäße	49	262—310
Runge, Werner (Kiel). Die Erkrankungen des extrapyramidalen motorischen Systems	26	351—511
Rupilius, K. und A. Grabner (Graz). Zähne und Zahnerkrankungen im Kindesalter	49	667—760
Sahli, H. (Bern). Die Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung	27	1—76
Samson, Kurt (Dortmund). Liquordiagnostik im Kindesalter (einschl. Encephalographie)	41	553—788
Schade, H. (Kiel). Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung	32	425—463
Schally, A. O. (Prag). Der Cholesterinstoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung der Hypcholesterinämien	50	480—526

	Band	Seite
Scheneck, Ernst Günther (Heidelberg). Über die Beteiligung des Eiweißes an den Lebensvorgängen	46	269—314
Schiff, Erwin (Berlin). Das Exsiccoseproblem.	35	519—603
Schlesinger, Eugen (Frankfurt a. M.). Das Wachstum des Kindes . .	28	456—579
Schlesinger, E. Das Konstitutionsproblem im Kindesalter und bei den Jugendlichen	45	79—128
Schlomka, G. (Bonn). Commotio cordis und ihre Folgen. (Die Einwirkung stumpfer Brustwandtraumen auf das Herz.)	47	1—91
Schoen, Rudolf (Leipzig). Über Indikation und Anwendung von Schlafmitteln	50	429—479
Schulten, H. (Hamburg). Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder	46	236—268
Schur, Max (Wien). Probleme der adhäsiven Perikarditis	47	548—605
Schwartz, Ph. (Frankfurt a. M.). Die traumatischen Schädigungen des Zentralnervensystems durch die Geburt. Anatomische Untersuchungen	31	165—372
Schwarz, Emil, s. Lehndorff, Heinrich und Emil Schwarz (Wien). Das Drüsenfieber	42	775—888
— (Wien). Drüsenfieber	43	1—113
— Heinrich (Wien) s. Kisch.		
Secher, Knud (Kopenhagen). Die Behandlung von Tuberkulose mit Sanoerysinserum Møllgaard	29	213—390
Selter, Paul (Solingen). Von „Acrodynie“ bis „Encephalitis vegetativa“, die Geschichte einer Krankheit.	46	315—349
Serio, F. (Palermo). Der gangränöse Lungenabsceß	42	376—462
Seyderhelm, R. und W. Lampe (Göttingen). Die Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung	27	245—306
Shimazono, J. (Tokyo). B-Avitaminosis und Beriberi.	39	1—68
Silberstern, Ernst s. Luger, Alfred und Ernst Silberstern. Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte	35	355—428
Simmel, Hans (Jena). Die Prüfung der osmotischen Erythrocytenresistenz	27	506—545
Simon, Hans (Berlin). Die Ergebnisse und Methoden der Pankreasfunktionsprüfung	32	83—118
Singer, Karl (Wien). Physiologie und Pathologie des Antiperniciosaprinzips	47	421—547
— S. (Wien). Die Bronchographie	35	429—464
Snapper, I. und S. van Creveld (Amsterdam). Über okkulte Blutungen	32	1—45
Sopp, J. W. (Bonn). Der Reststickstoff, seine Bestimmung und seine Bedeutung	46	151—207
Staub, H. (Basel). Über Insulin und seinen Wirkungsmechanismus. .	31	121—164
Steinen, Runhilt von den s. J. Duken.		
Steinitz, Hermann (Berlin). Calcinosis circumscripta („Kalkgicht“) und Calcinosis universalis	39	216—275
Stertenbrink, Aloys (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. I. Kritische Zusammenstellung über die Ergebnisse der medikamentösen Behandlung der Typhus- und Paratyphusbacillienstuhlausscheider	33	143—173
Stockinger, W. Das leukocytaire Blutbild und das leukopoetischen Gewebe als funktionelle Einheit, vom unitarischen Standpunkt aus betrachtet, und deren Beeinflussung durch Hormone	45	214—336
Storch, Alfred (Tübingen). Der Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie	26	774—825
Sylla, Adolf (Halle). Lungenstauung und Stauungslunge.	49	122—187
Teschendorf, Werner (Erlangen). Der gesunde und krankhafte Zwölffingerdarm im Röntgenbilde	29	1—64
Tezner, Otto (Wien). Varicellen	41	363—552
Thiel, Karl (Königsberg i. Pr.). Die direkte Herzmassage und ihr Einfluß auf den Kreislauf	33	393—406
Ueko, H. (Berlin). Kropf und Jodmangeltheorie	43	366—427
Uhlenbruck, Paul (Köln) s. Disselbeck, Leo.		

	Band	Seite
Vannotti, Alfredo (Bern). Klinik und Pathogenese der Porphyrien . . .	49	337—377
Vedder, A. (Amsterdam). Zur Pathogenese der perniziösen Anämie (Addison-Biermersche Krankheit)	38	272—354
Verschuer, O. v. (Tübingen). Die vererbungsbiologische Zwillingsforschung. Ihre biologischen Grundlagen. Studien an 102 eineiigen und 45 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillings- und an 2 Drillingspaaren. Unter Mitarbeit von W. M. Kinkelin und V. Zipperlen	31	35—120
Volhard, Ernst (Frankfurt a. M.). Über die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämato-hepatogenen Ikterus der Neugeborenen. .	37	465—501
Wagner, Richard s. Priesel.		
Wagner, R. und E. Nobel . Die Thrombose und Phlebitis der Milzvene im Kindesalter („Milzvenenstenose“)	45	1—42
Wallbach, Günter (Berlin). Über einige grundsätzliche Probleme der Leukocytose	44	434—498
Wallis, K. (Wien). Das rekurrierende Erbrechen mit Acetonämie. . .	50	367—428
Waterman, N. (Amsterdam). Einführung in die Chemotherapie des Carcinoms	30	304—376
Weil, Alfred (Frankfurt a. M.). Das Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle . . .	28	371—389
Wendt, H. (Breslau). Die Fettresorption aus dem Darm und ihre Störungen	42	213—272
Wernstedt, Wilhelm (Stockholm). Epidemiologische Studien über die zweite große Poliomyelitisepidemie in Schweden (1911—1913) . .	26	248—350
Westergren, Alf (Stockholm). Die Senkungsreaktion. Allgemein-klinische Ergebnisse. Praktische Bedeutung bei Tuberkulose	26	577—732
Wildtgrube, F. Zusammenfassung neuerer Erkenntnisse über Ätiologie und Pathogenese des Keuchhustens	45	643—681
Wimberger, Hans (Wien). Klinisch-radiologische Diagnostik von Rachitis, Skorbut und Lues congenita im Kindesalter	28	264—370
Wollenberg, Hans Werner (Berlin). Die historische Entwicklung der Monocytenfrage	28	638—656
Wolter, Friedrich (Hamburg). Das epidemische Auftreten der Diphtherie in seiner Abhängigkeit von Boden und Klima, im besonderen von den Brücknerschen Klimaschwankungen	44	257—315
Zappert, J. (Wien). Die Epilepsie im Kindesalter	43	149—257
Ziegler, Kurt (Freiburg i. Br.). Die Lymphogranulomatose, das maligne Granulom. Die Hodgkinsche Krankheit	32	46—82
Zinn, W. (Berlin) s. Georg Katz.		
Zipperlen, V. s. O. v. Verschuer.		

II. Sachverzeichnis.

Abführmittel:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189
Acetonämie , Rekurrierendes Erbrechen mit — (K. Wallis, Wien) . . .	50	367—428
Acidoseproblem bei den Ernährungsstörungen des Säuglings (E. Freudenberg, Marburg)	28	580—597
Acrodynie s. Encephalitis vegetativa.		
Adrenalin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192
Agranulocytose , Das Krankheitsbild der — (Adolf Hartwich, Frankfurt a. M.)	41	202—256
Akinetisch-hypertonisches Syndrom s. Extrapyramidales motorisches System.		
Albuminurien:		
— Die gutartigen — (Adolf Hartwich, Frankfurt a. M.)	38	44—95
Alkohol:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185—186

	Band	Seite
Alkoholvergiftung , chronische s. Cholesterinhaushalt.		
Allergiebegriff , Der — Pirquets und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb)	36	241—272
Allergische Erkrankungen (Hugo Kämmerer, München)	32	373—424
Altern und Krankheit (S. Hirsch, Frankfurt a. M.)	32	215—266
Aminosäuren:		
— Abbau, Leber und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	116—121
Amyloid und seine Entstehung (G. Domagk, Münster)	28	47—91
Anämie:		
— Behandlung der — (J. v. Boros, Budapest)	42	635—740
— perniziöse, Pathogenese der — (A. Vedder, Amsterdam)	38	272—354
— Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheits- bilder (H. Schulten, Hamburg)	46	236—268
— Zentralnervensystem und perniziöse — (Friedr. Wilh. Bremer, München)	41	143—201
Anaphylaxie:		
— Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin)	33	266—392
— experimentelle: Allergische Erkrankungen (Hugo Kämmerer, München)	32	373—424
Angina und Anginosen im Kindesalter (Ernst Koenigsberger, Berlin)	35	169—205
Antiperniciosaprinzip , Physiologie und Pathologie (Karl Singer, Wien)	47	421—547
Antipyretica:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	183
Arsenpräparate , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhl- ausscheider.		
Arterielle Blutströmung in normalem und krankhaftem Zustand (Heinrich Lauber, Greifswald)	44	678—799
Arterielle Blutversorgung des Herzens und ihre Störungen (G. W. Parade, Breslau)	45	337—432
Arterieller Hochdruck:		
— Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdruckes (W. Raab, Wien)	46	452—555
Arteriosklerose:		
— Allergische Erkrankungen (Hugo Kämmerer, München)	32	373—424
— Altern und Krankheit (S. Hirsch, Frankfurt a. M.)	32	215—266
— Extremitätenbrand (L. Dasselbeck und P. Uhlenbruck)	47	606—650
Arthritiden:		
— Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin)	33	266—392
Asphyxie:		
— Lungendynamik (A. Luisada, Neapel)	47	92—184
Asthma bronchiale:		
— — Allergische Erkrankungen (Hugo Kämmerer, München)	32	373—424
— — Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin)	33	266—392
Atembewegungen beim Kind, Besonderheiten der (Egon Rach, Wien)	32	471—473
Atemstörungen:		
— der Frühgeburten (Albrecht Peiper, Berlin)	40	1—39
Atherosklerose , Wesen und Entstehung (N. Anitschkow, Leningrad [Petersburg])	28	1—46
Atmosphärische Unstetigkeitsschichten und Luftkörperwechsel als Krank- heitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg)	36	273—324
Atophan:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184
Atropin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	260
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	193
Augenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin)	33	266—392
— Coeliakie (H. Lebndorff und H. Mautner, Wien)	31	456—593
Auslöschphänomen , Die Rolle des — in Theorie und Praxis des Schar- lachs (Leo Jacobowitz, Charlottenburg)	41	113—142
Balneologie:		
— Ergebnisse der experimentellen — (Karl Harpuder, Wiesbaden)	42	100—155
Bauchhöhle , Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in der (A. Weil, Frankfurt a. M.)	28	371—389
B-Avitaminosis und Beriberi (J. Shimazono, Tokyo)	39	1—68
Beriberi , B-Avitaminosis und — (J. Shimazono, Tokyo)	39	1—68

	Band	Seite
Bestrahlung, Blutkörperchensenkung und (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin)	33	333—336
Bilirubin:		
— Entstehung in der Milz (E. Lauda, Wien)	34	57—66
Bleivergiftung:		
— Klinik der, als Grundlage ihrer Begutachtung (Carl Lewin, Berlin)	35	286—354
Blut:		
— Cholesterinspiegel des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121—122
— Gerinnungskomponenten des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	139—140
— Komplementgehalt des, beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	138—139
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— transfundiertes, Schicksal und Wirkung (G. Kühl, Würzburg)	34	302—341
— Vegetative Regulation (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	195—265
— Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes (F. Hoff, Königsberg)	46	1—93
Blutbestandteile, klinische Bedeutung ihrer Schwankungen (Alfred Gigon, Basel)	30	85—149
Blutbild:		
— Alkalireserve, Fieberbewegung bei Malaria und, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244—249
Blutbild:		
— Diabetesacidose und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	232—233
— Hautreize und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
— Natrium bicarbonicum-Alkalose und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	238—244
— parasymphaticotonisches und sympathicotonisches (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	255—258
— Pharmakologische Einflüsse (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—261
— Salmiakacidose, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233—238
— Säurevergiftung, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229—232
— Spontanschwankungen, Einfluß der Gefäßweite (Ferd. Hoff, Erlangen)	33	210—214
— Widalsche Krise und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Blutbildende Organe, pharmakologische Einflüsse auf (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—261
Blutbildungsstätten und vegetatives Nervensystem (Ferd. Hoff, Erlangen)	33	207—210
Blutfarbstoffderivate im Stuhl, Eigenschaften der (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	34—39
Blutgefäße, Bedeutung der Hypophyse für die Pathologie der (Alfredo Ruggieri, Bari-Wien)	49	262—310
Blutgerinnung:		
— Die Rolle des Prothrombins bei der —, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Blutgruppen:		
— menschliche, und individuelle Blutdifferenzen (Philip Levine, New York)	34	111—153
— Untersuchung, forensische Anwendung der s. Blutgruppen, menschliche.	33	266—392
Blutkörperchensenkung (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin)	33	266—392
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Blutmauserung und Urobilinstoffwechsel (K. Paschkis, Wien)	45	682—736
Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung, unter besonderer Berücksichtigung der Farbstoffmethode (R. Seyderhelm und W. Lampe, Göttingen)	27	245—306
Bluttransfusion:		
— Isoagglutininreaktion und (Philip Levine, New York)	34	141—146
— und die Vermeidung ihrer Gefahren (Alfred Beck, Kiel)	30	150—220
Bluttransfusion in der inneren Medizin (R. Boller, Wien)	45	531—588
Blutungen, okkulte (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	1—45
Blutzuckerspiegel:		
— Leber als Regulator des (Felix Rosenthal, Breslau)	33	85—89
Bronchiektasie:		
— Krankheitsbild der, im Kindesalter (J. Duken und Runhilt von den Steinen, Jena)	34	457—566
Bronchiektasien, Problem der Kongenitalität und Heredität der (M. Kartagener, Zürich)	49	378—442

	Band	Seite
Bronchographie (S. Singer, Wien)	35	429—464
Brustdrüsen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43—44
Calcinosis circumscripta („Kalkgicht“) und Calcinosis universalis (Her- mann Steinitz, Berlin)	39	216—275
Carcinom:		
— Chemotherapie (N. Waterman, Amsterdam)	30	304—376
— Röntgenbestrahlung und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	54—60
Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen Encephalogrammen (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	37	333—464
Chinin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184
Cholesterin:		
— Schutzwirkungen des, in ihrer Bedeutung für den Ablauf von Infek- tionskrankheiten (Max Bürger, Kiel)	34	689—690
Cholesterinhaushalt beim Menschen (Max Bürger, Kiel)	34	583—701
Cholesterin Spiegel des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosen- thal, Breslau)	33	121—122
Cholesterinstoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung der Hypo- cholesterinämien (A. O. Schally, Prag)	50	480—526
Cholin in Biologie, Physiologie und Pathologie (G. G. Alberts, Bonn)	43	114—148
Coeliakie (H. Lehndorff und H. Mautner, Wien)	31	456—593
Coma diabeticum , Pathogenese und Prognose des — (Ferdinand Bertram, Hamburg)	43	258—365
Commotio cordis und ihre Folgen (G. Schlomka, Bonn)	47	1—91
Cushingsche Krankheit:		
— Überblick über Klinik und Kasuistik des basophilen Hypophysen- adenoms (F. K. Kessel, Stockholm)	50	620—678
Darm:		
— Fettresorption aus dem — und ihre Störungen (H. Wendt, Breslau)	42	213—272
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	27—30
Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung (V. van der Reis, Greifswald)	27	77—168
Darminvagination im Kindesalter (Erich Burghard, Berlin-Charlottenburg)	34	220—242
Dextrokardie (Moritz Mandelstamm und Samuel Reinberg, Leningrad)	34	154—200
Diabetes , Traumatischer, mit besonderer Berücksichtigung seiner Begut- achtung (J. Jacobi, Bonn und F. Meythaler, Rostock)	45	189—213
Diabetes mellitus:		
— — Behandlung schwerer Fälle (Karl Petrén, Lund [Schweden])	28	92—210
— — im Kindesalter, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien)	30	536—730
— — Mineral- und Wasserstoffwechsel bei (Robert Meyer-Bisch, Göttingen)	32	267—312
— — Theorie und Praxis der Behandlung des (Franz Depisch, Wien)	48	1—76
Diabetesacidose:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	232—233
Diphtherie:		
— Ätiologie der sogenannten „malignen“ („invasiven“) (F. v. Bormann, Würzburg)	45	433—484
— Das epidemische Auftreten der — in seiner Abhängigkeit von Boden und Klima, im besonderen von den Brückner'schen Klimaschwän- kungen (Friedrich Wolter, Hamburg)	44	257—315
— Die — seit Bretonneau (Johann v. Bókay, Budapest)	42	463—634
— Die — seit Bretonneau (Johann v. Bókay, Budapest)	43	428—638
Diphtherieendemie , Eine — in den Alsterdorfer Anstalten im Jahre 1931 (Gerhard Kreyenberg, Hamburg)	44	316—326
Diurese (W. Nonnenbruch, Würzburg)	26	119—206
— der Herzkranken (F. Claussen, München)	43	764—839
Dreitagefieberexanthem , kritisches, der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	29	65—89
Drillinge s. Zwillingforschung.		
Drüsenfieber (Heinrich Lehndorff und Emil Schwarz, Wien)	42	775—888
— (Heinrich Lehndorff und Emil Schwarz, Wien)	43	1—113
Duodenum , Röntgenuntersuchung s. Zwölffingerdarm.		
— Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im Magen und — (G. E. Konjetzny, Chemnitz)	37	184—332

	Band	Seite
Durchblutungsstörungen:		
— Diagnostik der peripheren (M. Ratschow, Altona)	48	261—339
Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (B. de Rudder, Würzburg)	32	313—372
Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut (Hans Abels, Wien)	26	733—773
Eisenstoffwechsel:		
— Milz und (E. Lauda, Wien)	34	66—76
— Die Beziehungen der Milz zum — (E. Lauda und E. Haam, Wien)	40	750
Eiweiß:		
— Über die Beteiligung des Eiweißes an den Lebensvorgängen (E. G. Schenck, Heidelberg)	46	269—314
Eklampsie:		
— Allergische Erkrankungen (H. Kämmerer, München)	32	373—424
— Cholesterinhaushalt beim Menschen (K. Bürger, Kiel)	34	583—701
Elektrodermatogramm:		
— Nahrungsreflexe des Menschen und das (Hermann Regelsberger, Erlangen)	48	125—165
Empyem , Die Behandlung des kindlichen — (R. Nissen, Berlin)	39	143—152
Encephalitis epidemica in Japan (Renjiro Kaneko und Yoshio Aoki, Fukuoka [Japan])	34	342—456
Encephalitis im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	36	493—662
Encephalitis vegetativa:		
— Von „Acrodynie“ bis „Encephalitis vegetativa“, die Geschichte einer Krankheit (P. Selter, Solingen)	46	315—349
Encephalogramme , Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen — (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	37	333—464
Encephalographie , s. a. Liquordiagnostik.		
— Die — als neurologische Untersuchungsmethode (F. E. Flügel, Leipzig)	44	327—433
Encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	531—591
Endokrine Drüsen:		
— — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	191—192
Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie (Alfred Storch, Tübingen)	26	774—825
Entzündungen:		
— akute, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	47—54
Epilepsie:		
— Die — im Kindesalter (J. Zappert, Wien)	43	149—257
Erblichkeit , Das Problem der Kongenitalität und Heredität der Bronchiektasien (M. Kartagener, Zürich)	49	378—442
Erbrechen , rekurrendes, mit Acetonämie (K. Wallis, Wien)	50	367—428
Ernährung:		
— einseitige, Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	243
Ersatzkohlenhydrate , Die Bedeutung der — für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit (Alfred Gottschalk, Stettin)	36	56—90
Erythroblastenanämie (H. Lehndorff, Wien)	50	568—619
Erythrocytenresistenz , osmotische, und ihre Prüfung (Hans Simmel, Jena)	27	506—545
Erziehung und Kinderheilkunde (Josef K. Friedjung, Wien)	38	437—466
Exanthema subitum (criticum) der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	29	65—89
Exsiccoseproblem (Erwin Schiff, Berlin)	35	519—603
Extrapiramidales motorisches System und seine Erkrankungen (Werner Runge, Kiel)	26	351—511
Extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen (H. Heller, Berlin)	36	663—751
Extremitätenbrand (Leo Disselbeck und Paul Uhlenbruck, Köln)	47	606—650
Farbstoffe:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Farbstoffmethode der Blutmengenbestimmung s. Blutmengenbestimmung.		
Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland (Horst Habs, Kiel)	34	567—582
Fettleibigkeit , Problem der — (Hermann Bernhardt, Berlin)	36	1—55
Fettresorption aus dem Darm und ihre Störungen (H. Wendt, Breslau)	42	213—272
Fettsucht:		
— endokrine; Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin)	33	266—392

	Band	Seite
Fettsucht:		
— Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der — und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Fieber:		
— Bronchiektasie im Kindesalter (J. Duken und R. v. d. Steinen, Jena)	34	457—566
Fieber, alimentäres (Hans Rietschel, Würzburg)	47	185—225
Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis (Alfred Klopstock, Heidelberg)	28	211—263
Forensische Bedeutung des intrakraniellen Geburtstraumas (A. Dollinger, Berlin)	31	431
Frühgeburten:		
— Atemstörungen der — (Albrecht Peiper, Berlin)	40	1—39
Galle:		
— Gallensäuren und Gallenabsonderung (Richard Kühn, Münster i.W.)	33	180—182
Gallenabsonderung:		
— Nervensystem und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192—193
Gallenbildung:		
— Theorien der (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	178—180
Gallenfarbstoffbildung beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	125—138
— Milz und (E. Lauda, Wien)	34	52—66
Gallensekretion:		
— Medikamente und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	182—186
Gallensteinpathogenese problem (Friedrich Gerlach, Hannover)	30	221—303
Gastroskopie:		
— im Rahmen der klinischen Magen-Diagnostik (Kurt Gutzeit, Breslau)	35	1—97
Gaswechsel , Der — in den Lungen und in den Geweben (L. Dautrebande, Brüssel)	40	336
Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Gauchersche Krankheit und ähnliche Affektionen (lipoidzellige Splenomegalie vom Typus Niemann und diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz) (Ludwig Pick, Berlin)	29	519—627
Geburtstrauma s. Neugeborene.		
— Zentralnervensystem und (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	165—372
— Zentralnervensystem und (A. Dollinger, Berlin)	31	373—455
Gefäße:		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	12—18
Gehirn:		
— Ventrikel, encephalographische Darstellung im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	531—591
— Ventrikeluntersuchung, Methoden der (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	533—534
Gelbsucht , Zehn Jahre — in der Marine (1919—1929) (Heinrich Ruge, Kiel)	41	1—112
Genitalorgane:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Düsseldorf)	33	24—27
Gerinnungskomponenten des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	139—140
Geschwülste:		
— bösartige, Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	54—60
Geschwürsbildung , Die entzündliche Grundlage der typischen — im Magen und Duodenum (G. E. Konjetzny, Chemnitz)	37	184—332
Gewebsexplantate:		
— Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	60—61
Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	1—62
Gicht:		
— Allergische Erkrankungen (H. Kämmerer, München).	32	373—424
Glomerulonephritis , Pathologie und Klinik der sog. akuten diffusen — (E. Kylin, Jönköping-Schweden)	36	153—240

	Band	Seite
Grundumsatz:		
— und seine klinische Bedeutung (H. W. Knipping, Hamburg)	31	1—34
— im Kindesalter (Egon Helmreich, Wien)	35	604—637
Hämophilie (Hans Opitz, Berlin)	29	628—685
Harnleiternißbildungen:		
— Klinische Bedeutung der wichtigsten — (H. E. Büttner, Gießen)	50	203—242
Harnsäure:		
— -Bildung und -Abbau, Bedeutung der Leber für (Felix Rosenthal, Breslau)	33	110—116
— -Stoffwechsel, Allergische Erkrankungen s. d.		
Harnsäureproblem, Das — und seine klinische Bedeutung (Hans Lucke, Göttingen)	44	499—537
Harnstoffbildung:		
— Leber und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	103—110
Haut:		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	12—18
Hautkrankheiten:		
— Eosinophilie und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	262
Hautreize:		
— Blutbildveränderungen nach (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Herpetische Manifestationen (Herpes simplex), Klinik und Ätiologie (E. Lauda und A. Luger, Wien)	30	377—505
Herz:		
— Das Ösophagogramm des normalen — (A. J. Boekelmann, Utrecht)	36	91—125
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	41—42
— Das sogenannte periphere —. Zum Problem der extrakardialen Förderung des Blutstromes (Georg Frenckell, Leningrad)	37	100—183
Herzgeräusche:		
— Entstehung der — (S. Bondi, Wien)	50	308—366
Herzgröße:		
— Muskelarbeit und (O. Bruns, Königsberg)	34	201—219
— Radiologische Untersuchungen über die — im Kindesalter (Fritz von Bernuth, Jena)	39	69—142
Herzhypertrophie, dilatative (O. Bruns, Königsberg)	34	217—218
Herzinsuffizienz:		
— Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz (A. Fraenkel und R. Thauer, Heidelberg)	46	208—235
Herzkrank, Diurese der — (F. Claussen, München)	43	764—839
Herzmassage, direkte, und ihr Einfluß auf den Kreislauf (Karl Thiel, Königsberg i. Pr.)	33	393—406
Herzschlag, unregelmäßiger, physiologische Grundlage und Klinik (S. de Boer, Amsterdam)	29	391—518
— Untersuchungen über sein Wesen (L. Haberlandt, Innsbruck)	26	512—576
Herzschlagvolumen und Methodik seiner Bestimmung (Franz Kisch, Marienbad, und Heinrich Schwarz, Wien)	27	169—244
Herztod, nach elektrokardiographischen Aufnahmen (H. von Hoesslin, Berlin)	39	276—343
Hirntätigkeit des Säuglings (Albrecht Peiper, Berlin)	33	504—605
Hochdruck, arterieller, zentrogene Formen des (W. Raab, Wien)	46	452—555
— Vasokonstriktorisch wirksame Stoffe und arterieller (L. Hantschmann, Königsberg i. Pr.)	49	311—336
Hormonal, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Hormone:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	261
Hydrocephalus:		
— internus bei Neugeborenen und jungen Säuglingen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	351—354
Hyperbilirubinämie, Über die hämatogene — und den hämato-hepatogenen Ikterus der Neugeborenen (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.)	37	465—501
Hyperglykämien, Ausbleiben zentraler und peripherer, beim entlebten Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	95—96
Hypertension:		
— Krankheitsbild der genuinen [Blutdruckkrankheit] (Robert Blum, Augsburg)	35	255—285
— s. Nieren (Gefäßaufbau).		

	Band	Seite
Hyperthyreosen , Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der — (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Hypertonie s. a. Hochdruck.		
Hypophyse:		
— Bedeutung der für die Pathologie der Blutgefäße (Alfredo Ruggieri, Bari-Wien)	49	262—310
— Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon (H. Lucke, Göttingen)	46	94—150
Hypophysenadenom , basophiles (Morbus Cushing), Überblick über Klinik und Kasuistik des — (F. K. Kessel, Stockholm)	50	620—678
Hypophysenerkrankungen s. a. Simmondsche Krankheit.		
Ikterus:		
— Über die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämato-hepatogenen — der Neugeborenen (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.) . .	37	465—501
Impfung s. a. Vaccinale Infektion.		
Infektion , Die rheumatische — im Kindesalter (B. Leichtentritt, Breslau)	37	1—99
Infektionen:		
— Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende — (F. Goebel, Halle)	36	126—152
Infektionserreger:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	262
Infektionsabwehr:		
— Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der — (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Infektionskrankheiten:		
— akute; Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin)	33	266—392
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen (Curt Boehm, Berlin)	28	598—637
Innere Sekretion:		
— — Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin) . .	33	266—392
— — Wasserstoffwechsel und (P. Roboz, Budapest)	48	470—573
Innere sekretorische Organe , Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44—47
Insulin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	191
— peripherer Angriffspunkt des, nach Untersuchungen am leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	100—102
— und sein Wirkungsmechanismus (H. Staub, Basel)	31	121—164
Intradermoreaktion nach De Villa s. Masern.		
Invagination:		
— Spasmophilie und (Oskar Kirsch, Wien)	47	226—274
Ishias:		
— Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin)	33	266—392
Jodkohlebehandlung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Jodmangeltheorie , Kropf und — (H. Ucko, Berlin)	43	366—427
Kardiovaskuläres System:		
— Konstitutionelle Schwäche des, im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin)	35	98—168
Keime:		
— Gleichgewicht von Wirt und, und seine Störungen im Krankheitsablauf (Felix O. Höring, München)	48	364—443
Keuchhusten , Ätiologie und Pathogenese (F. Wildtgruber, Berlin) . .	45	643—681
Kinderheilkunde:		
— Erziehung und — (Josef K. Friedjung, Wien)	38	437—466
Kindertuberkulose , Die Beeinflussung der — durch hinzutretende Infektionen (F. Goebel, Halle)	36	126—152
Kindesalter:		
— Angina und Anginosen (E. Koenigsberger, Berlin)	35	169—205
— Bedingte und unbedingte Reflexe im — und ihre Bedeutung für die Klinik (N. I. Krasnogorski, Leningrad)	39	613—730

	Band	Seite
Kindesalter:		
— Cerebrale Krankheiten des — in typischen Encephalogrammen (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	37	333—464
— Diabetes mellitus im, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien)	30	536—730
— Encephalitis im — (A. Eckstein, Düsseldorf)	36	493—662
— Encephalographische Darstellung der Ventrikel s. d.		
— Die Epilepsie im — (J. Zappert, Wien)	43	149—257
— Grundumsatz (Egon Helmreich, Wien)	35	604—637
— Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems (L. Doxiades)	35	98—168
— Die klinischen Verlaufsformen der postprimären Lungentuberkulose im — (J. Duken, Jena)	39	344—577
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
— nervöse Komplikationen bei den Infektionskrankheiten im (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
— Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im — (Fritz von Bernuth, Jena)	39	69—142
— Die rheumatische Infektion im — (B. Leichtentritt, Breslau)	37	1—99
— Wachstum im (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.)	28	456—579
Knochen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Knochenmark:		
— Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
Knorpel:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Kohlehydratstoffwechsel:		
— Hypophysenvorderlappen und (Hans Lucke, Göttingen)	46	94—150
— Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	85—100
Komplementgehalt des Blutes beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	138—139
Konstitution:		
— Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin)	35	98—168
Konstitutionsanomalie:		
— Turmschädel als — (Hans Günther, Leipzig)	40	40
Konstitutionsproblem im Kindesalter und bei den Jugendlichen (E. Schlesinger, Frankfurt a. M.)	45	79—128
Kreatinstoffwechsel:		
— Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121
Krebsforschung, experimentelle (Fritz Klinge, Leipzig)	29	152—212
Kreislaufstörungen, extrakardiale (Ludwig Hofbauer, Wien)	49	464—521
Kriegslymphocystose (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244
Kropf s. a. Struma.		
— und Jodmangeltheorie (H. Ucko, Berlin)	43	366—427
Kupfer:		
— Rolle des, im Organismus mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zum Blut (A. Hermann Müller, Danzig)	48	444—469
Lamblia intestinalis, Der Infekt des Menschen mit — —. Seine Klinik und Therapie (Heinz Behnke, Berlin)	39	175—215
Leber:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	30—33
Leberexstirpation, Bedeutung der, für Pathophysiologie und Klinik (Felix Rosenthal, Breslau)	33	63—142
Leberfunktionsstörungen und ihre klinische Diagnose (S. Isaac, Frankfurt a. M.)	27	423—505
Leukocyten:		
— Reaktionsfolge, gesetzmäßige bei Infektionen und anderen Zuständen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	221—225
— Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
Leukoeytäres Blutbild und die leukopoetischen Gewebe als funktionelle Einheit, vom unitarischen Standpunkt aus betrachtet, und deren Beeinflussung durch Hormone (W. Stockinger, Kiel)	45	214—336
Leukoeytose, Einige grundsätzliche Probleme der — (Günter Wallbach, Berlin)	44	434—498

	Band	Seite
Lipoidzellenhyperplasie der Milz bei Diabetes s. Gauchersche Krankheit.		
Lipoidzellige Splenohepatomegalie vom Typus Niemann s. Gauchersche Krankheit.		
Liquor cerebrospinalis bei intrakraniellen Hämorrhagien (A. Dollinger, Berlin)	31	420—423
Liquordiagnostik im Kindesalter (einschl. Encephalographie) (Kurt Samson, Dortmund)	41	553—788
Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg)	36	273—324
Lunge , Staublungenerkrankungen (Kurt Nicol, Donaustauf/Regensburg)	49	761—838
Lungen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Lungenabsceß , Der gangränöse — (F. Serio, Palermo)	42	376—462
Lungendynamik (Aldo Luisada, Neapel)	47	92—184
Lungenerkrankungen , Röntgendiagnostik der kindlichen (E. Rach, Wien)	32	464—530
Lungenkrebs und Lungsarkom (Ernst Homann, Erlangen)	35	206—285
Lungenstauung und Stauungslunge (Adolf Sylla, Halle)	49	122—187
Lungentuberkulose:		
— Die klinischen Verlaufsformen der postprimären — im Kindesalter (J. Duken, Jena)	39	344—577
— operative Behandlung. Anzeigen und Ergebnisse (Alfred Brunner, München)	28	390—429
— operative Behandlung, Standpunkt des Internen (Gustav Baer, München)	28	430—455
Lymphdrüsen s. Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld) .	33	19—24
Lymphogranulomatose:		
— (Kurt Ziegler, Freiburg i. Br.)	32	46—82
— Klinik der —, mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie (C. Kruchen, Münster i. W.)	36	407—493
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	47—54
Lysolvergiftung (Hugo Krasso, Wien)	39	153—174
Magen s. Coeliakie.		
— Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im — und Duodenum (G. E. Konjetzny, Chemnitz)	37	184—332
Magendarmtrakt , Spirochäten im menschlichen und tierischen (Alfred Luger und Ernst Silberstern, Wien)	35	355—428
Magendiagnostik , Gastroskopie im Rahmen der klinischen (Kurt Gutzeit, Breslau)	35	1—97
Malaria:		
— Blutbild, Alkalireserve und Fieberbewegung bei, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244—249
Malariaphylaxe , Ein Überblick über die Entwicklung der — durch Arzneimittel (Rudolf Rehde, Kiel)	49	64—121
Masern:		
— Ätiologie und Prophylaxe der (G. Caronia, Rom)	32	119—214
Masernprophylaxe , gegenwärtiger Stand der biologischen (Fr. v. Gröer und Friedr. Redlich, Lemberg)	30	506—535
Milchverdauung im Säuglingsalter, ihre Physiologie und pathologische Physiologie (Fritz Demuth, Berlin)	29	90—151
Milz:		
— Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel (E. Lauda — E. Haam, Wien)	40	750
— Eisenstoffwechsel und (E. Lauda, Wien)	34	66—76
— Gallenfarbstoffbildung und (E. Lauda, Wien)	34	52—66
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— Zur normalen und pathologischen Stoffwechselfysiologie der — (Robert E. Mark, Köln)	43	667—763
Milzhämolyse , Problem der (E. Lauda, Wien)	34	1—110
Milzvenenerkrankungen , (H. Brugsch, Leipzig)	45	43—78
Milzvenenstenose , Thrombose und Phlebitis der Milzvene im Kindesalter (I. Nobel und R. Wagner, Wien)	45	1—42
Mineralwässer:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186—188

	Band	Seite
Monocytenfrage und ihre historische Entwicklung (Hans Werner Wollenberg, Berlin)	28	638—656
Muskelaktion:		
— Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der — und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Muskelarbeit:		
— Herzgröße und (O. Bruns, Königsberg)	34	201—219
— Muskelatrophie, progressive (A. Dollinger, Berlin)	31	444—445
Muskelglykogen, Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau) . .	33	90—93
Muskulatur:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	42—43
— Stoffwechsel- und Funktionsstörungen der Skelettmuskulatur (A. Reuter, München)	49	188—261
Nahrungseiweiß, Wärmemehrung nach — (Robert E. Mark, Köln) . .	42	156—212
Nahrungsreflexe:		
— Elektrodermatogramm s. d.		
Nahrungswirkung, Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen —, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Natrium bicarbonicum:		
— — Alkalose, experimentelle, Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	238—244
Natrium salicylicum:		
— — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	182—183
Naturheilkunde:		
— Bereicherung der klinischen Therapie durch Verfahren der — (L. R. Grote, Dresden)	50	73—115
Natürliche Ernährung:		
— Der heutige Stand der Lehre von der natürlichen Ernährung (W. Freund, Breslau)	40	136
Nebenschilddrüse:		
— Die Nebenschilddrüsenfunktion. Ihre Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters (G. Lenart, Budapest)	46	350—451
Nephritis:		
— chirurgische Behandlung der (Adolf Hartwich, Halle)	26	207—247
Nerven:		
— periphere, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44
Nervenrheumatismus:		
— Der sehr häufige allgemeine — und seine vielseitige Bedeutung (R. Milner, Leipzig)	50	172—202
Nervensystem:		
— Gallenabsonderung und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192—193
— vegetatives, Blutbildungsstätten und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	207—210
Nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
Neugeborene:		
— Die hämatogene Hyperbilirubinämie und der hämato-hepatogene Ikterus der — (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.)	37	465—501
Neurosen, Gliederung der Wissenschaft in ihrer Einheit, verdeutlicht am Problem gewisser — (Fr. Kraus, Berlin)	49	443—463
Nieren:		
— Gefäßaufbau, feinerer, gesunder und kranker menschlicher (Max Gänszlen, Tübingen)	47	275—420
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	33—41
Nierenfunktionsprüfungen (Ferdinand Lebermann, Würzburg)	35	465—518
— — — — —	42	1—99
Nierenmißbildungen:		
— Klinische Bedeutung der wichtigsten — (H. E. Büttner, Gießen) . .	50	203—242
Ödementstehung, Quellungsphysiologie und (H. Schade, Kiel)	32	425—463
Ödempathogenese und ihre Grundzüge mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten (Curt Oehme, Bonn a. Rh.)	30	1—84

	Band	Seite
Ösophagogramm des normalen Herzens (A. J. Boekelman, Utrecht)	36	91—125
Olivenöl:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189
Orthodontie:		
— Grundzüge der — (Alfred Kantorowicz, Bonn).	38	467—512
Pankreasdiabetes:		
— Leber bei (Felix Rosenthal, Breslau)	33	96—100
Pankreaserkrankungen , Die bakterielle und abakterielle Genese von — (Paul Kaczander, Berlin)	43	639—666
Pankreasfunktionsprüfung , Ergebnisse und Methoden der (Hans Simon, Berlin)	32	83—118
Paratyphusbacillenstuhlausseider:		
— Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.) . .	33	143—173
Perikarditis, adhäsive , Probleme der (Max Schur, Wien)	47	548—605
Pellagra (Robert Flinker, Czernowitz-Cernauti)	49	522—579
Pfefferminzöl:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Phlorrhizin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186
Pilocarpin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—260
Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb)	36	241—272
Pneumonie:		
— Serumbehandlung der — (H. Quincke, Heidelberg)	44	655—677
Pneumonose (H. W. Knipping, Düsseldorf)	48	249—260
Poliomyelitis acuta , epidemiologische Studien über die zweite große Epidemie (1911—1913) in Schweden (Wilh. Wernstedt, Stockholm)	26	248—350
Porphyrien , Klinik und Pathogenese der — (Alfredo Vannotti, Bern) .	49	337—377
Prothrombin:		
— Die Rolle des — bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Psychopathologie , Entwicklungsgedanke in der (Alfred Storch, Tübingen)	26	774—825
Psychosen im Kindesalter (K. Blum, München)	44	45—69
Pubertät , Über die körperliche Entwicklung in der — (J. Rosenstern, Berlin)	41	789—901
Pufferung:		
— der Faeces: Wasserstoffionenkonzentration (M. Kartagener, Zürich)	40	296
Purinstoffwechsel , Der — des Menschen (Friedrich Chrometzka, Kiel)	44	538—591
Pyknolepsie:		
— Die gehäuften kleinen Anfälle des Kindesalters (Curt Rosenthal, Waldau-Bern)	48	77—124
Quecksilberdiurese (K. Engel und T. Epstein, Budapest).	40	187
Quecksilberpräparate:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184—185
Quellungsphysiologie und Ödementstehung (H. Schade, Kiel)	32	425—463
Rachitis:		
— Diagnostik, klinisch-radiologische (Hans Wimberger, Wien)	28	264—370
— und Tetanie, Behandlung und Verhütung der — (P. György, Heidel- berg)	36	752—966
Reflexe:		
— Bedingte und unbedingte — im Kindesalter und ihre Bedeutung für die Klinik (N. I. Krasnogorski, Leningrad)	39	613—730
Reid-Hunt-Reaktion (Curt Oehme und Hermann Paal, Heidelberg) .	44	214—256
Respiratorischer Quotient , Hochstand des, nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	33	93—95
Reststickstoff:		
— Der Reststickstoff, seine Bestimmung und seine Bedeutung (J. W. Sopp, Bonn)	46	151—207
Reticuloendothelialsystem (L. Aschoff, Freiburg i. Br.)	26	1—118
Rheumatische Infektion im Kindesalter (B. Leichtentritt, Breslau) . .	37	1—99
Rheumatismus:		
— Der sehr häufige allgemeine Nervenrheumatismus und seine viel- seitige Bedeutung (R. Milner, Leipzig)	50	172—202

	Band	Seite
Rhythmik:		
— Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen (A. Jores, Rostock)	48	574—629
Röntgenbestrahlungen:		
— Gewebsveränderungen nach (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	1—62
Röntgendiagnostik:		
— Lungenerkrankungen, kindliche (Egon Rach, Wien)	32	464—530
— Zwerchfell als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.)	28	371—389
Röntgenkymographie in der Kreislaufdiagnostik (H. Fetzer, Köln)	45	485—530
Röntgenstrahlenwirkung:		
— Theorien über die; Wege der Forschung (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	10—12
— Stellung der pathologischen Anatomie zur Frage der (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	61
Röntgentherapie , Klinik der Lymphogranulomatose, mit besonderer Berücksichtigung der — (C. Kruchen, Münster i. W.)	36	407—493
Salmiakacidose , Blutbildveränderungen bei experimenteller (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233—238
Salol:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	183—184
Salzsäurevergiftung:		
— Blutveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229
Sanocrysinserum Möllgaard , Die Behandlung der Tuberkulose mit (Knud Secher, Kopenhagen)	29	213—390
Saugvorgang (A. Peiper, Wuppertal-Barmen)	50	527—567
Säuglinge:		
— Hirntätigkeit (Albrecht Peiper, Berlin)	33	504—605
Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
Säurevergiftung:		
— Blutbildveränderungen bei experimenteller schwerer (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229—232
Scharlach:		
— Ätiologie des — (F. v. Bormann, Heidelberg)	50	243—307
— Die Rolle des Auslöschphänomens in Theorie und Praxis des — (Leo Jacobowitz, Charlottenburg)	41	113—142
Schilddrüsenfunktion und die Methoden ihrer Prüfung (Hans Ludwig Kowitz, Hamburg-Eppendorf)	27	307—364
Schlafmittel:		
— Indikation und Anwendung von — (R. Schoen, Leipzig)	50	429—479
Serumbehandlung der Pneumonie (H. Quincke, Heidelberg)	44	655—677
Serumeiweißkörper . Die Vehikelfunktion der — (Hermann Bennhold, Hamburg)	42	273—375
Simmondsche Krankheit (Eskil Kylin, Jönköping)	49	1—63
Skorbut:		
— Dysergie als pathogenetischer Faktor (Hans Abels, Wien)	26	733—773
— Kindesalter, klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	28	288—370
Sodoku (Rattenbißkrankheit) bei Kindern (Hermann Brüning, Rostock)	44	1—44
Spasmophilie:		
— Invagination und (Oskar Kirsch, Wien)	47	226—274
Spektroskopische Methode zum Nachweis von okkultem Blut in den Faeces (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	23—34
Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung (H. Sahli, Bern)	27	1—76
Spinalerkrankungen, funikuläre (Ernst Iling, Potsdam)	48	340—363
Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte (Alfred Luger und Ernst Silberstein, Wien)	35	355—428
Staublungenerkrankungen (Kurt Nicol, Donaustauf/Regensburg)	49	761—838
Stauungslunge und Lungenstauung (Adolf Sylla, Halle)	49	122—187
Stoffwechsel:		
— Cholesterinstoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung der Hypocholesterinämien (A. O. Schally, Prag)	50	480—526
— Kohlenhydrat- nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	33	85—100
— N-Stoffwechsel nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	33	102—121

	Band	Seite
Stoffwechsel- und Funktionsstörungen der Skelettmuskulatur (A. Reuter, München)	49	188—261
Streptokokkenkrankungen (W. Lehmann, Hamburg)	40	604
Strophanthin:		
— Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz (A. Fraenkel und R. Thauer, Heidelberg)	46	208—235
Stuhl, Blutfarbstoffderivate im, Eigenschaften der (J. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	34—39
Syphilis:		
— Die angeborene — (Erich Nassau)	44	70—213
— Zusammenhänge der Gelbsucht mit — und Salvarsan (Heinrich Ruge, Kiel)	41	1—112
Syphilis congenita, klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	28	307—370
Terpentinöl:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189—190
Tetanie, Behandlung und Verhütung der Rachitis und — (P. György, Heidelberg)	36	752—966
— der Neugeborenen (A. Dollinger, Berlin)	31	447—448
Tetanieerscheinungen:		
— Blutbild, Alkalireserve und, Zusammenhänge zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	249—253
Therapie:		
— Klinische, Bereicherung durch Verfahren der Naturheilkunde (L. K. Grote, Dresden)	50	73—115
Thermometrie, Entwicklung der klinischen (Erich Ebstein, Leipzig)	33	407—503
Thymusfunktion (G. Lenart, Wien)	50	1—72
Tiefdruck, arterieller:		
— (Hypotonie) (Franz Kisch, Wien und Marienbad)	38	96—172
Tiefdruckpneumothorax:		
— gleichzeitig doppelseitiger künstlicher — (M. Ascoli, Palermo und U. Carpi, Mailand)	38	1—43
Toxine:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	261—262
Traubenzucker:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186
Traubenzuckerwirkung, Spezifität der, beim leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	89—90
Tuberkulose:		
— Blutkörperchensenkungsreaktion bei (Alf Westergren, Stockholm)	26	577—732
— — (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin)	33	347—364
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	47—54
Tuberkulosebehandlung mit Sanocrysinserum Møllgaard (Knud Secher, Kopenhagen)	29	213—390
Tumoren:		
— maligne, ihre Chemie und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen (Herbert Kahn, Karlsruhe)	27	365—422
Turmschädel:		
— als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom (Hans Günther, Leipzig)	40	40
Typhusbacillenstuhlausscheider:		
— Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.)	33	143—173
Urämie:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233
Urobilinstoffwechsel und Blutmauserung (K. Paschkis, Wien)	45	682—736
Urotropin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Vaccinale Infektion, Schwankungen im Ablauf der —, ihre Anomalien und Komplikationen (A. Groth, München)	49	580—666
Varicellen (Otto Tezner, Wien)	41	363—552

	Band	Seite
Vegetative Regulation des Blutes (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . .	33	195—265
Venendruck , Der — und seine klinische Bedeutung (Johann Pogány, Budapest)	41	257—362
Vitamin-E (A. Juhász-Schäffer, Bern)	45	129—188
Vitaminlehre: — Bedeutung der — mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheil- kunde (A. Frank, Mannheim)	38	513—739
Wachstum: — des Kindes (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.)	28	456—579
— Problem des menschlichen, in physiologisch-pathologischer Beziehung (L. v. Gordon, Berlin)	48	166—248
Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß (Robert E. Mark, Köln)	42	156—212
Wärmeregulation , chemische, und Fieberfähigkeit des leberlosen Hundes (Felix Rosenthal, Breslau)	33	123—125
Wasserausscheidung , Die extrarenale — beim Menschen (H. Heller, Berlin)	36	663—751
Wasserstoffionenkonzentration: — Die — und die Pufferung der Faeces (M. Kartagener, Zürich) . .	40	262
Wasserstoffwechsel: — Innere Sekretion und (P. Roboz, Budapest)	48	470—573
Wasserversuch: — Klinische Bedeutung des — (Ferdinand Lebermann, Würzburg) . .	38	289—436
Widalsche Krise: — — Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Wissenschaft , Gliederung der — in ihrer Einheit, verdeutlicht am Problem gewisser Neurosen (Fr. Kraus, Berlin)	49	443—463
Zähne und Zahnerkrankungen im Kindesalter (K. Rupilius u. A. Grabner, Graz)	49	667—760
Zentralnervensystem: — Geburtstrauma und (A. Dollinger, Berlin)	31	373—455
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44
— traumatische Schädigungen durch die Geburt, anatomische Unter- suchungen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	165—372
— und perniziöse Anämie (Friedr. Wilh. Bremer, München)	41	143—201
Zirbeldrüse: — Physiologische und pathologische Bedeutung der — (P. Engel, Wien)	50	116—171
Zisternenpunktion (Karl Eskuchen, Zwickau i. Sa.)	34	243—301
Zivilisationsseuchen , Durchseuchungsproblem bei den (B. de Rudder, Würzburg)	32	313—372
Zuckerkrankheit: — Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der — (Alfred Gottschalk, Stettin)	36	56—90
Zwerchfell: — Röntgenbild des, als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.)	28	371—389
Zwergwuchs , renaler, ohne und mit renaler Rachitis (H. Hamperl und K. Wallis, Wien)	45	589—642
Zwillingsforschung , vererbungsbiologische (O. v. Verschuer, Tübingen)	31	35—120
Zwölffingerdarm , Röntgenuntersuchung in gesundem und krankem Zu- stande (Werner Teschendorf, Erlangen)	29	1—64

Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung. Von **Paul Martini**, Professor der Medizin, Direktor der Medizinischen Klinik der Universität Bonn. Mit 9 Abbildungen. VII, 69 Seiten. 1932. RM 4.50

Die unmittelbare Kranken-Untersuchung. Ärztliches Sehen, Hören und Fühlen. Von **Paul Martini**, Professor der Medizin, Direktor der Medizinischen Klinik der Universität Bonn. Mit 35 Abbildungen im Text. VIII, 246 Seiten. 1927. Gebunden RM 7.83

Allgemeine Konstitutionslehre in naturwissenschaftlicher und medizinischer Betrachtung. Von **O. Naegeli**, Dr. med., Dr. jur. h. c., Dr. der Naturwissenschaften h. c., o. ö. Professor der Inneren Medizin an der Universität und Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Zürich. Zweite Auflage. Mit 32 zum Teil farbigen Abbildungen. VII, 190 Seiten. 1934. RM 15.—, gebunden RM 16.20

Pathologische Anatomie und Histologie der Drüsen mit innerer Sekretion. (Bildet Band VIII vom „Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.“) Mit 358 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 1147 Seiten. 1926. RM 148.50, gebunden RM 151.20

Inhaltsübersicht: Schilddrüse. Von Professor Dr. C. Wegelin = Bern. — Die Epithelkörperchen. Von Professor Dr. G. Herxheimer = Wiesbaden. — Die Glandula pinealis (Corpus pineale). Von Professor Dr. W. Berblinger = Jena. — Pathologie des Thymus. Von Professor Dr. A. Schmincke = Tübingen. — Die Hypophyse. Von Professor Dr. E. J. Kraus = Prag. — Die Nebenniere und das chromaffine System (Paraganglien, Steißdrüse, Karotisdrüse). Von Professor Dr. A. Dietrich = Köln und Professor Dr. H. Siegmund = Köln.

Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie. Von **Paul Trendelenburg** †, ehem. Professor an der Universität Berlin.

Erster Band: **Keimdrüsen. Hypophyse. Nebennieren.** Mit 60 Abbildungen. XI, 351 Seiten. 1929. RM 25.20, gebunden RM 26.64

Zweiter Band: **Schilddrüse. Nebenschilddrüsen. Inselzellen der Bauchspeicheldrüse. Thymus. Epiphyse.** Herausgegeben von **Otto Kroyer**, a. o. Professor der Pharmakologie an der Universität Berlin. Mit 62 Abbildungen. X, 502 Seiten. 1934. RM 45.—, gebunden RM 46.80

Die weiblichen Sexualhormone in ihren Beziehungen zum Genitalzyklus und zum Hypophysenvorderlappen. Von Dr. **C. Clauberg**, Privatdozent an der Universitäts-Frauenklinik Königsberg i. Pr. Mit 103 Abbildungen. VI, 191 Seiten. 1933. RM 22.—

Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen einschließlich der Ernährungsstörungen der Brustkinder in der Neugeburtszeit. Von Professor Dr. **Rud. Th. v. Jaschke**, Direktor der Universitäts-Frauenklinik in Gießen. („Deutsche Frauenheilkunde“, 3. Band.) Zweite, verbesserte und vermehrte Auflage. Mit 115 zum Teil farbigen Abbildungen im Text und 4 Tafeln. XV, 522 Seiten. 1927. RM 35.10, gebunden RM 37.12

Die Hirntätigkeit des Säuglings. Von Dr. **Albrecht Peiper**, Privatdozent, Assistent an der Universitätskinderklinik Berlin. (Sonderabdruck aus „Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde“, Band 33.) Mit 22 Abbildungen. IV, 102 Seiten. 1928. RM 4.32

Über das Sinnesleben des Neugeborenen. (Nach physiologischen Experimenten.) Von Dr. **Silvio Canestrini**, Assistent der Nervenklinik in Graz. (Bildet Band 5 der „Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie.“) Mit 60 Figuren im Text und auf einer Tafel. IV, 104 Seiten. 1913. RM 5.40

Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung. Von Dr. **E. Bleuler**, Professor der Psychiatrie in Zürich. Vierte Auflage. VII, 210 Seiten. 1927. RM 6.75

Herzkrankheiten. Eine Darstellung für praktische Ärzte und Studierende. Von Sir **Thomas Lewis**, Physician in Charge of Department of Clinical Research, University College Hospital, London. Übersetzt von Dr. med. W. Hess, Freiburg i. Br. Mit einem Geleitwort von Professor Dr. F. Volhard, Frankfurt a. M. („Fachbücher für Ärzte“, Band XVII.) Mit 45 Abbildungen. XVI, 270 Seiten. 1935. Gebunden RM 18.—
Die Bezieher der „Klinischen Wochenschrift“ erhalten einen Nachlaß von 10%.

Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Von Dr. **Ernst Edens**, a. o. Professor an der Universität München. Mit 239 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 1057 Seiten. 1929. RM 59.40; gebunden RM 62.10

Die Hypertonielerkrankheiten. Von Dr. **Eskil Kylin**, Direktor der Inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses zu Jönköping, ehem. beitr. Lehrer für Innere Medizin am Karolinischen Institut zu Stockholm. Zweite, vollständig umgearbeitete und erweiterte Auflage. Mit 28 Abbildungen. X, 270 Seiten. 1930. RM 19.80

Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung. Von Professor Dr. **E. Grafe**, Direktor der Medizinischen und Nervenkl. der Universität Würzburg. („Fachbücher für Ärzte“, Band XIV.) Mit 34 Abbildungen und 56 Tabellen. XI, 519 Seiten. 1931. Gebunden RM 26.64

Rheumatismus und Grenzgebiete. Von Dr. **Anton Fischer**, Oberarzt am Rheumaforschungsinstitut am Landesbad der Rheinprovinz, Aachen. („Fachbücher für Ärzte“, Band XV.) Mit 43 Abbildungen. VI, 223 Seiten. 1933. Gebunden RM 18.—
Die Bezieher der „Klinischen Wochenschrift“ erhalten einen Nachlaß von 10%.

Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheuma-problem. Von Professor Dr. **Fritz Klinge**, Leipzig. („Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere“, 27. Band.) Mit 188 Abbildungen. IX, 354 Seiten. 1933. RM 74.—

Gicht und Rheumatismus. Ein Lehrbuch für Ärzte und Studierende. Von Professor Dr. **F. Gudzent**, Berlin. Mit 41 Abbildungen. X, 189 Seiten. 1928. RM 11.52; gebunden RM 12.60

Nieren und ableitende Harnwege. Bearbeitet von **F. Volhard** und **F. Suter**. („Handbuch der inneren Medizin“, zweite Auflage, Band VI.)

Erster Teil: **Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen.** (Allgemeiner Teil.) Mit 93 zum Teil farbigen Abbildungen. XIII, 1024 Seiten. 1931. Gebunden RM 88.20

Zweiter Teil: **Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen.** (Besonderer Teil.) **Die ein- und beidseitig auftretenden Nierenerkrankungen. Blase. Prostata. Hoden und Nebenhoden. Samenblasen. Funktionelle Sexualstörungen.** Mit 205 zum Teil farbigen Abbildungen. III, 1113 Seiten. 1931. Gebunden RM 89.64
Der Band ist nur vollständig käuflich.

Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Von Dr. med. Dr. jur. h. c. **Otto Naegeli**, o. Professor der Inneren Medizin an der Universität und Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Zürich. Fünfte, vollkommen neubearbeitete und erweiterte Auflage. Mit 104 zum größten Teil farbigen Abbildungen. XVII, 704 Seiten. 1931. RM 77.40; gebunden RM 80.64

Intrakranielle Tumoren. Bericht über 2000 bestätigte Fälle mit der zugehörigen Mortalitätsstatistik. Von **Harvey Cushing**, ehem. Professor der Chirurgie an der Harvard Medical School und Chef-Chirurg am Peter Bent Brigham Hospital, Boston, jetzt Professor der Neurologie an der Yale-Universität New Haven. Mit Ergänzungen des Verfassers übersetzt und herausgegeben von Dr. F. K. Kessel, Berlin. Mit 111 Abbildungen. VII, 139 Seiten. 1935. RM 12.60
