

**EINFÜHRUNG IN DIE  
KINDERHEILKUNDE**

VON

**E. GLANZMANN**

**ZWEITER BAND**

# EINFÜHRUNG IN DIE KINDERHEILKUNDE

VON

DR. E. GLANZMANN

PROFESSOR DER KINDERHEILKUNDE AN DER UNIVERSITÄT BERN

ZWEITER BAND

73 WEITERE VORLESUNGEN  
FÜR STUDIERENDE UND ÄRZTE

MIT 184 ABBILDUNGEN IM TEXT



SPRINGER-VERLAG WIEN GMBH 1943

ISBN 978-3-662-35972-3      ISBN 978-3-662-36802-2 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-662-36802-2

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

COPYRIGHT 1943 BY SPRINGER-VERLAG WIEN  
URSPRÜNGLICH ERSCHIENEN BEI SPRINGER-VERLAG OHG IN VIENNA 1943  
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1943

## Vorwort.

Im Jahre 1939 erschien meine Einführung in die Kinderheilkunde in 115 Vorlesungen für Studierende und Ärzte. Sie fand eine freundliche Aufnahme, und es wurde von verschiedenster Seite der Wunsch geäußert, ich möchte in gleicher Form noch weitere Gebiete der Kinderheilkunde bearbeiten, welche im ersten Band noch nicht berücksichtigt werden konnten. Im Einverständnis mit dem Verlag habe ich mich entschlossen, in einem zweiten Band einige der wichtigsten Ergänzungen zu bringen. Wiederum in Form von Vorlesungen im Anschluß an klinische Vorstellungen werden verschiedene Gebiete der Pädiatrie berücksichtigt, so namentlich die Blutkrankheiten mit Einschluß der hämorrhagischen Diathesen, Infektionskrankheiten, Krankheiten des Nervensystems (Encephalitis, Akrodynie usw.). Es werden namentlich auch seltenere Krankheitsbilder besprochen, wie Colitis ulcerosa, familiäre Lebercirrhose, Glykogen- und Fettspeicherleber, NIEMANN-PICKSche Krankheit, fötale Erythroblastosen, Agranulocytose, BESNIER-BOECK-SCHAUMANNsche Krankheit, das Syndrom von WATERHOUSE-FRIDERICHSEN, die Afibrinogenämie, die infektiöse Reticuloendotheliose (ABT-LETTERER-SIWESche Krankheit) usw. So dürfte auch dieser Band eine Ergänzung zu den bereits bestehenden ausgezeichneten Lehrbüchern der Kinderheilkunde darstellen, welche aus Raumangel manche Gebiete nur cursorisch bringen können. Im Anhang findet sich ein Sachverzeichnis für das Gesamtwerk.

Alle Abbildungen stammen aus meiner Klinik, mit Ausnahme des Bildes Seite 132, welches ich der Freundlichkeit von Herrn Prof. ROMINGER verdanke.

Ich bin dem Springer-Verlag für die schöne Ausstattung des Buches mit zahlreichen Bildern trotz schwerer Kriegszeit zu großem Dank verpflichtet.

Bern, im Oktober 1943.

E. Glanzmann.

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
1. Das große Abdomen in der Pädiatrie .....	1
2. Colopathien im Kindesalter .....	8
3. Colitis ulcerosa .....	15
4. Die verschiedenen Formen von Ikterus beim Neugeborenen .....	18
5. Hepatitis epidemica .....	25
6. Familiäre Lebercirrhose .....	30
7. Glykogen- und Fettspeicherleber .....	36
8. Morbus Gaucher oder Niemann-Pick? .....	43
9. Die fötalen Erythroblastosen .....	50
10. Übersicht über die Anämien im Kindesalter .....	59
11. Die erblichen hämolytischen Erythropathien (SCHULTEN) .....	66
12. Die reine Agranulocytose Typus Schultz und Panhämoctophthise im Kindesalter .....	73
13. Die akute Leukämie im Kindesalter .....	79
14. Lymphknoten im Kindesalter .....	86
15. Lymphogranulomatose, HODGKINSche Krankheit, Granulomatosis maligna .....	93
16. Morbus Besnier-Boeck-Schaumann, Benigne Lymphogranulomatose .....	95
17. Das lymphämoide Drüsenfieber .....	101
18. Untersuchungsmethoden und Einteilung der Blutungsübel .....	107
19. Blutungsübel infolge von angeborenen und erworbenen Gefäßanomalien (Meningealapoplexie, Lungenapoplexie, Pachymeningosis haemorrhagica) ..	112
20. Anaphylaktoide Purpura (Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH-GLANZMANN) .....	117
21. Purpura fulminans und frühinfantile postinfektiöse Kokardenpurpura (SEIDLMAIER) .....	125
22. Das Syndrom von WATERHOUSE-FRIDERICHSEN .....	128
23. Morbus makulosus Werlhofii (Essentielle und symptomatische Thrombopenie) ..	130
24. Die heredo-familiären Formen der Erkrankungen des Thrombocytensystems ..	135
25. Blutungen bei Neugeborenen .....	141
26. Die Bedeutung des Vitamins K für die Pädiatrie .....	146
27. Konstitutionelle angeborene Afibrinogenämie und Fibrinopenie im Kindesalter .....	151
28. Die Milzvenenstenose im Kindesalter oder die thrombophlebitische Splenomegalie .....	154
29. Infektiöse Reticuloendotheliose (ABT-LETTERER-SIWESche Krankheit) und ihre Beziehungen zum Morbus Schüller-Christian .....	161
30. Paroxysmale Kältehäoglobinurie .....	165
31. Blutstillende Mittel .....	168
32. Die Chondrodystrophie .....	172
33. Osteogenesis imperfecta (Typus Vrolik) und Osteopsathyrosis idiopathica (Typus Lobstein) .....	178
34. Das sog. LAWRENCE-MOON-BARDET-BIEDLSche Syndrom .....	183
35. Familiäre Dysostosis cleidocranialis Typ Scheuthauer-Marie .....	189
36. Arachnodactylie und Brachydactylie .....	193
37. Diagnose des Scharlachs .....	198
38. Diagnose und Differentialdiagnose der Diphtherie .....	206
39. Meningitis cerebrospinalis im Säuglings- und Kindesalter (Genickstarre beim Säugling) .....	211

	Seite
40. Meningitis cerebrospinalis beim Kleinkind und Schulkind .....	217
41. Keuchhusten .....	223
42. Typhus abdominalis und typhusartige Erkrankungen .....	231
43. Paratyphus B im Kindesalter .....	237
44. Röteln, Rubeolen .....	239
45. Das Dreitagefieberexanthem der kleinen Kinder (Exanthema subitum) ...	241
46. Erythema infectiosum .....	243
47. Das Erythema exsudativum multiforme und Ectodermose érosive pluri- ficielle im Kindesalter, Dermatostomatitis .....	245
48. Parotitis epidemica .....	249
49. Spitze Blattern, Windpocken, Varicellen .....	252
50. Einteilung der Encephalitis im Kindesalter (Encephalitis lethargica und Postencephalitis) .....	258
51. Sporadische Meningo-Encephalomyelitis disseminata und die encephalitische Form der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit (Encephalitis B) .....	261
52. Primäre Meningo-Encephalomyelitis disseminata, Transversale Myelitis ...	267
53. Die sekundären Formen der Meningo-Encephalomyelitis disseminata (Vaccine- Meningo-Encephalomyelitis) .....	270
54. Encephaliten bei bakteriellen Infektionen (Akute cerebrale Ataxie nach Pneumonie) .....	276
55. Toxische Meningo-Encephalomyelitis bei Keuchhusten .....	278
56. Die idiopathische abakterielle mononucleäre Meningitis .....	282
57. Der Wilson-Pseudosklerose-Komplex .....	284
58. FEERSche Krankheit (Infantile Akrodynie) .....	288
59. Das wohlhynische Fieber oder Fünftagefieber bei einem Berner Kind ....	296
60. Über einige abnorme Schädelbildungen .....	299
61. Übersicht über die Oligophrenien im Kindesalter .....	307
62. Mutismus bei Kindern und Dementia infantilis (HELLER) .....	316
63. Hirntumoren im Kindesalter .....	319
64. Hydrocephalische Störungen im Kindesalter .....	324
65. Enuresis und Enkopresis .....	330
66. Onanie im Kindesalter .....	336
67. Myopathien im Kindesalter .....	337
68. Spinale Muskelatrophie, Typus Werdnig-Hoffmann, insbesondere eine neue sogenannte cervikale Form .....	344
69. Zur Pathogenese und Therapie der Dystrophia musculorum progressiva ...	351
70. Myatonia congenita Oppenheim und infantiler Kernschwund (Kernaplasie Moebius) .....	356
71. Diabetes insipidus und SIMMONDSsche Krankheit .....	360
72. Das akute Lungenödem .....	367
73. Die Sulfanilamidtherapie in der Pädiatrie .....	370
Sachverzeichnis .....	379

## Das große Abdomen in der Pädiatrie.

Beim liegenden Kind soll normalerweise das Niveau des Abdomens das des Thorax nicht überragen.

Am häufigsten ist der große Bauch auf **Meteorismus** zurückzuführen, d. h. auf abnorme Gasansammlung in den Därmen. Meteorismus höchsten Grades kann entstehen durch Luftschlucken (Aërophagie). Luftschlucken ist an und für sich eine normale Erscheinung. Es wird krankhaft, wenn die verschluckte Luft Spasmen der Magenmuskulatur auslöst, insbesondere an der Cardia, so daß die Luft nicht mehr entweichen kann und schließlich in den Darm übergeht. Dieses Luftschlucken wird besonders begünstigt, wenn Kinder noch im zweiten, dritten, vierten Lebensjahr mit der Milchflasche ernährt werden, dann schlucken sie mit der Milch auch regelmäßig viel Luft. Abnorme Gasbildung kann auch durch bakterielle Zersetzung des Chymus entstehen. Die wichtigsten Darmgase sind der Stickstoff, welcher sehr wenig resorbierbar ist und die Kohlensäure, welche sehr stark diffusibel ist. Andere Gase sind Sauerstoff, Wasserstoff, Methan usw. Es findet zwischen dem Blut und dem Darmlumen ein Gasaustausch statt, ähnlich wie in der Lunge. Dieser Gasaustausch kann durch Zirkulationsstörungen, insbesondere durch Stauungen im Pfortadergebiet, mangelhafte Zwerchfelltätigkeit usw. gestört werden, so daß die Gase schlecht resorbiert und in vermehrtem Maße ausgeschieden werden.

Überfüllung des Darmes mit Chymus, Stuhl und Gas führt zu einer Überdehnung und damit Schwächung der Bauchmuskulatur. Die Bauchmuskulatur kann konstitutionell schwach entwickelt sein und gibt deshalb dem Druck der überfüllten und aufgeblähten Därme nach (Diastase der Recti). Bei Säuglingen sehen wir als eines der ersten Zeichen verschiedener Nährschäden, wie z. B. des Milchnährschadens, des Mehlnährschadens, einen Nachlaß des Muskeltonus, welcher den Meteorismus begünstigt. Bei schweren toxischen Pneumonien fürchten wir den starken Meteorismus als ein bedenkliches Zeichen einer beginnenden Zirkulationsstörung.

Beim kleineren und größeren Kind ist der große Bauch vor allem ein Zeichen der **Überernährung**. In extremen Fällen sind die Kinder genötigt, wegen des großen Bauches eine lordotische Körperhaltung einzunehmen. Ein Überschuß an Nahrung, der nicht zur Resorption gelangt, wird durch den Darm ausgeschieden. Überernährte Kinder haben infolgedessen große Stuhlmengen oder mehr als einmal im Tag Stuhlgang. Bei dieser Selbsthilfe des Organismus ist es nicht ohne weiteres verständlich, wieso sich die Überernährung durch die Größe des Abdomens verraten kann (CZERNY). Der große Bauch ist durchaus nicht proportional dem Grade der Überernährung. Er hängt zum großen Teil von der Art der Nahrung ab. Eine kohlehydratreiche Nahrung führt häufiger zu einem Meteorismus infolge Gärung als eine kohlehydratarme. Die qualitativ minder-

wertige, einseitige Ernährungsweise bedingt, daß der Organismus sich nur durch große Quantitäten einigermaßen verschaffen kann, was er für Wachstum und Körperansatz braucht. Was für die einseitige Kohlehydratkost gilt, gilt auch für ausschließliche oder vorwiegende Ernährung mit vegetabiler Rohkost. Nur größere Mengen können zum Sättigungsgefühl führen, da die Diät an und für sich kalorisch einer Hungerkost gleicht. Besonders Kartoffeln, die die vorwiegende Ernährung armer Kinder darstellen, können bekanntlich einen großen Bauch machen. Zu einer Überernährung kommt es am häufigsten, wenn die Kinder die Kost der Erwachsenen genießen, aber dazu noch einen Liter Milch täglich trinken. Beim Übergang von der flüssigen Kost des Säuglings zu der konsistenteren des älteren Kindes wird zu häufig vergessen, die Milchnahrung einzuschränken, in dem Maße, wie die breiige und feste Kost zunimmt. Versuchung dazu ist besonders darin gegeben, daß die gewohnte Nahrungsaufnahme in Form des Trinkens den Kindern meist mehr Vergnügen macht als das ungewohnte Kauen, zudem ist die Verabreichung der Flasche an das sich selbst überlassene Kind für die viel beschäftigte Mutter sehr bequem. Das alles sind Gründe, weshalb man der Überernährung am häufigsten bei Kindern in den ersten Jahren nach der Säuglingszeit begegnet.

Die Folgen der Überernährung sind: 1. Häufige Stuhlentleerungen und große Stuhlmassen; 2. nicht selten Koliken infolge Überdehnung der Darmwand durch Stuhl- und Gasmassen; 3. das große Abdomen; 4. Hypertrophie der lymphatischen Organe, z. B. der Tonsillen; 5. die bedenklichste Folge ist die Abnahme der natürlichen Immunität, welche dazu führt, daß solche gemästete Kinder an ungewöhnlich schwerem Scharlach erkranken oder auch sonst schweren Infekten viel leichter erliegen als mäßig ernährte Kinder; 6. die Überernährung ist die wichtigste Ursache für einen unerwünschten Fettansatz.

Bekannt ist der sogenannte **Froschbauch der rachitischen Kinder**. Er hängt zusammen mit der gleichen Überfütterung, welche auch die Entstehung der Rachitis gefördert hat. Er steht in Beziehung zu dem Nachlassen des Muskeltonus bei der Rachitis, aber auch zu der ungenügenden Kraft des Zwerchfells, welches an den nachgiebigen weichen Rippen zu wenig Halt findet und das Blut aus dem Abdomen nur ungenügend in den Thoraxraum bei der Inspiration ansaugen kann. Nach CZERNY ist die Überfütterung die Hauptursache des rachitischen Froschbauches. Ähnliches gilt auch vom großen Bauch bei der **Athyreose**, welche bekanntlich zu hartnäckiger Verstopfung führt. Die Bauchdecken bei der Athyreose sind oft ödematös, glänzend. Schilddrüsenbehandlung bessert allein die Obstipation und läßt das große Abdomen verschwinden.

Die Aufnahme großer Flüssigkeitsmengen fördert auch die Dilatation des Magens mit Nachlassen des Tonus der Magenmuskulatur, Auftreibung in der Gegend des Epigastriums und Magenplätschern.

Therapeutisch muß der große Bauch den Arzt veranlassen, die Ernährung des Kindes zu revidieren. Es soll vor allem die Zahl der Mahlzeiten reduziert werden. Im ersten Jahr im Maximum fünf, im zweiten Lebensjahr vier und vom dritten Lebensjahr an nur drei Mahlzeiten in 24 Stunden. Die Flüssigkeits-, insbesondere die Milchzufuhr soll gedrosselt werden. Im ersten Jahr nie mehr als einen halben Liter, vom zweiten Lebensjahr an nur einen viertel Liter Milch pro Tag. Bei einseitig kohlehydratreicher oder vegetabilischer Rohkost muß durch Zulage gehaltvollerer Nahrungsmittel, wie Fleisch, Käse, Eigelb usw., das Volumen der Kost durch Erhöhung des Sättigungswertes eingeschränkt werden. Auch die Vitamin-B-Versorgung ist zu fördern, da besonders Vitamin B<sub>1</sub> für den regelrechten Ablauf der Magen-Darmmotilität von großer Bedeutung ist (Nüsse, Hefe, Hefepreparate usw.).

Bei verschiedenen Krankheitszuständen ist das große Abdomen ein führendes Symptom.

Das große Abdomen kann bedingt sein durch einen Flüssigkeitserguß (**Ascites**) in der Peritonealhöhle. Wir finden dann über dem aufgetriebenen Abdomen eine Dämpfung, welche sich bei Lagewechsel verschiebt. Es läßt sich ferner beim Beklopfen an einer Stelle mit der andern Hand die Fortpflanzung einer Wellenbewegung (Undulation) feststellen. Punktion ergibt einen Flüssigkeitserguß. Dieser Ascites kann nur eine Teilerscheinung eines allgemeinen Hydrops sein, namentlich bei Herz- und Nierenleiden. Ich zeige hier einen siebenjährigen Knaben, mit gedunsenen Augen, einem ödematösen Halskragen, einem mächtig aufgetriebenen Abdomen mit verstrichenem Nabel und Beinödemen. Im Bauch finden wir Dämpfung in den abhängigen Partien, die sich bei Lagewechsel verschiebt, und wir können Undulation feststellen. Im Urin finden wir massive Ausscheidung von Albumen, 16 bis 20<sup>0</sup>/<sub>100</sub>, welche zu einer Senkung des Serumeiweißspiegels auf 4,58% statt 6 bis 7% und zum Anstieg des Verhältnisses Globulin zu Albumin auf 90 : 10 statt 40 : 60 geführt hat. Durch die Hyperglobulinämie ergab sich eine enorme Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (116 mm nach einer halben Stunde), die das Aussehen des Blutkuchens in ähnlicher Weise verändert, wie die Gerinnungsverzögerung bei der Hämophilie. Dadurch, daß die Sedimentierung der Roten bei Gerinnungsbeginn schon fast vollständig ist, besteht der Blutkuchen in seinem oberen Teil aus einem weißen, in seinem unteren Teil aus einem roten Thrombus. Das Serum ist wegen abnormen Lipoid- (Cholesterin-) Gehalts milchig getrübt, auch die Ascitespunktion ergibt eine milchige Flüssigkeit. Es handelt sich hier um eine Lipoidnephrose.



Abb. 1. Großes Abdomen mit Ascites bei Lipoidnephrose.

Bekannt ist das große Abdomen mit vermehrter Venenzeichnung infolge Stauung im Pfortaderkreislauf, besonders bei **Lebercirrhose**.

Nicht zu verwechseln mit dem richtigen Ascites ist der sogenannte **Pseudoascites bei der Coeliakie**, bedingt durch die Füllung der Därme mit einem flüssigen Inhalt, dessen Resorption gestört ist. Von dem großen Abdomen hat ja die Coeliakie ihren Namen, d. h. Bauchkrankheit, erhalten. Bei diesen Fällen bemerkt man, wie beim echten Ascites, Dämpfung in den abhängigen Partien, ja sogar Undulation, aber im Gegensatz zum echten Ascites verschwinden alle diese Erscheinungen nach einer gründlichen Darmentleerung.

Eine häufige Fehldiagnose bei der Coeliakie ist die **tuberkulöse Peritonitis**. Die Differentialdiagnose wird erleichtert durch die Tuberkulinproben (MORO, PIRQUET, MANTOUX), die bekanntlich im Kindesalter noch durchaus diagnostisch verwertbar sind.

Der Beginn ist in der Regel schleichend, mit Temperatursteigerung von sehr verschiedener Höhe, zunehmender Mattigkeit. Gar nicht selten führt jedoch eine akute Verschlimmerung mit Leibschmerz und Erbrechen zum Arzt, so daß

dieser leicht zur Fehldiagnose einer akuten Appendicitis verleitet wird. Die Operation deckt dann den Irrtum auf. Der Leib wird allmählich aufgetrieben. Im Gegensatz zur Coeliakie ist er leicht druckempfindlich und schwer eindrückbar.



Abb. 2. Exsudative Form der tuberkulösen Peritonitis.

Ich habe Gelegenheit, die drei verschiedenen Formen zu demonstrieren.

1. Eine *exsudative Form*. Die Aussaat von miliaren und submiliaren Tuberkeln auf dem Peritoneum ist, ähnlich wie bei der Pleuritis exsudativa, begleitet von einem reichlichen serösen Exsudat, welches bei Lagewechsel beweglich ist und unduliert. Die Verschieblichkeit ist jedoch häufig wegen Adhäsionen etwas geringer als bei freiem Ascites.

2. Eine *adhäsiv-knotige Form* bei einem zehnjährigen Knaben. Das ganze Abdomen ist ausgefüllt von haselnuß- bis baumnußgroßen Knoten, welche sich sehr derb anfühlen. Es ist, als wenn der Bauch mit Nüssen oder Steinen angefüllt wäre. Es handelt sich um derbe Infiltrate mit Bindegewebswucherung, Verkäsung, eventuell Verkalkung im Netz (Netztuberkulose). Im Gegensatz zu Kottumoren, welche differentialdiagnostisch in Betracht kommen, verschwinden diese Knoten auf Abführmittel nicht. Ein freies Exsudat fehlt, oder ist so gering, daß es nicht nachweisbar ist. Es kommen jedoch Übergänge vor von der exsudativen zu der adhäsiv-knotigen Form. Zuerst kann ein großes Exsudat bestehen, dieses kann verschwinden und dann kommen Knoten zum Vorschein.

3. Bei der dritten Form steht im Vordergrund des Krankheitsbildes besonders bei Säuglingen nur ein sehr starker *Meteorismus*, oft verbunden mit Stuhl- und



Abb. 3. Käsig Form der Peritonealtuberkulose.

Windverhaltung. Es bestehen nur geringfügige Käseherde, während die gesamten Darmschlingen fest miteinander verbacken sind.

Das Bild des Bauchemphyems bei der **Pneumokokkenperitonitis** kann dem der tuberkulösen Peritonitis täuschend ähnlich sein. In beiden Fällen ist der Bauch

aufgetrieben, ist ein Exsudat nachweisbar und ist die Schmerzempfindlichkeit verhältnismäßig gering, aber die Anamnese ist verschieden. Bei der Pneumokokkenperitonitis ganz akuter Beginn mit hohem Fieber und schwerster Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, dumpfen Bauchschmerzen, Erbrechen, Facies abdominalis, häufig sehr heftige Diarrhöen mit dünnen, bald geruchlosen, bald außerordentlich stinkenden Stühlen mit Beimischung von Schleim oder sogar Blutspuren. Diese bedrohlichen Krankheitserscheinungen gehen zurück. Es folgt ein Zwischenstadium mit erheblicher Besserung des Allgemeinbefindens während 8 bis 14 Tagen, gelegentlich auch bis zu vier bis sechs Wochen, dann aber tritt eine erneute Verschlimmerung ein. Der Umfang des Leibes nimmt zu durch einen allmählich stärker werdenden Flüssigkeitserguß. Dieser Erguß ist in der Regel nicht frei beweglich wie beim tuberkulösen Ascites, er ist nicht serös, sondern eitrig. Das mehr weniger abgesackte Bauchempyem macht eine undeutlich begrenzte Resistenz unterhalb des Nabels, seltener in der Blindarm- oder der linken Bauchgegend. Die Bauchdecken sind selbst bei kräftigem Betasten weich und nicht besonders schmerzhaft. Das Bauchempyem wächst immer stärker. Der Bauch wird stark aufgetrieben, der Nabel verstreicht oder wird vorgewölbt, es bildet sich gern ein Empyema necessitatis. Die Umgebung des Nabels wird gerötet. Die Haut der Nabelfalte stark verdünnt. Der Eiter schimmert schließlich gelblich durch und kann durch eine Nabelfistel perforieren. Am häufigsten kommt die Pneumokokkenperitonitis bei älteren Mädchen vor. Durch die Behandlung mit Sulfapyridin bzw. Cibazol ist es uns wiederholt gelungen, die Entwicklung eines Empyems der Bauchhöhle bei Pneumokokkenperitonitis zu verhindern.

Ich erwähne hier nur kurz das große, sehr gespannte und äußerst druckempfindliche Abdomen bei **akuter, diffuser Peritonitis**, am häufigsten im Anschluß an eine perforierende Appendicitis, ferner an die mehr lokalisierten Auftreibungen des Abdomens beim perityphlitischen Absceß. Jede Entzündung eines intraperitonealen Organes erzeugt beim Übergreifen auf die Serosa reflektorisch eine Darmatonie, welche den höchsten Grad eines paralytischen Ileus erreichen kann.

Dieser steht im Gegensatz zum **mechanischen Ileus**, welcher durch Darmverschluß, z. B. durch Invagination, Incarceration einer Hernie, seltener durch Volvulus, Strangulation, durch ein MECKEL'sches Divertikel, durch Briden nach Perityphlitis oder nach tuberkulöser Peritonitis, ab und zu durch Ascaridenknäuel entsteht. Es kommt zu mehr lokalisierten Auftreibungen des Abdomens mit zeitweise nachweisbarer Darmsteifung und starker Blähung einer Darmschlinge, zu heftigen Koliken bei weichen Bauchdecken, zu Kotbrechen, Galleerbrechen, Schock usw.

Zu den chronischen Ursachen von wiederholten ileusartigen Erscheinungen gehört die **HIRSCHSPRUNGSche Krankheit** oder das **Megacolon congenitum**. Das wichtigste Symptom ist der extreme Grad der Verstopfung, die sehr häufig schon



Abb. 4. Megacolon congenitum.

von Geburt an besteht, in anderen Fällen aber erst später beginnt. Nur alle sechs bis acht Tage wird ein einziger, mühsamer, aus spärlichen harten Fäcesknollen bestehender Stuhlgang entleert, selbst mehrere Wochen lang kann der Stuhl ausbleiben. Nicht nur der Stuhl, sondern auch die Gase werden zurückgehalten und es kommt daher meistens zu einer auffälligen Auftreibung des Leibes, welche höchste Grade erreichen kann. Der Abstand des Nabels vom Schwertfortsatz ist dabei bedeutend größer als derjenige des Nabels von der Symphyse. Man kann durch die Bauchdecken hindurch die enorm erweiterten Darmschlingen durchtasten, man kann sogar Peristaltik sehen und fühlen. Bei dem Dolichocolon kommt es mehr zu lokalen Auftreibungen des Abdomens, entsprechend den Verlängerungen und Blähungen einzelner Darmschlingen, z. B. besonders des Sigmoids.

Ein großes Abdomen kann aber auch bedingt sein durch Schwellungen und **Tumoren der parenchymatösen Abdominalorgane**. Ich erinnere hier an die riesigen **Milztumoren**, welche die ganze linke Bauchhälfte ausfüllen und vorwölben und selbst über die Mittellinie hinaus nach der rechten Bauchseite übergreifen können. Solch große Milztumoren, die an den Crenen am Rande leicht erkenntlich sind, finden sich bei der Malaria, bei der Kala-Azar, bei der myeloischen Leukämie und besonders bei der GAUCHERSchen Krankheit.

Aber auch eine **stark vergrößerte Leber**, wie bei dem zwölfjährigen Knaben, den ich hier vorstelle, kann zu einem großen Abdomen führen. Die Leberschwellung, die schon seit dem Säuglingsalter besteht, reicht hier weit über den Nabel hinaus, fast bis zum Becken hinunter. Dabei besteht kein Ascites, ein Milztumor läßt sich nicht tasten, eine Gelbsucht fehlt, aber der Knabe zeigt einen sogenannten hepatischen Infantilismus. Er hat mit zwölf Jahren nur die Größe eines sechsjährigen Kindes. Nach dem adipösen Habitus mit dem freundlichen Vollmondgesicht erinnert er an den bei Glykogenspeicherkrankheit angetroffenen Zustand. Doch dürfte es sich in diesem Falle wahrscheinlich um eine Fettspeicherleber (Steatose) handeln. Wir werden an anderer Stelle noch darauf zurückkommen.



Abb. 5. Großes Abdomen bei Mischgeschwulst der Nieren.

Vor kurzem beobachteten wir einen Fall von einer rapid wachsenden bösartigen Geschwulst bei einem siebenjährigen Emigrantenknaben. Von Woche zu Woche, fast von Tag zu Tag fühlte man die Leber wachsen und das Abdomen wurde mehr und mehr aufgetrieben.

Bei einem fast neunjährigen Mädchen fanden wir das Abdomen mächtig vorgetrieben, durch eine ziemlich pralle, derbe Geschwulst, welche die ganze rechte Bauchseite und die Hälfte der linken Seite einnahm. Die Operation zeigte, daß es sich um einen **Ovarialtumor** handelte, mit kleinen cystischen Hohlräumen, der vom linken Ovar ausgegangen war, wobei die Tube als kleines Anhängsel auf der Unterseite des Tumors festgestellt werden konnte. Die Geschwulst hatte ein Gewicht von 1250 g und die histologische Untersuchung ergab, daß es sich um ein Teratom handelte. Es fanden sich neben Cysten und soliden Zellsträngen Inseln von Knorpelzellen und im Stroma oft sehr viele schmale Bündel von glatter Muskulatur.

Viel häufiger als Ovarialtumoren bedingen im Kindesalter **kongenitale Misch-**

**geschwülste der Nieren** eine starke Auftreibung des Abdomens. Charakteristisch für dieselben ist, daß sie zunächst, d. h. solange sie noch klein sind, so gut wie keine wahrnehmbaren Symptome verursachen. Fast ausnahmslos wird die Mutter oder die Pflegerin beim Baden, An- oder Auskleiden des Kindes erst durch eine Schwellung des Abdomens aufmerksam, daß etwas bei dem Kinde nicht in Ordnung ist. Aber selbst eine ungewöhnliche Zunahme des Leibesumfanges wird bisweilen von der Mutter noch nicht als etwas Krankhaftes angesehen, ja manchmal glaubt sie anfänglich, darin das Zeichen besonderen Gedeihens erblicken zu sollen, zumal solche Kinder noch längere Zeit blühend aussehen. Erst wenn die Volumenzunahme des Leibes eine ganz auffallende ist, so daß die Kleidungsstücke zu eng geworden sind, begibt sie sich zum Arzt. Gelegentlich findet der Arzt zufällig bei der Untersuchung eines Säuglings oder Kleinkindes eine Geschwulst im Leibe, aber es liegt ihm fern, an die Niere als den Ausgangspunkt der Geschwulst zu denken. Man ist überhaupt nicht gewöhnt, der Tatsache Rechnung zu tragen, daß solch große Tumoren schon bei Kindern vorkommen können, und doch bevorzugen gerade diese Nierentumoren ganz auffallend die ersten fünf Lebensjahre. Die Diagnose wird häufig auch deshalb nicht gestellt, weil es dem ärztlichen Gefühl widerstrebt, einen Tumor, der das Abdomen so deutlich nach vorne vorwölbt, der der vorderen Bauchwand fast unmittelbar anliegt, den man im Abdomen so leicht hin und her schieben kann, auf die Niere zurückzuführen. Dazu kommt noch, daß der Tumor nur im Anfang die Nierenische ausfüllt und vordrängt. Dieses Symptom verschwindet wieder bei der Vergrößerung des Tumors, weil er infolge seines großen Gewichtes tiefertritt und dabei die Nierenische wieder freigibt. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß der Tumor längere Zeit im Urin absolut keine Symptome macht. Während maligne Tumoren bei Erwachsenen sich sehr bald durch Hämaturie verraten, kann selbst bei großen malignen Nierentumoren bei Kindern der Urin vollkommen normal sein. Kein Eiweiß, kein Blut. Trotzdem die Därme durch den wachsenden Tumor stark verschoben werden, ist die Darmtätigkeit oft lange hinaus eine merkwürdig gute, selbst in Fällen, in denen der Tumor den größten Teil des Abdomens ausfüllt.

Für einen Nierentumor spricht, wenn bei Aufblähung des Darmes nachgewiesen werden kann, daß das Colon über dem Tumor verläuft, weiter-



Abb. 6. Exstirpierte Nierengeschwulst.



Abb. 7. Congenitale Cystenniere.

hin kann zur Diagnose das intravenöse Pyelogramm mit Uroselektan herangezogen werden. Auf der Röntgenplatte erscheinen dann im Tumor Uroselektaninseln.

Differentialdiagnostisch kommen in Betracht: Hydronephrose, Cystenniere, Ovarialcysten, Mesenterialcysten, Schwellung der retromesenterialen Drüsen. Die häufigsten Verwechslungen bestehen darin, daß die kongenitalen Mischgeschwülste der Nieren der Säuglinge und Kleinkinder als Leber- bzw. Milztumoren angesehen werden.

Histologisch handelt es sich um eigentümliche Mischgeschwülste von Wucherungsprodukten, epithelialer und bindegewebiger Bestandteile (Adenosarkom, alveoläres Sarkom und Sarkocarcinom). Diese Tumoren sind bösartig und selbst bei Exstirpation des Nierentumors gehen die Kinder zugrunde an Metastasen, meist in der Leber oder in den Lungen, seltener in den Knochen.

Diese Vorlesung zeigt, was sich alles an Krankheitszuständen hinter einem dicken Bauch verbergen kann.

## 2. Vorlesung.

### Colopathien im Kindesalter.

Dieses bald siebenjährige Mädchen hat folgende Anamnese: Fast von Geburt an fiel auf, daß der Stuhl immer angehalten, eher trocken, hart und spärlich gewesen sei. Trotzdem man im Alter von sechs Monaten auf gemischte Kost überging, blieb das Kind obstipiert. Auffällig war das sehr große Abdomen. In den letzten Jahren habe sich das Leiden eher verschlimmert, seit zwei Jahren habe das Kind oft mehrere Tage lang keinen Stuhl, dann komme es aber zu sehr großen Stuhlentleerungen. Öfters habe das Kind Enkoprese gezeigt, d. h. die Wäsche mit Stuhl beschmutzt.

Wir sehen ein grazil gebautes, etwas blasses Mädchen in ziemlich schlechtem Ernährungszustand. Das Abdomen ist groß, vorgewölbt. Im ganzen Abdomen sind harte Kotmassen palpabel, Leber und Milz sind nicht vergrößert.

Eine Röntgenaufnahme mit Kontrasteinlauf nach HOLZKNECHT zeigt ein Megacolon, das Colon erscheint jedoch auch verlängert und namentlich das Colon transversum hängt tief in das Abdomen herab, so daß an den Flexuren Knickungen entstehen.

Es handelt sich somit um eine **HIRSCHSPRUNGSche Krankheit** milderer Grades, um ein **Megacolon congenitum**.

Die Anamnese ist charakteristisch: das wichtigste Symptom ist der extreme Grad der Verstopfung, die sehr häufig schon von Geburt an besteht, in anderen Fällen aber erst später beginnt. Wir erhalten die Angabe, daß oft nur nach tagelangen Intervallen ein einziger mühsamer, aus spärlichen harten Fäcesknollen bestehender Stuhlgang entleert wird. In schweren Fällen kann der Stuhl mehrere Wochen lang ausbleiben. An Stelle der Verstopfung kann vorübergehend oft unter hohem Fieber Durchfall auftreten, wenn die retinierten Stuhlmassen sich zersetzen. Oder es kann die Obstipation dadurch maskiert sein, daß zwar täglich kleine Entleerungen erfolgen, sogar Enkoprese wie in unserem Fall kann auftreten, aber die Hauptmasse des Stuhles bleibt zurück. Auch die Gase werden retiniert und es kommt daher meistens zu einer auffälligen Auftreibung des Leibes, welche sogar groteske Formen annehmen kann. Der Abstand des Nabels vom Schwertfortsatz ist dabei bedeutend größer als diejenige des Nabels von der Symphyse. Man kann durch die Bauchdecken hindurch die enorm erweiterten Dickdarmschlingen durchtasten. In schweren

Fällen kommt es zu ileusartigen Erscheinungen und sicht- und fühlbarer Peristaltik und Erbrechen, das gallig oder sogar fäkulent sein kann.

Die hochgradige Obstipation, der oft enorme Meteorismus bleibt nicht ohne Rückwirkung auf den Gesamtorganismus, das Zwerchfell wird außerordentlich stark emporgeschoben. Atmung und Blutkreislauf werden dadurch stark behindert. Es kann zu Tachycardie, seltener zu Pulsverlangsamung kommen, auch können Cyanose und Ödeme auftreten. Mit der Zeit stellt sich Appetitlosigkeit ein. Die Haut nimmt eine blaßgelbliche Farbe an, es kommt in schweren Fällen zu erheblicher Abmagerung und Kachexie. Die Stimmung ist schlecht und reizbar. In den terminalen Stadien zeigen sich Apathie, Somnolenz, gelegentlich Konvulsionen. Zersetzt sich der Darminhalt, so kann auch hohes Fieber auftreten. Die Kinder leiden unter Kopfschmerzen, Übelkeit, Aufstoßen, Darmkoliken. Nach einer größeren Entleerung bessert sich das Befinden wieder.

Der Urin enthält fast regelmäßig reichlich Indikan, mitunter werden Eiweiß und Zylinder gefunden.

Untersucht man das Rectum mit dem Finger, so findet man den Mastdarm leer oder mit eingedickten Kotmassen angefüllt. Die Ampulle kann erweitert sein. Dringt der untersuchende Finger weiter vor, so trifft er vielfach auf einen Widerstand in noch eben erreichbarer Höhe. Die vordere Darmwand erscheint hier gegen das Lumen vorgestülpt und bei bimanueller Untersuchung kann man eine Kotgeschwulst im kleinen Becken tasten. Mitunter gelangt man mit dem tastenden Finger plötzlich in einen Hohlraum und es geht aus der gestauten Darmschlinge Gas und eventuell Stuhl ab.

Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel ist die Röntgenuntersuchung nach Kontrasteinlauf. Man sieht die mächtige Erweiterung des Sigmoids, eventuell des ganzen Colons. Manchmal gelingt es auch bei der Kontrastmahlzeit von oben das Passagehindernis an einer Knickungsstelle nachzuweisen.

HIRSCHSPRUNG hat diese Krankheit dahin charakterisiert, daß es sich um eine abnorme Weite und Verdickung eines Teiles oder des ganzen Dickdarms handelt, wobei eine Verengung oder ein sonstiges Passagehindernis am aufgeschnittenen Darm nicht nachgewiesen werden kann. Weitaus am häufigsten betroffen ist das Sigmoid. Dieses Sigmoid hat oft ein ungewöhnlich langes Mesenterium und legt sich in eine abnorm starke Schlinge, so daß an der Grenze zwischen der hypertrophischen Flexur und dem Rectum eine scharfe Knickung zustande kommt, welche wie ein Ventil wirkt, und besonders bei starker Füllung des Sigmoids zu völligem Verschuß führt. Das Sigmoid kann auch abnorme Drehungen zeigen, so daß der Verschuß durch eine Art Volvulus zustande kommt. Es können ferner die Plicae transversales des Rectums abnorm stark entwickelt sein; ferner können Darmspasmen, unter Umständen gar ein Sphinkterkrampf des Rectums, die Passage behindern.

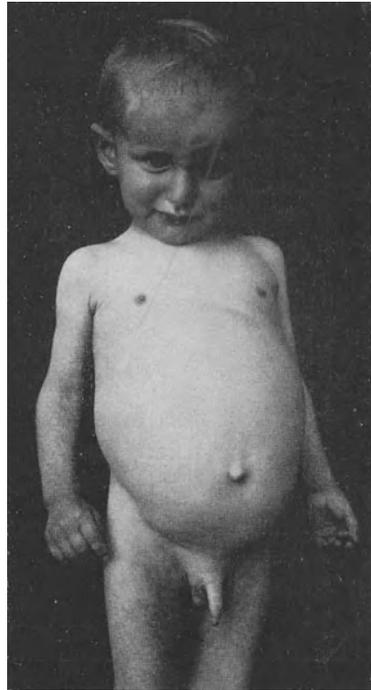


Abb. 8. HIRSCHSPRUNGSche Krankheit.

HIRSCHSPRUNG hat angenommen, daß es sich um einen angeborenen Riesenwuchs des Colons, um ein Megacolon congenitum, handle. Diese Auffassung wurde noch dadurch gestützt, daß mitunter gleichzeitig eine Hypertrophie und Dilatation der Harnblase nachgewiesen werden konnte. Es würde sich also um eine Art Mißbildung, einen angeborenen Riesenwuchs des Dickdarms, handeln,

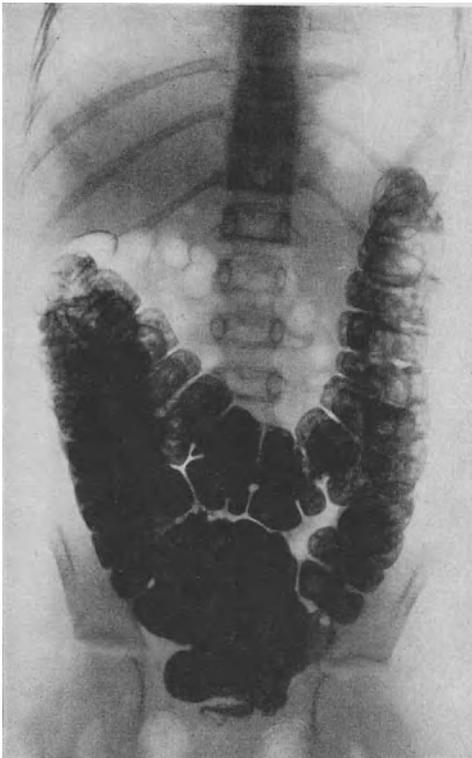


Abb. 9. Mäßiges Megacolon congenitum

und nur in solchen Fällen sind wir berechtigt, von eigentlicher HIRSCHSPRUNGScher Krankheit zu sprechen.

Neben der HIRSCHSPRUNGSchen Krankheit gibt es noch ein symptomatisches Megacolon, bei dem primär ein Passagehindernis besteht und Erweiterung und Hypertrophie des Dickdarms nur Folgeerscheinungen desselben sind. Einen merkwürdigen Fall haben wir vor Jahren bei einem Säugling beobachtet, welcher klinisch das Bild eines Megacolons und gleichzeitig einer Megacystis bot. Wegen Ileuserscheinungen mußte operiert werden, und da zeigte sich, daß eine mächtige Hydronephrose die Megacystis vorgetäuscht hatte, welche das Sigma komprimierte und dadurch ein symptomatisches Megacolon oberhalb des Passagehindernisses auslöste.

☞ An Stelle der ursprünglichen Annahme eines Riesenwuchses des Colons zur Erklärung der Entstehung der HIRSCHSPRUNGSchen Krankheit ist in neuester Zeit mehr und mehr eine neurogene Theorie getreten. Um dies zu verstehen,

müssen wir kurz auf die Innervation des Colons zu sprechen kommen. Man kann eine proximale und eine distale Innervation des Colons unterscheiden. Die proximale geht ungefähr bis zur Mitte des Colon transversum und steht unter der Herrschaft des Vagus. Der distale Abschnitt des Colon transversum wird von dem Nervus pelvicus innerviert, der ebenfalls wie der Vagus zum parasympathischen Nervensystem gehört. Der Parasympathicus beherrscht die Kompression und Fortbewegung der Stuhlmasse. Der Sympathicus dagegen regelt den Tonus und erweitert die Darmwand, indem er sie dem Inhalt anpaßt. Ein Reizzustand des Sympathicus kann daher zu Erweiterung des Dickdarms, zu Megacolon, führen. So hat besonders PÄSSLER die gut gestützte Hypothese entwickelt, daß das idiopathische Megacolon auf einer Sympathicusreizung durch Adrenalinabgabe chromaffiner Zellen im Paraganglion aortiko-lumbale (ZUCKERKANDL'sches Organ) beruht. Es gilt somit für die glatte Muskulatur des Dickdarms das gleiche wie für diejenigen der Bronchien, wo das Adrenalin ebenfalls die Bronchien erweitert, wovon wir z. B. beim Asthma bronchiale Gebrauch machen. Überwiegen des Sympathicus über den Parasympathicus ist imstande, das Colon im ganzen oder in einzelnen Abschnitten zu erweitern. Es wird angenommen,

daß im fötalen Leben ein gesteigerter Sympathicustonus entsteht, mit der Aufgabe, Darm- und Blasenentleerung beim Fötus zu hemmen. Persistenz einer solchen fötalen Sympathicus-Tonussteigerung im extrauterinen Leben würde die Pathogenese von Megacolon und Megacystis erklären.

Die Prognose der HIRSCHSPRUNGSchen Krankheit ist in unbehandelten Fällen schlecht. Es gibt jedoch zweifellos eine ganze Reihe von Fällen, wo es gelingt, durch monate- und jahrelange interne Behandlung eine erhebliche Retention zu vermeiden und den Zustand erträglich zu machen. Eine völlige Heilung bei interner Behandlung kommt jedoch nur selten zustande.

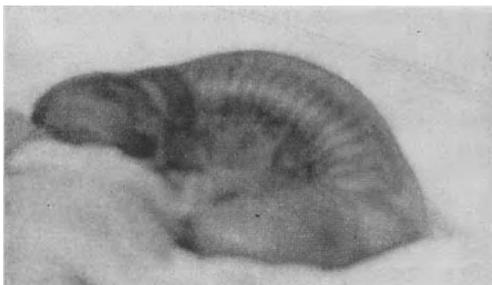


Abb. 10. Operation des Megacolon congenitum.

Sehr wichtig ist die Diät. Die stärksten Grade der Obstipation verschuldet die Milch, welche oft förmliche Kalkkugeln im Dickdarm erzeugen kann. Man muß deshalb die Milch entweder ganz aus der Diät ausschalten oder auf eine einzige Mahlzeit beschränken. Mit Vorteil verwendet man, um weichen Stuhl zu erzeugen, Malzsuppenextrakt sowohl per os als auch in rectalen Einläufen. Man gibt gemischte Kost, Gemüse, Obst, Apfelmus, Honig, Marmelade, alles in Püreeform, ferner Nüsse und Mandeln, Fleisch und Eier in mäßigen Mengen. Pflanzliche Nahrungsstoffe, welche viel Zellulose und Fasermassen besitzen, wie z. B. Pilze und auch gewisse Früchte, sind zu vermeiden, ebenso stark blähende Kohlarten.

Beim Hirschsprung reicht jedoch die Diät allein nicht aus, um regelmäßige Stuhlentleerungen zu erzeugen. Man muß hier noch zu Abführmitteln greifen, z. B. dem Karlsbader Salz, Magnesiumsulfat messerspitzen- bis teelöffelweise, Sennainfus. oder neuerdings Pursennidtabletten oder Isticin eine halbe bis vier Tabletten täglich. Es sind ferner Darmeinläufe oft nicht zu umgehen, z. B. mit physiologischer Kochsalzlösung. Man macht einen hohen Einlauf mittels eines langen Darmrohres.

Dieser dient vor allem dazu, den Ventilverschluß zwischen Rectum und Sigmoid zu sprengen. Auch für die Entleerung der Gase ist es zweckmäßig, das Darmrohr täglich einzuführen. Hat bei Beginn der Behandlung eine länger dauernde Obstipation bestanden, so ist man genötigt, unter Umständen den Kot manuell auszuräumen und mehrmalige ausgiebige Darmspülungen mit großen Wassermengen vorzunehmen.



Abb. 11. Megasigma und Megacolon bei Coeliakie.

In schweren Fällen verspricht nur die chirurgische Behandlung Dauererfolg, obschon die Operation nicht ungefährlich ist. Am häufigsten ausgeführt wird die Resektion. Sie bietet die besten Aussichten, wenn sie mehrzeitig ausgeführt wird. Erste Operation: Vorlagerung der Schlinge, z. B. des Sigmoids, an die vordere Bauchwand und Anlage eines Anus praeternaturalis. Zweite Operation: Abtragung der nekrotisierten Schlinge. Dritte Operation: Verschuß des Anus-Praeter. Die Resektion empfiehlt sich vor allem, wenn es sich um eine gut begrenzte Erkrankung der Flexur handelt. Von besonderem Interesse sind in neuester Zeit die nach der neurogenen Theorie vorgenommenen Resektionen im Gebiet der sympathischen Innervation.

Als zweiten Fall demonstriere ich einen elf Monate alten Säugling in äußerst schwerem atrophischem Zustande. Mit Beginn des achten Lebensmonates stellte sich eine zunehmende Anorexie ein. Die Stühle waren zunächst immer gut, von normaler Konsistenz. Obstipation bestand nicht, aber seit einem Monat wurden mehr und mehr außerordentlich große, dünne, übelriechende Stühle entleert. Das Kind hat eine Körperlänge von 65,5 statt 72 cm und ein Körpergewicht von bloß 5420 statt 9200 g. Wir haben hier das Bild einer schweren *Coeliakie* vor uns. Das Abdomen ist sehr groß, namentlich in den seitlichen Partien, so daß man das Gefühl hat, daß, ganz ähnlich wie bei der *HIRSCHSPRUNGS*chen Krankheit, ein *Megacolon* vorliegen dürfte.



Abb. 12. Colopathie bei Coeliakie.

Wir haben deshalb einen Kontrasteinlauf nach *HOLZKNECHT* vorgenommen, und ich zeige das Röntgenbild. Das Colon ist besonders im distalen Drittel verlängert und stark verbreitert. Das Sigmoid beschreibt eine große Schlinge. Haustrierung findet sich nur im Colon ascendens, im Descendens und im Sigmoid besteht starke Schummerung und die Falten haben sich nicht dargestellt. Dieser letztere Befund weist auf kolitische Prozesse hin. (Abb. 11.)

Wir stellen somit die Diagnose auf eine *Colopathie* bei *Coeliakie*. Die *HIRSCHSPRUNGS*che Krankheit und die *Coeliakie* haben verwandtschaftliche Züge. Es handelt sich in beiden Fällen um Verdauungsneurosen mit einem anatomischen und funktionellen Substrat, bestehend in einer kongenitalen Anomalie des Dickdarms. Beim *Hirschsprung* überwiegt die Dilatation über die Verlängerung, bei der *Coeliakie* dagegen die Verlängerung über die Dilatation. Im ersten Fall betrifft die Neurose stärker den Sympathicus, bei der *Coeliakie* dagegen scheint mehr der Parasympathicus beteiligt zu sein. Beim *Hirschsprung* ist das vorherrschende Symptom hartnäckigste Obstipation, nur zeitweise unterbrochen durch Diarrhöen infolge Zersetzung des Darminhaltes, bei der *Coeliakie* sind dagegen die außerordentlich massigen, mehr weniger diarrhöischen Entleerungen charakteristisch.

Bei der *Coeliakie* besteht nach radiologischen Untersuchungen keine bedeutende Beschleunigung der Darmassage, die Peristaltik erscheint im Gegenteil sogar öfters insuffizient. Oft ist die Entleerung des Magens beschleunigt, oft verlangsamt. Die Zeichnung des Dünndarmreliefs ist nicht selten verwischt, dieses Symptom kann aber auch in schweren Fällen fehlen und ist in keiner Weise spezifisch. Nicht selten besteht eine Dilatation des Magens und in der Mehrzahl der Fälle auch der Dünndarmschlingen. Am konstantesten noch ist, wie dieser Fall wiederum beweist, der Dickdarm erweitert und merklich ver-

längert, wie wir hier an der großen Sigmaschlinge erkennen können. Aber es gibt auch Fälle von Coeliakie, die sonst typisch sind, bei denen diese Veränderung des Dickdarmes fehlt.

Die Atrophie und Hypotonie der Darmwände bei der Coeliakie sind wahrscheinlich sekundärer Natur und können auf einen Vitaminmangel zurückgeführt werden. Namentlich die Vitamine aus dem B-Komplex, besonders B<sub>1</sub>, spielen hier eine Rolle, wie aus experimentellen Untersuchungen MACCARRISONS an Tauben hervorgeht. Auch bei Vergiftungen mit Monojodessigsäure können nach VERZÁR bei Ratten ähnliche Veränderungen des Colons erzeugt werden, und hier wirkt dann das Vitamin B<sub>2</sub> oder Lactoflavin heilend.

Fassen wir zusammen: Bei der Coeliakie besteht 1. häufig eine Hypotonie bis Atrophie der Darmwände mit einer Neigung zu Verlängerung des Darmes, am konstantesten in der Form eines Megacolons und Dolichocolons. Dabei wird auch das Mesenterium sehr stark ausgezogen. 2. Es ist wahrscheinlich, daß diese Veränderungen Symptome eines Vitaminmangels sind. 3. Der Verdauungskanal dieser Kranken verhält sich ähnlich wie derjenige von Tieren, die durch Monojodessigsäure vergiftet worden sind.

Wir werden unsern Fall von Coeliakie mit der üblichen Diät behandeln, diese aber noch unterstützen durch Injektionen von Lactoflavin.

Zum Schluß der heutigen Vorlesung zeige ich noch zwei weitere Fälle, die übereinstimmend das Krankheitsbild einer dritten Colopathie, nämlich der sogenannten **Dolichocolie**, illustrieren sollen. (Abnorme Länge des ganzen Colons oder einzelner Schlingen.)



Abb. 13. Megasisigma, Dolichocolon.

Zunächst ein siebenjähriges Mädchen, welches erst in den letzten acht Monaten Darmbeschwerden gezeigt hat. Sie schlossen sich an eine hochfieberhafte Erkrankung mit 39° Fieber während zehn Tagen, starken Durchfällen und Bauchschmerzen an. Diese unklare abdominale Erkrankung klang im Verlauf von zwei bis drei Wochen ab, aber seither bekam das Kind in unregelmäßigen Abständen Stören von Bauchweh und Durchfällen, meist nur kurz dauernd, ein bis zwei Tage. Das Mädchen habe stets eine mehr oder weniger gelbe Gesichtsfarbe gezeigt und ein etwas krankhaftes fahles Aussehen. In den Perioden zwischen den Durchfällen mit auffallend übelriechenden Stühlen sei das Mädchen eher obstipiert. Das grazile Mädchen mit etwas blaßgelblichem Teint zeigt ein etwas großes, aber gut eindrückbares Abdomen. Im Verlauf des Colon descendens läßt sich ein wurstförmiger, derber und wenig höckeriger Tumor palpieren, der einem Kottumor entsprechen dürfte. Er ist etwas druckempfindlich, ebenso tastet man etwas unter der Nabelgegend stets an der gleichen Stelle eine Darmschlinge und fühlt Quatschen und Gurren darin. Das übrige Colon erscheint frei. Bei der Rectaluntersuchung zeigt der Sphinkter normalen Tonus, die Ampulle hat normale Weite und ist ausgefüllt mit harten Kotmassen. Der Stuhl enthält keine Blut- oder Schleimbeimengungen, ist gut geformt, braun und etwas hart. Er enthält Ascarideneier.

Röntgenaufnahme des Darmes nach HOLZKNECHT. Das Colon sigmoideum ist sehr lang, so daß es eine große Schlinge beschreibt. Das Colon ist im ganzen etwas weit. Die Haustrierung ist gut, für colitische Prozesse besteht kein Anhaltspunkt. Diagnose: Megasygma oder Sigma elongatum.

Wir haben hier eine Dolichocolie, welche sich namentlich auf das Sigma beschränkt. Sie war während der ersten sechs Lebensjahre klinisch vollkommen latent und wurde erst zu einem Krankheitszustand, als das Kind an einer akuten Gastroenteritis mit hohem Fieber erkrankt war. Seither leidet das Kind an chronischer Obstipation mit abdominalen Schmerzen, Blähungen in der Sigmaschlinge und immer wieder rezidivierenden, ein bis zwei Tage dauernden Durchfällen.

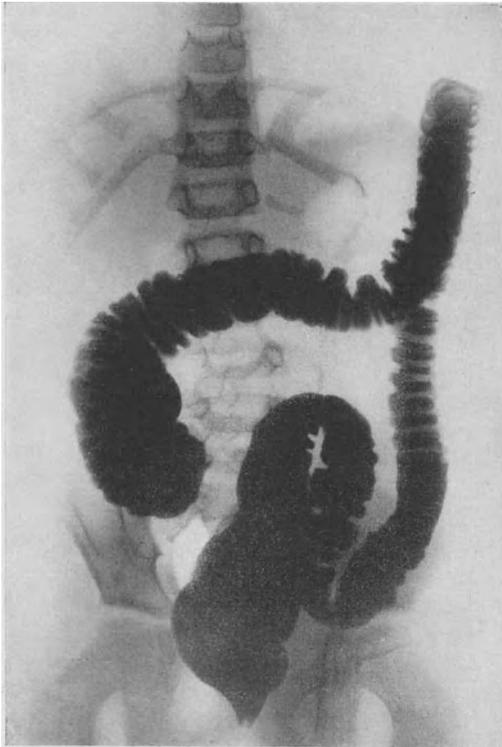


Abb. 14. Dolichocolon.

eine lange Schlinge und zeigt Haustrierung bis zum Eingang ins Rectum. Diese sind als spastische Zustände zu werten. Das sehr lange Colon steigt weit hinauf bis unter die Zwerchfellkuppe und bildet hier wieder eine lange Schlinge. Auf dem Entleerungsbild sind die Schleimhautfalten des Sigmoids und des Descendens verbreitert. Im oralen Teil des Transversums hat keine Faltenbildung stattgefunden. Dies ist wahrscheinlich auf Schleimbildung bei colitischen Prozessen zurückzuführen.

Wir haben hier ein *Dolichocolon* des ganzen Colons, verbunden mit spastischen Zuständen und colitischen Erscheinungen.

Die wesentlichen Symptome der *Dolichocolie* sind: 1. Hartnäckige Obstipation, öfters unterbrochen durch diarrhöische Zustände. 2. Abdominale Schmerzen, kurzdauernde Koliken, die sich aber in schweren Fällen bis zu Krisen von Pseudoileus steigern können. 3. Meteorismus durch abnormen Luftgehalt, sogenannte Aërocolie. Der Meteorismus kann auf eine Darmschlinge, z. B. das Sigma,

Als letzten Fall weise ich diesen neunjährigen Knaben vor, der sehr nervös sei, oft sofort böse und jähzornig werde und seit etwa einem Jahr häufig über Kopfschmerzen, anschließendes Bauchweh klage und dann jeweiligen kurzdauernde Durchfälle habe. Die Schmerzen dauern nie lange, treten anfallsweise auf und seien dann von dünnen Stühlen gefolgt. In den Intervallen sei der Junge wochenlang beschwerdefrei.

Das Abdomen überragt das Thoraxniveau nicht, es ist gut eindrückbar. Das Colon descendens ist etwas druckempfindlich und man kann Kotballen palpieren. Der Stuhl ist zur Zeit normal geformt, enthält kein Blut und keine Wurmeier.

Beim Kontrasteinlauf nach HOLZKNECHT füllt sich am Schirm das Colon ohne Behinderung bis zum Coecum, das Sigmoid bildet

lokalisiert sein. 4. Wirkungslosigkeit der gewöhnlichen Abführmittel, ähnlich wie bei der spastischen Obstipation. Bei unserem letzten Fall haben wir auch solche Darmspasmen im Röntgenbild feststellen können. 5. Toleranz gegen große Einläufe.

Wir haben gesehen, daß die Dolichocolie während Jahren klinisch vollkommen latent bleiben und erst bei Anlaß sekundärer dyspeptischer Störungen sich zu einem Krankheitszustand entwickeln kann.

Es treten dann Anorexie, Übelkeit, häufiges Erbrechen, das manchmal unstillbar sein kann, dyspeptische Zustände, leichtes oder höheres Fieber auf. Die Rückwirkungen auf den Allgemeinzustand zeigen sich in einer gewissen Asthenie und nervösen Reizbarkeit. Die Dolichocolie kann die anatomische Grundlage sein für eine Dilatation und eine Hypertrophie des Colons, wodurch sie sich wiederum der HIRSCHSPRUNGSchen Krankheit nähert.

Die Behandlung der Dolichocolie erfordert eine ganz ähnliche Diätetik wie beim Megacolon.

Die Erkenntnis der großen Bedeutung des Nervensystems für die Erzeugung von Megacolon durch Erhöhung des Sympathicustonus und für spastische Zustände bei der Dolichocolie veranlaßt uns, noch kurz über die pharmakologische Beeinflussung der Dickdarmbewegungen zu sprechen.

#### Angriffspunkt (nach PAESSLER).

Sympathisch	Parasympathisch
+ Adrenalin	Pilocarpin, Acetylcholin +
↑	↑
— Ergotamin	Atropin —

Für die Behandlung des Megacolons und ähnlicher Zustände wenden wir zur Herabsetzung des Sympathicustonus den Antagonisten des Adrenalins an, nämlich das Ergotamin in der Form von Ergotamintartrat, Tabletten zu 0,001 zwei- bis dreimal täglich, oder 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>ige Tropflösung Gynergen Sandoz zwei- bis dreimal 5 bis 10 Tropfen. Wir haben damit günstige Erfahrungen gemacht.

Bei spastischen Zuständen infolge Erhöhung des Sympathicustonus gebrauchen wir mit Vorteil Eupaco (Merck) Suppositorien pro Infantibus, ein Kombinationspräparat mit Eupaverin 0,03, Pseudotropinbenzilsäureesterhydrochlorid 0,00015 g, Luminal 0,0075.

Eupaco (Merck) Spasmolyticum. Die Tabletten enthalten Eupaverin 0,03, Pseudotropinbenzilsäureesterhydrochlorid 0,00025 g, Luminal 0,015 g und Pyramidon 0,15.

### 3. Vorlesung.

## Colitis ulcerosa.

Dieser sechsjährige Knabe, den ich heute vorstelle, erkrankte zuerst im Alter von dreieinhalb Jahren an einer anscheinend leichten Verdauungsstörung, bei der große schleimige Stühle entleert wurden. Nach einem Jahr wiederholte sich die Colitis, es wurde nun mehrmals am Schluß der Defäkation ein Tropfen reinen Blutes entleert. Ein halbes Jahr später erneute Verdauungsstörung mit kolikartigen Bauchschmerzen und nachfolgendem Abgang schleimiger, ab und zu mit Eiter vermischter Stühle. Blutabgang hauptsächlich am Schluß der Entleerungen; und so kamen immer häufiger heftigere Rezidive vor. In letzter Zeit hat der Knabe dauernd hektisches Fieber und ist in seinem Allgemeinzustand mehr und mehr heruntergekommen. Insbesondere ist er schwer anämisch geworden.

Diese Anamnese ist recht charakteristisch in ihrem eigentümlichen Wechsel von Perioden der Manifestation und der Latenz des Leidens. Bemerkenswert ist der Beginn mit einer anscheinend harmlosen Colitis, welche ohne weiteres abheilt, während die Rezidive immer schwerer und hartnäckiger werden. Häufig löst eine Pharyngitis oder Angina ein Rezidiv aus. Zur Zeit der Manifestation sind die Stühle sehr häufig, nur einzelne enthalten noch richtigen bräunlichen Kot. Die anderen sehen vielmehr einem schleimig-eitrigen blutigen Lungenauswurf ähnlich (Crachat intestinal). Mitunter wird auch reiner Eiter oder Blut in größeren Mengen entleert. Bei unserem Knaben traten schließlich massige, kuhfladenartige Herterstühle auf, die aussahen wie Lebkuchen mit einer Garnitur von Schleim und einem mehr weniger runden, großen, frischroten Blutfleck in der Mitte der Oberfläche, ein Zeichen dafür, daß der colitische Prozeß offenbar auch den Dünndarm in Mitleidenschaft gezogen hat.

Die Röntgenbilder unseres Falles sind charakteristisch, sie zeigen aufgehobene Haustrenzeichnung im Descendens und Sigma, feine Zähnelung der Konturen, charakteristische Marmorierung. Im Entleerungsbild ganz unregelmäßige Schleimhautreliefs, sogenanntes „ruban en lambeau“ (zerfetztes Band).

Wir haben in unserem Fall offenbar bereits, wie erwähnt, ein Übergreifen der Colitis auf das angrenzende Ileum und deshalb Erscheinungen, die an eine Coeliakie erinnern (massige Stühle, großes Abdomen). Andere lokale Komplikationen sind Stenosen, Perforation eines Geschwüres in die Bauchhöhle, welche ich einmal bei einem 19jährigen Jüngling erlebte mit tödlicher Peritonitis. Solche Perforation wurde bei Kindern bisher nicht beschrieben, ebenso nicht Polypenbildung; Rectumabsceß sah HELMHOLZ.

Eine viel größere Rolle spielt bei der Colitis ulcerosa im Kindesalter, wie auch unser Fall zeigt, die Rückwirkung auf den Allgemeinzustand. Die Rezidive werden immer schwerer und können mit wochen- und monatelang dauernden septischen Fiebern einhergehen. Unser Knabe zeigt bereits eine schwere Kachexie und eine Anämie bis 20% Hämoglobin von hypochromem Charakter. Die Reticulocyten sind mäßig vermehrt, vereinzelte Normoblasten. Es besteht eine polynucleäre Leukocytose mit toxischer Granulation. In schweren Fällen wird auch eine Leukopenie beobachtet. Unser Fall zeigt im Röntgenbild der Knochen eine ausgesprochene Osteoporose, aber keine floride Rachitis. Der Knabe hat ferner gelegentlich Gelenkschwellungen und Schmerzen.

In einem anderen Fall, bei einem elfjährigen Knaben, sahen wir das gleiche Krankheitsbild: Hartnäckige Durchfälle mit blutig-schleimig-eitrigen Stühlen mit hohen hektischen Fiebertemperaturen, mit zunehmender Anämie bis 39/88, und 2,19 Millionen Roten. Dieser Fall zeigte im weiteren Verlauf Skrotalödeme und Erythema nodosum an beiden Unterschenkeln.

Der gleiche Fall hatte eine immer fleischigrote, spiegelglatte Zunge infolge gänzlicher Atrophie der Papillen. Wir haben eine ähnliche Beobachtung gemacht bei einem Knaben mit Lipoidnephrose, bei dem die Wasserausscheidung hauptsächlich durch den Darm erfolgte (wässrige Diarrhöen). Es kommt in solchen Fällen zu einem sekundären Vitamin-B<sub>2</sub>-Mangel, und nach längerer Behandlung mit Lactoflavininjektionen sieht man auf der vorher spiegelglatten Zunge wieder Papillen auftreten.

Interessant ist, daß Geschwüre sich auch an anderen Stellen als im Darm zeigen können, z. B. am weichen Gaumen, im Ösophagus, ja selbst auf der Haut der Genito-anal-Gegend. Terminal kommt es zu Ödemen und petechialen Hautblutungen.

Die Prognose ist sehr ernst. Die Letalität geht auch bei Kindern bis zu 50%. Der Exitus kann oft nach längerer Latenz ziemlich rasch nach einem heftigen Rezidiv erfolgen.

Bakteriologisch haben wir in den frischen Ausstrichen Enterokokken gefunden, teils in kurzen Ketten, teils in staphylokokkenähnlichen Häufchen. Auch in der Kultur Enterokokken. Typhus, Paratyphus, Gärtner und Dysenteriebazillen waren niemals nachweisbar. Ebenso nicht Amöben und Cysten. Zur Zeit eines Rezidivs wurde eine positive Mitagglutination auf Flexner- und Y-Ruhrbazillen 1:200 vorübergehend beobachtet. Agglutination der eigenen Enterokokken bis zu einer Verdünnung von 1:320. Es handelt sich somit um eine sogenannte unspezifische Colitis ulcerosa (kein Paratyphus, keine bazilläre oder Amöbendysenterie). Es ist besonders wichtig, dies zu betonen, weil dieses Krankheitsbild häufig mit chronischer Dysenterie verwechselt wird.

Interessant war der Befund bei dem zweiten obenerwähnten Fall eines elfjährigen Knaben. Er litt an Alveolarpyorrhöe mit einer Zahnfistel rechts. Aus dem Eiter derselben wurden wie aus den blutig-schleimig-eitrigen Stühlen ebenfalls grüne und anhämolitische Streptokokken gezüchtet, so daß wohl hier eine Infektionsquelle für die Colitis ulcerosa gefunden wurde. Sämtliche aus dem Darm isolierte Strepto- und Enterokokkenstämme gaben deutliche intracutane Reaktionen. Es wurde eine Mischvaccine zur Vaccinetherapie hergestellt. Bei langsamem Anstieg auf etwas höhere Konzentrationen zeigte sich bei 50 Millionen Keimen ein starker, längere Zeit dauernder Temperaturanstieg, verbunden mit deutlicher Herdreaktion, mit häufigeren, blutig-schleimigen Stühlen.

Diese Beobachtung ist für die *Pathogenese* der Colitis ulcerosa von Bedeutung. Sie weist darauf hin, daß eine enorme Überempfindlichkeit des Dickdarmes gegen bakterielle Noxen die hauptsächlichste Bedingung für die Entstehung des Leidens darstellen dürfte. Diese Sensibilisierung kann von fokalen Herden aus erfolgen, wie bei dem letzten Fall von der Zahninfektion aus, und kann sich von Rezidiv zu Rezidiv steigern. Die normale Colibazillenflora wird mehr und mehr zurückgedrängt durch Enterokokken. Es ist sehr interessant, daß wir die Allergie gegen diese Kokken sowohl in Hautreaktionen ähnlich der MANTOUX-Reaktion bei der Tuberkulose nachweisen konnten, anderseits gelang es uns, durch Vaccineinjektion sogar eine Herdreaktion im Dickdarm mit erneutem fieberhaftem Aufblumen der blutig-schleimigen Entleerungen auszulösen. Die bakterielle Allergie scheint ähnlich wie beim kindlichen Asthma eine wichtigere Rolle zu spielen als die alimentäre, welche häufiger bei Erwachsenen beobachtet worden ist.

Ähnlich wie die Coeliakie kann auch die Colitis ulcerosa zu einer sekundären Polyavitaminose führen. Auf den Vitamin-B<sub>2</sub>-Mangel haben wir bereits hingewiesen und ihn an den Zungensymptomen erkannt. Es kann aber auch die Resorption von Vitamin A und D leiden (Wachstumsstörung, Osteoporose usw.). Ähnliches gilt wohl auch vom Vitamin C und vom Eisen.

Die geschwürigen Prozesse im Dickdarm trotzen jeder Behandlung. Sie verhalten sich ähnlich wie das runde Magenulcus callosum der Erwachsenen. Die Behandlung ist einesteils eine diätetische. Zunächst Bananenbrei, vermischt mit etwas gerapsten rohen Äpfeln, Eledon von 30 bis 60 g pro Tag steigend, Orangensaft, rohes Leberpüree (50 bis 100 g), allmählich Übergang zu vorwiegender Eiweißkost, um der Neigung zu Gärungen entgegenzuarbeiten. Letztere treten bei leichtverdaulichen Kohlehydraten ganz ähnlich wie bei der Coeliakie auf und fördern dadurch die entzündlichen Vorgänge im Colon. Sie sind deshalb ähnlich wie bei der Coeliakie zu vermeiden, ganz besonders bei dem ersten vorgestellten Fall, bei dem wir bereits einen Übergang der Colitis ulcerosa in ein coeliakieähnliches Syndrom beobachtet haben. Die Behandlung mit Bananen und Äpfeln ist bei der Colitis ulcerosa im großen ganzen nicht so erfolgreich wie bei der Coeliakie, insbesondere wird sie dem großen Eiweißbedürfnis dieser Kranken nicht gerecht. Es empfiehlt sich deshalb ein allmählicher Übergang

zu vorwiegender Eiweißkost mit Quark, magerem Käse, feinpüriertem Fleisch, daneben durchgeseibte Gemüse, gerapste Karotten und Zitronen- oder Orangensaft.

Bei unserem zweiten Fall haben sich wiederholte Bluttransfusionen ausgezeichnet bewährt. Sie sind schon wegen der schweren Anämie angezeigt und wirken auch der Hypoproteinämie und der Ödemneigung entgegen. Außerdem wird ihnen ein umstimmender Effekt zugeschrieben.

Wir haben ferner Gebrauch von Calcium-Chinin-Injektionen zur Bekämpfung des fieberhaften Allgemeinzustandes gemacht.

Für die lokale Behandlung des Darmes haben wir per os versucht Chininum tannicum zwei- bis dreimal 0,3 mit Schokoladepulver, ferner Enterovioform dreimal 1 Tablette, Allisatin, Gentianaviolett (Vermipharmetten) usw. Bei starker Neigung zu Blutungen Redoxon (Roche) intravenös.

Für Darmspülungen kommen in Betracht Rivanol 0,5<sup>0</sup>/<sub>100</sub>, Acid. tannic. 0,5<sup>0</sup>/<sub>100</sub>, Wasserstoffsuperoxyd 3<sup>0</sup>/<sub>100</sub>, Natr. bicarbonat 0,5, Aqua dest. ad 100. Am schonendsten sind Kamilleneinläufe. Klysmen mit Olivenöl oder Ringerlösung. Versucht wurden auch Gelatine-Leinsamen-Abkochungen in Form von Klysmen und stark verdünnte Kaliumpermanganatlösung zu Spülungen, ferner Klysmen von Dermatol 4,0 auf 200 ccm Mucilago Gummi arabici (50 bis 100 ccm Klysmä).

Gegen die begleitende Anämie verwendet man Bismut, Stovarsol, Eisen (Ferro 66) und Arsen. Am wirksamsten dürften jedoch, wie oben erwähnt, Bluttransfusionen sein, von denen schlagartige Besserungen des ganzen Krankheitsbildes berichtet wurden.

Gegen die sekundäre Polyavitaminose empfehlen sich intravenöse oder subcutane Injektionen von Vitamin C (Cantan, Redoxon, Cebion). Ferner intramuskuläre Injektionen von Lactoflavin oder auch Nicotinsäureamid (50 mg). Die D-Avitaminose wird am besten durch Quarzlampenbestrahlungen bekämpft, die auch auf den Allgemeinzustand günstig einwirken.

Nur in sehr schweren Fällen kommt chirurgische Behandlung in Betracht, wie die Colostomie zur vorübergehenden Ausschaltung des ganzen Dickdarmes. Es wird über ausgezeichnete Erfolge berichtet, die aber noch umstritten sind, und man muß es sich wohl überlegen, ob man zu dem sonstigen schweren Leiden noch die Miseren eines Anus praeter hinzufügen soll.

#### 4. Vorlesung.

## Die verschiedenen Formen von Ikterus beim Neugeborenen.

Der Ikterus ist auch beim Neugeborenen ein führendes Symptom, das jedoch prognostisch eine ganz verschiedene Bedeutung haben kann. Wir müssen einen absolut gutartigen, sogenannten physiologischen Ikterus von anderen Gelbsuchtförmern, die ein Zeichen mehr oder weniger schwerer Krankheitszustände darstellen, unterscheiden.

### 1. Der physiologische Ikterus der Neugeborenen.

Bei 60 bis 80% der Neugeborenen beobachten wir eine ikterische Verfärbung der Haut, und zwar zuerst im Gesicht und auf der Brust. Es folgen Bauch, Oberarme und Oberschenkel, erst zuletzt Finger und Zehen und schließlich auch die Conjunctiven. Das Allgemeinbefinden ist nicht gestört.

Der Stuhl enthält reichlich Gallenpigment, er ist also bei Frauenmilchernährung goldgelb gefärbt.

Der Urin ist hellgelb und enthält kein gelöstes Bilirubin. Auch mit der GMELINSCHEN Probe — Unterschichten des Harns mit roher Salpetersäure — ist kein Bilirubin im Urin nachweisbar. Das Pigment wird in Form von frei oder in Zylindern oder in Zellen liegenden Körnchen, den sogenannten masses jaunes von PARROT, ausgeschieden. In den Nieren verstorbener Neugeborener findet man neben Harnsäureinfarkten nicht selten auch Bilirubininfarkte. Voraussetzung für die Lösung des Bilirubins ist die Gegenwart genügender Mengen von Gallensäuren. Da diese im Harn des Neugeborenen nur in Spuren auftreten, fällt das Bilirubin als Niederschlag aus. Dies dürfte daher rühren, daß der Farbstoff nicht aus der Leber, sondern aus dem Blute stammt.

Im Blut läßt sich eine Erhöhung des Bilirubinspiegels nachweisen. Dieser ist schon beim Fötus hoch, steigt aber nach der Geburt noch stärker an und überschreitet damit die Ikterusgrenze. Untersucht man das Serum mit der Diazoreaktion von HIJMANS VAN DEN BERGH, so zeigt sich direkt keine Rotfärbung, erst wenn wir das Bilirubin aus seiner Bindung mit Eiweiß durch Zusatz von Alkohol gelöst haben, tritt die Rotfärbung ein. Es handelt sich somit um ein Bilirubin, das die Leber nicht passiert hat, also anhepatisch ist, vielmehr aus einem vermehrten intravasalen Blutzerfall her stammt.

Das Blut des Neugeborenen weist einen sehr hohen Hämoglobingehalt (100 bis 140%) auf, und eine Polyglobulie ( $5\frac{1}{2}$  bis 8 Millionen Rote). Die krebrote Hautfarbe der Neugeborenen erinnert deshalb an den Teint einer echten Polycythämie. Beide Erscheinungen rühren davon her, daß der Fötus mit Bezug auf die Sauerstoffversorgung ungünstiger gestellt ist, da er in seinen Arterien nirgends rein arterielles Blut besitzt. Dieser chronische Sauerstoffmangel im fötalen Leben hat die gleiche Wirkung wie ein solcher unter anderen Umständen, z. B. beim Leben in großen Höhen, wo ebenfalls als Anpassungserscheinung eine Polyglobulie auftritt. Mit der Geburt tritt nun die weit günstigere, direkte Sauerstoffversorgung durch die Lungen ein. Die Polyglobulie wird überflüssig, der Überschuß der roten Zellen wird zerstört, aus dem Hämoglobin entsteht dabei anhepatisches Bilirubin, welches zum physiologischen Icterus neonatorum führt.

Die Leber des Neugeborenen muß sich an die neue Funktion der Bilirubinausscheidung zuerst etwas anpassen und ist vor allem einem starken Andrang von Bilirubin infolge des vermehrten Blutzerfalles noch nicht gewachsen. Auch diese relative Insuffizienz der Leber trägt als Anpassungsstörung zum Hochbleiben des Bilirubinspiegels und damit zur Entstehung des Icterus neonatorum bei.

Die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber Kochsalzlösungen ist in manchen Fällen etwas herabgesetzt, in anderen Fällen normal.

Der physiologische Icterus neonatorum bedarf keiner Behandlung. Spontan nimmt das Integument im Verlauf von acht bis zehn Tagen wieder seine normale Farbe an. Ein Ikterus, welcher nach 20 Tagen noch nicht verschwunden ist, ist kein physiologischer Ikterus. Sehr selten sieht man aber einen sogenannten Icterus prolongatus, der sieben bis zwölf Wochen lang dauern kann, ohne daß man imstande wäre, irgendeine andere krankhafte Störung nachzuweisen. Nicht jeder Ikterus beim Neugeborenen ist jedoch ein physiologischer Icterus neonatorum.

## 2. Der familiäre Icterus gravis neonatorum.

Im Unterschied zum physiologischen Icterus neonatorum werden die Kinder entweder schon gelbsüchtig geboren, oder der Ikterus tritt schon in den ersten Stunden nach der Geburt auf. Das Allgemeinbefinden ist nicht ungestört. Die Kinder trinken schlecht, verweigern die Brust, sind apathisch, die Temperatur ist niedrig.

Das Mekonium ist normal gefärbt und auch die Stühle zeigen nach Ausstoßung des Mekoniums normale, oft dunkelgelbe Farbe. Der Urin ist dunkel gefärbt, manchmal hat er eine leicht grünliche Farbe, die Bilirubinprobe ist stets positiv.

Im Blut fällt gewöhnlich die Diazoprobe sowohl direkt als auch indirekt positiv aus.

Sehr wichtig für die Diagnose ist das morphologische Blutbild. Man findet eine ungewöhnliche Ausschwemmung von Erythroblasten zum Teil mit Mitosefiguren vom Charakter der Normoblasten im peripheren Blut. Außerdem fällt auf, daß die roten Blutkörperchen hyperchrom, also gut gefärbt und ungewöhnlich groß sind (Makrocytose).

Leber und Milz sind meist mäßig vergrößert.

Die Blutplättchen sind häufig leicht vermindert und es kann sich eine hämorrhagische Diathese zeigen, in Form von Petechien, von Nasenbluten, Nabelblutungen, Blutbrechen und Melaena.

Auch Erscheinungen von seiten des Nervensystems in Form von Zuckungen, Krämpfen, Hypertonie der Muskulatur und Koma können auftreten.

Der Tod erfolgt in der Regel bald, schon am dritten, vierten Lebenstag, unter Erscheinungen von progressiver Schwäche. Wir haben einen Fall gesehen, bei dem das Kind erst nach 22 Tagen starb.

Aus der Gelbsucht entwickelt sich rasch eine Bleichsucht, eine mehr weniger schwere Anämie bis zu 30% Hämoglobin und 1,5 Millionen Roten. Es besteht eine Leukocytose von 15000 bis über 20000. Charakteristisch ist jedoch die obenerwähnte Erythroblastose. Man findet 50000 bis 200000 kernhaltige Rote im Kubikmillimeter Blut.

Bei der Autopsie findet man zahlreiche Blutbildungsherde in der Leber, in der Milz, in den Nieren und anderen Organen, ferner sind der Nucleus caudatus und der Linsenkern oft sehr stark gallig imbibierte, man spricht deshalb von einem sogenannten Kernikterus (SCHMORL), es kommt zu Nekrosen von Ganglienzellen, und wenn die Kinder überleben, können sich schwere extrapyramidale Funktionsstörungen zeigen.

Dieser Icterus gravis cum erythroblastosi tritt familiär auf, und betrifft oft 50% und mehr der Kinder einer Familie. Die ersten und letzten Kinder sind häufig verschont. Ich habe aber auch eine Familie beobachtet, bei der umgekehrt das erste Kind einen Icterus gravis hatte, aber mit dem Leben davonkam, die zwei nachfolgenden Kinder waren gesund und das vierte Kind hatte wieder einen Icterus gravis und starb daran nach wenigen Tagen im Koma unter Konvulsionen.

Die Krankheit kann anscheinend sowohl durch die Mutter als auch durch den Vater vererbt werden.

Alternierend können in den betreffenden Familien andere Formen der Erythroblastose auftreten, wie der Hydrops congenitus universalis am häufigsten, aber auch die Anaemia neonatorum ohne Ikterus. Die Verwandtschaft der beiden letzteren Krankheitsbilder geht daraus hervor, daß eben auch beim Icterus gravis die Gelbsucht gewöhnlich in eine Bleichsucht übergeht, welche den Ikterus überdauert.

Die Behandlung des Icterus gravis besteht in Bluttransfusionen; intramuskuläre Injektionen von 20 bis 30 ccm Blut erweisen sich oft schon als wirksam. Sie müssen drei- bis viermal wiederholt werden. Die Prognose bleibt sehr ernst, aber gelegentlich gelingt es doch, solche Kinder zu retten. Auch Campoloninjektionen haben sich uns als wirksam erwiesen. BERNHEIM-KARRER und HOTZ haben mit Erfolg die Behandlung der schwangeren Mütter mit Leber zur Prophylaxe durchgeführt, mit der wir uns später noch näher beschäftigen werden.

Einen solchen Fall nahmen wir schon am zweiten Lebenstage wegen Icterus gravis auf. Das Mädchen war das fünfte Kind. Die beiden ersten Kinder starben an schwerem Ikterus, zum Teil kompliziert mit Nasenbluten schon in den ersten Tagen. Das dritte und vierte Kind waren mäßig ikterisch und kamen mit dem Leben davon. Unser Kind zeigte eine safrangelbe Hautfarbe, vergrößerte Leber und vor allem deutlich tastbaren Milztumor drei bis vier Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Im Urin konnten keine Gallenfarbstoffe nachgewiesen werden. Das Kind hatte 79% Hämoglobin, 2,42 Millionen Rote, Färbeindex 1,08, 35 500 Erythroblasten pro Kubikmillimeter. Die Roten zeigten eine deutliche Makrocytose mit einem durchschnittlichen Durchmesser  $8,76 \mu$ , Resistenz bei 0,44% Kochsalz (normal). Auf intramuskuläre Blutinjektionen und länger dauernde Behandlung mit Campolon ging die Gelbsucht zurück. Das Hämoglobin sank vorübergehend bis 66% und der Blutbefund wurde allmählich normal. Das Kind gedieh sehr gut und konnte nach drei Monaten Spitalaufenthalt geheilt entlassen werden.

Heute habe ich Gelegenheit, eine Frühgeburt im siebenten Schwangerschaftsmonat vorzustellen mit einem Geburtsgewicht von 1600 g. Dieses Kind ist jetzt dreieinhalb Monate alt und bot beim Eintritt immer noch das Bild eines starken Ikterus. Die Leber ist etwas vergrößert, die Milz überragt den Rippenbogen um eineinhalb Querfinger. Die WASSERMANNsche Reaktion war negativ. Im Urin waren keine Gallenfarbstoffe nachzuweisen. Der Stuhl war weißlich, zum Teil hellgelb breiig.

Das Blut zeigt 81% Hämoglobin, 3,9 Millionen Rote, Färbeindex 1,03, Leukocyten 14400. Die Roten zeigen immer noch 6% Normoblasten (absolut 864) und ebenfalls eine auffallende Makrocytose, 49%  $7 \mu$  (normal  $7,48 \mu$ ), 32%  $8 \mu$ , 7%  $9 \mu$ , 3%  $10 \mu$  und 1%  $11 \mu$ . Resistenz 0,4 bis 0,3% NaCl.

Der Bilirubingehalt im Serum ist erhöht auf 8,13 mg%. Wegen Serumhämolyse konnte die Reaktion nach H. VAN DEN BERGH nicht durchgeführt werden (normal 0,5 mg%).

Dieses Kind zeigt nun eine hämorrhagische Diathese mit Blutungen aus der Nase und aus dem Ohr.

Die Blutplättchen betragen 156 000 mit starken Größenverschiedenheiten, oft geringer Granulation, hie und da geschwänzte Formen.

Blutungszeit  $4\frac{1}{2}$  Minuten, Gerinnungszeit 25 Minuten, Retraktivität gut. Die Prothrombinzeit 52 Sekunden nach FIECHTER bei einer normalen Kontrolle von 22 Sekunden.

Dieser Fall bei einer Frühgeburt gehört wohl auch in das Gebiet des Icterus gravis prolongatus. Es ist naheliegend, daß hier die embryonale Blutbildung in der Leber angedauert hat und daß die Leber Anpassungsstörungen an das extrauterine Leben zeigt.

Es ist nun von besonderem Interesse, daß gerade diese Leber mit Erythroblastose auch eine gewisse Rückständigkeit zeigt in bezug auf eine Partialfunktion, nämlich die Belieferung des Blutes mit Prothrombin. Dadurch erklärt sich die hämorrhagische Diathese mit etwas verlängerter Blutungszeit, aber vor allem verzögerter Gerinnung und verlängerter Prothrombinzeit. Da wir heute wissen, daß das Vitamin K unentbehrlich ist, damit die Leber Prothrombin an das Blut abgibt, haben wir diesen Fall behandelt mit Injektionen mit dem wasserlöslichen Vitamin-K-Präparat Synkavit und damit eine deutliche Besserung der hämorrhagischen Diathese erreicht, wenn auch nicht ganz durchschlagend, weil eben offenbar die Leberfunktion selber geschädigt ist. Wir werden in einer anderen Vorlesung auf die Bedeutung des Vitamins K für die Pädiatrie eingehen.

### 3. Familiärer, chronischer, acholurischer Ikterus oder hämolytischer Ikterus mit Megalosplenie und Kugelmellenanämie.

Selten tritt der hämolytische Ikterus in den davon betroffenen Familien schon beim Neugeborenen auf. Immerhin habe ich schon bei zwei bis drei Wochen alten Kindern aus solchen Familien eine erste Attacke von hämolytischem Ikterus beobachtet.

Ich zeige einen jungen Säugling, dessen Haut einen blaßgelblichen Ton hat. Die Conjunctiven sind blaß, die Scleren zeigen keine deutliche Gelbfärbung. Die Leber ist nicht vergrößert, aber das Kind hat einen deutlich tastbaren Milztumor.

Die Stühle sind intensiv, dunkel, ockergelb gefärbt. Im Urin lassen sich keine Gallenfarbstoffe nachweisen, auch kein Urobilinogen. Sonst ist diese Reaktion bei dieser Krankheit meist positiv.

Das Blut zeigt eine Anämie mit 55,4% Hämoglobin, 2,74 Millionen Roten, einen Färbeindex von 1,01.

Charakteristisch ist das morphologische Blutbild mit seinen vielen dunkel gefärbten Mikrocyten ohne jede Dellenbildung (Kugelmellen). Auf 100 Leukocyten 1 Normoblast, 12<sup>0</sup>/<sub>00</sub> Reticulocyten. Die Resistenz der Roten ist deutlich herabgesetzt. Die Hämolyse beginnt bei 0,52% Kochsalz und ist vollständig bei 0,4% Kochsalz.

Die Mutter des Kindes zeigt ein deutlich gelbes Hautkolorit und Gelbfärbung der Scleren. Sie hat ebenfalls einen hämolytischen Ikterus und hat diese Krankheit auf das Kind vererbt.

### 4. Infektiös-toxischer Ikterus.

#### a) Septischer Ikterus.

Ich habe heute Gelegenheit, einen sehr seltenen Fall, welcher der sogenannten BUNLschen Krankheit nahestehen dürfte, vorzustellen, d. h. ich kann nur die Krankengeschichte referieren, aber die Organe des Kindes zeigen, das vor kurzem verstorben ist.

Das Kind wurde spontan geboren, habe aber nie richtig gewint, sondern immer nur gewimmert. Geburtsgewicht 2620. Die Mutter hatte eine Mastitis und konnte das Kind nicht stillen. Am vierten Tage trat ein Ikterus auf, der bei der Aufnahme am sechsten Lebenstag einen stark gelben, leicht bronzerötlichen Hautton annahm. Am

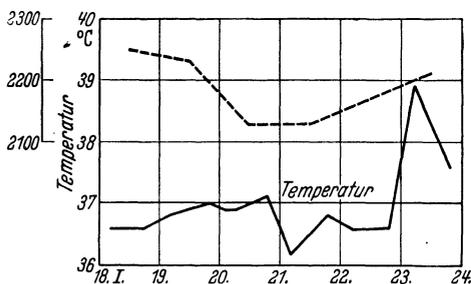


Abb. 15. Temperatur- und Gewichtskurve  
(Staphylokokkensepsis mit Ikterus).

Stamm sah man eine dichte Aussaat von punktförmigen kleinsten Hautblutungen. Es fanden sich ferner flächenhafte subconjunctivale dunkelrote Blutungen an beiden Augen. Das Kind zeigte am ersten Tag bei der Aufnahme starke Zirkulationsstörung im Sinne einer Asphyxie, wobei es ganz blau wurde. Während der ersten Tage der Spitalbeobachtung kein Fieber, sogar Gewichtszunahme. Erst zwei Tage vor dem Exitus tritt Fieber auf. Das Kind wird apathisch, trinkt schlecht. Von Anfang an Erbrechen, schluckte zeitweise nichts mehr. Im Spital trat zunächst eine gewisse Erholung ein, aber zuletzt trank das Kind wieder schlecht, erbrach wieder fast alles, wobei das Erbrochene eine rötliche Farbe hatte und eine positive Benzidinprobe ergab. Zuletzt wurde auch mit dem Stuhl hellrotes Blut in einzelnen Flatschen entleert. Über den Lungen konnte, besonders terminal, über dem rechten Unterlappen

Bronchialatmen mit mäßig vielen feinen klingenden und nichtklingenden Rasselgeräuschen wahrgenommen werden. Das Kind zeigte Nasenflügelatmen und starb schließlich nach wiederholten asphyktischen Anfällen am 13. Lebenstag.

Die Blutuntersuchung hatte folgendes ergeben: Hämoglobin 124%, Rote 5,5 Millionen, Färbeindex 1,12, Weiße 15450, N. Stabkernige 28,5, Segmentkernige 52,5, Eosinophile 0, Basophile 0, Lymphocyten 14,5, große Mono 4,5%, 2 Normoblasten auf 100 Leukocyten.

Die Blutplättchen sanken bis 60000 und es fanden sich fast nur Riesenplättchen. Blutungszeit zwei Minuten, Gerinnungszeit 25 Minuten, Retraktivität keine.

Die klinischen Kardinalsymptome der **BUHLschen Krankheit** sind, wie sie dieser Fall zeigte: 1. Ikterus, 2. nicht näher erklärbare Asphyxie, 3. schwere hämorrhagische Diathese, 4. fieberloser Verlauf.

Merkwürdig ist, daß trotz des intensiven Ikterus im Urin keine Gallenfarbstoffe ausgeschieden wurden, selbst Urobilinogen nicht. Die Stühle waren sogar schön geformt und intensiv gelb gefärbt.

Bei der Autopsie zeigte sich eine allerschwerste hämorrhagische Diathese mit Massenblutungen im Herz und im Herzbeutel, in den Lungen und die ganze Magenschleimhaut war schwarz vom Blut unterlaufen. In den Lungen zeigen sich multiple kleine Abscesse, ebenso in den Nieren. In diesen Abscessen konnten massenhaft Staphylokokken nachgewiesen werden. Die Nieren sind ockergelb gefärbt und zeigen eine starke fettige Degeneration. Die Leber ist dunkel gefärbt, so daß hier die Fettdegeneration nicht ohne weiteres nachgewiesen werden kann. **BUHL**, der 1871 das Krankheitsbild beschrieben hat, legte großen Wert auf diese hochgradige fettige Degeneration und bezeichnete sogar das Krankheitsbild als akute Fettdegeneration des Neugeborenen.

In unserem Fall hat es sich, ähnlich wie in den Beobachtungen von **RÖTHLER** und **FINKELSTEIN**, um eine Staphylokokkensepsis gehandelt. **LUCKSCH** fand eine Colisepsis, und rumänische Autoren, **GRACIUN**, **SLOBOZIANU** und **URSU**, fanden eine Streptokokkensepsis. Die Infektion erfolgt wahrscheinlich schon intrauterin, und das klinische Krankheitsbild der Sepsis erhält eine besondere Färbung durch das Auftreten in der Neugeborenenzeit mit den obenerwähnten Kardinalsymptomen des schweren Ikterus, der Asphyxie, der unheimlichen hämorrhagischen Diathese, die uns schon von einem schwarzen Tod zu reden gestattet, und dem fieberlosen Verlauf.

Während bei der **BUHLschen Krankheit**, wie auch unser Fall zeigt, der Urin bis auf vereinzelte Leukocyten und Erythrocyten im Sediment normal ist, zeigt er bei der klinisch ähnlichen **WINCKELschen Krankheit** eine Hämoglobinurie und zuweilen auch Hautblutungen. Der bronzefarbene Ikterus ist dem der **BUHLschen Krankheit** ähnlich, ebenso die Cyanose und der fieberfreie Verlauf. Auch diese Krankheit führt meist zum Tode. Verdauungsstörungen, Erbrechen, gallige Durchfälle, nervöse Erscheinungen, wie Konvulsionen und Kontrakturen, gehen dem Exitus meist voraus. Bei der **WINCKELschen Krankheit** hat man ebenfalls Streptokokkensepsis gefunden, in anderen Fällen lag anscheinend eine Vergiftung durch Nitrobenzol oder anilinhaltige Farbstoffe von Wäschestempeln vor, welche zu Methämoglobinämie und Hämoglobinurie geführt hatten.

Die Behandlung des septischen Ikterus ist meist erfolglos. Die Frühdiagnose ist sehr schwierig, und ob die Sulfanilamide eine Wirkung entfalten könnten, ist zweifelhaft. Zur Behandlung der hämorrhagischen Diathese haben wir in unserem Fall Synkavit versucht, jedoch ohne jeden Erfolg. Nach der Injektion wurden die Blutungen sogar eher stärker. **FANCONI** hat angenommen, daß der durch Vitamin-K-Mangel in der ersten Lebenszeit bedingte Morbus haemorrhagicus neonatorum, d. h. die hämorrhagische Diathese durch Prothrombin-

mangel die besondere Färbung des septischen Krankheitsbildes bedingen könnte. Ex juvantibus können wir bei dem vollkommenen Versagen von Synkavit wenigstens in unserem Fall diese Annahme nicht stützen. Doch lassen sich vielleicht wegen des gänzlichen Darniederliegens der Leberfunktion aus diesem Mißerfolg keine sicheren Schlüsse ziehen.

### b) Syphilitischer Ikterus.

Wir werden an einen syphilitischen Ikterus denken, wenn wir beim Neugeborenen Pemphigus an den Hand- und Sohlenflächen finden, ferner Lippenrhagaden oder die charakteristische Coryza. Leber und Milz sind vergrößert. Es kommt nicht selten auch zu Blutungen aus der Nase, dem Mund, dem Nabel. Die Stühle sind nicht entfärbt.

Es handelt sich in diesen Fällen gewissermaßen um eine iktero-hämorrhagische Sepsis, ähnlich der WEILSchen Krankheit, nur bedingt durch die *Spirochaeta pallida*.

Man wird in solchen Fällen eine milde Behandlung mit Quecksilberschmierkur einleiten, da die Arsenpräparate schlecht vertragen werden und sogar zu plötzlichem Exitus führen können.

## 5. Ikterus infolge Mißbildung der Gallenwege.

Ich kann hier einen vier Monate alten Säugling demonstrieren, von grügelber Hautfarbe am ganzen Körper, Conjunctiven und Scleren sind stark gelb gefärbt. Die Leber reicht fast bis zum Nabel, ist sehr derb. Der Rand ist scharf, die Milz ist zwei bis drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar, ist ebenfalls derb. Im Urin eine Spur Bilirubin, Urobilin und Urobilinogen negativ. Der Stuhl ist vollständig acholisch, weiß, gut geformt.

Das Blut zeigt 102% Hämoglobin, 4,85 Millionen Rote, 29100 Weiße.

Das Serum ist goldgelb gefärbt. Auf der Haut der Extremitäten, besonders an den Füßen, treten spontan große Blasen auf. Im Inhalt einer solchen Blase wurden 20,2 mg% Gesamtbilirubin gefunden. Davon direktes Bilirubin 12,4 mg%. Indirektes somit 7,8 mg%. Die WASSERMANNsche Reaktion war negativ.

Manifeste hämorrhagische Diathese läßt sich nicht nachweisen, und doch besteht eine latente. Blutungszeit 4 Minuten, Gerinnungszeit 25 Minuten. Die Retraktivität ist etwas herabgesetzt und die Prothrombinzeit nach FIECHTER beträgt 46 Sekunden gegenüber einer normalen Kontrolle von 22 Sekunden. Diese verlängerte Prothrombinzeit steht in Übereinstimmung mit Angaben von HAUSER aus der Basler Kinderklinik im Gegensatz zu FANCONI, welcher bei kongenitaler Gallengangatresie keine Störungen der Gerinnung nachweisen konnte. Er glaubt, daß die Gallengangatresie an und für sich noch nicht genüge, um die Resorption des Vitamins K zu behindern. Ich denke daran, daß beim Gallengangverschluß Galle und Gallensäuren durch den Darm, besonders beim Säugling, ausgeschieden werden können, welche die Resorption von Vitamin K ermöglichen. Kommt es aber zu einer biliären Cirrhose, wie diese bei längerer Lebensdauer sich wohl immer einstellt, so macht sich der Ausfall der Leberfunktionen auch in der Prothrombinproduktion geltend und es kann auch nach unseren Beobachtungen zu schwerer manifester hämorrhagischer Diathese kommen.

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Ikterusformen haben wir bei der kongenitalen Atresie der großen Gallenwege acholische weiße, fettreiche, stinkende Stühle, da eben die Galle nicht in den Darm gelangen kann. Es zeigt sich ein allmählich stärker werdender, hartnäckiger Ikterus mit Leber- und Milztumor. Der Verlauf kann sich über Monate hinziehen. Es ist sogar ein Kind bekannt ge-

worden, das drei Jahre lang lebte. Allmählich nimmt die Cholämie mehr und mehr zu, es kommt zu Sopor, Krämpfen und hämorrhagischer Diathese infolge Prothrombinmangels. In späteren Stadien kann auch Ascites auftreten.

Bei der Autopsie findet man die Leber groß, hart, braungrün bis schwarzgrün. Es fehlt eine Verbindung des Gallengangsystems mit dem Duodenum. Es können alle Gallengänge betroffen sein, sie können vollkommen fehlen oder durch strangförmige, undurchgängige Gebilde ersetzt sein. Manchmal sind einzelne Gänge noch nachweisbar oder sogar cystisch erweitert. Praktisch von besonderer Wichtigkeit sind die Fälle, wo bei normalen Gallenwegen nur die Einmündungsstelle des vielleicht etwas engen Choledochus in den Darm verschlossen oder gar nur verengert ist, so daß der Ikterus intermittierenden Charakter annehmen kann. Bei längerer Lebensdauer kommt es zu einer biliären hypertrophischen Cirrhose mit Milztumor, wie in dem vorgestellten Fall.

Es besteht kein Zusammenhang mit Syphilis. Es handelt sich um eine Mißbildung, um eine meist totale Abschnürung der Leber. Auf einer gewissen Entwicklungsstufe haben die Gallenwege ähnlich wie das Duodenum noch kein Lumen. Es kommt zur kongenitalen Atresie, wenn diese Okklusion persistieren bleibt.

Der Versuch einer operativen Kommunikation der Gallenwege mit dem Duodenum ist immer vorzuschlagen. Doch erlauben die Verhältnisse selten einen Erfolg.

Die kongenitale biliäre Lebercirrhose unterscheidet sich von dem obgenannten Krankheitsbild nur durch den Gallengehalt der Stühle. Es handelt sich wohl um die Folgen einer intrauterinen Cholangitis chronica. Die so erkrankten Säuglinge erliegen ihrem Leiden meist nach drei bis acht Wochen.

Die vorgeführten Fälle beleuchten die mannigfaltigen Probleme diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Natur, auf die uns das Symptom des Ikterus beim Neugeborenen hinführen kann. Wohl ist es richtig, daß sich der Ikterus bei Gallengangatresie von den übrigen Ikterusformen bei Neugeborenen durch seine vollkommen acholischen Stühle unterscheidet, doch gibt es Ausnahmen, wenn z. B. beim Icterus gravis Gallenthromben die kleinen Gallengänge verstopfen.

#### 5. Vorlesung.

## Hepatitis epidemica.

Ich demonstriere heute ein 14jähriges Mädchen, welches Ende August mit hohem Fieber, Schwindelgefühl und Mattigkeit erkrankt ist. Dieses Fieber dauerte vier bis fünf Tage. Am 6. September stand das Kind erstmals wieder auf. Es blieb fieberfrei, aber man bemerkte am 7. September eine Gelbfärbung der Scleren. Es bestand jetzt kein Fieber mehr, es zeigte sich mehr und mehr auch eine Gelbfärbung der Haut und etwas Pruritus an Armen und Beinen. Der Urin wurde mehr und mehr dunkel, der angehaltene Stuhl sehr hell, lehmartig.

Wir bemerken in der Tat eine Gelbfärbung der Scleren, ferner eine gelblich-rötliche Tönung der Hautfarbe des Gesichtes und des Stammes.

Die Herzdämpfung ist normal, die Töne sind regelmäßig rein, die Frequenz ist 104, es besteht somit keine Bradycardie.

Das Abdomen ist weich, nicht druckempfindlich, auch im Epigastrium nicht. Die Leber überragt den Rippenbogen nicht. Die Milz ist nicht palpabel.

Der Stuhl ist geformt, hart, bereits nicht mehr lehmfarben, sondern gelbbraun bis dunkelbraun.

Der Urin hat eine bierbraune Farbe. Er ist eiweißfrei. Die Reaktionen auf Urobilinogen und Urobilin sind negativ, die Reaktionen auf Bilirubin nach TROUSSEAU

und GMELIN sind stark positiv. Auch die HAYSche Probe auf Gallensäuren ist positiv ausgefallen. Zucker und Aceton negativ. Im Sediment vereinzelte Leukocyten und Epithelien.

Das Blut enthält 90% Hämoglobin, 4,58 Millionen Rote, Färbeindex 1, Weiße 7200, neutrophile Stabkernige 11, Segmentkernige 23, Eosinophile 1, Basophile 0, Lymphocyten 64%, große Monocyten 0.

Blutsenkung:  $\frac{1}{2}$  Stunde 2, 1 Stunde 6, 2 Stunden 20, 24 Stunden 58 mm.

Das Serum ist auffallend dunkelgelb verfärbt und Bilirubin läßt sich direkt nach der Diazoprobe von HJMANS VAN DEN BERGH erst nach zirka 10 Minuten nachweisen, während die indirekte Probe nach Alkoholfällung der Bilirubineiweißverbindung sofort maximal positiv ausfällt und sehr intensive Rotfärbung zeigt.

Wir setzen unseren Fall zunächst auf reine Obstdiät, wir verabreichen Kohle, ferner eine Tablette Raphabil, eine Tablette Felamin und eine Tablette Decholin. Die Obstipation bekämpfen wir mit Karlsbader Salz, morgens nüchtern, und mit Kamilleneinläufen.

Wir haben hier das charakteristische Bild einer *Hepatitis epidemica* vor uns, das früher auch und zum Teil auch jetzt noch als *Icterus catarrhalis* bezeichnet wird. Wir sprechen heute von *Hepatitis epidemica*, weil man in neuerer Zeit besonders Familien- und Hausepidemien beobachtet hat, wobei eine Inkubationszeit von durchschnittlich ein bis vier Wochen, meist 10 bis 15 Tagen, festgestellt wurde. Persönlich habe ich in Familienepidemien am häufigsten Inkubationszeiten von 21 Tagen angetroffen. Noch längere Inkubationszeiten gibt in neuester Zeit ZIEGLER an.

Gegen das Ende der Inkubation zeigen sich manchmal Prodrome. Die Kinder werden reizbar, appetitlos, verstimmt, leicht ermüdbar, klagen über Schwäche in den Beinen, Übelkeit, Magen-Darmstörungen, Verstopfung, leichten Durchfall, spastische Leibschmerzen. Die Dauer dieser Prodrome kann nur wenige Tage betragen, seltener bis zu zwei bis vier Wochen.

Unser Fall zeigt die charakteristische Gliederung der Krankheit in zwei Stadien:

1. *Das fieberhafte Initialstadium* mit ausgesprochenen Allgemeinbeschwerden, gastrointestinalen Symptomen ohne Gelbsucht.

2. *Das fieberfreie ikterische Stadium.*

Selten ist das Fieber hoch, bis  $40^{\circ}$ , wie bei unserem Fall, und wird durch Frösteln oder sogar einen richtigen Schüttelfrost eingeleitet. Meistens ist das Fieber nur leicht und die Allgemeinsymptome, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, heftiges, ja fast unstillbares Erbrechen, Durchfall oder Obstipation, Druckgefühl und kolikartige Schmerzen im Oberbauch stehen im Vordergrund. Gelegentlich Muskel-Rücken-Glieder-Schmerzen, rasch vorübergehende Gelenkschmerzen.

Schon in diesem Stadium läßt sich häufig eine etwas druckempfindliche Leberschwellung feststellen. Im Urin findet man frühzeitig Urobilinogen in der Kälte und nicht selten auch Aceton, so daß man versucht ist, bei den heftigen Brechattacken an ein acetonämisches Erbrechen zu denken.

Nach dem Abfall des Fiebers fällt nun zuerst eine leichte Gelbfärbung der Scleren auf, ihnen folgen dann Gesicht, Körper und Gliedmaßen. Der Ikterus ist starken Schwankungen unterworfen. Er kann sich auf die Scleren beschränken oder auch ganz ausbleiben. Namentlich zu Epidemiezeiten begeben man nicht selten solchen Fällen, die nur das fieberhafte Initialstadium und die Allgemeinbeschwerden zeigen, aber der Ikterus bleibt aus. Die Leberschädigung verrät sich nur durch die Urobilinogenurie.

In den typischen Fällen wird aber bald ein auffallend dunkler Urin entleert, der die Farbe von Münchner Bier annimmt. Zu dieser Zeit kann, wie in unserem Fall, Urobilinogen und Urobilin im Urin verschwinden und nur noch die Bili-

rubinreaktionen nach GMELIN und TROUSSEAU sind sehr stark positiv. Dieses Verhalten deutet darauf hin, daß nun keine Galle mehr in den Darm abgesondert wird, und sich kein Urobilinogen mehr im Darm bilden und zurückresorbiert werden kann. Zu dieser Zeit beginnen in der Tat die Stühle sich aufzuhellen und eine Andeutung von Lehmfarbe zu gewinnen. Eine vollständige Acholie wird jedoch selten erreicht.

Die Dauer der Gelbsucht beträgt ein bis vier, seltener acht Wochen. Die Stühle werden wieder dunkler braun, der Urin hellt sich auf und der Ikterus schwindet ganz allmählich. Aber noch viele Wochen läßt sich nicht so selten ein Leberschaden durch Urobilinogenurie nachweisen, welche wir mit einer Albuminurie nach einem Nierenleiden vergleichen können.

Sehr häufig findet man im Beginn einen Rachenkatarrh mit weißer, dick-belegter Zunge und üblem Mundgeruch. Die Zunge kann aber auch sauber und feucht-rosa sein. Seltener begegnet man eigentlichen Anginen, mitunter sogar mit grauen Membranen, die keine Diphtheriebazillen enthalten und ohne Serum abheilen.

Der Fieberverlauf im ersten Stadium ist nicht charakteristisch, nur selten nimmt das Fieber typhoiden oder septischen Charakter an. Pulsverlangsamung fehlt bei dem vorgestellten Fall, sie ist überhaupt bei Kindern seltener als bei Erwachsenen, kommt aber gelegentlich auch vor.

Pruritus konnten wir bei unserem Mädchen feststellen. Er ist bei Kindern selten und kommt mehr bei Erwachsenen zum Vorschein. Gelegentlich kommen flüchtige, rötelnähnliche Exantheme vor. Hautblutungen sind sehr selten.

Über das weiße Blutbild hat in neuester Zeit E. ZIEGLER eingehende Untersuchungen bei Kindern angestellt. Von Anfang an besteht eine Leukopenie 4000 bis 6000, gelegentlich noch tiefer (2000 bis 3000).

Ganz im Beginn sind gewöhnlich die Neutrophilen relativ vermehrt mit starker Linksverschiebung und die Lymphocyten stark erniedrigt. Diese neutrophile Kampfphase geht sehr rasch zurück. Die Neutrophilen zeigen keine starken toxischen Veränderungen. Die Eosinophilen fehlen nie ganz, gelegentlich Eosinophilie bis 10%.

Die Lymphocyten, die anfänglich auf 10 bis 20% erniedrigt sind, überkreuzen bald die Neutrophilen und steigen bis über 50 bis 70%.

Regelmäßig treten Plasmazellen auf, oft schon im präkterischen Prodromalstadium (3 bis 9%). Das lymphocytäre Blutbild erhält dadurch, auch nach meinen Beobachtungen, einen etwas bunten Charakter, der an Rubeolen oder auch lymphämoides Drüsenfieber erinnern kann.

Die Monocyten steigen öfters gegen den Schluß der präkterischen Phase bis auf 20% an. Unser Fall zeigt jedoch, daß eine Monocytenvermehrung auch fehlen kann.

Das Bilirubin im Serum ist vermehrt. So fanden wir in einem Fall 1,17 mg% Gesamtbilirubin, davon direktes Bilirubin 0,46 mg%, indirektes Bilirubin 0,71 mg%. Auch der vorgestellte Fall zeigte eine auffallend starke Reaktion auf indirektes Bilirubin. Diese Tatsache, die wir mehrmals feststellen konnten, ist von großem Interesse. Es ist eben nicht alles Stauungsbilirubin im Blut, sondern der größere Teil des Bilirubins entstammt sogar aus einem vermehrten Blutzerfall und besteht aus einem Bilirubin, das die Leber noch nicht passiert hat. Dieser vermehrte Blutzerfall ist auch die Ursache, weshalb oft im Verlauf der Hepatitis epidemica Anämie auftritt. Ich beobachtete in einem schweren Fall eine besorgniserregende Abnahme des Hämoglobins bis 30% und der Roten bis 2 Millionen. Vereinzelt Erythroblasten und Makrocytose ohne Entrundung (ROTH, ZIEGLER).

Im Gegensatz zur hämolytischen Anämie bei der Kugelzellenkrankheit ist die Resistenz stark gesteigert. So fanden wir in einem Fall Beginn der Hämolyse bei 0,36% Kochsalz, komplette Hämolyse bei 0,32% Kochsalz. Der Beginn der Hämolyse kann bei 0,32 bis 0,38% Kochsalzlösung erst einsetzen statt bei 0,42 bis 0,44% in der Norm. Diese Erscheinung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die weniger resistenten Erythrocyten der Hämolyse erliegen und nur die resistenzstarken Roten übrigbleiben.

Die Blutsenkung ist in unserem Falle normal 6/20. In anderen Fällen ist sie verlangsamt.

Die Blutungszeit kann verkürzt, normal oder gelegentlich verlängert sein.

Ähnliches gilt von der Gerinnungszeit. Wir fanden einmal verkürzte Gerinnungszeit von 3 Minuten, besonders in späteren Stadien kann die Gerinnung auch verlängert sein. Hier ist dann besonders auch die Prothrombinzeit zu bestimmen. Ihre Verlängerung weist darauf hin, daß die Resorption des Vitamins K infolge des Ikterus gestört sein kann oder daß die Prothrombinbildung in der Leber infolge der Hepatitis gelitten hat.

Im Urin findet man nur selten nephritische Erscheinungen, öfters leichte Albuminurie bei schweren Fällen. Das Fehlen einer Nephritis spricht gegen einen Icterus infectiosus oder die WEILSche Krankheit (Spirochaetosis ictero-haemorrhagiae).

Die Prognose der Hepatitis epidemica ist in weitaus den meisten Fällen eine gute, doch ist sie vorsichtig zu stellen wegen der Möglichkeit des Überganges in eine *akute gelbe Leberatrophie*, welche ich auch einmal bei einem jungen Mädchen erlebt habe. Der Beginn ist ganz gleich wie bei der harmlosen Hepatitis epidemica, der Ikterus ist jedoch sehr hartnäckig und schließlich stellt sich Prostration und Somnolenz ein. Es kommt zu Delirien, großer motorischer Unruhe, allgemeinen Zuckungen und Krämpfen. Der Foetor hepaticus (Geruch nach roher Leber oder nach Ausdünstung von Raubtieren) ist sehr intensiv. Die Leberschwellung geht auffallend rasch zurück. Im Urin zeigen sich Kristalle von Leucin und Thyrosin. Der Tod tritt im Koma ein. Im Blut zeigen die Neutrophilen viele Vacuolen. Der Ikterusgrad ist für die Prognose nicht maßgebend. Man rechnet mit einer Letalität von 0,2 bis 0,4%.

Bei dem 13jährigen Mädchen, das ich jetzt vorstelle, entwickelte sich eine Hepatitis epidemica einige Monate nachdem wir das Kind geheilt nach perityphlitischem Absceß nach Hause entlassen hatten. Es erschien das typische Krankheitsbild. Die Gelbsucht dauerte vom 15. Mai an bis etwa zum 25. Mai, so daß das Kind, nachdem es sich gut erholt hatte, am 10. Juni vollkommen ikterusfrei und mit negativer Urobilinogenreaktion entlassen werden konnte. Während der ersten Zeit ging es der Patientin gut, seit etwa einer Woche zeigte sich wieder zunehmende Gelbfärbung der Haut und dunkler Urin, so daß das Kind am 29. Juni wieder in die Klinik aufgenommen werden mußte. Wir sehen wiederum das typische Bild der starken Gelbfärbung der Scleren und der Haut mit leicht druckempfindlicher vergrößerter Leber ohne Milzschwellung, bierbraunem Urin und lehmfarbenen Stühlen. Es ist somit in diesem Falle zu einem *Rezidiv* gekommen. Es ist bekannt, daß es Epidemien gibt, bei denen auffallend häufig solche Rezidive vorkommen, während sie sonst eher selten sind.

Wir haben vor einiger Zeit einen Fall beobachtet bei einem zehnjährigen Mädchen, welches schon vor zwei Jahren anlässlich einer Epidemie von Ikterus von der Krankheit befallen worden war und nunmehr wiederum erkrankte, wobei der Ikterus einen ausgesprochen rezidivierenden Charakter zeigte, und mit leichten Besserungen und immer wieder erneuten Schüben sich monatelang hinzog. Es ist zu befürchten, daß hier die Hepatitis epidemica zu einem chroni-

sehen Leberschaden mit Ausgang in Lebercirrhose führen kann. Die TAKATA-ARA-Reaktion zeigt bereits starke Flockung in den Verdünnungen 1:8 bis 1:512, was ebenfalls in diesem Sinne spricht.

Eine interessante Beziehung der Hepatitis epidemica zum Scharlach haben wir in letzter Zeit beobachtet. Es trat in der dritten Woche nach Scharlach eine Hepatitis epidemica auf. Offenbar war der Knabe gleichzeitig mit Scharlach und Hepatitis epidemica infiziert worden. Zuerst trat wegen der kürzeren Inkubationszeit der Scharlach auf und erst nach drei Wochen die Hepatitis epidemica. Daß es sich wirklich um eine solche handelte, ging daraus hervor, daß drei weitere Wochen später der Bruder des Patienten nicht an Scharlach, wohl aber an Hepatitis epidemica erkrankte.

*Pathogenese:* Die akute Hepatitis verhält sich zunächst wie eine den ganzen Körper ergreifende Infektionskrankheit mit ausgeprägten Allgemeinerscheinungen, Fieber usw. Es handelt sich im Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens gleich nach dem Beginn der Erkrankung um eine Leberentzündung mit ausgesprochener Schädigung des Leberparenchyms bei meist völlig intakten Gallengängen. Eine Permeabilitätsstörung im Sinne einer serösen Entzündung nach EPPINGER scheint eine große Rolle zu spielen mit Austreten eines eiweißreichen Exsudates in die sogenannten DISSESchen Räume zwischen Kapillaren und Leberzellen. Es dürfte auch zu einer Durchtränkung der Leberzellen mit Natriumionen unter gleichzeitigem Verlust der weit wertvolleren Kaliumionen kommen.

Aus den Familienepidemien geht hervor, daß es sich um eine sogar contagiöse Infektionskrankheit handelt. Säuglinge erkranken sozusagen nie an Hepatitis epidemica, am häufigsten Kinder unter 15 Jahren, also im Spiel- und Schulalter.

Die Übertragung erfolgt wahrscheinlich von Mensch zu Mensch, hauptsächlich im fieberhaften Invasionsstadium mit den häufigen katarrhalischen Erscheinungen im Nasenrachenraum. Später ist die Gelbsucht kaum mehr contagiös. Immerhin sind gelegentlich Heimkehrfälle ähnlich wie bei Scharlach gesehen worden. Infektion vermitteltst infizierter Speisen oder durch schlechtes Wasser wurde hin und wieder angenommen, aber nie mit Sicherheit bewiesen. Es gibt auch vollkommen sporadische, als sogenannter katarrhalischer Ikterus, auftretende Fälle. Aber auch bei diesen handelt es sich nicht um einen primären Katarrh im Duodenum und Choledochus, wie die alten Ärzte angenommen haben, sondern ebenfalls um eine Hepatitis.

*Ätiologie.* Vielfach sind in Stuhl Urin, Galle und Blut, Stäbchen aus der Coli-Typhus-Paratyphus-Ruhr-Gruppe gefunden worden. Serologisch wurden mitunter Agglutinationen besonders gegen Paratyphus selbst in hohen Verdünnungen festgestellt. Doch scheint es sich mehr um eine unspezifische Agglutination zu handeln. Man denkt neuerdings mit Recht mehr und mehr an eine Infektion mit einem spezifischen Virus. Die Übertragung auf Tiere ist allerdings bisher noch nicht geglückt.

*Therapie:* 1. *Diät.* Wir geben gerne im Beginn strenge Rohkost. Wir schonen damit die Leber, wirken vielleicht auch der serösen Entzündung im Sinne EPPINGERS entgegen, indem wir durch die Rohkost den geschädigten Leberzellen wiederum reichlicher das verlorengegangene Kalium zur Verfügung stellen. Außerdem fördert die Rohkost den Gallenfluß. Später geben wir eine Diät mit fettfreier Trockenmilch (Alipogal oder Buttermilch Eledon) 10%ig, und stark gezuckerten Tee, Zwieback, kohlehydratreiche Kost mit Kartoffeln, Mehlspeisen, gezuckerten Früchten und Fruchtsäften usw. Verboten sind Butter und andere Fette, Fleisch und Eier.

2. *Medikamentöse Behandlung.* Besonders bei Obstipation geben wir morgens nüchtern 1 bis 5 g Karlsbader Salz oder Magnesiumsulfat in einem Bierglas

warmen Wassers, ferner Cholagoga, wie Raphabil, Decholin, Felamin 1 bis 2 Tabletten täglich.

Gegen die Resorption toxischer Stoffe aus dem Darm empfiehlt sich die Darreichung von Eucarbon (leicht abführende Kohlentabletten) ein- bis dreimal täglich vor den Mahlzeiten. Auch kleine Dosen Calomel, z. B. 0,01, erweisen sich mitunter als nützlich (bei eiweißfreiem Urin!).

In allen schweren Fällen mit der Gefahr der gelben Leberatrophie ist an die Leberschutztherapie zu denken, an perorale, intramuskuläre oder intravenöse Zufuhr von Traubenzucker unter Beigabe von kleinen Dosen Insulin (2 bis 5 E.), um die Leberzellen mit Glykogen anzureichern.

Die leberschonende Diät muß oft noch wochenlang nach Verschwinden des Ikterus fortgesetzt werden, bis die Urobilinogenreaktion im Urin dauernd verschwunden ist.

## 6. Vorlesung.

### Familiäre Lebercirrhose.

Dieses siebenjährige Mädchen stammt von einer Mutter, welche bis jetzt vier uneheliche Kinder gehabt hat. Sie selber hat noch eine Zwillingsschwester, welche, wie wir noch hören werden, an der gleichen Affektion leidet wie dieses Kind. Die Krankheit begann vor etwa zwei Wochen manifest zu werden mit Erbrechen, all-



mählich zunehmender Auftreibung des Abdomens und Ausbildung eines Caput Medusae.

Wir sehen ein stark abgemagertes Mädchen mit eingefallenen Gesichtszügen vor uns. Das Abdomen ist namentlich in der Oberbauchgegend vorgewölbt und zeigt eine stark auffallende, dicke Venenzeichnung in diesem Bezirk. Die Haut ist sehr trocken und schuppig. Das Mädchen hat eine Körperlänge von 109 cm (113 normal) und ein

Abb. 16. Familiäre Lebercirrhose.

Körpergewicht von 18,7 kg (normal 20,9). In letzter Zeit hat der Bauchumfang stark zugenommen, der Umfang stieg von 53 cm auf 64 cm. Die Leber nahm eine Kantenstellung an. Das Abdomen ist in den abhängigen Partien gedämpft und diese Dämpfung verschiebt sich bei Lagewechsel. Versetzt man dem Abdomen mit der einen Hand kurze Stöße, so kann man mit der andern Hand auf der Gegenseite deutlichen Wellenschlag tasten. Es besteht somit Ascites, und da der Druck im Abdomen bedenklich angewachsen ist, Respiration und Zirkulation schwer beeinträchtigt, entschließen wir uns zur Bauchpunktion. Es werden langsam zirka ein Liter klare, gelblich gefärbte Ascitesflüssigkeit abgelassen. Die Rivaltaprobe ist negativ; es handelt sich somit um einen Stauungserguß, da jede entzündliche Globulinvermehrung fehlt. Die gelbliche Färbung kann nicht vom Gallenfarbstoff herrühren, denn die Proben von TROUSSEAU, GMELIN, die Diazoprobe nach HIJMANS VAN DEN BERGH sind direkt und indirekt negativ. Nach der Punktion können wir nun die Leber besser palpieren, sie überragt den Rippenbogen um drei bis vier Querfinger, sie ist sehr hart, kantig.

Die Milz ist deutlich vergrößert, sie überragt den Rippenbogen um zwei bis drei Querfinger und ihre Konsistenz ist ebenfalls auffallend derb.

Die Herzdämpfung ist kaum nachweisbar vergrößert, die Töne sind zeitweise etwas arrhythmisch mit Extrasystolen. Über der Mitralklappe hört man ein giebendes systolisches Geräusch. Puls 92, Blutdruck 120/70.

Röntgenbefund: Das Herz ist mit einer Länge von 10,5 cm und einem Herz-Lungenquotienten von 1,9 etwas vergrößert. Die rechte Herzkontur ist etwas ausgebuchtet und die Herztaille links etwas ausgefüllt. Das Retrocard zeigt ein deutliches Hervortreten des linken Vorhofes, so daß es sich um ein mitral konfiguriertes Herz handelt. Die Lungenfelder zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Blut: Hämoglobin 70%, Rote 4,36 Millionen, Färbeindex 0,81, Leukocyten 16500, neutrophile Stabkernige 8,5, Segmentkernige 52,5, Eos. 1,5, Lymphocyten 36, Monoocyten 1,5. Die Neutrophilen zeigen teilweise leicht toxische Granulation. Blutplättchen in normaler Zahl, Blutungszeit  $5\frac{1}{2}$  Minuten, Gerinnungszeit 19 Minuten, Blutkörperchenresistenz: Beginn der Hämolyse bei 0,36%, somit erhöht. Bilirubin im Serum direkt negativ, indirekt schwach positiv. Blutkörperchensenkung  $\frac{1}{2}$  Stunde 6 mm, 1 Stunde 24 mm, 24 Stunden 114 mm. Blutzucker nüchtern 87 mg%, Blut-Wassermenge in allen Ablesungen negativ.

Urinmengen herabgesetzt, schwanken zwischen 400 bis 600 cem. Eiweiß, Zucker, Aceton negativ. Urobilinogen positiv, Urobilin Spur, Bilirubin nach TROUSSEAU und GMELIN negativ. Gallensäuren (HAY-Probe) positiv.

Die Tuberkulinproben nach PIRQUET und MANTOUX sind negativ ausgefallen.

Das Kind muß täglich erbrechen, nimmt fast nichts zu sich und zeigt einen starken Foetor hepaticus.

Die Prognose ist pessima.

Auf Grund der vorliegenden Symptome stellen wir die Diagnose einer *Lebercirrhose*. Wir müssen aber noch zu differenzieren suchen, um welche Form der Lebercirrhose es sich handelt. Wir unterscheiden:

**1. Venöse Cirrhose mit Ascites.** Ihr Prototyp ist die alkoholische Cirrhose. Sie ist beim Kinde selten. Es sind mehrere Fälle bekannt, und wir haben vor kurzem auch einen solchen beobachtet, wo bei Kindern, die regelmäßig Wein, selbst in mäßigen Mengen, zu sich nahmen, sich schon nach kurzer Zeit dauernder Intoxikation ziemlich rasch eine Lebercirrhose entwickelte. Anorexie, Erbrechen, Meteorismus, häufige Durchfälle sind die ersten Symptome. Nach diesem Vorstadium kommt es zu einem freien, ziemlich reichlichen Ascites infolge der Drucksteigerung im Pfortaderkreislauf. Es bildet sich ein Kollateralkreislauf aus (Caput Medusae wie in unserem Fall) und die Milz vergrößert sich. Gleichzeitig zeigt das Kind einen gelblichen Teint, nur ausnahmsweise tritt ein deutlicher Ikterus auf, besonders wenn es aus anderen Gründen, z. B. Drüsenschwellungen an der Porta hepatis, zu einer Kompression der Gallenwege kommt. Der Urin ist spärlich, enthält Urobilinogen und Urobilin, aber kein Bilirubin.

Der große Ascites macht die Palpation der Leber oft unmöglich. Erst nach seiner Entleerung findet man eine harte, granuliert atrophische Leber.

Die Krankheit verläuft ziemlich schnell, oft kompliziert mit Diarrhöen und Blutungen. Diese sind zweierlei Art; sie können die Folge sein der Drucksteigerung im Pfortaderkreislauf mit platzenden Varicen von Kollateralen aus dem Ösophagus oder aus dem Magen, welche zu tödlicher Verblutung führen können. Andersartig sind die Blutungen aus anderen Quellen, wie wiederholtes Nasenbluten, Blutungen aus dem Zahnfleisch, Purpura usw. Wir wissen heute, daß sie darauf beruhen, daß das Vitamin K die kranke Leber nicht mehr zur Prothrombinbildung anreizen kann. Unter Fieberschüben, Zunahme des Ascites, der Diarrhöen entwickelt sich eine ausgesprochene Kachexie, die schließlich zum Exitus führt.

Wir haben in unserem Fall keinerlei Anhaltspunkte für Alkoholismus.

## 2. Biliäre Cirrhose. Man kann zwei Gruppen unterscheiden:

a) Biliäre Cirrhose nach Gallengangverschluß. Sie findet sich am häufigsten bei Säuglingen und Kleinkindern mit kongenitaler Atresie der Gallenwege.

b) Biliäre Cirrhose ohne Verschluß der großen Gallenwege.

Das führende Unterscheidungszeichen gegenüber anderen Formen von Lebercirrhose ist der Ikterus mit deutlicher Gelbfärbung der Haut, manchmal Bronze-farbe, manchmal grünliche Verfärbung, ja, es kann selbst zu Melasikterus bzw. Melanodermie kommen. Charakteristisch ist ferner die Hepatosplenomegalie meist mit einer sehr starken Entwicklung des Milztumors, der bis ins Becken herunterreichen kann, während die Leber nur wenig vergrößert bleibt. Ascites fehlt gewöhnlich. Auch hier finden sich kleine Schübe von Purpura, Zahnfleischblutungen usw. Pathologisch-anatomisch ist die Leber mehr weniger stark vergrößert, mit einer feinen granulierten Oberfläche, das Parenchym ist hyperplastisch. Von der venösen Cirrhose unterscheidet sich die biliäre durch das Vorherrschen der perilobulären Lokalisation.

Bei unserem Fall können wir eine solche biliäre Lebercirrhose ausschließen, weil kein Ikterus besteht und kein Milztumor von der Größe, wie sie bei der biliären Cirrhose angetroffen wird.

3. Cardiotuberkulöse Cirrhose (Maladie de Hutinel). Sie scheint die häufigste und am besten abgegrenzte kindliche Cirrhose zu sein. Es handelt sich nach HUTINEL um für ihr Alter wenig entwickelte Kinder. Ihre Größe und ihr Gewicht

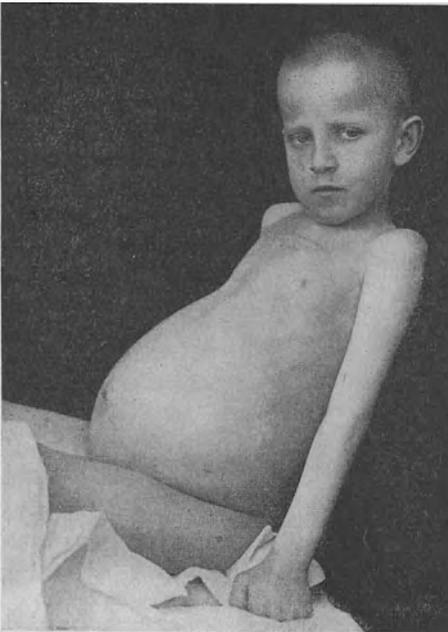


Abb. 17. Cardiotuberkulöse Cirrhose.

sind unternormal. Die Kinder zeigen einen leidenden Gesichtsausdruck, blassen Teint, subikterische, oft leicht cyanotische Verfärbung. Das Gesicht ist häufig etwas gedunsen, die Glieder sind dünn, die Magerkeit der Extremitäten läßt die enorme Entwicklung des Abdomens noch viel stärker hervortreten. Mit ihrem vorspringenden, stark erweiterten Bauch sehen die Kinder aus, auch in ihrem Gang, wie Frauen gegen Ende der Schwangerschaft. Dieser große Bauch ist gewöhnlich schmerzlos, die Haut glatt, gespannt, glänzend, oft mit deutlicher Zeichnung großer blauer Venen. Häufig Erguß im Abdomen, oft sehr reichlicher Ascites. Auch ein Milztumor läßt sich durch Perkussion und meist auch durch Palpation nachweisen.

Diese cardiotuberkulöse Cirrhose nach HUTINEL ist charakterisiert durch zwei ätiologische Elemente, Herzleiden und Tuberkulose. Anatomisch findet man einerseits Herz-

veränderungen, meist im Sinne einer kallösen tuberkulösen Mediastino-Pericarditis mit Verwachsungen des Herzbeutels, welche auf die Leberoberfläche übergreifen und sie wie mit einer Schale umgeben kann. Man spricht dann von einer Zuckergußleber. Man erhält den Eindruck einer gleichmäßig entwickelten harten Leber infolge dieser Perihepatitis. Die Größe des

Organs ist im übrigen wechselnd, sie nimmt besonders bei Kompensationsstörungen von seiten des Herzens zu, um auf Herzmittel dann wieder zurückzugehen. Gleichzeitig ist ein mäßiger Milztumor nachzuweisen.

Am Herzen hat man den Befund eines Klappenfehlers mit systolischem Geräusch, in anderen Fällen kann der Herzbefund vollkommen negativ sein. Deshalb wurde die cardiotuberkulöse Cirrhose lange Zeit in ihrem Ursprung verkannt. Das Herz kann sehr wenig reagieren, indem es sich ohne Widerstand in die Zwangsjacke einer kallösen tuberkulösen Pericarditis fesseln läßt. Es kann sich dann nicht dilatieren und Geräusche funktioneller Insuffizienz erzeugen. Das Herzleiden kann dann leicht übersehen werden, und doch ist es die Ursache für den Leberschaden und für das dunkle Ende, welches es durch Fernwirkungen auf den Kreislauf herbeiführt.

Die Radioskopie läßt oft eine geringe Herzhypertrophie feststellen, die Herzpulsation kann fehlen, die Herzspitze bleibt fixiert. Oft sieht man Bronchialdrüenschwellungen mit oder ohne Mediastinitis, einen leichten Erguß an der rechten Lungenbasis. Diese geben die Signatur einer Tuberkulose. Es kann auch zu einer Polyserositis kommen, indem sich noch eine tuberkulöse Peritonitis anschließt. Die Krankheit kann oft sehr lange dauern, zehn Jahre, ja selbst 15 bis 20 Jahre, meist dauert sie aber nur ein bis drei Jahre, und das kranke Kind erliegt entweder seiner Herzschwäche oder seiner Tuberkulose.

Unser krankes Mädchen zeigt manche verwandte Züge mit dieser Maladie de Hutinel. Wir haben in der Tat einen Herzbefund mit systolischem Geräusch bei mitral-konfiguriertem, nur sehr wenig vergrößertem Herzen, Zeichen einer Myocarditis mit Arrhythmien und Extrasystolen, aber irgendwelche Anhaltspunkte für eine Tuberkulose und damit für eine schwierige Pericarditis fehlen.

Es ist nun außerordentlich interessant, daß nach dem Bericht des Hausarztes, Herrn Dr. E. SCHLEINIGER in Reconvilier, die Zwillingschwester unserer Patientin genau die gleichen Symptome zeigt wie unser Fall, nämlich eine vergrößerte Leber, welche den Rippenrand handbereit überragt, Bauch stark aufgetrieben, gespannt, Ascites usw. Es handelt sich somit um ein familiäres Vorkommen dieser eigenartigen Lebercirrhose bei zwei eineiigen Zwillingschwestern. Von einem Herzbefund bei der Zwillingschwester wird allerdings nichts erwähnt, so daß wir die Lebercirrhose als solche in den Vordergrund stellen müssen.

*Nachtrag.* Das Kind kam wenige Tage nach der klinischen Vorstellung ad exitum. Etwa drei Wochen später starb auch die Zwillingschwester. Der autoptische Befund zeigte, daß weder Endocarditis noch Pericarditis vorlag. Das systolische Geräusch war auf muskuläre Insuffizienz infolge einer Myocarditis chronica interstitialis zurückzuführen. Es fanden sich im Interstitium zellreiches neugebildetes Bindegewebe sowie spärliche Infiltrate von Lymphocyten und Plasmazellen. Die Muskelfasern hie und da fleckförmig verfettet. Ferner fand sich eine interstitielle Pneumonie. In der Leber war die Acinuszeichnung vollständig verwischt, GLISSONSche Scheiden sehr stark verdickt und confluierend. Leberzellbalken oft total auseinandergerissen, Leberzellen teils klein-, teils großpolyedrisch, oft ziemlich stark fein- bis großtropfig verfettet. In den Gallenkapillaren oft Gallenthromben. In den verdickten GLISSONSchen Scheiden dichte Infiltrate von Lymphocyten und vielen Leukocyten sowie neugebildete Gallengänge. Im Lebergewebe ferner schlauchförmige Leberregenerate sowie knotige Hyperplasien aus großen polyedrischen Leberzellen, hie und da mehrkernige Leberzellen. Die Leberzellen sind frei von Glykogen, kein Kernglykogen.

Das histologische Bild der Leber erinnert an dasjenige einer Leber bei Lues congenita. Da auch in den übrigen Organen entzündliche Veränderungen nachweisbar sind, so erscheint das Bestehen einer Lues congenita vom histologischen Standpunkt aus nicht als ausgeschlossen.

Eine weitere Möglichkeit ist die, daß es sich um eine Leberdystrophie mit knotiger Hyperplasie und Übergang in Cirrhose handeln könnte. Indessen ist das histologische Bild für diesen Krankheitsprozeß nicht sehr charakteristisch. Die histologische Untersuchung des Milztumors ergab ziemlich viele große Follikel, die teilweise von Blutungen und Leukocyten durchsetzt waren. In der Pulpa viele Leukocyten, große Pulpazellen sowie einige Plasmazellen. Reticulum stellenweise verdickt (Prof. WALTHARD).

*Diagnose:* Myocarditis chronica interstitialis, interstitielle Pneumonie, chronischer Milztumor, monocelluläre Lebercirrhose mit knotiger Hyperplasie, Verfettung der Nieren.

Trotz der Ähnlichkeit des klinischen Bildes mit einer *Maladie de Hutinel* spielte die Tuberkulose in der Ätiologie unseres Falles, wie auch die Autopsie bestätigte, keine Rolle. Es ist sonst viel zu wenig bekannt, daß Tuberkulose zu einer Lebercirrhose führen kann. Nicht ganz ausgeschlossen werden kann in unserem Falle eine *Lues tarda*, welche sehr häufig mit Lebercirrhose und Milztumor einhergeht. Doch war die WASSERMANNsche Reaktion negativ. Akute Infektionen, wie Scharlach, Masern, Diphtherie, Typhus, Hepatitis epidemica usw., führen nur ausnahmsweise zu Lebercirrhose. Sie erzeugen nur vorübergehende Veränderungen, welche sich wieder zurückbilden können.

Im Anschluß an dieses Zwillingsspaar will ich noch über zwei weitere Fälle familiärer Cirrhose bei Geschwistern berichten.

Ein Knabe wurde uns im Alter von einem Jahr in die Klinik eingewiesen (Dr. R. WIDMER, Luzern). Er hatte ein Geburtsgewicht von 3500 g und war im ganzen ersten Jahre gar nicht gewachsen. Mit einem Jahr wog er nur 3420 g und hatte eine Körperlänge von nur 57 cm. Er war extrem mager.

Röntgenbefund am Vorderarmskelet: Allgemein ist das Vorderarmskelet deutlich porotisch, aber wegen des fehlenden Wachstums keine Spur von Rachitis. Die Entwicklung der Knochenkerne entspricht bei dem zwölf Monate alten Kind einem vier Monate alten Säugling.

Interessanterweise zeigten die Augen beiderseits zentral eine weiße rundliche, zirka 2 mm im Durchmesser messende Katarakt, die anscheinend am vorderen Linsenpol sitzt.

Das kachektische, skeletartig abgemagerte Kind zeigt ein vergrößertes Abdomen, welches das Thoraxniveau vor allem im rechten Oberbauch überragt. Die Leber ist stark vergrößert, parasternal 9 cm, axillar 10 cm unter Rippenbogen, der untere Rand ist deutlich verhärtet, glatt, aber unregelmäßig, die Milz ist derb und gerade fühlbar.

Herz und übrige innere Organe o. B. Stuhl drei bis vier kleine Entleerungen pro Tag, braun, und zwar deutlich dunkler als normal, halbfest homogen, nicht besonders übelriechend. Urin Spur Albumen, sonst o. B.

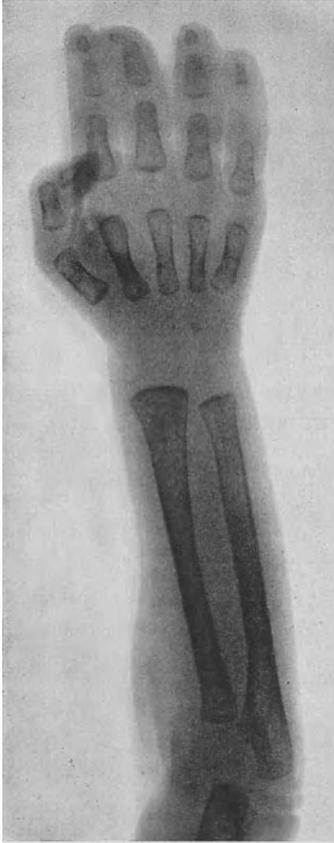


Abb. 18. Osteoporose und Entwicklungs-rückstand der Knochenkerne bei familiärer Lebercirrhose. (Hepatischer Infantilis-mus bei einjährigem Kind.)

Blutbild: Hämoglobin 88%, Rote 4,72 Millionen, Reticulocyten 17‰, Leucocyten 19600, neutrophile Stabkernige 1, Segmentkernige 63,6, Eosinophile 1,6, Lymphocyten 30,3, große Monocyten 3, Plasmazellen 0,3, Thrombocyten 146320.

Das Kind starb wenige Tage nach Spitalaufnahme an einer Pneumonie.

Der histologische Befund der Leber ergab folgendes: Durch verlängerte und verdickte GLISSONSche Scheiden ist die Leber zu unregelmäßigen großen oder kleinen Läppchen umgebaut. Zentralvenen mittelweit, Leberzellen ziemlich groß. Im Läppchenzentrum oft mäßig stark, fein- bis mittelgroßtropfig verfettet, nicht glykogenhaltig. GLISSONSche Scheiden enthalten viele neugebildete Gallengänge und sind selten leicht von Lymphocyten infiltriert. KUPFERSche Sternzellen hie und da feintropfig verfettet.

Milz: Trabekel etwas verdickt, Follikel spärlich, meist klein, Reticulumzellen im Keimzentrum oft sehr stark geschwellt, Pulpa blutarm.

Pankreas: Normalgroße Läppchen, LANGERHANSsche Inseln gut entwickelt, keine Verfettung, Bindegewebssepten zart.

In der Zwerchfellmuskulatur kein Glykogen. In den Levaditipräparaten der Leber keine Spirochäten nachweisbar, kein Anhaltspunkt für Glykogenspeicherkrankheit.

*Diagnose:* Lebercirrhose, chronischer Milztumor.

Die Mutter dieses Kindes hatte seither zwei gesunde Kinder, dann aber kam ein viertes Kind zur Welt, ein Mädchen, das im Alter von sechs Wochen nur 2,5 kg wog und nach dem Bericht von Herrn Dr. BOSSARD, Luzern, eine derbe Leber bis in Nabelhöhe hatte, ohne tastbaren Milztumor. Im Urin 3% Zucker, Blutzucker 350 mg%, immer stark positiver Zuckerbefund im Urin. Nach drei Monaten starker Ascites, der zweimal punktiert wurde, leichtester Subikterus der Haut und der Scleren bei negativer Urobilinogenurie. Der behandelnde Arzt stellte die Diagnose, daß sich hier zur Lebercirrhose noch eine Pankreascirrhose mit Diabetes mellitus hinzugesellt habe.

Unsere vier Fälle bestätigen somit aufs neue das bei den Praktikern wenig bekannte Vorkommen von *familiärer Lebercirrhose*. Ich erinnere hier an die drei Fälle von HASENCLEVER. Eine Schwester stirbt an einer hypertrophischen Cirrhose mit sogenanntem hepatischem Infantilismus, ihr Bruder hat eine hypertrophische Cirrhose mit Urticaria, Hämorrhagien, terminalen Ascites. Er stirbt an einem Erysipel. Ein zweiter Bruder hat Ikterus, eine große Leber, eine ausgesprochene Splenomegalie und stirbt durch Bluterbrechen. Bei der Autopsie angeblich biliäre Cirrhose. Alle drei waren außerordentlich im Wachstum zurückgeblieben und hatten mit 18 bis 24 Jahren nur eine Körpergröße von 148 bis 140 cm erreicht.

Es wären hier noch zu erwähnen die Fälle von BISCHOFF und BRÜHL bei drei Schwestern mit Ikterus, Nasenbluten, Hepatosplenomegalie, welche im Alter von elf Jahren ohne nachweisbare Ursache einsetzten. Ferner zwei Geschwisterfälle von HALBERTSMA mit atrophischer Cirrhose. Die Geschwisterfälle von OPITZ mit übereinstimmender, ganz außerordentlicher Splenomegalie, die Fälle von EXCHAQUET u. a.

Bei den familiären Cirrhosen können die einen Kinder befallen sein, andere Geschwister jedoch vollkommen frei davon bleiben. Ob die Syphilis dabei die hauptsächlichste Ursache ist, ist noch nicht bewiesen. Andere familiäre Cirrhosen finden sich bei der hepatolentikularen Degeneration oder WILSONSchen Krankheit, bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit.

Wir sehen, daß das klinische und anatomische Bild der familiären Cirrhose wohl in der betreffenden Familie ein übereinstimmendes sein kann, daß aber in den verschiedenen Familien auch ganz unterschiedliche Typen vorkommen, wie atrophische Lebercirrhose bei den Geschwistern oder biliäre Cirrhosen mit lang

dauerndem Ikterus, oder wieder Krankheitsbilder wie bei unseren Zwillingsschwestern, die an die *Maladie de Hutinel* erinnern, ohne daß man sie damit identifizieren könnte.

Eine Erscheinung ist uns auch bei den familiären Lebercirrhosen begegnet; ich erinnere hier nur an das Kind, welches am Ende des ersten Lebensjahres sogar weniger wog als zur Zeit der Geburt und auch im Längenwachstum zurückgeblieben war, auf welche ich besonders Gewicht legen möchte, und auf die ich in der nächsten Vorlesung noch besonders zu sprechen kommen werde: Es ist dies der sogenannte *hepatische Infantilismus*.

## 7. Vorlesung.

### Glykogen- und Fettspeicherleber.

Bevor ich mit der Vorstellung eines Falles von sogenanntem hepatischem Infantilismus beginne, will ich noch über einen Fall kurz berichten, den wir in unserer Klinik vor Jahren beobachtet haben. Es handelte sich um ein einjähriges Kind, welches in stark dystrophischem Zustand in die Klinik eingeliefert wurde und in der körperlichen Entwicklung ungefähr einem sechs Monate alten Säugling glich. Es hatte eine Körperlänge von 66 cm statt 74 cm und ein Gewicht von 6220 g statt 9000 bis 10000 g. Die Haut zeigte ein gelblichblasses Kolorit, fühlte sich ganz trocken an und teigig, ähnlich wie bei einem Myxödem. Die Gesichtszüge waren schlaff, und aus dem stets offen gehaltenen Mund quoll eine große Zunge vor (Makroglossie). Die große Fontanelle war noch weit offen, keine Kraniotabes, ausgeprägter rachitischer Rosenkranz. An den Epiphysen der langen Röhrenknochen keine Verdickung.

Das Herz zeigte normale Grenzen, die Töne waren rein und laut, der Rhythmus regelmäßig, aber es bestand eine Bradycardie, nur 80 Pulse pro Minute.

Das Elektrokardiogramm ließ ebenfalls die Bradycardie erkennen, Sinusrhythmus, P Q 0,15 Sekunden (normal), Knoten in R I, kleine Nachzacke nach S II. Tiefes Q III, T I nur angedeutet positiv, T II diphasisch, Q T verlängert, T III flach negativ. Es fallen in allen Ableitungen die außerordentlich unegliederten Kurven zwischen den Ventrikelkomplexen auf. Sie deuten auf einen Myocardschaden hin.

Abdomen im Thoraxniveau, Leber und Milz nicht palpabel. Durch die erschlafften Bauchdecken palpiert man harte Skybala, Stuhl hart, knollig, gelblichweiß. Im Urin Spur Albumen, Spur Zucker. Urobilinogen negativ, Aceton negativ.

Blutbefund: Hämoglobin 70%, Rote 3,22 Millionen, Leukocyten 16600. Im roten Blutbild fällt eine Anisocytose, Poikilocytose und vor allem eine Makrocytose auf mit einem durchschnittlichen Durchmesser der Erythrocyten von 8,6  $\mu$ . Außerdem Jollykörper und zehn Normoblasten auf 100 Leukocyten. Weißes Blutbild: Stabkernige 12%, Segmentkernige 51%, Eosinophile 0, Basophile 0, Lymphocyten 35%, Monocyten 2%, Plasmazellen 0.

Röntgenaufnahme des Handskelets: Eine Hemmung der Knochenkernbildung ist nicht nachweisbar und das Handgelenk entspricht dem Alter des Kindes. Die Vorderarmknochen weisen eine leichte Becherung auf, die Epiphysenlinien sind aber regelmäßig und kalkdicht.

Trotz äußerer Wärmezufuhr fühlt sich das Kind kühl an. Schon immer habe das Kind kalte Füße und Hände gehabt. Die Temperatur stieg nie über 35,8°. Die Atmung war auffallend keuchend, wie bei einem alten Mann. Trotzdem auf den Lungen basal beiderseits pneumonische Herde nachgewiesen werden konnten und das Kind stimuliert wurde, erfolgte nicht der geringste Temperaturanstieg und das Kind starb mit terminalem Erbrechen und Bewußtseinverlust bei einer Temperatur von 35,7°.

Klinisch hatte das Kind mit der eigentümlich teigigen Beschaffenheit der Haut und dem gelblichen, blassen Hautkolorit, der Makroglossie, der Brady-

cardie und Hypothermie, der Obstipation an ein *Myxödem* erinnert. Auch das Elektrocardiogramm mit seinen zum Teil niedrigen Ausschlägen, dem ganz flachen Verlauf der Kurve, hätte zu dieser Diagnose passen können. Ebenso die Anämie mit Makrocytose. Nicht stimmen wollte jedoch die normale Entwicklung der Knochenkerne im Handgelenk sowie das unzweifelhafte Bestehen einer Rachitis, während sich sonst Myxödem und Rachitis auszuschließen scheinen. Bemerkenswert war ferner der Rückstand im Wachstum und in der Entwicklung. Das Kind konnte kaum sitzen und hatte nur zwei untere Frontzähne. Die Zunge war trocken glatt und die Papillen atrophisch.

Autopsie und histologische Untersuchung ergaben nun eine interessante Aufklärung.

In großen Gruppen von Muskelfasern des Myocards wurde reichlich fein- bis mittelgrob tropfiges Glykogen gefunden. Das Interstitium war zart. In fast allen Leberzellen sehr reichlich fein- bis grobtropfiges Glykogen, auch in den Blutgefäßen sehr reichlich Glykogen. Zentrale, mäßig starke, fein- bis grobtropfige Verfettung. Sternzellen wenig feintropfig verfettet. Protoplasma der

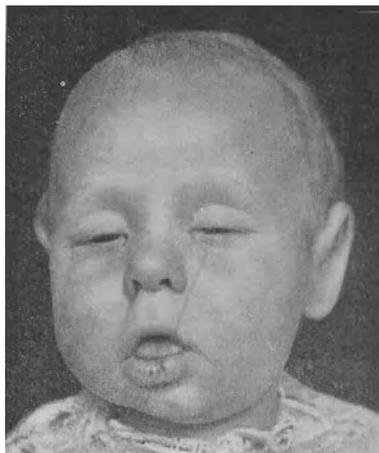


Abb. 19. Glykogenspeicherkrankheit, myxödematöser Habitus und Makroglossie.

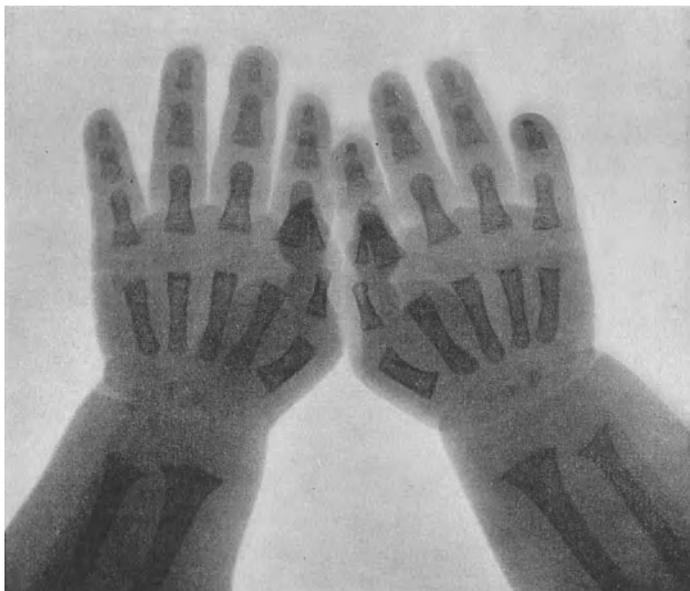


Abb. 20. Derselbe Fall, normale Entwicklung der Knochenkerne und Rachitis.

nichtverfetteten Leberzellen oft ziemlich hell. GLISSONSCHE Scheiden zart, mit einigen Lymphocyten. Nieren: stellenweise enthalten die Epithelien der Hauptstücke und das Lumen der Hauptstücke fein- bis grobtropfiges Glykogen. In den

Schaltstücken und Schleifen sehr reichlich fein- bis grobtropfiges Glykogen. In der Wand der Arterien oft reichlich feintropfiges Glykogen. Diffuse Verdickung des Interstitiums der Nierenrinde. Nebenniere: Rinde mäßig stark bis stark, fein- bis grobtropfig verfettet. Mark kräftig entwickelt.

*Diagnose: Glykogenspeicherkrankheit*, Glykogenspeicherung im Myocard. Leber und Nieren: Zentrale Leberverfettung, Atrophie des Thymus, Nephritis interstitialis chronica, lobuläre Pneumonie (Prof. WALTHARD).

Trotz des myxödemähnlichen klinischen Bildes war der Befund der Schilddrüse ein normaler. Drüsenläppchen normal groß, Bläschen klein und mittelgroß, einzelne groß rundlich oder leicht polymorph, Epithel kubisch, hie und da zylindrisch, Kolloid dick eosinophil, interlobuläre Septen zart.

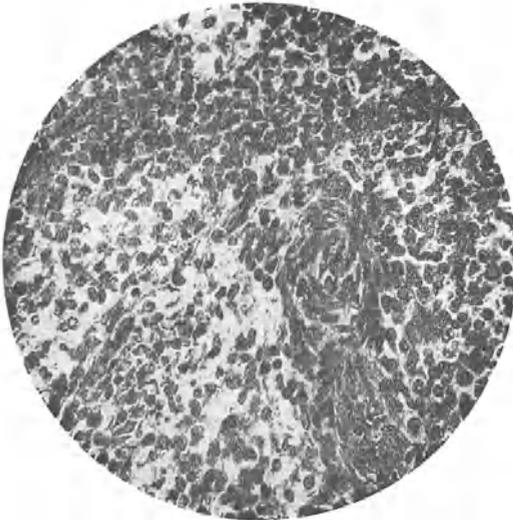


Abb. 21. Glykogenspeicherkrankheit der Leber.

Es ist ganz interessant, daß auch HERTZ einen Fall von Glykogenspeicherkrankheit mitgeteilt hat, welcher, wie der unsere, klinisch unter den Erscheinungen eines Myxödems verlief, bei dem jedoch autoptisch eine normale Schilddrüse gefunden wurde.

Und nun habe ich Gelegenheit, einen sehr interessanten Fall vorzustellen, der offenbar auch in dieses Gebiet der Speicherleber gehört.

Seit den ersten Lebensmonaten fiel das verlangsamte Wachstum und das große Bäuchlein auf. Ein Arzt dachte an einen Schilddrüsenmangel und leitete eine Schilddrüsenbehandlung ein.

Wir sehen, daß der jetzt zwölf Jahre alte Knabe enorm im

Wachstum zurückgeblieben ist, besonders wenn wir ihn vergleichen mit einem gleichaltrigen Kinde. Er hat nur eine Körperlänge von 110 statt 145 cm in der Norm und ein Gewicht von 18,2 statt 36 kg. Der Kopfumfang beträgt 50 cm, Brustumfang 59 cm, Bauch 60 cm.

Zu dem Miniaturtyp eines zwölfjährigen Jungen gesellt sich nun noch ein infantiler Habitus mit relativ zu großem Kopf, einem pausbäckigen Puppengesicht, tief in den Schultern sitzendem Kopf und einer Fettverteilung am Nacken, an den Hüften und am Schamberg, welche an eine *Dystrophia adiposogenitalis* erinnert. Die Genitalien liegen wie dort fast in einer Fettbadehose verborgen.

Besonders bei der seitlichen Aufnahme sehen wir die stark lordotische Haltung und den enorm vorgetriebenen Bauch. Der Gang des Knaben erinnert an den einer schwangeren Frau. Er ist schwerfällig, und aus der Anamnese erfahren wir, daß der Knabe erst mit zwei Jahren das Gehen erlernt hat.

Die Glieder sind sehr grazil und namentlich die dünnen Beine erscheinen fast zu schwach, um die große Last dieses Bauches zu tragen.

Im Röntgenbild zeigen sämtliche dargestellten Knochen eine Osteoporose. Das Handskelet entspricht etwa dem eines Sechsjährigen, indem die Ulnaepiphyse und das Naviculare noch ganz klein sind. Das Os pisiforme ist noch nicht zu erkennen.

Der Hirnschädel ist im Verhältnis zum Gesichtsschädel sehr groß und die Schädeldecke ist sehr dünn, so daß ein gewisser Hirndruck vorliegen dürfte. Die Sella zeigt normale Konfiguration (60 qmm).

Was birgt nun dieser große Bauch? Wir stoßen auf einen enormen Lebertumor, der bis ins Becken hinunter reicht, am Nabel vorbeizieht und auch einen enorm entwickelten linken Leberlappen zeigt, der fast mit einem Milztumor verwechselt werden könnte, aber eine Milz läßt sich nicht tasten.

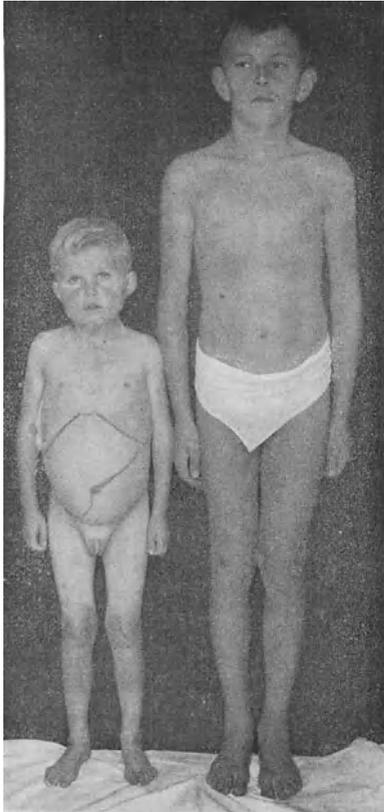


Abb. 22. Glykogenfettspeicherleber mit hepatischem Infantilismus und Vergleichskind.



Abb. 23. Derselbe Fall, Seitenansicht.

Als Nebenfund ist noch eine tuberkulöse Pleuritis mit Exsudat über der rechten Lunge zu finden. Die Tuberkulinreaktionen nach MORO und PIRQUET sind stark positiv, letztere sogar mit zentraler Blasenbildung.

Wir haben hier einen klassischen Typus von sogenanntem **hepatischem Infantilismus** vor uns, mit einem außerordentlichen Zurückbleiben im Längen- und Gewichtswachstum und in der Entwicklung der Knochenkerne, so daß der zwölfjährige Junge nur Größe und Entwicklung eines Sechsjährigen erreicht hat. Wir haben bei der Lebercirrhose betont, daß in ihrem Wesen verschiedene Krankheitszustände der Leber zum hepatischen Infantilismus führen können, und hier können wir auf den ersten Blick einen Sonderfall erkennen, dessen äußeres Erscheinungsbild eine auffallende Familienähnlichkeit mit bisher beschriebenen Fällen von **Glykogenspeicherkrankheit** hat. Man vergleiche nur unsere Abbildung

mit dem Typ von Glykogenspeicherkrankheit, den F. ERBEN und F. KÜSTER beschrieben und abgebildet haben, ferner den Fall von F. VAN CREVELD, Z. Kinderhk., Bd. 58, S. 179, und Bd. 52, 1932. Übereinstimmend ist der Infantentyp mit Zügen einer Dystrophia adiposo-genitalis. Dazu kommt die enorme Leberschwellung ohne Ascites, ohne Ikterus, anscheinend ohne schwere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und vor allem auch ohne Milztumor.

Wir wollen nun sehen, ob wir auch sonst Symptome finden, welche diese Diagnose der Glykogenspeicherkrankheit bestätigen können.

Charakteristisch ist eine Dauerhypoglykämie, eine Erniedrigung des Blutzuckers, welche höchste Grade erreichen kann (bis 30 mg%), ohne daß hypoglykämische Anfälle oder andere Erscheinungen zum Vorschein kämen. Es ist dies ein sehr merkwürdiges Phänomen und wird erklärt durch die Gewöhnung des Organismus an den hypoglykämischen Dauerzustand.

Dieses wichtige Symptom der Hypoglykämie bzw. gänzlichen Zuckermangels beruht darauf, daß der Organismus nicht imstande ist, gewissermaßen sein eingefrorenes Bankdepot in der Leber zu liquidieren. Er verhält sich, wie das BEUMER sehr hübsch ausgedrückt hat, wie ein Bettler, bei dem man nach dem Tode unerwarteterweise ein großes Vermögen entdeckt.

Ein Folgesymptom der Hypoglykämie ist die Ketonurie, die dauernde Ausscheidung von Aceton im Urin. Es ist dies die Folge der mangelhaften Fettverbrennung, weil es am Feuer der Kohlehydrate fehlt.

Beide Symptome lassen bei unserem Falle uns im Stich. Der Junge hat bei wiederholter Prüfung normale Blutzuckerwerte gezeigt, nämlich einen Nüchternblutzucker von 80 bis 100 mg%.

Spricht nun dieser Befund unbedingt gegen eine Glykogenspeicherkrankheit? Ich glaube nicht. Es könnte sich unser Fall ähnlich verhalten, wie derjenige von PARNAS und WAGNER, der ebenfalls nach mehrwöchiger Schilddrüsenbehandlung eine Normalisierung des Blutzuckers zeigte, welche BEUMER auf eine Zuckerbildung aus eingeschmolzenem Gewebseiweiß zurückführt.

#### Traubenzuckerbelastungsprobe.

Zeit	8. Oktober	15. Oktober
	in mg%	
8 Uhr*...	82	99
8 <sup>20</sup> „ ....	99	124
8 <sup>40</sup> „ ....	124	124
9 „ ....	104	111
9 <sup>20</sup> „ ....	99	143
9 <sup>40</sup> „ ....	126	124
10 „ ....	125	124
10 <sup>30</sup> „ ....	125	127
11 „ ....	90	97
11 <sup>30</sup> „ ....	104	97
12 „ ....	81	90

Sehr interessant ist das Verhalten unseres Falles gegenüber Traubenzuckerbelastung. Es kommt zu einer schwankenden, vor allem aber auffallend protrahierten Hyperglykämie, welche an das Verhalten eines Diabetikers erinnert.

Zucker und Aceton in allen Proben negativ. In anderen Fällen überschreitet die Hyperglykämie schon nach mäßigen Zuckergaben die Nierenschwelle, so daß es zur Glykosurie kommt. Der protrahierte Verlauf der Hyperglykämie erklärt sich wohl am einfachsten daraus, daß die Glykogendepots überfüllt sind, so daß eine weitere Kapitalisierung auf Schwierigkeiten stößt. Der Organismus lebt gewissermaßen von der Hand in den Mund und gebraucht jeweilen sein Einkommen gleich auf, da er seinen Sparwillen nicht durchsetzen kann. Andererseits hat dieses Verhalten den Vorteil, daß der Körper gegen hypoglykämische Zustände durch das lange Zirkulieren des eingenommenen Zuckers geschützt wird.

\* Nüchternblutzucker, Belastung 30 g Dextropur.

Wir haben nun ferner das Verhalten dieses Knaben bei Belastung mit einer Injektion von 0,5 ccm Adrenalin (1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>) geprüft.

	Blutdruck	Blutzucker in Milligramm
Vor Injektion.....	120/80 nüchtern	119
Nach Injektion (0,5 ccm Adrenalin) .	nach 30 Minuten	108
5 Minuten.....	120/90 nach 60 „	64
10 „ .....	120/93 nach 120 „	57
20 „ .....	120/85	
30 „ .....	120/80	
45 „ .....	120/80	

Es ist sehr interessant, daß nicht nur keine Blutzuckersteigerung auf die Adrenalininjektion erfolgt, sondern geradezu eine Umkehr der Adrenalinwirkung, nämlich eine Hypoglykämie.

Durch die Adrenalinwirkung wird offenbar, ohne daß es zu einer Hyperglykämie kommt, das Inselorgan zu vermehrter Abgabe von Insulin gereizt, welches nun den Blutzucker senkt.

Wir haben auch das Verhalten des Blutzuckers gegen geringe Dosen Insulin geprüft (siehe nebenstehende Tabelle).

Zeit	Blutzucker
7 <sup>50</sup> Uhr, nüchtern.....	90
8 „ 2 Einheiten Insulin Novo.	
8 <sup>30</sup> „ .....	81
9 „ .....	90
9 <sup>30</sup> „ .....	86
10 „ .....	84
10 <sup>30</sup> „ .....	70

Die Insulinempfindlichkeit in unserem Fall ist somit nicht besonders groß. Es kommt nur zu ganz leichter Hypoglykämie ohne hypoglykämische Erscheinungen. In anderen Fällen werden solche schon durch zwei Einheiten Insulin ausgelöst. Offenbar kann unser Knabe doch auch der Insulinwirkung gegenüber den Blutzuckerspiegel besser aufrechterhalten als andere solche Kranke, wenn auch das Fehlen einer wirksamen Gegenregulation des Adrenalins auch hier festzustellen ist.

Eigentlich weit mehr als der geringen Glykolabilität und damit der Störung des Kohlehydratstoffwechsels entsprach, schien das Leiden auf das benachbarte Gebiet des zweiten wichtigen Brennstoffes, nämlich des Fettes, überzugreifen. Das Serum zeigte eine mächtige Steigerung der Gesamtlipoide auf 2110 mg% statt normal 600 bis 700 mg%. Die Cholesterinwerte waren mit 400 mg% stark überhöht, normal 150 bis höchstens 200 mg%. Cholesterinester 283,1 mg%, freies Cholesterin 116,9 mg%. Die Cholesterinester machten 70,77% des Gesamtcholesterins aus. Doppelbrechende Lipoide wurden zeitweise auch im Urin ausgeschieden.

Bei diesem Verhalten unseres Falles erhebt sich deshalb die Frage, ob wir es bei unserem Jungen mehr mit einer Schwesterkrankheit der Glykogenose zu tun haben, nämlich einer Fettspeicherleber, wie sie besonders von französischen Pädiatern, wie DEBRÉ, SEMELAIGNE u. a., beschrieben worden ist. Bei den normalen Blutzuckerwerten unseres Falles können wir nicht gut eine kompensatorische Lipämie annehmen, ebensowenig eine unvollständige Fettverbrennung, da ja die Ketonurie dauernd fehlt. Wir müssen die Lipämie vielmehr so deuten, daß eben eine Fettleber besteht, welche einer weiteren Aufnahme von Lipoiden, besonders auch Cholesterin, nicht mehr fähig ist, so daß sich diese Stoffe im Blute stauen. Wir hätten es also in unserem Fall vorwiegend mit einer „Stéatose

hépatique massive“ oder allgemeiner ausgedrückt, mit einer „Hepatomegalie polycorrique“ zu tun. Es erscheint auch möglich, daß zuerst eine Glykogenspeicherleber vorlag, zu der sich dann auch im Laufe der Jahre eine vermehrte Fettspeicherung hinzugesellte, so daß diese schließlich das Übergewicht bekam.

Der charakteristische Habitus unseres Kranken, der mit seinem Zwergwuchs an eine Dystrophia adiposo-genitalis erinnert, läßt die letzte Ursache des Krankheitsbildes nicht in der enorm vergrößerten Leber, sondern im Hypophysenzwischenhirnsystem vermuten. Offenbar ist von hier aus der zündende Funke erloschen, welcher sonst normalerweise das Glykogen und auch das Fett

je nach dem Bedarf des Organismus, besonders auch bei Notfallfunktionen, mobilisiert. Glykogen und Fett bleiben deshalb in der Leber liegen, wahrscheinlich an Eiweiß gebunden (Desmoglykogen), da vielleicht irgendein proteolytisches Ferment nicht mehr unter dem Einfluß des Adrenalins und des sympathischen Nervensystems mobilisiert werden kann.

Bei unserem ersten Fall, der mehr das Bild des Myxödems darbot, dürfte mehr das thyreotrope Hormon aus dem Hypophysenzwischenhirnsystem weggefallen sein. Das Versagen des Organismus mit seiner Kohlehydratregulation, besonders in Notfällen, erklärt, daß diese Kinder oft schon in den ersten Jahren, bei irgendwelchen Belastungsproben, wie z. B.

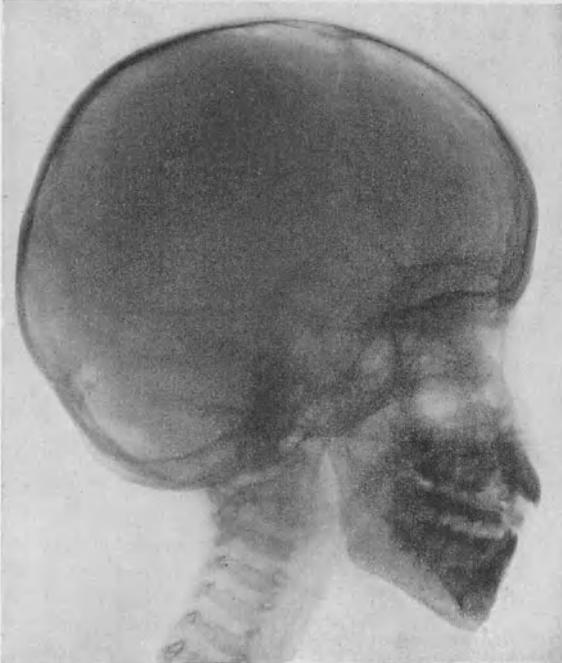


Abb. 24. Mäßiger Hydrocephalus bei Glykogenspeicherkrankheit. Hepatischer Infantilismus.

Infektionen, frühzeitig zugrunde gehen. Andererseits ist es erstaunlich, wie gut unser zweiter Fall diese Speicherleber ertragen hat.

Therapeutisch versuchen wir in unserem Fall Elityran zweimal täglich 1 Tablette, ferner Praephyson, und gegen die Fettspeicherleber haben wir in letzter Zeit das Mittel versucht, welches im Experiment am besten wirkt, nämlich das Cholin. Wir gaben Cholinchlorid täglich 1 g, zweimal wöchentlich 1 ccm intramuskulär (5%ige Lösung). Wir beobachteten danach in der Tat einen Rückgang der Lipämie im Serum auf 1656 mg%, des Gesamtcholesterins auf 362 mg%, der Cholesterinester auf 262,3 mg% und des freien Cholesterins auf 99,7 mg%. Die Leberschwellung ging deutlich zurück, aber ein Einfluß auf das Wachstum konnte nicht erreicht werden.

Bei der Symptomenarmut unseres Falles in bezug auf manifeste Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, wie Hypoglykämie und Ketonurie, ist es verständlich, daß die Abgrenzung gegenüber einer Lebercirrhose uns lange Zeit Schwierigkeiten machte. Auch HARNAPP betont, daß in manchen Fällen die Krankheit

von der Lebercirrhose nur durch Probe-excision der Leber mit Sicherheit getrennt werden kann.

Fassen wir nochmals die charakteristischen Züge der Speicherleber zusammen. Die Hepatomegalie ist das klinisch wichtigste Zeichen. Die Leber ist ganz außerordentlich groß und nimmt die Hälfte der Abdominalhöhle ein. Namentlich ist auch der linke Leberlappen vergrößert. Im Gegensatz zur Lebercirrhose ist niemals ein Milztumor nachzuweisen. Es besteht keine Stauung im Pfortaderkreislauf (kein Caput Medusae, kein Ascites). Die Glykogenspeicherung kann auch in anderen Organen erfolgen, wie z. B. im Herzmuskel und in den Nieren in unserem ersten Fall. Bei der zweiten Beobachtung scheint sie sich auf die Leber zu beschränken.

Die Speicherleber geht mit Störungen des Wachstums im Sinne eines hepatischen Infantilismus einher und mit Veränderungen des Habitus, welche im ersten Fall an ein Myxödem, im zweiten Fall an eine Dystrophia adiposo-genitalis erinnern. Wachstumsstörung und Habitusveränderung weisen auf einen neuroendokrinen Ursprung des Leidens, wahrscheinlich im Hypophysenzwischenhirnsystem, hin. Die abnorme Speicherung von Zucker und Fett und die entsprechenden Störungen des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels sind wohl darauf zurückzuführen, daß der neurohormonale Weg für die Aktivierung eines proteolytischen Ferments zur Li-  
quidierung der Kohlehydrat- und Fettvorräte nicht mehr gefunden wird.



Abb. 25. Hepatischer Infantilismus, Rückstand der Knochenkerne und Osteoporose.

#### 8. Vorlesung.

### Morbus Gaucher oder Niemann-Pick?

Ich habe Gelegenheit, heute wieder einen seltenen Fall zu zeigen. Dieses dreijährige Mädchen ist ein Zwillingsskind. Die Zwillingsschwester ist normal entwickelt, geht und spricht. Das Kind war von Anfang an schwächlich. Es bekam seine ersten Zähne mit acht Monaten, lernte mit 14 Monaten Gehen und Stehen, spricht auch jetzt nur sehr wenig, Papa und Mama. Vor etwa 1½ Jahren wurde vom Arzt eine Leber- und Milzschwellung festgestellt, ferner eine Anämie bis 34%, und das Kind wurde mir wegen Verdacht auf JAKSCH-HAYEMSche Anämie zugewiesen. Ich konnte jedoch diese Diagnose nicht bestätigen, da weder Erythroblastose noch Leukocytose festzustellen war. Der Grund der Leber- und Milzschwellung blieb rätselhaft.

Nun hatte dieses Kind eine andere Schwester, welche einen großen Bauch

gehabt habe, ebenfalls bedingt durch einen großen Milztumor. In der Folge seien dann nervöse Erscheinungen hinzugekommen. Das Kind konnte den Kopf nur noch mit Mühe aufrichten, es sank um beim Versuch zu stehen und konnte auch nicht mehr gehen. Das Kind bekam einen stumpfen Blick und ging in der geistigen Entwicklung zurück. Der Tonus in den Armen war erhöht, die Finger zeigten Pfötchenstellung, auch die Beine zeigten erhöhten Tonus, die Reflexe waren nur schwach auslösbar. Diese nervösen Erscheinungen nahmen mehr und mehr zu und das Kind starb. Eine bestimmte Diagnose konnte nicht gestellt werden.

Unser dreijähriges Mädchen hat eine Körperlänge von 90 cm und ein Gewicht von 11,7 kg. Die Haut zeigt einen abnormen Glanz, namentlich an der Stirn, an den Wangen, an Handrücken und Fingern. Sie ist trocken, zeigt stellenweise kleinlamellöse Schuppung, besonders am Thorax, ferner fallen abnorme braune Pigmentierungen auf an der Stirne, besonders deutlich seitlich über den Frontal-



Abb. 26. Facies bei Niemann-Pick.



Abb. 27. Milztumor bei Niemann-Pick.

höckern, weiter an Handrücken und Fingern, am ausgeprägtesten in der Nähe der Nägel. In den letzten Tagen sind nun beiderseits neben der Wirbelsäule kleine Hautblutungen aufgetreten, ferner großfleckige Suffusionen in der Lenden- und in der Scapulargegend links kleine Petechien. Weiter finden sich kleine Blutungen am Zahnfleisch.

Es fällt vor allem der große Bauch auf, der mit einem Umfang von 49 cm das Thoraxniveau überragt. Die linke Seite erscheint etwas vorgewölbt. Im linken Hypochondrium findet sich eine Dämpfung, auch der Traube ist gedämpft. Die Milz ist stark vergrößert, reicht bis zwei Querfinger an den Nabel bis zum unteren Drittel des Abdomens. Ihr Rand ist glatt, es ist keine sichere Crena palpabel. Die Konsistenz ist ziemlich derb. Der Milztumor ist respiratorisch verschieblich.

Die Leber ist ebenfalls vergrößert, überragt den Rippenbogen um zwei Querfinger, ihr Rand ist glatt und von normaler Konsistenz.

Wie erwähnt, war die Diagnose des Hausarztes zuerst die einer JAKSCH-HAYEMschen Anämie, zumal ursprünglich wirklich eine Anämie bestand, die aber auf Eisen- und Leberbehandlung sich wieder zurückbildete. Nach dem heutigen Blutbefund besteht keine Anämie mehr. Hämoglobin 90%, Rote 4,36 Millionen, Färbeindex 1,05.

Im Gegensatz zur JAKSCH-HAYEMschen Anämie besteht keine Erythroblastose und keine Leukocytose, im Gegenteil, eine Leukopenie mit 4900 Leuko-

cyten. Das weiße Blutbild zeigt 7% neutrophile Stabkerne, 43% Segmentkerne, 3,5% Eosinophile, 44% Lymphocyten, 2,5% große Monocyten.

Die Blutplättchen sind deutlich vermindert, auf 95900. Die Blutungszeit beträgt jedoch bloß zwei Minuten, die Gerinnungszeit drei Minuten, die Retraktivität des Gerinnsels ist gut.

Das weiße Blutbild läßt auch eine leukämische Erkrankung im Sinne einer Myelose ausschließen, gegen eine leukämische Lymphadenose spricht das Fehlen von Lymphdrüsenanschwellungen und das normale rote Blutbild.

Man könnte ferner mit Rücksicht auf das bräunliche Hautkolorit an einen hämolytischen Ikterus denken. Dagegen spricht jedoch, daß Urobilinogen und Urobilin im Urin vollkommen negativ sind. Ferner zeigt die Resistenzbestimmung der Roten eine beginnende Hämolyse zwischen 0,42 bis 0,44% Kochsalz und totale Hämolyse bei 0,32% Kochsalz (normal).

Die Untersuchung des Sternalpunktates ergab eine ziemlich normale Erythro- und Leukopoese, nur eine gewisse Verminderung der Megakaryocyten und vereinzelte große lymphoide Reticulumzellen waren auffallend.

Der Blutbefund ergibt somit nur Zeichen einer gewissen splenopathischen Markhemmung in Form einer mäßigen Leukopenie und etwas stärkeren Thrombopenie.

Für Lues congenita bestehen keine Anhaltspunkte, WASSERMANNsche Reaktion fiel zudem negativ aus.

Eine Lymphogranulomatose konnte bei dem Fehlen von Lymphdrüsenanschwellungen und bei dem Bestehen einer Lymphocytose von 44% und bei dem völlig glatten derben Milztumor ausgeschlossen werden.

Bei der Glykogenspeicherkrankheit haben wir als charakteristisch gerade das Fehlen eines Milztumors bei einer ganz enormen Leberschwellung hervorgehoben.

Könnte es sich nun aber nicht um eine andere Speicherkrankheit handeln, um eine Lipoidose, wie GAUCHERSche Krankheit oder Niemann-Pick?

Die Diagnose wird ganz besonders nach dieser Richtung hin gelenkt durch die Kombination der Hepatosplenomegalie mit eigentümlichen Veränderungen im Nervensystem.

Auffällig ist ein Verlust der statischen Funktionen. Beim Versuch, das Kind zum Stehen zu bringen, fällt es sofort um. Das Mädchen kann nicht allein gehen. Bei der Führung ist der Gang sehr unsicher, es schreitet mit steif gestreckten Beinen und gespreizten Zehen, wobei der Kopf ganz steif gehalten wird und keine Mitbewegung zeigt.

Die Bewegungen der Arme sind ungenau, etwas ataktisch. An den oberen Extremitäten besteht eher eine Hypotonie der Muskulatur. In den Beinen dagegen kann man eher einen Hypertonus feststellen. Bei Streckung der Beine im Kniegelenk tritt beiderseits ein Spontanbabinski auf, welcher bei normaler Prüfung sonst beiderseits nicht nachzuweisen ist. Die Patellarreflexe sind etwas gesteigert, die Achillessehnenreflexe normal, die Bauchdeckenreflexe in allen Etagen normal auslösbar.

Das Kind zeigt einen etwas starren, debilen Gesichtsausdruck. Die Aufmerksamkeit des Kindes ist sehr träge, die Tenazität gering, der Blick ist oft verständnislos in die Ferne gerichtet, hie und da lächelt es jedoch bei einem lustbetonten Vorgang. Die Testaufgaben löst es nur bis zu einem Entwicklungsalter von zehn bis elf Monaten. Von einem verschwundenen Ding nimmt es keine Notiz. Trotz Vorführens holt es kein Ding an einer Schnur heran. Holt kein Ding hinter einem Schirm hervor. Bestandteile einer Glocke werden nicht untersucht, weil sich das Kind absolut nicht dafür interessiert. Aufforderungen ver-

steht es noch einigermaßen. Beobachtet einen tanzenden Kreisel, versteht ein Verbot. Es trommelt nicht nachahmend mit zwei Schlegeln, bevorzugt Figurentafel vor Farbentafel nicht, sucht den versteckten Keks nicht usw.

Das Röntgenbild des Schädels zeigt, daß der Hirnschädel im Verhältnis zum Gesichtsschädel vergrößert ist, im übrigen ist die Schädelkalotte intakt und die Sella normal groß.

Man denkt bei diesem Befund an eine amaurotische Idiotie, welche bekanntlich engste Beziehungen zur NIEMANN-PICKSchen Krankheit zeigt. Aber man findet keinen kirschroten Fleck in der Maculagegend, wie er für die amaurotische Idiotie charakteristisch ist. Am Fundus beiderseits finden sich normale Verhältnisse. Die Medien sind reizfrei und klar, nur die Scleren zeigen eine auffällige Blaufärbung ohne pigmentierte Pinguecula.

Dagegen erschien das Gehör gestört. Man bekam den Eindruck bei verschiedenen Prüfungen, daß das Hörvermögen schlecht ist.

Die Diagnose einer NIEMANN-PICKSchen Krankheit konnte somit nicht, wie in dem Fall von BAUMANN, durch den Befund im Augenhintergrund gestützt werden.

Dazu kam noch, daß weder eine Lipämie noch eine Vermehrung des Cholesterins nachzuweisen waren. Die Gesamtlipoide betragen 591 mg% (normal 500 bis 750) und das Gesamtcholesterin betrug 107,55 mg% (normal 150 bis 200), die Cholesterinester 68,96 mg%, freies Cholesterin 38,59 mg%. Die Cholesterinester machten 64,1% des Gesamtcholesterins aus (normal 60 bis 80%). Es wurde allerdings in einer Reihe von Fällen von Niemann-Pick keine wesentliche Erhöhung des Cholesterinblutspiegels gefunden.

Gegen Niemann-Pick scheint auch das Alter des Kindes zu sprechen, weil die meisten Fälle dieser Erkrankung bei Säuglingen beobachtet wurden und bei Kleinkindern, die höchstens ein Alter von 27 Monaten erreichten. In neuerer Zeit wurden aber auch Fälle von Niemann-Pick bei älteren Kindern, ja sogar Erwachsenen beschrieben, so daß dieses Argument auch nicht absolut gegen NIEMANN-PICKSche Krankheit spricht.

Auffallend ist der rasche maligne Verlauf. Die stridoröse Atmung, die Hautblutungen, die zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens, feuchtes Rasseln an beiden Lungenbasen lassen in kurzer Zeit einen schlimmen Ausgang befürchten.

Merkwürdig sind auch die Schwankungen in der Größe der Milz. Sie nahm vorübergehend rasch zu, so daß sie bis zum Nabel reichte. In den letzten Tagen ist sie wieder sichtlich zurückgegangen.

Der Beginn des Morbus Gaucher ist meist schleichend. Man entdeckt bei Anlaß einer ärztlichen Untersuchung eine oft schon sehr erhebliche Splenomegalie, welche isoliert bleibt und ohne Störung der Ernährung und des Allgemeinzustandes besteht. Weder Anämie noch Adenopathie lassen sich nachweisen. Während langer Zeit, selbst jahrzehntelang, bleibt die große Milz das einzige Symptom der Krankheit. Die Milz kann bis in die linke Fossa iliaca hinuntersteigen, man kann sie leicht tasten, denn sie bewahrt ihre gewöhnliche Form trotz der Hypertrophie, sie ist beweglich und nicht schmerzhaft. Manchmal bedingt sie schon eine sichtbare Vorwölbung der linken Flanke. Auch die Leber nimmt an Umfang zu, aber die Hypertrophie ist gewöhnlich weniger stark als diejenige der Milz. Die Lymphdrüsen sind nicht oder kaum verändert.

Die Blutuntersuchung ergibt oft eine Verminderung der Roten auf 2 bis 3 Millionen. Beim Erwachsenen trifft man oft eine deutliche Leukopenie. Das weiße Blutbild zeigt keine deutliche Veränderung. Gewöhnlich besteht eine Hypercholesterinämie. Nur ausnahmsweise beobachtet man beim Kind zwei,

beim Erwachsenen häufige Symptome, bräunliche Pigmentierung der Haut, der Hände, im Gesicht, um die Augen, um die Nase herum, und verschiedene Blutungen, wie Hautblutungen, Epistaxis, Bluterbrechen usw. Auf die Pigmentierung und die Hautblutungen haben wir bereits in unserem Falle hingewiesen. Die bei unserem Kinde festgestellten Symptome ließen sich wohl mit der Diagnose eines Morbus Gaucher vereinen.

Im Gegensatz zum Erwachsenen nimmt der Morbus Gaucher im frühen Kindesalter einen stürmischen progredienten Verlauf. Eine eigentümliche Kachexie und ein progredienter Marasmus setzen relativ früh ein. Unser Kind war wohl untergewichtig (Gewichtsdefizit zirka 2 kg), aber der gute Turgor der glatten, glänzenden Haut täuschte über den Ernährungszustand hinweg. Im frühen Kindesalter kann es zu progressiver schwerer Anämie kommen, welche in unserem Falle fehlt. Beim Säugling verläuft die Krankheit mit Fieberschüben und auch unser Kind zeigt sehr unregelmäßige Temperaturen, welche in letzter Zeit abends häufig  $38^{\circ}$  erreichen und ab und zu übersteigen.

Namentlich bei Säuglingen wurden bei der GAUCHERSchen Krankheit auch nervöse Störungen beschrieben:

1. Psychische Symptome: Das Kind, das sich bisher normal entwickelt hat, wird schläfrig, apathisch. Es bleibt mehr und mehr ruhig. Es betrachtet seine Umgebung nicht mehr, es scheint nicht mehr zu sehen und zu hören, es verfällt mehr und mehr in einen komatösen Zustand, indem sich seine Psyche verdüstert. Nur die vegetativen Funktionen bleiben erhalten.

2. Motorische Symptome: Langsam progressive Hypertonie führt zu einer sehr ausgesprochenen Steifigkeit des ganzen Körpers. Opisthotonus, spastische Rigidität der Glieder, Strabismus, Laryngospasmus, Trismus usw.

Wir sehen, daß auch die nervösen Störungen bei unserem Kinde in den Rahmen eines Falles von Morbus Gaucher im frühen Kindesalter fallen könnten. Immerhin ist die fortschreitende Demenz bei unserem Kinde auffallend, und könnte an die amaurotische Idiotie erinnern, aber der Augenbefund ergibt uns dafür keine Stütze. Dagegen konnten wir Taubheit feststellen und einen spastisch akinetischen Symptomenkomplex mit Verlust der statischen Funktionen, Fehlen der Mitbewegungen des Kopfes beim Gehen, Steifheit der Beine mit Spontانبabinski usw., welche vielleicht wieder mehr im Sinne einer NIEMANN-PICKSchen Erkrankung sprechen könnten.

Die klinische Differentialdiagnose zwischen Morbus Gaucher und NIEMANN-PICKScher Krankheit ist somit außerordentlich schwierig, und es fragt sich, ob nicht früher als Morbus Gaucher beschriebene Fälle im frühen Kindesalter in Wirklichkeit zur NIEMANN-PICKSchen Krankheit gehörten, welche von PICK erst 1922 von der GAUCHERSchen Krankheit abgetrennt wurde.

Das letzte Wort für die Differenzierung zwischen Gaucher und Niemann-Pick muß der pathologischen Anatomie zukommen. Bei der Autopsie trifft man beim Morbus Gaucher eine enorm große Milz. Beim Säugling hat sie ein Gewicht von 100 bis 200 g. Auf der Schnittfläche ist das Milzgewebe fest, besteht aus halbttransparenten Knötchen auf einem rotbraunen Grunde, auch die Leber ist vergrößert, zeigt vermehrte Konsistenz und gelbliche Farbe. Die Mesenterialdrüsen sind leicht vergrößert.

Bei der histologischen Untersuchung erscheint die Struktur der Milz vollkommen über den Haufen geworfen. Die MALPIGHISchen Körperchen, die Milzpulpa sind infiltriert von großen Haufen von Zellen, die das Milzparenchym ersetzen. Der gleiche Proliferationsprozeß der Gaucherzellen findet sich auch in der Leber. Die Gaucherzellen liegen in den perilobulären Räumen, und auch im Zentrum der Läppchen mit Destruktion des Parenchyms, Bindegewebswucherung

und Cirrhose. In den Lymphdrüsen und im Knochenmark infiltrieren die Gaucherzellen die Sinus und die Pulpazellen. Auch in der Lunge wurden Gaucherzellen gefunden.

Die Gaucherzellen sind umfangreiche Elemente mit abgerundeten oder durch gegenseitigen Druck polygonalen Konturen 10 bis 30  $\mu$  im Durchmesser. Der Kern ist bald einzeln, bald multipel, liegt oft an der Peripherie der Zelle. Er ist von unregelmäßiger Form und hell. Das Protoplasma ist infiltriert, von einer homogenen hyalinen Masse. Man kann ein cytoplasmatisches Reticulum nachweisen, das wie Spinnengewebe aussieht oder auch wie zerknittertes Seidenpapier.

Zahlreiche Forschungen haben sich mit der chemischen Natur der Gauchersubstanz befaßt, welches in dieses Reticulum eingelagert ist. Es handelt sich um Kerasin, ein Cerebrosid.

Die Gaucherzellen gehen aus endothelialen Zellen des reticulären Gewebes hervor, nur die Reticulumfasern bleiben bestehen, sie bilden ein erweitertes Netzwerk, welches die Gaucherzellen umschließt. Auch in der Leber und in den Lymphdrüsen entwickeln sich die Gaucherzellen lokal aus Reticulumzellen. Die Gaucherzelle scheint eine Makrophage zu sein, sie nimmt rote Blutkörperchen, Ockerpigment usw. auf.

Es ist noch unentschieden, worauf diese excessive Wucherung der Gaucherzellen beruht, ob auf einer Ernährungsstörung, einer Stoffwechselstörung oder einer Neubildung.

GAUCHER selber hat die Krankheit als ein Epitheliom der Milz, vergleichbar einem Krebs, beschrieben. Später hat man daraus ein Endotheliom gemacht, doch fehlt jede wahre Malignität in der anatomischen und klinischen Entwicklung der Krankheit. Es handelt sich wahrscheinlich um eine primäre elektive Krankheit des reticuloendothelialen Gewebes. Die Zellen dieses Gewebes hypertrophieren und speichern Kerasin. Es handelt sich wahrscheinlich, ähnlich wie bei der Glykogenspeicherkrankheit, im wesentlichen um eine Transportsperre im Lipidstoffwechsel. Während das reife Gehirn die mangelnde Zufuhr von Kerasin ohne Funktionsbeeinträchtigung verträgt, ruft die Sperre in dem noch nicht ausdifferenzierten Gehirn, in dem große Lipoidmengen, vor allem für die Markscheidenreifung gebraucht werden, schwere Störungen hervor. WORINGER und OBERLING haben als Grundlage eine progressive kortikale Atrophie der mittleren und großen Pyramidenzellen der Großhirnrinde gefunden.

Bei vorwiegender Lokalisation der Gaucherzellen im Knochenmark kann es auch zu Knochenbrüchigkeit kommen.

Für Morbus Gaucher konnte in unserem Fall auch das familiäre Auftreten bei zwei Geschwistern angeführt werden. Solche familiäre Fälle sind gerade beim Morbus Gaucher bekannt, beim Niemann-Pick dagegen auffallend selten, wiederum im Gegensatz zur familiären amaurotischen Idiotie. Der Erbgang ist noch umstritten, wird von den einen dominant, von den anderen rezessiv angegeben.

Die NIEMANN-PICKSche Krankheit bevorzugt, wie in dieser Familie, Mädchen, und zwar besonders Kinder jüdischer Abstammung. Von letzterer ist allerdings in unserem Falle keine Rede.

In den meisten Fällen von GAUCHERScher Krankheit dürfte im Kindesalter weiter nichts nachweisbar sein als ein langsam zunehmender Milztumor und eine gewisse Widerstandslosigkeit gegenüber Infekten. Ein rasch progredienter, ungünstiger Verlauf, namentlich mit starker Betonung der nervösen Erscheinungen, wie wir sie in unserem Falle haben, im Sinne eines astatisch-akinetisch-idiotischen Symptomenkomplexes mit Taubheit, muß den Verdacht eher auf eine NIEMANN-PICKSche Erkrankung leiten.

Diagnostisch kann der Nachweis von Gaucherzellen im peripheren Blut oder im Knochenmarks- oder Milzpunktat wertvoll sein. Diese Untersuchungen ließen uns in unserem Falle im Stich. Ebenso fanden wir keine Pickzellen, d. h. maulbeerförmige, schaumige, vacuolisierte sogenannte Schaumzellen, wie sie sogar im peripheren Blute vereinzelt gefunden worden sind.

Während bei dem Morbus Gaucher die mit Kerasin beladenen Speicherzellen hauptsächlich in Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark gefunden werden und sich durch ihre besondere Größe als Gaucherzellen auszeichnen, zeigt die NIEMANN-PICKSche Krankheit eine viel weitere Ausbreitung der Speicherzellen in den verschiedensten Organen, und die Parenchymzellen selber, namentlich auch im Gehirn, beteiligen sich an der vacuolären Degeneration. Die Speicher-substanz ist nicht Kerasin, sondern es handelt sich vor allem um Lecithin und andere Phosphatide, nach neuester Erkenntnis ganz besonders um sogenanntes Sphingomyelin, ein Diaminophosphatid. Im Gegensatz zu den Gaucherzellen geben die Niemann-Pick-Zellen Fettfärbungen mit Scharlachrot oder Sudan III und Nilblausulfat.

Bei der Gauchermilz trifft man sehr viel eisenhaltige Pigmentmassen, während beim Morbus Niemann-Pick Hämosiderinablagerung vermißt wird.

*Nachtrag.* Unser Kind kam bald nach der klinischen Vorstellung ad exitum. Nach der genauen histologischen Untersuchung durch Herrn Prof. WEGELIN mußte die Diagnose NIEMANN-PICKSche Krankheit gestellt werden mit Lipoidose der Milz, der Lymphknoten, des Knochenmarkes, der Leber, der Lunge, der Nieren, der Nebennieren, des Thymus, des Darmes, des Gehirnes. Die Krankheit zeigte somit die für diese Lipoidose charakteristische viel weitere Verbreitung der Speicherzellen als beim Gaucher. In der großen Milz fanden sich breite, miteinander anastomosierende Züge und Stränge von sehr großen rundlichen oder polygonalen Zellen mit hellen feinwabigen, mit Hämalau hellblau gefärbtem Plasma und kleinen runden, teils chromatinreichen, teils hellen Kernen, die in Einzahl, selten in der Mehrzahl, in der Mitte, häufiger etwas exzentrisch und hie und da ganz am Rande der Zellen liegen. Das Plasma der Zellen färbt sich mit Scharlachrot schwach gelblich, mit Nilblausulfat bläulich, Hämosiderin findet sich nirgends im Gewebe. Ähnliche Verbände von Pickzellen finden wir in den anderen obenerwähnten Organen. Im Knochenmark wurde der Befund von spärlichen Megakaryocyten mit sehr chromatinreichen, meist geschrumpften Kernen bestätigt. Es konnte aber überall eine Vergrößerung der Reticulumzellen nachgewiesen werden, im Knochenmark der Wirbelsäule und der Femur-epiphyse. Daneben überall blutbildendes Mark. In der Haut fanden sich keine Speicherzellen, in den tieferen Schichten der Epidermis ziemlich reichlich Melanin.

Von ganz besonderem Interesse ist der Befund im Gehirn. Während in der Großhirnrinde sich nur vereinzelte Ganglienzellen mit großen, hellen Vacuolen und an die Peripherie verdrängten, meistens pyknotischen Kernen fanden, wurden in den Stammganglien, besonders im Globus pallidus, zahlreiche große Ganglienzellen von runder Form oder mit plumpen Fortsätzen nachgewiesen, während das Protoplasma von sehr vielen feinen Vacuolen durchsetzt ist und wabigen Charakter zeigt. Die Kerne sind meistens schlecht färbbar. Andere Ganglienzellen enthalten große Vacuolen und sind nicht selten blasig aufgetrieben. Der Kern ist dann an die Peripherie verdrängt. In manchen Ganglienzellen ist der Kern nur ganz schwach färbbar oder vollkommen verschwunden. Es finden sich in ihnen von Vacuolen durchsetzte, leicht mit Eosin färbbare große Schollen. Die Oligodendrogliazellen sind etwas vermehrt, die großen blasigen Ganglienzellen geben keine Fettfärbung mit Scharlachrot. Ihr Inhalt färbt sich mit Hämalau bläulich. In der Haube des Pons, namentlich in der Gegend des Locus

coeruleus und im Trigeminuskern finden sich viele kernlose oder feinvacuoläre, zum Teil riesige Ganglienzellen, die hier und da auch eosinophile Schollen enthalten. Im Gegensatz zu dem Fall von BAUMANN waren im Kleinhirn sämtliche Schichten der Rinde, insbesondere die PURKINJESCHEN Zellen, gut erhalten. Im ganzen Gehirn starke Füllung und Erweiterung der Kapillaren.

Als Nebenbefunde wären noch zu erwähnen Dilatation des Herzens, pleuritische Verwachsungen beider Lungen, chronische interstitielle Nephritis, Dilatation des rechten Nierenbeckens und Ureters.

#### 9. Vorlesung.

### Die fötalen Erythroblastosen.

Der Ausdruck Erythroblastosis erscheint zum erstenmal in der Literatur im Jahre 1912 von RAUTMANN erdacht, um die anatomische Grundlage des merkwürdigen Krankheitsbildes der angeborenen allgemeinen Wassersucht zu kennzeichnen, nachdem bereits zwei Jahre vorher SCHRIDDE auf die Veränderungen der blutbildenden Organe bei dieser Affektion hingewiesen hatte. Die Bezeichnung ist nicht ganz zutreffend, weil nicht nur die Erythroblasten, sondern auch bis zu einem gewissen Grade das weiße System sich an der Wucherung beteiligt, so daß man eigentlich von einer Erythro-Leukoblastose sprechen sollte. Später wurde erkannt, daß auf Grund des pathologisch-anatomischen Befundes und des alternierenden Vorkommens in den gleichen Familien noch andere Leiden in die gleiche Gruppe der fötalen Erythroblastosen einzureihen sind, so daß diese umfaßt:

1. *den Hydrops foetus universalis,*
2. *den Icterus gravis familiaris neonatorum,*
3. *die schwere Anämie der Neugeborenen mit Erythroblastose.*

Die Erythroblastose der blutbildenden Organe bedeutet eine Persistenz der embryonalen Blutbildung zur Zeit der Geburt, zu welcher die Hämatopoese normalerweise bereits fast ausschließlich von dem Knochenmark übernommen worden ist. Die embryonale Blutbildung umfaßt drei Perioden: Die erste Periode ist die mesoplastische. Die Blutbildung ist eine generalisierte im ganzen Gebiet des Mesenchyms. In dieser frühembryonalen Zeit sind die charakteristischen Elemente die Megaloblasten. Diese primitiven Blutzellen mit ihrer ovalocytären Form verschwinden bis zum dritten Embryonalmonat, sobald die Leber das hauptsächlich blutzellbildende Organ wird. Die neue Erythroblastengeneration bilden nun die rundlichen Normoblasten und Normocyten. Außer in der Leber treffen wir solche Erythroblastenherde auch in anderen Organen, in der Milz und im Thymus. An Stelle der generalisierten Erythroblastose der frühembryonalen Zeit tritt die Konzentration der Hämatopoese in den obgenannten bestimmten Organen. Im fünften Fötalmonat beginnt dann die dritte, bleibende Art der Blutzellbildung im Bindegewebsgerüst des Knochenmarkes, so daß man bei der Geburt von reifen Neugeborenen nur noch vereinzelt extramedulläre Blutbildungsherde antrifft, die dann in den ersten Lebenstagen ihre Tätigkeit einstellen. Die Erythroblastosen des Fötus und des Neugeborenen vom familiären Typus sind nun dadurch charakterisiert, daß das zweite Stadium der fötalen Blutbildung, das extramedulläre, besonders in Leber und Milz zur Zeit der Geburt noch in Blüte geblieben ist. Die Erythroblastose verrät sich meist auch in einer vermehrten Ausschwemmung von Erythroblasten ins periphere Blut, d. h. in einer Erythro-

blastämie verschiedenen Grades. Diese kann jedoch so flüchtig sein, daß man mit ihrem Nachweis zu spät kommt, wenn man das Blut nicht schon am ersten, zweiten Tag untersuchen kann, oder es kann auch aus irgendeinem unbekanntem Grunde der Einbruch der Erythroblasten in das periphere Blut ausbleiben.

**1. Der Hydrops foetus universalis.** Er befällt beide Geschlechter gleichmäßig. Die Kinder werden meist zu früh und tot geboren, nicht selten maceriert, oder sie sterben unter der Geburt. Werden sie lebend geboren, so beträgt die Überlebensdauer nur wenige Minuten bis zu einigen Stunden. Das Aussehen der Neugeborenen ist sehr charakteristisch, sie sind blaß, aufgedunsen, von wachartigem Teint, mitunter ikterisch, mitunter cyanotisch. In einzelnen Fällen findet man kleine Blutsuffusionen oder kleine Petechien. Das Gesicht ist rund, vollmondartig gedunsen. Ähnliche Fälle werden auch bei Tieren beobachtet, und die Veterinäre sprechen dann von „Mond- oder Speckkälbern“. Infolge des allgemeinen Hydrops ist das Gewicht bedeutend vermehrt, auch das Gewicht der Placenta ist größer als normal. Die Föten werden meist im fünften bis siebenten Monat des intrauterinen Lebens ausgestoßen.

Pathologisch-anatomisch hat man ausgedehnte Ödeme im Unterhautzellgewebe mit seröser, mitunter aber auch mehr gelatinöser Flüssigkeit feststellen können. Man findet auch Ergüsse im Bauch (Ascites), ferner Hydrothorax und Hydropericard. Das Herz ist oft vergrößert. Die Leber ist braungelb oder bräunlichgrün und angeschwollen. Im Blut findet man zirka 80% Hämoglobin und 3,7 bis 5,1 Millionen Rote pro Kubikmillimeter, somit keine so ausgesprochene Anämie wie beim Icterus gravis. Charakteristisch ist eine Vermehrung der kernhaltigen Roten vom Typus der Normoblasten. Karyokinetische Figuren sind nicht selten. Die Zahl der Normoblasten ist stark vermehrt. Meist besteht noch eine starke neutrophile Leukocytose mit Linksverschiebung bis zu etwa 7% Myeloblasten und 9% Myelocyten. Es kommen auch weiße Blutbilder vor mit viel zahlreicheren Myeloblasten, so daß man geneigt ist, an eine leukämische Affektion zu denken. In der Leber und auch in der Milz findet man sehr viel zahlreichere Blutbildungsherde und in viel größerer Ausdehnung als dies der entsprechenden Periode des intrauterinen Lebens gemäß wäre. Diese Blutbildungsherde setzen sich zusammen aus Erythroblasten vom Typus der Normoblasten, vereinzelt Megaloblasten und ziemlich zahlreichen Myeloblasten. Selbst in den Nieren sieht man solche Blutbildungsherde; auch mehr weniger starke Hämosiderose ist in Leber und Milz festzustellen. Erst in neuester Zeit entdeckte LIEBEGOTT beim Hydrops congenitus eine Vermehrung und Vergrößerung der LANGERHANSschen Inseln im Pankreas und hochgradige Speicherung von Glykogen in Leber, Nieren, Skelettmuskulatur und vor allem im Herzmuskel.

In neuester Zeit hat MELLINGHOFF auf schwere Veränderungen in der Placenta hingewiesen, welche für sämtliche Erythroblastosen von großer pathogenetischer Bedeutung zu sein scheinen, nämlich Persistieren der LANGHANSschen Zellschicht, die sonst nach dem sechsten Monat nicht mehr zu sehen ist, stärkere Ausbildung des Syncytiums, größere Zotten mit hyperplastischem wie auch ödematösem Stroma. Die mangelhaft abgebaute verdickte Zellmembran des Trophoblasten erschwere den Gasaustausch, so daß die Frucht bei der Erythroblastose unter einem noch größeren Sauerstoffdefizit heranwachse, als es bereits normalerweise besteht. Es scheint, als sei die Sauerstoffschuld des Föten das Maß der Entwicklung für das hämatopoetische System. Denn das Blutbild bei der Erythroblastose gleicht nach der Geburt dem eines Embryo zwischen dem dritten bis fünften Schwangerschaftsmonat (KLEINSCHMIDT). Selbst nekrotische Herde wurden in der Placenta gefunden.

Der holländische Geburtshelfer K. DE SNOO sieht das Wesen dieser Krankheitszustände in einer Hyperplasie des Zottenstromas der Placenta mit Überproduktion von eigenen Stoffwechselprodukten („Villinen“), die Mutter und Kind vergiften können. Er empfiehlt zur Prophylaxe salzfreie Kost während der Schwangerschaft und zur Bekämpfung des starken Blutzerfalls nach der Geburt große Dosen Menformon (Oestron) dreimal täglich 10000 Einheiten, dazu Vitamin K subcutan gegen die Blutung.

Wie soll man sich den allgemeinen Hydrops erklären? Man könnte daran denken, daß die physikalisch-chemische Zusammensetzung des Blutes so schwer gestört ist, daß die Gefäßwände ähnlich wie bei gewissen Anämien, Leukämien, Stoffwechselstörungen und Mangelkrankheiten abnorm durchlässig werden. CORNELIA DE LANGE, die holländische Kinderärztin, die sich bei der Erforschung dieses Gebietes große Verdienste erworben hat, hat vor allem daran gedacht, daß das generalisierte Ödem auf eine Funktionsstörung der Leber (Harnstoffsynthese) infolge der ausgedehnten Blutbildungsherde zurückzuführen sei. LIEBEGOTT denkt an eine Hypersekretion des Inselapparats des Pankreas und vergleicht die allgemeine Wassersucht mit den Insulinödemen der Diabetiker.

**2. Icterus gravis familiaris neonatorum.** PFANNENSTIEL, Geburtshelfer in Kiel, hat im Jahre 1908 diese merkwürdige Affektion zuerst eingehend beschrieben. In einer Familie beobachtete er, daß das erste Kind nur leicht ikterisch wurde, sonst aber völlig gesund war. Die drei folgenden Kinder starben dagegen nach wenigen Tagen bis zu drei Wochen an schwerem Ikterus.

Der Ikterus erscheint in den ersten Stunden nach der Geburt in der Regel früher als der physiologische Icterus neonatorum; schon die Vernix caseosa ist deutlich gelb gefärbt. Die Leber überragt um zwei bis drei Querfinger den Rippenbogen, meist ist auch ein Milztumor zu tasten.

Das Blut zeigt eine mehr weniger deutliche Anämie. Die Roten sinken progressiv bis auf 2 bis  $1\frac{1}{2}$  Millionen. Ihre Resistenz ist normal. Während man bei normalen Neugeborenen auf 1000 Rote nur etwa 0,5 bis 3 Erythroblasten antrifft, so zählt man beim Icterus gravis unter Umständen 50000 bis 200000 Normoblasten pro Kubikmillimeter Blut. Auch besteht meist eine mäßige Leukocytose mit vereinzelt Myeloblasten und Myelocyten. Die Blutplättchen sind nicht verändert. Das Serum ist dunkler gefärbt als normal und gibt eine direkte und indirekte HIJMANS VAN DEN BERGHSche Reaktion. Der Ikterus ist also sowohl mechanisch durch Retention von Gallenfarbstoff (Gallenthromben) als auch dynamisch hämolytisch zu erklären. Der Urin zeigt eine charakteristische Gelbfärbung. Er enthält amorphes und kristallisiertes Bilirubin.

Die Neugeborenen zeigen einen mehr weniger lethargischen Zustand, saugen schlecht. Nicht selten sind allgemeine Konvulsionen und Hypertonie der Muskulatur. Der Liquor zeigt eine deutliche Gelbfärbung, ohne daß Gallenfarbstoff direkt nachgewiesen werden kann. Die Kinder schwachen mehr und mehr ab bei raschem schwachem Puls. Es können auch Ekchymosen und Petechien auftreten (Vitamin-K-Mangel). Die Kinder zeigen Untertemperatur und sterben unter progressivem Marasmus schon nach drei bis fünf Tagen. Nur ausnahmsweise leben sie zwei oder drei Wochen oder kommen überhaupt mit dem Leben davon. Dann zeigen sie aber häufig nervöse Störungen, die auf einen sogenannten Kernikterus zurückzuführen sind, also extrapyramidale Syndrome von seiten des Pallidum, des Striatum oder kombinierte. Sie äußern sich in spastischen Zuständen der Glieder mit Schwachsinn, seltener ist eine Hypotonie.

Pathologisch-anatomisch findet man Vergrößerung der Leber und der Milz. In beiden Organen lassen sich zahlreiche Blutbildungsherde mit vielen Erythroblasten nachweisen; ganz ähnlich wie beim Hydrops foetus universalis. Auch

hier findet man besonders in den KUPFFERSchen Sternzellen sehr viel Hämoglobin. Gelegentlich findet man auch Veränderungen der Leberzellen selber. Die Blutbildung bleibt somit in der Leber und in der Milz auf einer früheren Entwicklungsstufe stehen und gleichzeitig sind Anzeichen ungewöhnlich starker Blutzerstörung vorhanden. Es handelt sich somit im wesentlichen um einen hämolytischen Icterus.

Überraschenderweise findet man nach VOGEL und BASSEN trotz der extramedullären Blutbildungsherde auch im Knochenmark eine gesteigerte Erythropoese, so daß also alle Blutbildungsstätten fieberhaft arbeiten, um die Hämolyse zu kompensieren.

Ein wichtiger pathologisch-anatomischer Befund ist der zuerst 1904 von SCHMORL beschriebene *Kernikterus* in den Stammganglien und im verlängerten Mark. Die Stammganglien und die Nervenkerne im verlängerten Mark zeigen eine scharf auf die Ganglienzellenansammlungen beschränkte Gelbsucht. Diese Kombination von schweren Leberveränderungen mit Schäden im Zentralnervensystem, besonders im Gebiet des Corpus striatum, treffen wir z. B. auch bei der WILSONschen Krankheit. HOFFMANN und HAUSMANN denken daran, daß lipolytische Substanzen sowohl die lipoidhaltige Erythrocytenhülle als auch das Gehirn schädigen könnten. Die gallige Imbibition muß nach ihnen der Zellschädigung parallel gehen oder folgen, da die normalen Ganglienzellen Gallenfarbstoff nicht annehmen. Vielleicht spielt der Eisengehalt gerade in den Ganglienzellen dieser Gebiete im Gegensatz zu anderen Hirnzonen eine begünstigende Wirkung auf diese selektive Lokalisation. Doch ist der Zusammenhang noch nicht geklärt. JOACHIM WOLFF, dem wir neuerdings eine ausgezeichnete zusammenfassende Darstellung über die fötalen Erythroblastenkrankheiten verdanken, denkt eher daran, daß bei der vielfältigen Unreife der Kinder mit Icterus gravis auch eine unreifere und erniedrigte Permeabilität im Bereich des Zentralnervensystems bestehe. Diese schaffe auch eine größere Durchlässigkeit für Gallenfarbstoff und begünstige damit den Kernikterus. Doch ist die selektive Lokalisation in den basalen Ganglienzellenanhäufungen meines Erachtens damit nicht geklärt. Es ist übrigens merkwürdig, daß wir in einem sehr schweren Fall von Icterus gravis einen Kernikterus vermißt haben. Andererseits kommt Kernikterus sicher auch bei anderweitigen Gelbsuchtformen vor, wie z. B. bei Gallengangsatriesie.

Zur Veranschaulichung der bisherigen Darstellung will ich folgenden Fall aus unserer Klinik anführen: Ein Knabe wurde am 13. August 1941 spontan zu normalem Termin geboren. Er war nicht asphyktisch. Geburtsgewicht 3340 g, Länge 50 cm. Das Kind sei schon am ersten Tag, dann aber ganz besonders am zweiten Tag sehr stark gelb gewesen. Es trank gut. Stühle ordentlich (Frauenmilchstuhl), vielleicht etwas heller als sonst. Die bisherige Behandlung im kantonalen Frauenspital bestand in einer Ampulle Campolon täglich, Ferro 66, Cardiazol-Traubenzucker und zweimaliger Bluttransfusion mit defibriertem Mutterblut. Mutter und Kind tragen dieselbe Blutgruppe.

Interessant ist die Familienanamnese. Eine Schwester, jetzt neunjährig, ist gesund. Ein Kind wurde tot geboren und kam maceriert mit Hydrops congenitus zur Welt. Ein Kind starb 20 Minuten und ein anderes 2 Stunden nach der Geburt. Es handelte sich nach Bericht der Frauenklinik bei allen um fötale Erythroleukoblastose, zum Teil mit Hydrops. Sowohl in der mütterlichen als auch in der väterlichen Familie sind keine ähnlichen Fälle bekannt. Die Mutter fühlt sich gesund und habe die Schwangerschaft gut überstanden.

Das Kind wurde ins Jenner-Kinderspital aufgenommen am 30. August 1941 im Alter von bald drei Wochen. Der Säugling zeigt eine Hautfarbe, welche an die einer Zitronenschale erinnert. Die Scleren sind kanariengelb. Der Turgor der Haut ist herabgesetzt, die Temperatur febril bis 38,7°. Herz und Lungen o. B. Abdomen

etwas gewölbt und gespannt. Leber überragt den Rippenbogen um  $1\frac{1}{2}$  Querfinger. Rand der Leber gut fühlbar, derb, verläuft etwas oberhalb des Nabels. Oberfläche glatt, derb. Milz nur ganz gering vergrößert. Unterer Pol manchmal noch gerade palpierbar. Stuhl breiig, glatt, hell, lehmfarben. Urin braun gefärbt. Gallenfarbstoffreaktionen nach GMELIN und TROUSSEAU ++, Urobilin und Urobilogen negativ. HAY-Probe auf Gallensäuren positiv, Indikan negativ. Eiweiß, Aceton, Sediment o.B.

	27. August 1941	1. September 1941
Hämoglobin .....	33%	41%
Erythrocyten .....	1,37%	1,16%
Färbeindex .....	1,2 %	1,7 %
Leukocyten .....	22 320	21 550
Blutplättchen .....	—	115 000
Weißes Blutbild:		
Myelocyten .....	1,5%	0
Metamyelocyten .....	3,0%	4,0%
Neutrophile Stabkernige ...	9,5%	24,5%
„ Segmentkernige	34,5%	46,5%
Eosinophile .....	1,0%	0
Basophile .....	—	—
Lymphocyten .....	34,5%	19,0%
Monocyten .....	2,5%	2,5%

Blutbefunde: Bilirubin im Serum nach HJMANNS VAN DEN BERGH sowohl direkt wie indirekt stark positiv. Das Serum ist dunkelbräunlich gefärbt.

Das rote Blutbild zeigt deutliche Anisocytose, zum Teil sehr große hämoglobinreiche Formen, zum Teil Mikrocyten. Ferner Poikilocytose, Polychromasie, Dellenbildung, basophile Punktierung, Jollykörper, zum Teil Makrocyten bis  $9\mu$ , Mikrocyten bis  $5\mu$ , einzeln ovalocytäre Megalocyten.

Erythroblastose: Auf 100 Leukocyten 38 Erythroblasten (13 680), davon 2% Megaloblasten, 22% Makroblasten, 70% Normoblasten, 3% Kernzertrümmerungsfiguren, 3% Mitosen. Vereinzelt Kernreste. Reticulocyten  $74\frac{9}{100}$ .

Weißes Blutbild: Es fällt auf der einen Seite die Linksverschiebung bis zu den Myelocyten auf, andererseits zeigen die Neutrophilen auch eine Rechtsverschiebung im Sinne einer Übersegmentierung. Auf 100 Neutrophile fallen Stabkerne 23%, 2 Segmente 11%, 3 Segmente 19%, 4 Segmente 27%, 5 Segmente 15%, 6 Segmente 4%, 7 Segmente 1%. Die Stabkerne sind zum Teil jung, zum Teil reif. Das Protoplasma der Neutrophilen ist orthochrom und enthält öfters Vacuolen. Die Granula sind fein.

Die Blutplättchen sind vermindert (115 000), meist einzeln oder in kleinen Häufchen. Blutungszeit  $13\frac{1}{2}$  Minuten (deutlich verlängert), Gerinnungszeit 16 Minuten, Retraktivität kann wegen sehr rascher Senkung nicht richtig beurteilt werden. Serum intensiv, dunkelgelb.

Knochenmark: Neben relativ spärlichen Erythrocyten und Leukocyten und auffallend wenigen Megakaryocyten finden sich reichlich Erythroblasten vom Charakter der Normoblasten, aber auch viele Makroblasten, mit vielen amitotischen Kernteilungen. Myelocyten und mäßig viele Myeloblasten (Sternalpunktat).

Das Kind zeigte Fieber ohne erkennbare Ursache und hat etwas häufige und dünne Stühle. Zuletzt trat plötzlich starke Atemnot auf, dann Bradycardie (48 Pulse), Verlangsamung der Atmung, Exitus am 22. Lebenstag.

*Histologische Befunde* (Pathologisches Institut Bern, Prof. WEGELIN):

*Leber:* Läppchenzeichnung infolge der oft sehr unregelmäßig vergrößerten, oft mehrkernigen Leberzellen unregelmäßig. Die Leberzellen enthalten sehr viel körniges bis scholliges Bilirubin und Hämosiderin. Zahlreiche, ziemlich große Gallenthromben zwischen den Zellen. Keine Verfettung. Zwischen den Leberzellbalken wie in den GLISSONSchen Scheiden sehr zahlreiche kleine Herde von vielen Erythroblasten mit teils im Zerfall begriffenen Kernen, vielen Makroblasten und wenigen Myelocyten. Die KUPFFERSchen Sternzellen enthalten oft viel Hämosiderin und Bilirubin. Reticulumfasern verdickt, GLISSONSche Scheiden etwas verlängert. Bei Levaditifärbung keine Spirochäten nachweisbar.

*Milz*: Trabekel stark, Follikel eher spärlich, klein bis mittelgroß. Follikelarterien zart. Pulpa mäßig bluthaltig, mit vielen, meist großen, oft starken hämosiderinhaltigen Pulpazellen, ziemlich vielen Lymphocyten und meist eosinophilen, weniger häufig neutrophilen Leukocyten, mäßig vielen Erythroblasten und Makroblasten und vorwiegend eosinophilen Myelocyten. Venöse Sinus ziemlich eng, ebenfalls mit Blutbildungsherden im Lumen.

*Niere*: Glomeruli zahlreich, wenig bluthaltig. Hauptstücke mit mäßig viel feinkörnigem Bilirubin in den Zellen. In den Schleifen und Schaltstücken hie und da schollige, hyaline, von Bilirubin imbibierte Zylinder. Keine Verfettung. Im Stroma, am Rande der Markpapillen und in den angrenzenden Partien des Markes finden sich oft sehr zahlreiche stark bilirubin- oder hämosiderinhaltige Zellen. Im Bindegewebe des Nierenbeckens entlang der größten Gefäße oft Herde von vielen Makroblasten, vielen teils im Zerfall begriffenen Erythroblasten, vielen vorwiegend eosinophilen Leukocyten und Myelocyten und einigen Myeloblasten.

*Nebenniere*: Innere Schicht in der Zona fasciculata, weniger der Zona glomerulosa mäßig stark, mittelgroß- bis grobtropfig verfettet. Zwischen den Kapillaren und den Zellbalken der inneren Partie der Zona fasciculata sowie der Zona glomerulosa und des spärlich entwickelten Markes finden sich zahlreiche kleine Herde aus Erythroblasten, Makroblasten und wenigen Myelocyten.

*Pankreas*: Läppchen mittelgroß, LANGERHANSsche Inseln normalgroß, zahlreich, keine Verfettung. Im interlobulären Stroma finden sich ebenfalls kleine Blutbildungsherde mit Makroblasten.

*Thymus*: Kleinlappig, Rinde und Mark reichlich. Im Mark sehr viele kleine HASSALSche Körperchen. Reticulumzellen von Rinde und Mark oft mäßig feintropfig verfettet. Interlobuläres Stroma mäßig reichlich.

*Gehirn* (Großhirnrinde, innere Kapsel, Medulla oblongata): Ganglienzellen nicht pigmentiert, Gliazellen und Fasern normal ausgebildet. Gefäße mäßig bluthaltig. VIRCHOWSche Räume mäßig weit.

*Schilddrüse*: Kleinlappig. Bläschen klein bis mittelgroß, rundlich bis leicht polymorph. Epithel kubisch, Kolloid dünn, eosinophiles Stroma zart.

*Lungen*: Alveolen subpleural, zum Teil etwas atelektatisch, hier und da mit vereinzelt Staubzellen im Lumen.

*Knochenmark* (Wirbelkörper, unteres Femurende): Gleicher Befund wie beim Sternalpunktat. Erythroblastose, keine Fettzellen, enchondrale Ossifikation normal.

*Histologische Diagnose*: Partielle Lungenatelektase, Erythroblastose der Milz, Leber, Niere, Nebenniere, Pankreas und Knochenmark. Hämosiderose und Ikterus von Leber und Niere, chronischer Milztumor mit Hämosiderose, Hyperplasie der Leber, Bilirubininfarkte der Nieren.

Diese Beobachtung beim Icterus gravis lehrt, wie sich in der Folge trotz aller therapeutischer Bemühungen neben der Gelbsucht eine schwere Anämie entwickelt. Bemerkenswert ist das Fehlen eines Kernikterus trotz schwerster Gelbsucht.

**3. Kongenitale Anämie.** Die Kinder werden mit einer mehr weniger ausgesprochenen Anämie geboren. Es zeigt sich wieder eine Erythroblastose verschiedenen Grades mit Leber- und Milzschwellung. Es finden sich im Blut 50000 bis 100000 Erythroblasten, welche manchmal Spaltbildung im Protoplasma zeigen. Makrocyten herrschen vor. Die Anämie ist hyperchrom.

Wir haben folgenden Fall beobachten können, der am dritten Tag in schwer komatösem Allgemeinzustand unter beständigem leisem Wimmern zugrunde ging. Das Kind zeigte eine blaßgelblich wächserne Hautfarbe und vereinzelt Blutsuffusionen an verschiedenen Körperstellen. Aus der Stichwunde blutete es noch ziemlich lange nach.

*Blutbefund*: Hämoglobin 68%, Rote 3 Millionen, Färbeindex 1,1, starke Anisocytose, Makrocyten (Ovalocyten) bis 10  $\mu$ , Mikrocyten bis 4  $\mu$ . Poikilocytose, geringe Dellenbildung. Geringe Polychromasie. Zahlreiche Normoblasten, vereinzelt Makroblasten. Protoplasma der Normoblasten auffallend schwach basophil, selten Kernzertrümmerungsfiguren. Ungleichmäßige Färbung der Normoblasten mit hellen Lücken im Plasma.

*Weißes Blutbild:* Myelocyten 1%, Metamyelocyten 0,5, Neutrophile Stabkernige 2,0, Segmentkernige 59, Eosinophile 0, Basophile 0, Lymphocyten 37,5, Monocyten 1%. Die Neutrophilen zeigen häufig Übersegmentation, wie wir das auch bei dem Fall von Icterus gravis gefunden haben. Wir fanden 2 Kernsegmente in 18%, 3 in 34%, 4 in 34%, 5 in 12%, 6 in 2% der Neutrophilen. Diese Erscheinung der Übersegmentierung, die bisher kaum beachtet wurde, weist auf einen verminderten Nachschub von Leukocyten aus dem Knochenmark und ihre Überalterung im peripheren Blut hin, welche in einem merkwürdigen Gegensatz steht zu der überstürzten Ausschwemmung von Erythroblasten.

Glücklicherweise nimmt diese kongenitale Anämie sonst einen Verlauf in Heilung. Sie bildet die prognostisch günstigste Form der fötalen Erythroblastosen. So habe ich einen anderen Fall nach intramuskulären Blutinjektionen und auf Ferro 66 glatt heilen sehen.

Von dieser schweren hyperchromen Neugeborenenanämie mit Erythroblastose ist die leichte hypochrome Neugeborenenanämie (LEHNDORFF) zu unterscheiden. Der Färbeindex liegt unter 1 oder nahe bei 1, Normoblasten pflegen zu fehlen oder kommen nur ganz vereinzelt vor. Leukocyten- und Plättchenapparat sind im wesentlichen unverändert. Leber- und Milztumor fehlen. Diese gutartige Anämie heilt rasch, z. B. nach Bluttransfusionen. Eisenarme Ernährung der Mutter in der Gravidität wurde angeschuldigt, doch kommt nach OPITZ für die Mehrzahl der Erkrankungen eine derartige Ätiologie nicht in Frage.

Das gemeinsame Band, welches die hier geschilderten Krankheitszustände zusammenhält, bildet:

1. der ganz ähnliche Blutbefund mit auffälliger Vermehrung der kernhaltigen Roten im peripheren Blut (Erythroblastämie, manchmal allerdings rasch vorübergehend, vielleicht gelegentlich auch fehlend) und die Persistenz der fötalen Hämatopoese in Leber, Milz und anderen Organen;

2. das alternierende Auftreten und der familiäre Charakter dieser drei Krankheiten. Wir haben bereits bei unserem Fall von Icterus gravis familiaris eine solche Familie geschildert. Merkwürdigerweise, und dies ist einigermaßen typisch, blieb das erste Kind verschont. Dann folgten drei Geburten, alle mit fötaler Erythroblastose, zum Teil mit Hydrops, eine Totgeburt, ein Kind starb 20 Minuten und ein anderes 2 Stunden nach der Geburt. Das fünfte Kind zeigte einen Icterus gravis mit schwerer Anämie und starb am 22. Lebenstag.

In einer anderen Familie meiner Beobachtung war das erste Kind ebenfalls vollkommen normal, das zweite Kind starb angeblich an einer intrauterinen Pneumonie, das dritte Kind wurde mit Hydrops foetus universalis tot geboren und das vierte Kind starb einen Tag vor Einsetzen der Wehen ab, zeigte Maceration ersten Grades, kongenitale Anämie und fötale Erythroblastose der Leber und Milz.

Wir hatten ferner Gelegenheit, einen weiteren Fall von Icterus gravis am zweiten Lebenstag in die Klinik aufzunehmen. Hier schien das Leiden erblich übertragen zu sein durch die Familie der Mutter. Zwei Brüder derselben hatten je fünf Kinder, welche alle nach der Geburt leicht ikterisch, aber sonst gesund waren. Eine Schwester hatte drei gesunde Kinder ohne jeden Ikterus, sie waren völlig normal. Ein dritter Bruder hatte zwei Knaben, welche drei Wochen zu früh geboren wurden und an Icterus gravis zwei Tage nach der Geburt starben. Die Mutter unseres Kindes gebar zuerst einen Knaben, der starken Ikterus zeigte, ferner Nasenbluten und nach zwei Tagen starb. Das zweite Kind war ein Mädchen, das ebenfalls wegen Ikterus und Lebensschwäche kurz nach der Geburt zugrunde ging. Die beiden folgenden Geschwister waren Knaben, beide mäßig ikterisch nach der Geburt, der eine gesund, der andere schwächlich. Das fünfte

Kind war unser Mädchen, welches am zweiten Lebenstage ein safrangelbes Hautkolorit, Lebervergrößerung und besonders einen starken Milztumor, der fast bis zur Beckenschaukel reichte, zeigte. Blutbefund: Hämoglobin 79%, Rote 2,42 Millionen, Färbeindex 1,64. Rotes Blutbild: 34882 Erythroblasten, Makroblasten und Normoblasten, Mitosefiguren, Kernzertrümmerungsfiguren, zahlreiche meist hyperchrome, zum Teil ovaläre Makrocyten, leichte Poikilocytose. Reticulocyten  $171\frac{0}{100}$ , Leukocyten 32600, 14% Stabkernige, 35% Segmentkernige, 46% Lymphocyten, 5% Monocyten und Übergangsformen. Das Kind erhielt zunächst intramuskuläre Blutinjektionen, dann regelmäßig jeden zweiten Tag 2 cem Campolon, zweimal 1 bis 5 Tropfen Ferro 66. Der Ikterus bildete sich zurück. Das Kind gedieh gut, die Anämie heilte ab und das Kind konnte mit völlig normalem Blutstatus nach drei Monaten entlassen werden.

Diese Beobachtung ist sehr interessant, weil sie zeigt, daß es sich anscheinend um einen nicht geschlechtsgebundenen rezessiven Erbgang handelt. In der Mehr-

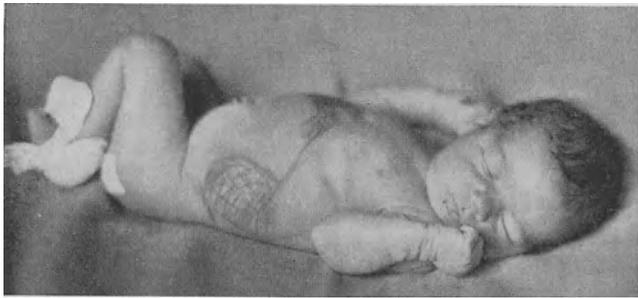


Abb. 28. Milztumor bei Icterus gravis und Erythroblastosis.

zahl der Fälle besteht allerdings keine auffällige Sippenhäufung. Ferner zeigt unsere Beobachtung, daß es offenbar auch Abortivformen des Icterus gravis gibt, bei denen das Krankheitsbild dermaßen abgeblaßt ist, daß unter Umständen die Unterscheidung von einem gewöhnlichen Icterus neonatorum oder einer leichten Neugeborenenanämie Schwierigkeiten machen kann.

Ich beobachtete eine Familie, in der das erste Kind einen Icterus prolongatus hatte, dann aber davon genas. Dann wurden zwei normale Kinder ohne Ikterus geboren, das vierte Kind ging an einem Icterus gravis mit schweren nervösen Erscheinungen, Konvulsionen und Koma zugrunde. Es können also zwischen hinein oder nach einer Serie von Hydrops congenitus, Icterus gravis oder Anaemia gravis neonatorum auch wieder normale Kinder geboren werden. Interessant ist eine Beobachtung von BERNHEIM-KARRER: Mehrere Kinder eines Ehepaares gingen nacheinander an Icterus gravis zugrunde. Die Ehe wurde geschieden, die Ehepartner verheirateten sich wieder mit einem anderen Partner und bekamen nun beide normale Kinder.

Ein Beispiel für das Alternieren der Krankheitszustände in der gleichen Familie bringt CORNELIA DE LANGE. Zwei Kinder starben nacheinander an Icterus gravis. In einer darauffolgenden Zwillingsschwangerschaft hatte das eine Kind Icterus gravis und das andere Hydrops universalis. In der folgenden Schwangerschaft wurde wiederum ein Kind mit Hydrops universalis geboren.

*Ätiologie:* Die Ursache der fötalen Erythroblastenkrankheiten ist unbekannt. Man hat an exogene Faktoren gedacht, namentlich auch an eine Schwangerschaftstoxikose, aber gerade in unserem Fall haben wir dafür keine Anhaltspunkte

finden können. Die von MELLINGHOFF angeschuldigten interessanten Veränderungen der Placenta beruhen wohl auch eher auf einer koordinierten fötalen Reifungsstörung, wobei allerdings der verminderten Sauerstoffversorgung Beachtung zu schenken ist. Doch müßten wir dabei eher eine Hyperglobulie erwarten. Die jungen kernhaltigen Erythrocyten sind offenbar wenig lebensfähig und gehen ähnlich wie bei der COOLEY-Anämie rasch zugrunde, wodurch sich der vermehrte Blutzerfall intrauterin und in der ersten Zeit des extrauterinen Lebens erklären dürfte.

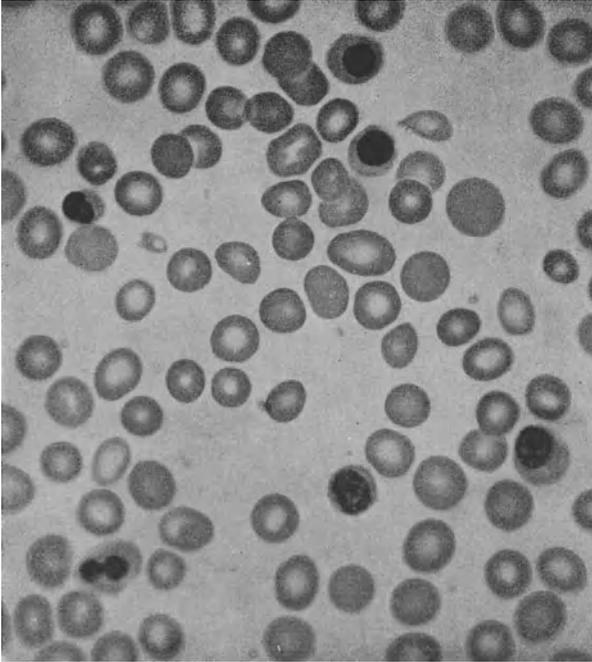


Abb. 29. Icterus gravis cum Erythroblastose, Makrocytose, Hyperchromie, Blutbild.

J. WOLFF legt ebenfalls das Gewicht auf die Unreife der hämatopoetischen Organe und der Hämopoese. Es handelt sich also um ein Beispiel für eine Neotenie, d. h. für ein Beharren auf einer früheren Entwicklungsstufe, deren tiefere Ursache uns noch unbekannt ist. Wahrscheinlich wirken hier Erbmomente mit, welche die intrauterine Entwicklungsfreudigkeit hemmen. Interessant ist, daß, wenn einmal die kritische Periode der Neugeborenenzeit unter geeigneter Therapie überwunden ist, sich diese Kinder sehr gut weiterentwickeln und, abgesehen von eventuellen Läsionen des Kernikterus, völlig gesund werden können.

*Prophylaxe und Therapie:* BERNHEIM-KARRER und GROB versuchten in einer Familie, die schon mehrere Kinder durch Icterus gravis verloren hatte, eine Prophylaxe durch Darreichung von gekochter Leber während einer neuen Gravidität der Mutter. Das Kind machte einen normalen Icterus neonatorum durch. HOTZ gab in der Schwangerschaft Campolon und Frischleber. Das Kind wies eine Erythroblastämie auf mit einem Icterus prolongatus bis zur siebenten Woche, dann wurde es völlig gesund. Unsere letzte Beobachtung, welche auch ohne Leberprophylaxe in der Schwangerschaft einen ganz ähnlich günstigen Verlauf nahm, lehrt jedoch, daß die bisher vorliegenden Beobachtungen nur mit Vorsicht und mit Kritik verwertet werden dürfen. Es ist zudem zu beachten, daß in der Leber vor allem derjenige Reifungsstoff enthalten ist, der die frühembryonale Blutbildung mit den Megaloblasten zum Verschwinden bringt. Der Analogieschluß auf eine ähnliche Wirkung auf das Stadium der Normoblasten-erythroblastose dürfte noch nicht gesichert sein.

Es wäre denkbar, daß es gelänge, solche hormonale Reifungsstoffe durch intramuskuläre Blutinjektionen (10 bis 40 cem) bzw. Transfusionen zuzuführen

und dadurch das Krankheitsbild des Neugeborenen entscheidend günstig zu beeinflussen. In der Tat scheinen sowohl beim Icterus gravis als ganz besonders auch bei der Anaemia neonatorum gravis solche Blutübertragungen am meisten Erfolg zu versprechen. Von längere Zeit fortgesetzten Campoloninjektionen, unterstützt durch kleine Gaben von Ferro 66, zwei- bis dreimal 1 bis 5 Tropfen, sahen wir in unserem Fall guten Erfolg. Bei cerebralen Erscheinungen beim Icterus gravis ist die Lumbalpunktion zu empfehlen.

## 10. Vorlesung.

# Übersicht über die Anämien im Kindesalter.

Wir können die Anämien von ätiologischen Gesichtspunkten aus in zwei große Gruppen einteilen: 1. Vorwiegend endogen bedingte Anämien, 2. vorwiegend exogen bedingte Anämien.

## A. Vorwiegend endogen bedingte Anämien.

### 1. Die sogenannten kongenitalen Anämien oder Neugeborenenanämien.

LEHNDORFF und OPITZ unterscheiden zwei Formen:

a) *Hypochrome Neugeborenenanämie*. Normoblasten fehlen oder kommen nur vereinzelt vor. Reticulocyten in mäßigen Grenzen erhöht. Leukocyten- und Plättchenapparat intakt. Der klinische Untersuchungsbefund ergibt keine Leber- und Milzschwellung. Die Anämie ist gutartig und heilt rasch auf Bluttransfusion. Eisenarme Ernährung der Mutter während der Gravidität wird von einzelnen Autoren angeschuldigt.

b) *Hyperchrome Neugeborenenanämie mit Erythroblastose*. Sie gehört mit dem Hydrops foetus universalis und dem Icterus neonatorum gravis zu der Krankheitsgruppe der fötalen Erythroblastosen, welche wir bereits in einer früheren Vorlesung behandelt haben. Wir haben dort gesehen, wie die schwere Gelbsucht schließlich in Bleichsucht übergeht. Charakteristisch ist die Erythroblastämie, die allerdings sehr verschiedene Grade erreichen kann, die Makrocytose, Hyperchromie und Anisocytose. Im Gegensatz zur leichten Neugeborenenanämie tastet man meist einen erheblichen Milztumor und auch die Leber ist meist vergrößert. Man trifft in diesen Organen fötale Blutbildungsherde.

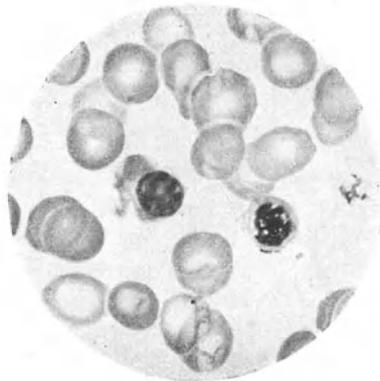


Abb. 30. Congenitale Anämie, Blutbild (Erythroblastose).

### 2. Frühgeburtenanämie.

Das Hämoglobin vermindert sich über den zweiten Monat hinaus bis zu 50% und noch tiefer, die Erythrocyten sinken bis 3,5 bis 4 Millionen. Zahlen unter 3 Millionen sind selten. Der Färbeindex ist erniedrigt. Es fällt die graue Blässe der Haut auf, kein Milztumor, kein sonstiger Organbefund. Eisen und Leber

können die Frühgeburtenanämie nicht verhüten. Sie ist um so stärker ausgesprochen, je rascher das Kind wächst. Das Wachstum des Blutes kann, wie schon häufig beim normalen Säugling, nicht mit dem noch fötalen Wachstum des übrigen Körpers Schritt halten. OPTZ fand während der Entwicklung der Frühgeborenenanämie 10 bis 30<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Reticulocyten. Die meist angenommene Hypofunktion der Blutbildungsstätten dürfte eine bloß relative sein.

Noch im zweiten Halbjahr und später zeigen Frühgeborene lange Zeit eine erhöhte Anämiebereitschaft, besonders auf alimentäre und infektiöse Schäden, weil bei ihnen auch die mangelhafte Eisenmitgift in den letzten Fötalmonaten eine Rolle spielt.

### 3. Die erblichen hämolytischen Erythropathien (SCHULTEN).

Wir werden ihnen demnächst eine besondere Vorlesung widmen.

a) *Die familiäre konstitutionelle, hämolytische Anämie und der hämolytische Ikterus, sogenannte Kugelzellenanämie.*

b) *Die Sichelzellenanämie.*

c) *Die Elliptocytose oder Ovalocytose.*

d) *Die COOLEYSche Krankheit (Erythroblastenanämie).*

Die hämolytischen Erythropathien sind rassegebunden, vererbbar und daher familiär. Schwere Veränderungen im Aufbau der Erythrocyten bedingen eine konstitutionelle Minderwertigkeit mit verkürzter Lebensdauer, verstärkter Hämolyse, spodogenem Milztumor bei lebhaftester regenerativer Knochenmarkstätigkeit.

### 4. Endogen bedingte Anämien bei Störungen der inneren Sekretion.

Am bekanntesten ist im Kindesalter der Einfluß des teilweisen oder vollständigen Ausfalles der Schilddrüse, z. B. die Oligochromämie (meist etwa 50% Hämoglobin), Oligocytämie und Leukopenie mit relativer Lymphocytose beim Myxödem. Diese Anämie bessert sich auf Zufuhr von Thyreoidin, bedarf aber meist noch einer Eisenzugabe. Auch beim Nebennierenausfall (ADDISONsche Krankheit) kommt es zu mehr minder starken hypochromen Anämien. Zufuhr von Nebennierenrinde fördert die Blutbildung.

### 5. Aregeneratorische und hyporegeneratorische Kinderanämien.

Es handelt sich um eine Trias von Symptomen, Frühgeburt, geistige Debität, oft verbunden mit multiplen Mißbildungen und kongenitale aplastische Anämie (BENJAMIN). Neuere Untersuchungen von WILLI und ESSER haben eine lymphoide Knochenmarksmetaplasie ergeben, wodurch die Erythropoese gehemmt erscheint. Ich habe jedoch ganz ähnliche Fälle beobachtet, die nichts anderes waren als alimentäre Anämien, die dadurch zustande kamen, daß die geistig debilen Kinder lange Zeit nur mit Milch ernährt werden konnten. Einschränkung der Milch, Übergang auf gemischte Kost und Eisenbehandlung mit Ferro 66 führten zu rascher Heilung.

### 6. Anämie bei Marmorknochenkrankheit (ALBERS, SCHÖNBERG).

HARNAPP führt die Anämien bei diesem familiär vorkommenden Leiden nicht allein auf die raumbeschränkenden Knochenprozesse zurück, sondern auf eine neben der Osteosklerose bestehende Minderwertigkeit des Knochenmarkes. Er kommt zu extramedullärer Blutbildung infolge Einengung des Knochenmarkes mit Erythroblastämie ohne Zeichen gesteigerten Blutzerfalles. Die Osteosklerose kann mit oder ohne Anämie verlaufen.

## 7. Die essentielle hypochrome Anämie (SCHULTEN).

Normoblasten fehlen oder finden sich nur vereinzelt. Charakteristisch ist eine erhebliche Mikrocytose. Leukocytenzahlen und Plättchen sind unverändert. Pathogenetisch spielt eine mangelhafte Eisenausnutzung in der Nahrung infolge Anacidität und Achylie, aber auch noch aus unbekanntem Gründen die wichtigste Rolle. Es kommt deshalb zu Eisenmangelerscheinungen, besonders zu hypochromer Anämie mit Mikrocytose. Charakteristisch sind atrophische Veränderungen an den Zungenpapillen mit Neigung zu Aphthenbildung. Trophische Störungen finden sich an den Haaren (sie werden spröde und glanzlos), an den Zehen und Fingernägeln (Hohl- oder Löffelnagelbildung mit lamellärer Abspaltung). Die Anämie nimmt einen chronischen Verlauf, ist aber durch hohe Eisendosen bei dauernder Zufuhr besserungsfähig. Die Neigung zu Rezidiven ist groß.

Die essentielle hypochrome Anämie kommt in erster Linie bei Frauen in mittlerem Lebensalter, nach dem 40. Lebensjahr vor. Im Kindesalter wurden bisher nur wenige Fälle, auch bei Geschwistern, beschrieben (McCULLAGH und ALLEN, SPÖRL und GARSCHKE). Als Ursache der dabei beobachteten Zeichen von Dysphagie mit Ösophagospasmus fand GARSCHKE plaquesartige Schleimhautatrophie mit darin eingebetteten hyperkeratotischen Gewebsinseln.

## 8. Die perniciöse Anämie.

Die echte essentielle perniciöse Anämie kommt bei Kindern nur außerordentlich selten oder fast gar nicht vor. Die chronische Achylie, die der perniciösen Anämie meist lange Jahre vorausgeht, ist eine Alterserscheinung und findet sich bei Kindern als Dauerbefund nur ganz ausnahmsweise. Die mangelhafte Sekretion einer fermentähnlichen Substanz des sogenannten endogenen Faktors, der mit einem aus Vitamin B<sub>2</sub> stammenden exogenen Faktor zur Synthese des Perniciosaschutzstoffes gebraucht wird, fällt aus und dadurch wird die normale Reifung der Erythroblasten verhindert. Im Knochenmark häufen sich Megaloblasten an.

Eine konstitutionelle, familiäre perniciosoartige Anämie bei drei Brüdern mit Mikrocephalie und Hypoplasie der Hoden hat FANCONI beschrieben. Es bestand eine mäßig starke hämorrhagische Diathese, die aber nicht die schwere progrediente, fast unbeeinflussbare hyperchrome und megalocytäre Anämie erklären konnte. Das Knochenmark entsprach nicht dem Befunde einer echten Perniciosa. Es war zwar nicht eigentlich aplastisch, aber doch weitgehend von Fettmark durchsetzt.

## 9. Aplastische Anämie bei Panhämocytophthise bzw. Panmyelophthise.

Sehr selten kommt es zu einer isolierten, progressiven Erythrocytrophthise. Meist handelt es sich um ein Agranulocytosesyndrom mit Anämie von aplastischem Charakter, Granulocyt- und Plättchenschwund. Wir werden der Panhämocytophthise eine besondere Vorlesung widmen und dabei auf die engen Beziehungen der Panhämocytophthise zu leukämischen Erkrankungen hinweisen.

## 10. Anämie bei Leukämien.

Eine schwere und vor allem progrediente Anämie kann das erste und führende Symptom sein für eine akute Leukämie im Kindesalter. Wir werden dieses Problem in einer der nächsten Vorlesungen über die akute Leukämie ausführlich darstellen. Sowohl akute Lymphadenose als auch Myelose (Myeloblasten-

leukämie) erdrücken durch schrankenlose Wucherung von Lymphzellen oder von Myeloblasten die Bildung der roten Blutkörperchen im Knochenmark. Man darf sich aber diese Vorgänge nicht so rein mechanisch vorstellen, vielmehr hat man den Eindruck, daß es schon in allerfrühesten Stadien der leukämischen Erkrankung zu einem Erlahmen der Erythropoese und auch der Granulocytopoese kommt. Auch die Thrombopoese kann schon in den ersten Stadien leiden, so daß man den Eindruck bekommt, als sei gerade die Panmyelophthase der erste Auftakt für eine akute Leukämie. Eine unklare Anämie bei einem Säugling oder Kleinkind, das richtig ernährt worden ist, muß immer den Verdacht erwecken, ob nicht eine leukämische Erkrankung dahintersteckt. Es muß also das weiße Blutbild des genauesten studiert und verfolgt werden.

### 11. Tumoranämien.

Wir haben eine solche beobachtet, z. B. bei einem bösartigen Nebennierentumor (LIPSET und GLANZMANN). Die Blutschädigung kann erhebliche Grade erreichen. Das Blutbild ist sonst uncharakteristisch. Bei Knochenmarksmetastasen können allerdings gelegentlich leukämieähnliche Bilder zustande kommen. Gerade Nebennierentumoren (Sympathicoblastome) machen häufig Schädelknochenmetastasen (HUTCHINSON-Typ).

## B. Vorwiegend exogen bedingte Anämien.

### 1. Posthämorrhagische Anämie.

Sie ist ätiologisch die klarste Form der exogenen Anämien, z. B. nach Blutverlusten nach außen bei Melaena neonatorum, bei Hämophilie, bei Morbus

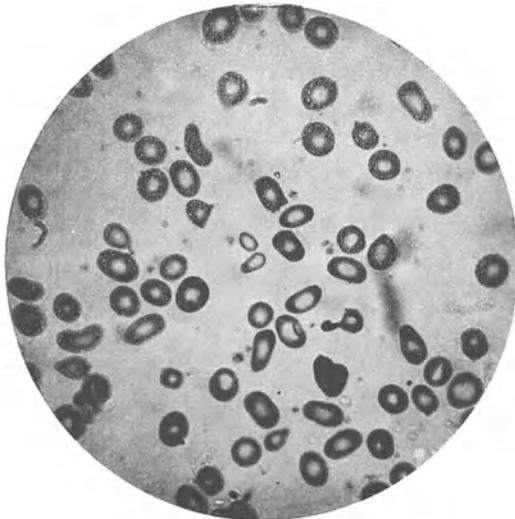


Abb. 31. Kuhmilchanämie, Blutbild.

maculosus Werlhofii, auch nach chronischen Blutverlusten infolge von Hämorrhoiden haben wir bei einem Kind eine ziemlich schwere Anämie beobachtet. Zunächst werden Rote und Hämoglobin in gleichem Maße vermindert, dann aber sinkt der Farbeindex, weil die Hämoglobinneubildung viel langsamer erfolgt als die Regeneration der roten Blutkörperchen. Man findet zahlreiche Mikrocyten, starke Dellenbildung, Anisocytose, Poikilocytose, neutrophile Leukocytose, Vermehrung der Blutplättchen und Verstärkung der Gerinnungsfähigkeit.

### 2. Alimentäre Anämien.

a) *Kuhmilchanämie*. Vorwiegend chlorotischer Typus bei Kindern gegen Ende des ersten Lebensjahres. Hämoglobingehalt zwischen 40 und 50%, selten tiefer. Erythrocyten 3,5 bis 4,5 Millionen. Farbeindex niedrig, 0,5 bis 0,7. Aniso-Poikilocytose, Polychromasie, große Dellenbildung, Mikrocytose, Leukocyten-

zahlen normal. Ausgezeichnete Reaktion auf Eisenbehandlung (mit Ferropräparaten).

Selten JAKSCH-HAYEMsche Form. Hämoglobin 20 bis 30%, selten tiefer. Rote 1 bis 1,5 Millionen, Färbeindex meist gleich 1 oder noch höher. Anisocytose mit Megalocyten und Makroformen neben Mikrocyten, Poikilocyten, ausgesprochene Polychromasie. Erythroblastose mit Megaloblasten, Makroblasten, Normoblasten und zahlreichen Kernzertrümmerungsfiguren. Ausgesprochene Leukocytose 20000 bis 30000, wenn keine Infekte bestehen, vorwiegend Lymphocyten, große Monocyten nicht auffallend vermindert, Blutplättchen wechselnd, ab und zu Thrombopenie.

b) *Ziegenmilchanämie*. Sie tritt oft schon im ersten Lebenshalbjahr auf, meist in schwererer Form als die Kuhmilchanämie. Typisch sind hyperchrome Blutbilder vom Charakter der JAKSCH-HAYEMschen Anämie. Der Milztumor ist gewöhnlich geringer als bei Jaksch-Hayem infolge Kuhmilchanämie. Die Leukocytose ist schwächer, bei den nicht so seltenen aplastischen Formen besteht sogar Leukopenie. Die großen Monocyten sinken auf 1%. Chlorotische Blutbilder sind bei der Ziegenmilchanämie selten. Der Knochenmarksbefund bei der Ziegenmilchanämie ergibt meist Megaloblastenmark wie bei der Perniciosa.

Ziegenmilchanämie heilt auffallend rasch nach Milchwechsel. Eisen allein ist kaum wirksam. Dagegen reagiert sie ausgezeichnet auf Leber und Leberextrakte, ganz ähnlich wie die perniciöse Anämie der Erwachsenen.

c) *Anämie bei Mehlnährschaden* (KLEINSCHMIDT). Neben Eisenmangel hindert das Fehlen wichtiger Hauptnährstoffe (Eiweiß, Fett) und Ergänzungsstoffe (Vitamine der B-Gruppe, Vitamin C und Vitamin A) die Erythropoese.

d) *Anämie bei Avitaminosen*. Bei Vitamin-A-Mangel kommt es zu Anämie und Thrombopenie. Bekannt sind auch Mangelanämien bei Avitaminosen, bei denen der Vitamin-B-Komplex eine Rolle spielt, z. B. bei Ziegenmilchernährung, Coeliakie, Pellagra usw. Vitamin-C-Mangel macht außer Skorbut bei Kindern hypochrome Anämien, welche durch Vitamin-C-Zufuhr zur Heilung zu bringen sind.

Eine Polyavitaminose durch schwere Resorptionsstörungen besteht bei der Coeliakie oder der infantilen Sprue. Eine hypochrome Anämie gehört zu den regelmäßigen Symptomen, aber auch pernicios-anämische Blutbilder wurden beschrieben (HOTZ). Eosinophilie kommt auch unabhängig von der Lebertherapie vor. Ein deutlich tastbarer Milztumor findet sich nicht selten. Die Anämie bei Coeliakie kann nach unseren Beobachtungen rasch heilen bei kombinierter Behandlung mit frischer Leber per os und gleichzeitiger Zufuhr von Ferro 66, das selbst von diesen Fällen noch auffallend gut resorbiert wird.

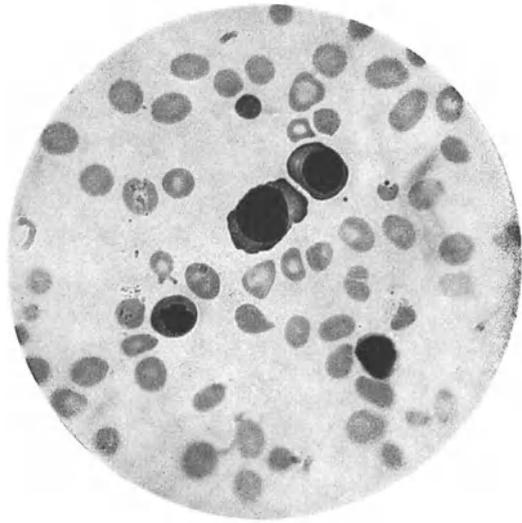


Abb. 32. Ziegenmilchanämie (JAKSCH-HAYEMsche Form, Blutbild).

e) *Anämie bei Dermatitis seborrhoides und Erythrodermia desquamativa Leiner* (Vitamin-H-Mangel). Bei diesem Nährschaden der Haut der Säuglinge findet man 50 bis 25% Hämoglobin. Entsprechend sind auch die Zahlen der Roten herabgesetzt. Aniso-Poikilocytose, vereinzelte Normoblasten. Weiße erhöht bis 20000 und darüber, auch ohne Infektion. In einem sehr schweren Fall von Erythrodermie fanden wir 30000 Leukocyten mit 33% Eosinophilen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Störung des Eiweißstoffwechsels und eine Schädigung des Blutes durch toxische Eiweißzerfallsprodukte.

*Behandlung.* Leber roh oder gekocht als Trägerin des Hautvitamins. Bewährt haben sich besonders intramuskuläre und intravenöse Blutinjektionen.

### 3. Parainfektöse und postinfektöse Anämien.

Einseitige Milchernährung und alimentäre Anämie führen in der Regel zu einer Senkung der natürlichen Immunität und diese blassen Kinder erkranken deshalb sehr häufig an den verschiedensten Infektionen. Die Infekte ihrerseits wirken wiederum anämisierend, so daß man von einer alimentär-infektösen Anämie gesprochen hat.

Ursächlich kommen in Betracht hauptsächlich Infektionen durch Eitererreger, Pyodermien, Phlegmonen, Abscesse, Osteomyelitis, Empyeme, Sepsis, eitrige Otitis, Pertussis. Sehr bekannt ist auch, daß die Pyurie namentlich bei jüngeren Säuglingen zu schwerer Appetitlosigkeit und Anämie führt. Die postinfektösen Anämien treten um so eher auf, je jünger die Kinder sind.

Solche Infekte wirken anämisierend, teils durch direkte Blutschädigung, durch Toxine, Hämolsine usw., teils durch Beeinträchtigung der Ernährung, Anorexie, Herabsetzung der Salzsäuresekretion und verminderte Eisenresorption. Erst in neuester Zeit ist der tiefgreifende Einfluß der Infekte auf den Eisenstoffwechsel bekannt geworden. Das Eisen wird von seiner Bestimmung der Hämoglobinbildung im Knochenmark abgelenkt und für andere Zwecke im reticulo-endothelialen System, wahrscheinlich zur Infektbekämpfung, gebraucht. Es erklärt dies uns zwei merkwürdige Tatsachen: 1. Sowohl ferriprive Ernährung als auch Infekte können zum klinisch gleichen Bilde der Eisenmangelanämie führen. 2. Die Eisentherapie, selbst in großen Dosen, bleibt zunächst nutzlos, solange der fieberhafte Infektionszustand besteht.

*Klinisches Bild.* Die Kinder zeigen eine fahle Blässe und einen deutlichen Stich ins Gelbliche oder Grünliche infolge hämolytischer Vorgänge (Bilirubinämie). Leberschwellung und Milztumor in verschiedenem Maße können sich hinzugesellen. Vermehrte Ausscheidung von Urobilinogen und Urobilin im Urin weisen auf vermehrten Blutzerfall und Leberschädigung hin.

*Blutbild.* Mäßige Verminderung von Hämoglobin und Roten, gewöhnlich nicht so extreme Werte wie bei den alimentären Formen. Farbeindex meist unter 1. Leukocytose mit vorwiegenden Neutrophilen und Kernverschiebung nach links bis zu vereinzelten Myelocyten und Myeloblasten.

**Akute hämolytische Anämie, Typ LEDERER-BRILL.** Akuter Beginn mit Fieber, dann hämolytischer Ikterus, Milz- und Leberschwellung, Leibscherzen, Erbrechen und Durchfälle. Im Urin Bilirubin, Urobilin oder Blutfarbstoff. Blutbild: Schwere hyperchrome Anämie mit guter Markregeneration, Leukocytose und Erythroblasten im peripheren Blut. Ätiologisch unbekannter Infekt, eventuell mit allergischer Komponente (BRENNER). Gegen eine Krise bei familiärer hämolytischer Anämie spricht der nichtfamiliäre Charakter, das Fehlen der Kugelzellen und der Resistenzverminderung. Prognose meist gut. In leichten Fällen Spontanheilung, bei schweren Formen Bluttrans-

fusion und Lebertherapie. In einer eigenen Beobachtung bei einem dreijährigen Knaben fanden wir auf der Höhe der Attacke Kugelzellen und Herabsetzung der Resistenz. Beide Phänomene verschwanden mit der Heilung.

**Chronische Infektion. Rheumatische Infektion** führt zu auffälliger Blässe, meist nur mit leichterer Anämie. Die im Kindesalter seltene Endocarditis lenta kann in einer progressiv anämischen Form verlaufen.

**Tuberkulose.** Bei ungeklärten Anämien im Säuglingsalter soll man auch an eine Tuberkulose denken, eine Tuberkulinprüfung vornehmen und ein Röntgenbild machen. Es gibt eine besondere anämische Form der Säuglingstuberkulose, wie wir sie auch an unserer Klinik beobachtet haben, mit einem enormen Milztumor, einer sehr starken Erythroblastose (auf 100 Weiße 63 kernhaltige Rote) bei 32% Hämoglobin und 3,27 Millionen Roten.

**Lues.** Sie führt namentlich dann zur Anämie, wenn viscerale Erscheinungen der Lues vorhanden sind, Hepatosplenomegalie. Auch hier ähnliches Blutbild wie bei der Tuberkulose mit mäßiger Erythroblastose, CABOT-SCHLEIPsche Ringe und basophile Punktierung usw.

Zur Behandlung der para- und postinfektiösen Anämien werden namentlich intramuskuläre Blutinjektionen 10 bis 20 ccm jede Woche zwei- bis dreimal während fünf bis sechs Wochen empfohlen. Bei schweren Infekten (Sepsis) auch tägliche intravenöse Bluttransfusionen, 15 bis 20 ccm Citratblut pro Kilogramm Körpergewicht. (10 ccm 3,8%ige Natrium-citric.-Lösung auf 90 ccm Blut.) Bei der sogenannten Immunotransfusion wird der Spender vorher mit Vaccineinjektionen vorbehandelt.

#### 4. Wurmanämien.

Ich habe schon schwere Anämien bei Trägern von *Trichocephalus dispar* gesehen. In der Literatur sind sogar letale Fälle mit perniciosoartigem Blutbild beschrieben. Der *Bothryocephalus latus* kommt gewöhnlich nur in Küstendländern vor und führt klinisch und hämatologisch zum Bilde der perniciosen Anämie, aber lange nicht bei allen Trägern. Bei *Taenia solium* und *T. saginata* kommt es nur ausnahmsweise zu Anämie, kaum jemals bei *Oxyuren* und *Ascariiden*. Bei Wurmträgern verschiedenster Art findet man Eosinophilie 6 bis 15%. Bei allen unklaren Anämiefällen soll man den Stuhl sorgfältigst auf Wurmeier untersuchen.

#### 5. Anämien infolge Umweltschäden.

*Stuben- bzw. Proletarieranämie* kann vier Ursachen haben: 1. Quantitativ und vor allem qualitativ unzureichende Nahrung, wobei wieder Eisenmangel von größter Bedeutung ist. 2. Häufung von Infekten infolge des dichten Zusammenlebens der gesamten Familie. 3. Mangel an aktinischen Reizen durch das Wohnen in ungenügend belichteten Räumen. 4. Mangel an frischer und bewegter Luft durch zu lange dauernden Stuben- und Schulzimmernaufenthalt. Manchmal besteht mehr eine vasomotorische Blässe als eine eigentliche Anämie. Die große soziale Bedeutung des unternormalen Blutstatus liegt in der erniedrigten Resistenz gegen Infekte.

*Chlorose.* Die Tatsache, daß die Chlorose der jungen Mädchen heute kaum mehr angetroffen wird, spricht gegen die frühere Auffassung, sie sei konstitutionell und endokrin bedingt und für die Anschauung, daß sie im wesentlichen durch Umweltschäden ausgelöst war, wie klösterliche und sitzende Lebensart, Korsett der jungen Mädchen. Änderung der Lebensweise, bessere Ernährung (Gemüse und Früchte), viel Aufenthalt in der freien Luft und an der Sonne, Sport im Sommer und Winter usw. haben das Leiden zum Verschwinden gebracht.

Allgemeinsymptome der Chlorose sind: Alabasterweiße Hautfarbe, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Dysmenorrhöe.

Das Blutbild zeigt eine hypochrome Anämie mit erniedrigtem Färbeindex. Prompte Heilung auf große Eisengaben.

## 11. Vorlesung.

# Die erblichen hämolytischen Erythropathien (SCHULTEN).

### 1. Die familiäre, konstitutionelle hämolytische Anämie und der hämolytische Ikterus, sogenannte Kugelzellenanämie.

Ich bespreche zunächst einen zwei Monate alten Säugling, der von einer Mutter geboren wurde, welche einen hämolytischen Ikterus mit deutlicher Gelbfärbung der Scleren und der Haut zeigt, sich sonst aber ganz wohl und gesund fühlt. Das Kind wurde eher etwas spät geboren. Die Geburt verlief normal, Geburtsgewicht 2450 g. Das Kind sei von Geburt an auffallend blaß gewesen, habe aber von Anfang an an der Brust gut getrunken. Die Stühle, zwei- bis viermal täglich, gelb und grünlich, etwas zerhackt. Wir sehen einen Säugling in ziemlich eutrophischem Zustand. Das Hautkolorit zeigt einen blaßgelblichen Ton, doch überwiegt die Alabasterblässe weit über die Gelbfärbung. Die Scleren sind blaßbläulich ohne Gelbfärbung, die Conjunctiven und die Mundschleimhaut sind blaß. Herz und Lungen o. B. Die Leber ist nicht vergrößert, dagegen fühlt man ganz deutlich einen Milztumor, dessen Rand die vordere Axillarlinie erreicht. Die Stühle sind normal gefärbt. Im Urin lassen sich weder Urobilin noch Urobilinogen noch Bilirubin nachweisen. Die Urinfarbe, im Photometer bestimmt, ergibt einen reduzierten Farbwert von 1,33 (normal).

*Blutbefund:* Hämoglobin 55,4%, Rote 2,74 Millionen, Färbeindex 1,01, Weiße 10600, neutrophile Stabkerne 1%, Segmentkerne 37,5%, Eosinophile 3,5%, Lymphocyten 55,5%, große Monocyten 2,5%.

*Roten Blutbild:* Die Roten fallen auf durch ihre kleine, kugelige Form mit fehlender oder kaum angedeuteter Dellenbildung (Kugelzellen). Einige polychromatische Zellen, auf 100 Leukocyten 1 Normoblast. Reticulocyten 12<sup>0</sup>/<sub>100</sub>.

Resistenzbestimmung der Erythrocyten: Beginnende Hämolyse bei 0,52% Kochsalz, vollständige Hämolyse bei 0,42% Kochsalz. Die Resistenz ist somit deutlich herabgesetzt.

Thrombocyten 483 000.

Es besteht kein Zweifel, daß die Mutter mit manifestem hämolytischem Ikterus ihre Krankheit auf das jetzt zwei Monate alte Mädchen vererbt hat. Nur manifestiert sich hier das Leiden, wie so häufig im Säuglings- und frühen Kindesalter, zunächst nicht als hämolytischer Ikterus, sondern nur als hämolytische Anämie mit dem charakteristischen Blutbefund einer Kugelzellenanämie. Obschon offenbar ein vermehrter Blutzerfall besteht, werden in diesem zarten Alter keine Urobilinkörper im Urin ausgeschieden. Dies bedeutet jedoch nicht, daß schon beim Säugling, ja sogar beim Neugeborenen, auch eigentlicher hämolytischer Ikterus vorkommen kann.

Wir beobachteten vor einigen Jahren einen sechs Monate alten Säugling, welcher auch von Geburt an sehr blaß war und erst einige Tage vor der Klinikaufnahme eine Gelbfärbung zeigte.

Dieser Säugling bot einen asiatischen bzw. leicht mongoloiden Gesichtsausdruck durch die starke Entwicklung der Backenknochen. Das Kind war außergewöhnlich blaß, mit einem stark ockergelben Hautton. Scleren und Schleimhäute waren nicht gelb, letztere nur sehr blaß. Die Leber war nicht vergrößert, die Milz eben am Rippenbogen fühlbar. Im Urin eine Spur Albumen. Urobilin negativ, Urobilinogen leicht vermehrt. Stühle auffallend dunkel bis schwarz, somit außerordentlich pigmentreich, manchmal etwas schaumig und dünn.

*Blutbefund:* Im Gegensatz zum ersten Fall sehr schwere Anämie. Hämoglobin 16/80, Rote 801000, Färbeindex 1,25, Leukocyten 16600. Metamyelocyten 2,0, Stabkerne 15,5, Segmentkerne 25,5, Eosinophile 1,0, Basophile 2,0, Lymphocyten 48,5, Monocyten 4,5, Plasmazellen 1,0%.

*Rotes Blutbild:* Deutliche Anisocytose, vorherrschend kleine dellenfreie Kugeln, Poikilocytose, starke Polychromasie, außerordentlich viele Reticulocyten bis 750/100. Auf 100 Weiße 10,5 Normoblasten, 2,5 Megaloblasten. 320000 Blutplättchen.

Das Kind befand sich offenbar in einer hämolytischen Krise, denn das Hämoglobin sank noch tiefer bis 13/80, die Roten bis 750000 unter deutlicher Zunahme des Milztumors. Häufiges Erbrechen und starke Gewichtsabnahme. In den folgenden Tagen kam die hämolytische Krise zum Stillstand nach einer intramuskulären Injektion von 10 ccm Erwachsenenblut. Das Allgemeinbefinden besserte sich stark. Die Wangen zeigten wieder leichttrübliches Kolorit, und das Hämoglobin stieg im Verlauf von zehn Tagen bis auf 50/80, die Roten bis 2,99 Millionen. Aber schon einen Monat nach der ersten hämolytischen Krise zeigte sich plötzlich wieder schlechteres, gelbes Aussehen unter erneutem Absinken der Hämoglobinwerte und der Roten auf 36/80 und 1,81 Millionen. Der Milztumor, der sich bereits deutlich zurückgebildet hatte, nahm von neuem an Umfang zu, auch jetzt während der Krise war das Urobilinogen im Urin nicht vermehrt, aber die Stühle waren sehr dunkel. Dieses Verhalten ist beim Säugling meist charakteristisch: trotz stärksten Blutzerfalles können Urobilinkörper im Urin fehlen und nur in den außerordentlich dunklen Stühlen ausgeschieden werden.

Im Gegensatz zum ersten Fall läßt sich bei dem zweiten keine sichere hereditäre Belastung nachweisen. Gleichwohl ist es nicht sicher, daß es sich um eine seltenere, erworbenere Form handelt, bei der es infolge einer Hypersplenie zu einer vermehrten Blutzerstörung kommt. Bemerkenswert ist, daß wir hier in kurzen Intervallen zwei schwere hämolytische Krisen beobachten konnten, bei denen die Roten und das Hämoglobin in kurzer Zeit auf so niedrige Werte abfallen können, die für ein anderes Kind wohl tödlich wären, z. B. bis 10% Hämoglobin und bis unter 600000 Rote. Trotz der schweren Anämie ist das Allgemeinbefinden oft erstaunlich wenig gestört. Immerhin kann man als Intoxikationserscheinungen beim Säugling wiederholtes Erbrechen beobachten, ferner mitunter dünne, zahlreiche, auffallend dunkle Stühle. Erstaunlich ist die Regenerationskraft des Knochenmarkes beim Säugling beim zweiten Fall, wo fast alle Erythrocyten im peripheren Blut junge Reticulocyten sind. Bemerkenswert auch ist die starke Einschwemmung von Normoblasten und sogar vereinzelt Megaloblasten beim Säugling.

Es liegt ein konstitutionelles angeborenes, meist familiär auftretendes Leiden vor, das, wie unsere Fälle zeigen, schon in den ersten Lebenswochen oder Monaten klinische Symptome machen kann. Die drei Hauptsymptome sind: 1. Hämolytische Anämie, 2. hämolytischer Ikterus, 3. Milztumor.

Zunächst fällt beim Säugling und Kleinkind längere Zeit nur eine leichte Anämie auf, welche aber oft in Krisen mit hohem Fieber plötzlich schwere und

schwerste Grade erreichen kann, wie unsere zweite Beobachtung gezeigt hat. Subikterische Hautfärbung kann zuerst noch fehlen, erst später macht sich eine leichte Gelbfärbung der Haut und auch der Scleren geltend (hämolytischer Ikterus). Die Gelbfärbung der Haut wird bedingt durch eine Vermehrung des Bilirubins im Serum infolge vermehrten Blutzerfalles, wobei der Gallenfarbstoff in das Unterhautzellgewebe übertritt. Das Bilirubin erweist sich bei dieser Krankheit als ein nur indirekt nachweisbares, d. h. zunächst an Eiweißkörper des Serums gebundenes Bilirubin, welches die Leberzellen noch nicht passiert hat und aus dem vermehrten intravasalen Blutzerfall stammt. Erst wenn man das Serum mit Alkohol versetzt hat und die dadurch gefällten Eiweißkörper abzentrifugiert sind, gibt das Serum die Diazoreaktion nach HJLMANS VAN DEN BERGH in Form einer Rotfärbung.

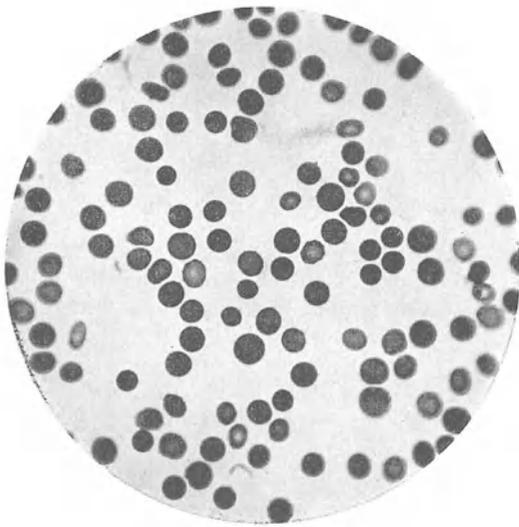


Abb. 33. Kugelzellen bei hämolytischer Anämie.

*Blutbild.* Es wird beherrscht von kleinen, kreisrunden Zellen mit starkem Farbstoffgehalt und geringer oder fehlender Dellenbildung. Der Farbeindex liegt gewöhnlich wenig über, meistens um 1. Die rundliche Form, die fehlende Dellenbildung weisen auf die Kugelgestalt dieser Globulocyten hin. Es fällt ferner eine starke Anisocytose auf, wobei die Makrocyten in der Minderzahl und oft auffallend polychromatophil sind. Diese polychromatophilen, aber auch andere rote Blutzellen zeigen in ungewöhnlich großer Zahl bei der Vitalfärbung mit Brillantcresylblau die blaugefärbte Substantia granulofilamentosa, d. h. es handelt

sich um jugendliche rote Blutkörperchen oder Reticulocyten. Ich erinnere an den soeben vorgestellten Fall, bei dem wir in einer schweren Blutkrise sogar statt normal 10 bis 20<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Reticulocyten einmal 950<sup>0</sup>/<sub>100</sub> feststellen konnten, so daß die roten Blutkörperchen fast ausschließlich aus Reticulocyten bestanden. Kernhaltige Rote, Normoblasten und sogar vereinzelt Makro- und Megaloblasten treffen wir bei Kindern um so häufiger, je jünger sie sind, also besonders im Säuglingsalter.

Auch an den Blutplättchen habe ich gelegentlich Veränderungen gesehen, wie Anisocytose, vereinzelte Riesenplättchen, meist aber viele abnorm kleine Plättchen. Nach Milzexstirpation kann sich auch das Plättchenbild weitgehend normalisieren (CATEL).

*Sternalpunktion.* Man findet ein sehr zellreiches, stark erythropoetisches Mark mit zahlreichen Normoblasten, Makroblasten sowie Erythroblastenmitosen.

In das Zentrum der Pathogenese müssen wir die konstitutionelle, nach NÄGELI durch Mutation entstandene und sich nach den MENDELSchen Regeln dominant fortvererbende neue Art roter Blutkörperchen stellen. Diese Blutkörperchen zeigen einen kleineren Durchmesser in der Breite als die normalen Roten, dagegen einen größeren Dickendurchmesser, so daß sie sich der Kugelgestalt nähern. Man spricht deshalb von Kugelzellen oder Globulocyten. Die

Kugelform selbst bedingt ihrerseits eine verminderte osmotische Resistenz, da die Kugelform bei kleinster Oberfläche das größte Volumen umschließt. Während normale rote Blutzellen vor dem Einreißen sich noch bis zur Kugelform ausdehnen können, kommt es bei den Kugelzellen bei osmotischer Quellung in hypotonischer Kochsalzlösung sehr viel schneller zu einem Zerreißen der Zellmembran. Die Hämolyse gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung erfolgt demnach bei den Kugelzellen schon bei 0,5 bis 0,6, ja sogar bei 0,7%. Schon bei 0,44 bis 0,42% ist die Hämolyse vollständig, wo sie beim normalen Blutkörperchen erst beginnt. Die Mikrocyten der Kugelzellenanämie zeigen auch gegenüber physiologischen und pathologischen Einflüssen eine geringere Widerstandskraft. Oft gewinnt man, wie bei dem letzterwähnten Fall, den Eindruck, daß der Organismus selber von Zeit zu Zeit sein fehlerhaft aufgebautes Blut zerstören müsse, um einen neuen Aufbau zu beginnen.

Vier Erscheinungen stehen mit diesem abnormen Blutzerfall in unmittelbarer Beziehung: 1. Dunkles, bilirubinreiches Serum (indirektes Bilirubin). Es bedingt auch beim Farbstoffaustritt Gelbfärbung von Haut und Scleren (hämolytischer Ikterus). 2. Nach dem Säuglingsalter ist auch der Urin, namentlich zur Zeit der Krisen, auffallend dunkel. Er enthält kein Bilirubin, aber fast dauernd Urobilinogen und Urobilin. 3. Der Stuhl ist niemals entfärbt, besonders zu Zeiten von Blutkrisen zeigt er eine intensiv dunkelschwärzliche oder olivgrüne Farbe. Beim Säugling erfolgt die Ausscheidung der Urobilinkörper fast nur durch den Stuhl. 4. Ein tastbarer Milztumor, der den Rippenbogen um ein bis mehrere Querfinger überragt, ist das konstanteste Krankheitszeichen. Es handelt sich um einen spodogenen Milztumor, der die Aufgabe hat, gewissermaßen die Asche der zerstörten roten Blutkörperchen in einem Urnenfriedhof aufzunehmen. Unser zweiter Fall zeigte, wie zur Zeit der hämolytischen Krise der Milztumor anschwellt und in der Rekonvaleszenz wieder deutlich zurückging ( $\sigma\pi\omicron\delta\omicron\varsigma$  = Asche).

Es gibt Familien mit sogenannter hämolytischer Konstitution, bei denen einzig eine solche Splenomegalie ohne Anämie festzustellen ist (DEBRÉ). Häufiger sind im Kindesalter neben diesen splenomegalen Typen die leicht anämischen Formen, besonders im Säuglings- und Kleinkindesalter, bei denen sich nur gelegentlich ein etwas gelbliches Kolorit oder ein leichter Subikterus zeigt. Weniger häufig als bei Erwachsenen ist bei Kindern der vollständig ausgebildete Typus mit hämolytischem Ikterus, Anämie und Splenomegalie.

Bei unserem ersten Fall haben wir einen mehr schleichend und dauernd verlaufenden vermehrten Blutzerfall. Bei dem zweiten Säugling konnten wir dagegen bereits zwei deutliche, ja sogar ungewöhnlich schwere hämolytische Krisen nachweisen. Diese Krisen können verschiedene Formen annehmen:

1. *Febrile Anämie*. Der Beginn ist plötzlich aus voller Gesundheit heraus, das Fieber steigt bis 40°, begleitet von schwerer Tachycardie, Erbrechen und extremer Prostration. Leber und Milz schwellen an. Am Herzen immer ein systolisches Geräusch, die Haut wird entfärbt, die Schleimhäute werden blutleer, das Hämoglobin kann in kurzer Zeit auf 20 bis 10%, die Zahl der Roten auf oder sogar unter 1 Million fallen, wie bei unserem zweiten Fall. Zur Zeit dieser Blutkrisen kann es auch zu einem sogenannten Knochenmarkskollaps kommen mit enormer Leukocytose, vielen Myelocyten und sogar Myeloblasten (GÖTZKE und ISAAK, BAAR und K. MEYER). Die akute Anämie kann so schwer sein, daß sie zum Tode führt. Die Gefahr der hämolytischen Konstitution ist auch bei Kindern nicht zu verkennen. Aber trotz des alarmierenden Charakters dauert die akute Hämolyse selten länger als zwei Wochen, dann wird das Kind fieberfrei und erstaunlich rasch setzt die Regeneration der roten Blutzellen ein.

2. *Febriler Ikterus*. Die Kinder beginnen ebenfalls kontinuierlich zu fiebern

bis 38 bis 39°. Es tritt nach einiger Zeit oft plötzlich ein Ikterus auf mit Gelbfärbung der Scleren und der Haut. Dabei werden die Schleimhäute blasser und blasser, während Stuhl und Urin dunkler werden. Leber und Milz schwellen an und werden schmerzhaft. Die Attacke dauert von einigen Tagen bis zu einigen Wochen. Es kann zu protrahiertem Fieber kommen. Die Milz bleibt dauernd stärker geschwollen als vorher. Gleichzeitig persistieren Ikterus und Subikterus in verschiedener Intensität, während die Anämie sich wieder zu bessern beginnt.

3. *Abdominale Syndrome.* Im Vordergrund stehen bei den Krisen heftige Schmerzen, welche durch die plötzliche Spannung der Leber- und Milzkapsel infolge der Anschoppung dieser Organe durch den akuten Blutzerfall ausgelöst werden. Sie sind begleitet von häufigem Erbrechen und können zur Fehldiagnose einer Appendicitis führen.

4. *Periodisches Fieber.* Ungefähr alle zwei oder drei Monate haben die Kinder eine Attacke von zwei bis drei Tage dauerndem unerklärlichem Fieber. Nach jeder solchen Attacke erscheint das Kind leicht gelblich.

Nicht nur wegen der akuten Anämie, sondern auch wegen Herzstörungen können die hämolytischen Krisen den Kindern gefährlich werden. Die Kinder klagén über Herzklopfen, gelegentlich über Herzschmerzen, Atemnot bei jeder Anstrengung. An der Herzbasis findet man häufig anorganische Geräusche. Ich habe auch Exitus erlebt an Kreislaufinsuffizienz mit Herzerweiterung und Galopprrhythmus im Anschluß an eine protrahierte hämolytische Krise. Es handelt sich um Myocardschäden infolge Anoxämie.

*Skeletveränderungen* kommen auch bei der Kugelzellenanämie vor, ähnlich, aber meist nicht so ausgesprochen wie bei der COOLEY-Anämie. Ich erinnere hier an die asiatische Gesichtsbildung bei unserem zweiten Fall. Die exzessive Proliferation der Knochenmarkselemente führt zu einer Zerstörung von Knochenbälkchen zwecks Erweiterung der Markräume mit sekundärer Hypertrophie des Knochens. Auf diese Weise kann es selbst zu einem sogenannten Bürstenschädel, „Crâne en brosse“, wie bei der COOLEY-Anämie kommen, indem die vordringenden Markräume die Tabula externa einschmelzen. Die radiär angeordneten Knochenbälkchen stehen dann wie Borsten in der Luft. Die exzessive Hyperämie kann zu prämaturer Synostose der Knochennähte und damit zum Turmschädel führen.

Die familiäre hämolytische Anämie ist im Kindesalter nicht allzu selten. Die Prognose quod vitam ist, von den obenerwähnten Hauptgefahren der akuten schweren Anämie und der Herzinsuffizienz abgesehen, im allgemeinen gut. Die Kinder sind oft mehr blaß oder leicht ikterisch als wirklich krank. Sie können sich körperlich und geistig gut entwickeln, nur in schweren Fällen kann es zu Entwicklungshemmungen kommen.

Wie bei anderen konstitutionellen Krankheiten können nicht selten auch leichte banale Infekte, wie Schnupfen, Anginen, Verdauungsstörungen usw., hämolytische Krisen auslösen.

*Behandlung.* Im allgemeinen erfolgt nach einer Blutkrise innerhalb eines Monats spontan wieder die Regeneration, vorausgesetzt, daß die Reparation der Anämie nicht durch zu rasche Wiederholung derartiger Attacken gestört wird. Bei diesen hämolytischen Krisen erleidet der Organismus einen abnormen Eisenverlust und der Bedarf ist erhöht für die Resynthese des zerstörten Hämoglobins. Eine Eisentherapie, z. B. mit Ferro 66 oder Ferrochlorid, ist deshalb angezeigt. Ferner hat sich uns, aber leider nicht in allen Fällen, Unterstützung durch Lebertherapie, z. B. 100 g frischen Leberpüree täglich oder Leberextrakte oder intramuskuläre Injektionen von Campolon, bewährt.

Splenektomie behebt bei der hämolytischen Konstitution (GÄNSSLEN) die

Anämie sowie die hämolytischen Anfälle. Bei Kindern bleibt trotz der Splenektomie die Mikrocytose weiterhin bestehen (OPITZ). Die Indikation zur Milzexstirpation soll mit Rücksicht auf die meist gute Prognose des Leidens und auf die operativen Schwierigkeiten und Komplikationen nicht leichtfertig gestellt werden. Leitende Gesichtspunkte für die Operation sind: hochgradige chronische Daueranämie mit immer wiederholten Blutkrisen, häufigen abdominalen Schmerzattacken und schwere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens.

## 2. Die Sichelzellenanämie.

Charakteristisch ist die sogenannte Sichelzelle oder der Drepanocyt, welcher schon im gefärbten Blutpräparat zum Vorschein kommt. Es sind dies in die Länge gezogene und sichelförmig geschwungene rote Blutkörperchen. Noch besser zeigt sich die Sichelung in einem kleinen, mit Citratlösung verdünnten Tropfen Blut in der feuchten Kammer, nachdem man diese 2 bis 3 Stunden im Brutschrank gehalten hat. Sauerstoffzufuhr stabilisiert die Scheibenform, Sauerstoffmangel die Sichelung. Die Drepanocyten verfallen im Körper leichter dem Abbau als normale Blutzellen. Auch schon bei Kindern kommen Ulcera cruris vor, ferner polyarthritische Erscheinungen, Skeletveränderungen wie bei der COOLEY-Anämie. Die Sichelzellenanämie kommt nur bei Neger- und Mulattenkindern vor und wird dominant vererbt.

## 3. Die Elliptocytose oder Ovalocytose.

Ein auffallend großer Prozentsatz der Erythrocyten zeigt ovale oder richtiger elliptische Form, ähnlich den normalen Roten des Kamels. Die Elliptocytose ist im allgemeinen die leichteste Form der konstitutionellen hämolytischen Erythropathien. Es kann aber doch auch gelegentlich zu hämolytischen Krisen mit mäßiger Anämie, Ikterus, schmerzhafter Leber- und Milzschwellung kommen. Die Prognose ist günstig. Die Anomalie findet sich bei Weißen und Negern und wird in einfach dominantem Erbgang vererbt.

## 4. Die COOLEYSche Krankheit (Erythroblastenämie).

Sie wurde von COOLEY (1925) zuerst bei den Kindern italienischer und griechischer Einwanderer in Nordamerika entdeckt. Ferner wurden Fälle an der Nordküste des Mittelmeeres beobachtet, in neuester Zeit wird aber auch vereinzelt über das Vorkommen in Deutschland und in der Schweiz berichtet.

Der Beginn ist immer schleichend, die Kinder bleiben in der Entwicklung zurück, zeigen einen eigenartig blaßgelblichen Teint, eine asiatische Gesichtsbildung mit breiten Backenknochen, ein durch Milz- und Leberschwellung ausgedehntes Abdomen, das an Coeliakie erinnert. Zunehmende Anämie und Schwäche, Widerstandslosigkeit gegen Infekte, denen die Kinder schließlich nach jahrelangem Kranksein im Stadium der Kachexie erliegen.

Auch dieses Leiden scheint vorwiegend endogenen Ursprungs zu sein. Charakteristisch ist der Blutbefund mit einer enormen ausgesprochen pathologischen Erythroblastose. Man kann sozusagen alle Stadien der Erythropoese im strömenden Blute sehen, wobei aber die Erythroblasten in ihrem Bau vielfach von den normalen Formen abweichen. Ein weiteres Kennzeichen ist die extreme Aniso- und Poikilocytose, so daß es in ausgebildeten Fällen kaum einen einzigen ganz normal großen und normal gefärbten und geformten Erythrocyten gibt. Der Hämoglobingehalt schwankt zwischen 25 und 45%, terminal kann er auf 10% und weniger sinken. Durchschnittliche Erythrocytenzahl 2 bis 3 Millionen, terminal 1 Million und darunter. Die schwere Blutkrankheit wird oft von den Kindern längere Zeit merkwürdig gut ertragen, aber die schließliche Prognose ist absolut schlecht. Akute hämolytische Krisen wie bei der Kugelzellenanämie fehlen.

Die COOLEY-Anämie geht mit einer ganz besonders starken Splenomegalie einher. Die Leber ist auch etwas vergrößert. Der Harn ist dunkel gefärbt und enthält sehr reichlich Urobilin und Urobilinogen als Zeichen des Blutzerfalls.

Ausgesprochener und regelmäßiger als bei allen bisher besprochenen hämolytischen Erythropathien findet man bei der COOLEY-Anämie merkwürdige Skeletveränderungen im Sinne einer universellen Osteoporose. In den langen Röhrenknochen sind die Trabekel rarefiziert, so daß der ganze Knochen infolge Kalkmangels abnorm transparent ist. Die Knochen sehen wie von Motten zerfressen aus, weil sie von dem wuchernden Mark vielfach durchbrochen werden. Sehr merkwürdig sind die Schädelveränderungen. Das mächtig wuchernde Knochenmark bringt die Knochenbälkchen innerhalb der Markhöhle zum Schwinden und bedingt eine Hyperplasie der Jochbeine und dadurch wird zur asiatischen Gesichtsbildung beigetragen. In der Diploe wird die Tabula externa immer mehr usuriert, so daß sie schließlich völlig schwindet. Man sieht dann zahllose, dichtstehende Stacheln, entsprechend den radialen Knochenbälkchen, die wie ein Bürstenbesatz senkrecht zur Tabula interna, die erhalten geblieben ist, angeordnet sind. Man hat dieses Bild in der Radiographie mit zu Berge stehenden Haaren verglichen.

*Pathogenese:* Nach neueren Anschauungen von LEHNDORFF handelt es sich um eine der Leukoblastose an die Seite zu stellende Erythroblastose, d. h. an eine Art Leukämie, bei der vorwiegend das erythroblastische Gewebe in Wucherung geraten ist. Daher die überall erweiterten Markräume in den Knochen und die Überschwemmung des Blutes mit sehr vielen, besonders pathologischen und dem frühzeitigen Untergang geweihten sogenannten Paraerythroblasten. FREUDENBERG denkt an eine Störung des Porphyrinstoffwechsels. Griechische Autoren, wie CHOREMIS und SCLLIOPULOS, nehmen einen Zusammenhang mit der Malaria an.

*Die Behandlung* mit Eisen, Arsen, Leber, Röntgenbestrahlungen der Knochen haben bisher keine überzeugenden Erfolge ergeben. Am ehesten zu empfehlen sind Bluttransfusionen (FANCONI). Die Progredienz des Leidens wird durch Milzexstirpation verlangsamt, doch ist die Operationsmortalität groß.

Zum Schluß wollen wir nochmals die wesentlichen Charakterzüge der erblichen hämolytischen Erythropathien zusammenfassen. Es sind dies:

1. Das rassengebundene, familiäre und oft schon kongenitale Auftreten.
2. Schwere Veränderungen im Aufbau der Erythrocyten, welche als vererbliche Mutationsformen aufzufassen sind (Kugelnzellen oder Globulocyten, Sichelzellen oder Drepanocyten bei Negern, Ellipto- oder Ovalocyten bei Weißen. Pathologische Erythroblasten bei Mittelmeervölkern).
3. Der fehlerhafte Bau und die konstitutionelle Minderwertigkeit der Roten führt zu dauernder oder krisenhaft verstärkter Hämolyse und Anämie mit hämolytischem Ikterus, vermehrter Ausscheidung von Urobilinkörpern im Stuhl und im Urin und zum sogenannten spodogenen Milztumor.
4. Es kommt zu lebhaftester regenerativer Knochenmarkstätigkeit, welche schließlich zu Markswucherung führt. Letztere bedingt, wenigstens bei den schweren Formen, eigentümliche Veränderungen im Skeletsystem, besonders im Schädel skelet durch die Erweiterung der Markräume und Resorption der Tabula externa, am ausgesprochensten bei der COOLEY-Anämie, gelegentlich aber auch bei der Kugelnzellen- (Turmschädel, asiatische Gesichtsbildung) und bei der Sichelzellenanämie.

## Die reine Agranulocytose Typus SCHULTZ und Panhämocytophthise im Kindesalter.

Das 2 $\frac{1}{2}$ -jährige Mädchen, das ich heute vorweise, erkrankte an einem Pseudocroup und wurde wegen der Respirationsstenose einem Laryngologen zugewiesen. Die Krankheitserscheinungen klangen ab und nach etwa acht Tagen wurde auf Drängen der Eltern eine Tonsillektomie vorgenommen. Weitere acht Tage später rasch wachsende Nekrosen am Gaumen links und rechts, welche sogleich den Verdacht einer Agranulocytose erweckten. In der Tat sanken die Leukocyten bis 2232 mit fast völligem Schwund der Granulocyten.

Das Mädchen von sehr graziler Konstitution sah schwer krank aus, war blaß, schwach und apathisch. Es hatte 39,5° Fieber. Im Rachen auf der linken Seite ein riesiges Ulcus, etwas zackig begrenzt, mit leicht aufgeworfenem Rand. Geschwürsgrund weißlich bröcklig belegt, ziemlich tief liegend. Die Nekrose reicht bis zur Uvula und zerstört das linke Gaumensegel. Rechts kleineres, mehr oberflächliches Geschwür von weißlicher Farbe mit gerötetem Hof seitlich am rechten Gaumensegel. Keine erhebliche Drüsenschwellung am Hals, kein Exanthem, keine Hautblutungen. Der Blutbefund ergab 79% Hämoglobin, 4,1 Millionen Rote, 3800 Weiße, 5,5% neutrophile Segmentkernige, 87,5% Lymphocyten, 7% Monocyten, Blutplättchen reichlich.

Wir haben hier das reine Bild einer Agranulocytose vom Typus SCHULTZ, d. h. eine isolierte Leukopenie mit Schwund der Granulocyten bei intaktem rotem und Plättchenblutbild, somit ohne Thrombopenie und hämorrhagische Diathese.

Die Behandlung mit einer einzigen Bluttransfusion, mit wiederholten Injektionen von Nucleotrat (Pentosenucleotid), Redoxon forte und Benerva forte erwies sich als recht erfolgreich, indem jetzt die Leukocytenzahlen bereits auf 7900 angestiegen sind mit 43% Granulocyten. Das Kind sieht jetzt viel besser aus und hat sich bereits gut erholt.

Der Zufall will es, daß wir heute einen weiteren seltenen Fall von reiner Agranulocytose bei einem 2 $\frac{1}{2}$ -jährigen Knaben beobachten konnten, mit Nekrosen in der Gegend des Lippenrotes. Oberlippe wurstförmig verdickt, schnabelartig vorragend. Hämoglobin 90%, Rote 4,71 Millionen, Weiße 1300, davon 99% Lymphocyten, 1% lymphoblastische Plasmazellen. Granulocyten fehlen vollkommen, Blutplättchen reichlich. Nirgends Blutungen. Das Kind ist moribund infolge einer Sepsis, welche von der Oberlippenphlegmone, die sich rapid weiter ausgedehnt hat, ausgegangen ist.

Auch dieses Kind zeigte als Vorerkrankung eine grippeartige Affektion, rezidivierende rötelnähnliche Ausschläge mit intermittierendem Fieber, dann wieder länger dauerndes septisches Fieber.

Das klinische Bild der reinen Agranulocytose im Kindesalter zeigt meist eine grippeartige Vorkrankheit. Bei unserem ersten Fall war noch ein operativer Eingriff, Tonsillektomie, vorangegangen. Es tritt hohes unregelmäßiges Fieber auf, das mit seinem wellenförmigen Verlauf an Maltafieber oder PEL-EPSTEIN-sches Fieber bei Lymphogranulomatose erinnern kann.

Rubeoliforme Exantheme, gelegentlich ein Herpes, wurden wiederholt beschrieben.

Die Kinder sehen bleich und schwerkrank aus, sind niedergeschlagen, weinerlich und mißgestimmt und zeigen manchmal anfallsweise auftretende Schwäche.

Es entwickeln sich dann rasch wie bei unserem Mädchen die charakteristischen

ulceronekrotischen Veränderungen auf den Tonsillen und im Rachen. Sie greifen auf die Gaumenbogen über, auf den Pharynx, gelegentlich auch auf den Larynx, wobei es zu Glottisödem kommen kann. Nicht nur der weiche Gaumen kann in großer Ausdehnung eingeschmolzen werden, sondern auch der harte Gaumen. Die Wangenschleimhaut, besonders aber das Zahnfleisch und die Lippen können ebenfalls ulceronekrotische Läsionen zeigen. Die Nekrosen zeigen zackige Begrenzung und aufgeworfene gerötete Ränder. Sie sind bedeckt von einem bröckligen, weißlichen oder gräulichen Belag. Die Läsionen im Rachen machten in unserem Fall merkwürdig geringe Schluckbeschwerden, in anderen Fällen führen sie zu Dysphagie, näselnder Stimme, Salivation, gelegentlich Trismus. Die lokalen Lymphdrüsen in der Kieferwinkelgegend zeigen keine oder nur geringe Schwellung.

Bei unserem zweiten Fall fehlten Veränderungen im Rachen und in der Mundhöhle überhaupt, nur an der Schleimhaut der Oberlippe waren Nekrosen zu sehen. Solche Nekrosen sitzen besonders gern an den Übergangsstellen von Haut und Schleimhaut. Sie können aber auch nur auf der Haut auftreten. Es zeigt sich zuerst ein kleiner roter oder schwärzlicher Fleck, auf diesem entsteht ein Bläschen, welches aufbricht und ein braunschwarzes nekrotisches Geschwür hinterläßt.

Die Nekrosen bilden häufig die Eingangspforte für septische Infektionen, gegen die der agranulocytäre Organismus vollkommen wehrlos ist, da ihm seine besten Schutztruppen fehlen.

Bei der reinen Agranulocytose finden wir, wie in den vorgestellten Fällen, extreme Leukopenie, insbesondere sinken die Granulocyten auf wenige Prozente oder verschwinden ganz aus dem peripheren Blut, dabei sind weder nennenswerte Anämie noch Thrombopenie und dementsprechend auch keinerlei Haut- und Schleimhautblutungen nachzuweisen.

Im Knochenmark findet man bei der reinen Agranulocytose häufiger nur eine Reifungshemmung („maturation arrest“), mit einer deutlichen Linksverschiebung der Knochenmarkszellen in einem eher hyperplastischen Mark. Die reifen Granulocyten und Stabkernigen verschwinden, zum Teil auch die reifen Myelocyten zugunsten von unreifen Myelocyten, Promyelocyten und Myeloblasten. Eine wahre und vollständige Aplasie des Knochenmarkes ist dagegen verhältnismäßig selten und führt wohl rasch zum Tode.

Die Agranulocytose nimmt bei Kindern häufiger einen mehr protrahierten Verlauf und kann sich drei bis vier Wochen hinziehen. Die Prognose scheint etwas besser zu sein als bei den Erwachsenen. Von 13 bisher beschriebenen Fällen von reiner Agranulocytose kamen acht Kinder zur Heilung.

Sehr auffällig ist, übrigens ganz ähnlich wie bei den Erwachsenen, die ausgesprochene Prädisposition des weiblichen Geschlechts. Bei Erwachsenen fallen etwas über 80% der Agranulocytosefälle auf Frauen. Unter 13 Fällen bei Kindern ermittelten wir reine Agranulocytose bei zehn Mädchen und nur drei Knaben. Eine ähnliche Prädisposition des weiblichen Geschlechts treffen wir bei einer Virusinfektion, dem Herpes (DOERR).

Die Vorkrankheit, die wir in der Anamnese der reinen Agranulocytose angetroffen haben, könnte ähnlich wie traumatische Einflüsse als eine unspezifische Provokation einer Virusinfektion aufgefaßt werden, welche sich im Knochenmark lokalisiert und hier durch Überempfindlichkeitserscheinungen das eigenartige Knochenmarksleiden auslöst (Schock).

Beim Erwachsenen werden pathogenetisch die meisten akuten Agranulocytosen als Folge eines allergischen, d. h. idiosynkrasisch oder auch anaphylaktisch bedingten Schocks auf das Knochenmark aufgefaßt, wodurch die

myeloische Zellreihe plötzlich an ihrer Ausreifung und Ausschwemmung verhindert wird. Es wird namentlich das Pyramidon angeschuldigt und auch hier, bei dieser Idiosynkrasie bzw. erhöhten Sensibilisierbarkeit zeigt sich die ausgesprochene Prädisposition des weiblichen Geschlechtes ähnlich wie beim Herpes. Die Idiosynkrasie gegenüber Pyramidon und damit Gefahr der Agranulocytose wird erst nach dem 25. bis 30., ja 40. Lebensjahr manifest. Bei den Kindern spielt dagegen Pyramidon bei der Auslösung einer Agranulocytose keine Rolle, so daß wir seit vielen Jahren dieses in der Behandlung der rheumatischen Infektion, insbesondere auch der Endocarditis, unentbehrliche Medikament von glänzender Wirkung in hohen Dosen und für lange Zeit verschreiben können, ohne je Schäden zu sehen.

Eher sind Agranulocytoseschäden bei Kindern zu befürchten bei den neueren Sulfanilamidpräparaten, namentlich bei lange fortgesetzter Behandlung schwerer Infektionen, wobei sich dann bei dem durch die Infektion schon schwer geschädigten Knochenmark ziemlich plötzlich eine Intoleranz gegen die Sulfanilamide mit Granulocytenschwund und Sepsis einstellen kann.

Für die Behandlung der Agranulocytose empfehlen wir Bluttransfusionen mit gruppengleichem Blut 100 bis 200 ccm. Es handelt sich dabei nur zu einem geringen Teil um eine Substitution der mangelnden Leukocyten. Wesentlicher erscheint der formative Reiz, der auf das Knochenmark wahrscheinlich durch Leukopoietine ausgeübt wird und eine nicht näher zu definierende entgiftende Wirkung. Bei unserem ersten Fall genügte eine einzige ausgiebige Transfusion, um das Krankheitsbild zum Guten zu wenden. Wir machten ferner Injektionen von Pentosenucleotid, bei Kleinkindern 1 bis 2 ccm, bei älteren Kindern bis 10 ccm. Dem zuerst in Amerika hergestellten Pentosenucleotid (Merck) entspricht das Nucleotrat Nordmarck. Es wird ferner empfohlen Darreichung von rotem Knochenmark junger Kälber, 50 bis 100 g pro Tag. Wir können ferner verwenden rohe Leber oder Leberpräparate per os, oder intramuskuläre Injektionen von Campolon. Wir machten weiter Gebrauch von der Vitamintherapie durch Injektionen von Redoxon forte, unterstützt von dem Synergisten Benerva forte. Die Ulcerationen werden mit 1%igem Methylenblau gepinselt. Gegen die Schluckbeschwerden Alkoholumschläge und nachts Antiphlogistin.

Leider wurden unter dem Namen Agranulocytose besonders in der kinderärztlichen Literatur Krankheitsbilder beschrieben, die von ihr getrennt werden müssen, schon aus klinischen und prognostischen Gründen.

Die reine Agranulocytose Typus SCHULTZ gehört zu den partiellen Hämocytophthisen, ähnlich wie die essentielle Thrombopenie oder die sehr seltene isolierte Erythrophthise. Es kann sich nun die Agranulocytose vergesellschaften mit aplastischer Anämie oder mit Thrombopenie mit sekundärer Anämie infolge der Blutungen.

Schließlich kennen wir eine *Panhämocytophthise* (STODTMEISTER und BÜCHMANN), bei der sämtliche drei Systeme des Knochenmarkes beteiligt sind. Es entsteht so ein globales Agranulocytosesyndrom (SABRAZÈS und SARIC) mit Granulocytopenie, aplastischer Anämie und Thrombopenie. Dem peripheren Blutzellenschwund braucht keine Panmyelophthise zugrunde zu liegen. In der ältesten Bezeichnung aplastische Anämie für dieses Krankheitsbild kommt der Schwund der roten Blutzellen, nicht aber der noch wichtigere der Granulocyten und Thrombocyten zum Ausdruck. E. FRANK ist in das gegenteilige Extrem verfallen, indem er für das gleiche Krankheitsbild den Namen *Aleukia haemorrhagica* geprägt hat, in der Annahme, daß sich eben die Anämie ohne weiteres als Folge der Blutverluste infolge der Thrombopenie ergebe und um die primäre Marktoxikose, welche vor allem die weißen Anteile des Knochenmarkes betreffe,

schärfer herauszuheben. Ein besonderer Akzent auf die Aleukie bzw. Agranulocytose ist ja insofern gerechtfertigt, als sie durch Herabsetzung der natürlichen Resistenz septische Infektionen und damit den malignen Verlauf mitbestimmt. Andererseits wird aber die Bezeichnung Aleukie der Tatsache nicht gerecht, daß die roten Blutkörperchen auch unabhängig von thrombopenischen Blutungen dahinschwinden können. Allen Tatsachen entspricht der Ausdruck Panhämocytophthise am ehesten. Für das Kindesalter ist nun charakteristisch, daß Fälle von reiner Agranulocytose vom Typus SCHULTZ außerordentlich selten sind. Viel häufiger begegnen wir dem Agranulocytosesyndrom, dem Krankheitsbilde der Panhämocytophthise. Ich kann heute dafür ebenfalls einen klinischen Fall vorstellen.

Dieser 2 $\frac{1}{2}$  Jahre alte Knabe von grazilem Körperbau litt an wiederholten hartnäckigen Bronchitiden und hat immer von Zeit zu Zeit Fieber von 39°. Vor vier Monaten wieder starke Bronchitis mit hohem Fieber und zunehmender Verschlechterung des Allgemeinbefindens und mehr und mehr auffälliger gelblicher Blässe. Zirka 14 Tage vor Spitaleintritt Zeichen einer hämorrhagischen Diathese mit petechialen und ekchymotischen Hautblutungen, etwas später fast unstillbares Nasenbluten. Keine Ulcerationen an Zunge oder Mundschleimhaut. Leber leicht vergrößert, Milz nicht palpabel.

Die Blutuntersuchung ergibt eine sehr schwere Anämie von aplastischem Charakter mit nur 17% Hämoglobin und 600 000 Roten. Die roten Blutkörperchen zeigen Aniso- und Poikilocytose, zahlreiche Mikrocyten, 6 Normablasten auf 100 Weiße, die Leukocyten 3600, mit 2,5% Metamyelocyten, 6% Segmentkernigen, 89% Lymphocyten und 1% große Monocyten. Dazu noch Thrombopenie mit 39 000 Blutplättchen. Die Blutungszeit 6 $\frac{1}{2}$  Minuten, Gerinnungszeit 8 Minuten, Retraktivität fehlt fast ganz.

Das Kind zeigt eine gelblichblasse Gesichtsfarbe, auch die Schleimhäute sind entfärbt. Auf der wachsbleichgelblichen Haut, die sich trocken und kühl anfühlt, zahlreiche petechiale Hautblutungen am Hals, auf der Brust und an beiden Armen, daneben bis fünffrankenstückgroße, regellos verbreitete Ekchymosen. Starkes Nasenbluten; unangenehmer Foetor ex ore; Puls rasch, oberflächlich, Atmung beschleunigt. Das Kind ist sehr schwer krank, apathisch, fast moribund. Prognosis pessima.

Es wird öfters angegeben, daß die Kinder mit Panhämocytophthise schon von Geburt an durch ihre Blässe aufgefallen sind. Sie zeigen einen grazilen, mitunter auch einen auffallend pastösen Körperbau und finden sich meist in einem anscheinend guten Ernährungszustand. Die Anamnese ergibt häufig, daß die Kinder eine schlechte natürliche Immunität hatten und an immer wieder rezidivierenden Katarrhen der oberen Luftwege, Infektionen der Harnwege usw. laborierten.

Nach einem solchen Rezidiv ähnlicher früherer Erkrankungen vermag sich das Kind, so unscheinbar diese Attacke gewesen sein kann, einfach nicht mehr recht zu erholen. Es zeigt sich Appetitverlust, Schwäche, zunehmende Blässe, gelegentlich treten Gelenkschmerzen auf, gewöhnlich bestehen zunächst nur subfebrile Temperaturen, Anämie und Schwäche schreiten mehr weniger rasch fort. Zuletzt tritt hohes septisches Fieber auf, für das man oft nicht ohne weiteres eine Ursache finden kann.

Die Hautfarbe ist wie bei dem vorgestellten Fall wachsbleich, mit einem deutlichen Stich ins Zitronengelbe. An den Conjunctiven läßt sich jedoch kein Ikterus feststellen. Die Schleimhäute sind entfärbt. In fast allen Fällen finden sich Petechien und Ekchymosen auf der Haut. Sie treten gewöhnlich erst im späteren Verlauf, meist wenige Wochen oder Tage vor dem Tode auf. Auch die Schleimhäute beginnen zu bluten. Nasenbluten, oft unstillbar, Lippen- und

Zahnfleischblutungen, blutiges Erbrechen, Blutstühle meist nur terminal. Der Urin zeigt kein Blut, kein Albumen, aber eine stark positive Urobilinogenreaktion in der Kälte.

Im Gegensatz zur reinen Agranulocytose werden weder auf der Haut noch im Rachen nekrotische Läsionen gefunden.

Im Zusammenhang mit der Anämie werden am Herzen mitunter leise systolische Geräusche wahrgenommen, jedoch ohne nachweisbare Endocarditis. Die Leber ist meist palpabel und mäßig vergrößert, die Milz ist öfters palpabel, kann aber terminal an Größe wieder abnehmen.

Das Blut zeigt eine rasch progrediente schwere Anämie. Das Hämoglobin sinkt meist unter 30%, die Roten unter 1 Million, der Färbeindex ist 1 oder über 1. Mäßige Aniso- und Poikilocytose. Die Zahl der Reticulocyten oder jungen roten Blutkörperchen ist sehr gering. Als kümmerliches Zeichen der Regeneration können vereinzelte Normoblasten vorkommen. Die Leukocyten sinken unter 4000 und nehmen progressiv ab bis 100 und darunter. Die Granulocyten sinken bis auf wenige Prozente oder können ganz verschwinden. Nur vereinzelt kommen Myeloblasten, Metamyeloblasten und Myelocyten vor. Eosinophile und Basophile fehlen. Es besteht eine relative Lymphocytose über 85%. Namentlich terminal gesellt sich eine fortschreitende Thrombopenie mit hämorrhagischer Diathese hinzu, welche durch die Blutverluste die bereits bestehende Anämie bedrohlich verschlimmert.

Der Verlauf ist in fast allen Fällen tödlich. Aber es ist möglich, daß bei geeigneter Therapie, namentlich durch Bluttransfusionen, die erste, zweite Krise überwunden wird, dann aber kann das Kind einem dritten oder vierten Rezidiv, das sich nach wochen-, monate- oder jahrelangem freiem Intervall einstellt, erliegen.

Diese Fälle von Hämocytophthise scheinen dafür zu sprechen, daß die Leukocyten konstitutionell minderwertig sind und das Haften von immer wieder rezidivierenden Infektionen, welche schließlich aus dem gleichen Grunde septischen Charakter annehmen, begünstigen. Unter dem Einfluß der Sepsis kommt es dann zu einem Schwund sämtlicher Blutzellen, einer Art Abiotrophie, einem frühzeitigen Aufbrauch eines konstitutionell minderwertigen Knochenmarkes, welcher mit dem Leben nicht mehr vereinbar ist.

Im Gegensatz zur reinen Agranulocytose läßt sich bei der Panhämocytophthise keinerlei Prädisposition des weiblichen Geschlechtes oder Mädchenwendigkeit nachweisen. Im Gegenteil, die Panhämocytophthise erscheint mehr knabenwendig. Von 25 aus der Literatur zusammengestellten Fällen betraf die Panhämocytophthise 15 Knaben und nur 10 Mädchen.

Eine andere große Gruppe von Panhämocytophthisen steht in engster Wechselbeziehung zu leukämischen Erkrankungen. So haben wir einen 3 $\frac{1}{2}$ jährigen Knaben beobachtet, der im Anschluß an eine diphtheroide Angina im Verlauf von drei Wochen an rasch progressiver, aplastischer Anämie starb. Im Knochenmark war die Erythroese bei der Autopsie erloschen und es fanden sich nur noch Myeloblasten. Hätte dieser Knabe noch länger gelebt, so wäre er wahrscheinlich an einer Myeloblastenleukämie bzw. akuter Myelose erkrankt. Es gibt nun in der Tat Fälle, die sich von der Panhämocytophthise glänzend erholen, so daß weder im Blutbild noch im Knochenmarkspunktat etwas auf eine leukämische Erkrankung hindeuten würde, und doch gehen diese Kinder früher oder später nach wechselnd langen Intervallen anscheinender Gesundheit an akuter Myelose zugrunde. Eine schwere funktionelle Lähmung der Knochenmarkstätigkeit unter dem Bilde einer Panhämocytophthise schlägt wie ein Pendel um in die entgegengesetzte Funktionssteigerung der pathologischen Pro-

duktion unreifer weißer Blutzellen. Aber die Panhämocytophthise bedeutet in derartigen Fällen wohl nur den akuten Zusammenbruch eines Knochenmarkes, das schon den leukämischen Todeskeim in sich trägt. Die Panhämocytophthise ist nur eine vorübergehende Phase einer akuten Myelose. Wir nehmen heutzutage auch nicht mehr an, daß eine Grippe zu einer Lungentuberkulose wird, wenn sich hinter der Grippe bereits ein tuberkulöses Frühfiltrat versteckt hatte (ROHR). Der zugrunde liegende Krankheitsprozeß ist eben eine Myelose. Die Myeloblastenleukämie führt dadurch, daß sie die normalen Granulocyten durch funktionell minderwertige jugendliche Vorstufen ersetzt, auch zu einer symptomatischen Agranulocytose mit all ihren Gefahren septischer Infektion. Und unter dem Einfluß der Sepsis kommt es zum akuten Zusammenbruch aller Partialfunktionen des Knochenmarkes. Namentlich Bluttransfusionen sind dann imstande zu bewirken, wahrscheinlich durch Übertragung normaler Leukopoietine, daß sich das Knochenmark wieder erholt. Aber die Myeloblastenwucherung in metaplastischen Krankheitsherden geht weiter, ohne daß sich das zunächst im Blutbild zu äußern braucht, bis dann eines Tages ein massiver Einbruch der Myeloblasten erfolgt. Es kommt wieder zur symptomatischen Agranulocytose, Sepsis stellt sich von neuem ein. Das Mark bricht schockartig zusammen unter dem Bilde der Panhämocytophthise und das Kind stirbt. Die erste septische Infektion hatte nur zu einer vorübergehenden Hemmung des leukämischen Krankheitsprozesses geführt, ähnlich wie ein maligner Tumor in seinem Wachstum hintangehalten werden kann, wenn der Träger an einer akuten Infektion, z. B. an einem Erysipel, erkrankt.

Wahrscheinlich liegen sowohl der Panhämocytophthise wie der Leukämie Fehler in der Funktion der sogenannten Leukopoietine zugrunde. Diese Stoffe, welche die Leukocytenproduktion, Reifung und Ausschwemmung regulieren, werden nach neueren Auffassungen ähnlich wie das Antiperniciosaprinzip aus einem äußeren Faktor (wahrscheinlich Nikotinsäureamid) und einem inneren in der Magen- und Dünndarmwand enthaltenen Faktor synthetisiert. Die Leukopoietine gelangen in die Leber und werden dort gespeichert. Unter nervösem Einfluß (Zentren im Tuber cinereum) werden diese Leukopoietine in der Leber mobilisiert, und gelangen auf dem Blutwege zum Knochenmark. Leidet infolge Mangel des äußeren Faktors in der Nahrung oder infolge Erkrankung der Magen-Darmwand die Synthese der Leukopoietine oder ist ihre Speicherung oder Mobilisierung durch ein Leberleiden (Hepatitis, Lebercirrhose) beeinträchtigt, so kommt es zu Regulationsstörungen im Knochenmark. Die Entwicklung kann nun nach zwei Richtungen gehen, entweder kommt es zu einem Schwund der granulocytären Elemente, zu Sepsis und damit zum völligen Zusammenbruch des Knochenmarkes oder nur zu einer Reifungshemmung. Erstreckt sich dieselbe bis zu den Myeloblasten, so kann es zu ungehemmter Teilungsfähigkeit kommen, weil die normale Differenzierung nicht mehr auf die Zellteilung bremsend einwirkt, und es wäre dadurch die Grundlage für eine leukämische Erkrankung akuter Art gegeben. So erhielten wir ein tieferes Verständnis für die klinische Tatsache der bemerkenswerten Syntropie von Panhämocytophthise und Leukämie. Bei partiellem Ausfall der Leukopoietine hätten wir nur das Stadium der Reifungshemmung mit dem Abgleiten in Zellwucherung unter Ausbildung pathologischer Elemente, Paramyeloblasten und bei gänzlichem Ausfall der Leukopoietine vorübergehender oder endgültiger Zusammenbruch der Hämatopoese überhaupt. Die wiederholt beobachteten Remissionen durch Bluttransfusionen dürften auf die Zufuhr von normalen Leukopoietinen und ihrer vorübergehenden Speicherung in der Leber wenigstens teilweise zurückzuführen sein.

## 13. Vorlesung.

**Die akute Leukämie im Kindesalter.**

Dieser dreijährige Knabe, den ich heute vorweise, hatte vor etwa drei Wochen einen Tag Fieber um 40° und Erbrechen. Seither fiel auf, daß er allmählich immer blasser wurde und ein gelbliches Aussehen hatte. Morgens oft etwas gedunsene Augen. Keine Hautblutungen, kein Nasenbluten. Das Kind ist auffallend müde und will schon nach kurzem Gehen getragen werden. Es bekam gemischte Kost, aß am liebsten Fleisch und Obst, hatte dagegen eine Abneigung gegen Gemüse.

Das Kind sieht sehr bleich aus. Die Lippen sind blaß, die Nasenschleimhäute und die Conjunctiven sind entfärbt, das Gesicht erscheint etwas gedunsen. Die Haut ist rein, blaß, ohne Exanthem oder Blutungen, das Fettpolster mäßig. Am Halse und in beiden Leisten mäßig vergrößerte, gut bewegliche indolente Drüsen. In beiden Axillen stark vergrößerte Drüsen, frei beweglich, indolent. An der Pulmonalis starkes systolisches Geräusch, das auch noch am 5. Punkt

und sogar in der Nähe der Mitralis zu hören ist. Abdomen ziemlich stark vorgewölbt. Die Leber überragt den Rippenrand um 1½ Querfinger. Der Rand der Leber ist ziemlich hart. Die Milz ist bis zu drei Querfingern unter dem Rippenbogen zu tasten. Ihre Spitze liegt in Nabelhöhe, nur zwei Querfinger von diesem nach links.



Abb. 34. Lymphatische Leukämie.



Abb. 35. Akute Lymphadenose.

*Blutuntersuchung:* Hämoglobin 39%, Rote 2,06 Millionen, Färbeindex 0,97, Weiße 12 800, neutrophile Stabkernige 6,5, Segmentkernige 9, Eosinophile 0, Basophile 1,5, Lymphocyten 82, große Monocyten 1%. Thrombocyten 189 000.

Rotes Blutbild: Starke Anisocytose und Poikilocytose, leichte Polychromasie (25%<sub>00</sub> Reticulocyten), starke Dellenbildung.

Weißes Blutbild: Es wird beherrscht von kleinen Lymphocyten, welche meist fast nacktkernig sind, selten einen schmalen Saum zeigen, der stark basophil ist.

Blutsenkung: ½ Stunde 30 mm, 1 Stunde 65 mm, 2 Stunden 132 mm, 24 Stunden 163 mm. Moro und Pirquet negativ.

Wir haben hier anscheinend eine banale Anämie vor uns, aber wir finden keine Ursache für dieselbe. Die Leukocytenzahl ist nur ganz leicht erhöht, immerhin ist bereits eine Granulocytopenie bzw. das Gegenstück, eine Lympho-

cytose von 82%, auffallend. Leber- und Milztumor und deutliche Schwellungen der axillaren Lymphdrüsen lenken die Diagnose nach der Richtung einer beginnenden lymphatischen Leukämie.

Das merkwürdige Gesetz von der Duplizität der Fälle gestattet mir noch einen ähnlichen Fall bei einem sechsjährigen Mädchen vorzustellen. Auch bei ihm begann die Erkrankung vor drei bis vier Monaten mit Müdigkeit und langsam einsetzender Bleichsucht. Außerdem klagte das Kind über Bauchschmerzen, gelegentlich auch über Kopfschmerzen und mußte öfters erbrechen. In den letzten Tagen wurde es zunehmend matt. Leichte subfebrile Temperaturen 37,6 bis 37,7°.

Das Kind zeigt Totenblässe. Die Lippen sind weiß, die Ohren durchscheinend blaß. Auch Nasenschleimhaut und Conjunctiven sind entfärbt. Die Haut zeigt keinerlei Exanthem und auch keine Blutungen. Am Halse, beiderseits in den Axillen, in den Leisten finden sich nuß- bis walnußgroße Drüsen von derber Konsistenz, die nicht unter sich oder mit der Umgebung verwachsen sind. Der Rachen ist blaß. Keine Angina, keine geschwürigen Veränderungen auf der Mundschleimhaut, keine anämischen Geräusche am Herzen. Leber anscheinend nicht vergrößert. Die Milz überragt den Rippenbogen um drei Querfinger und reicht mit der Spitze bis zwei Querfinger nach links und oben vom Nabel. Im Urin häufig Harnsäurekristalle und amorphe Urate.

*Blut:* Hämoglobin 28%, Rote 1,52 Millionen, Färbeindex 0,9, Weiße 20800, neutrophile Stabkernige 3%, Segmentkernige 6%, Eosinophile 0,5%, Lymphocyten 80,5%, große Monocyten 10%. Thrombocyten 33500. Blutungszeit 1½ Minuten, Gerinnungszeit 12 Minuten, Retraktivität keine. Blutsenkung: ½ Stunde 75 mm, 1 Stunde 140 mm, 2 Stunden 152 mm, 24 Stunden 178 mm.

Auch in diesem Fall ist das führende Symptom eine progressive, unerklärliche Anämie, verbunden mit Granulocytopenie und Thrombopenie. Im Gegensatz zu dem ersten Fall besteht hier eine deutliche Leukocytose mit einem ziemlich eintönigen lymphocytären Blutbild. Immerhin fällt auf, daß nur drei Zellen sicheren Lymphocyten mit blassem Plasma, mittelsaumig, mit grober Azurgranulation entsprechen. Die übrigen Zellen sind mehr oder weniger pathologisch, zum Teil mit rundem, jungem Kern, mit Nucleolen, ohne jegliches Plasma. Diese Zellen sind ziemlich groß. Andere gleichartige Zellen zeigen einen schmalen, sehr basophilen Plasmasaum ohne Granula. Es finden sich ferner Riederformen mit leicht eingebuchtetem oder eingeschnittenem Kern, dann wieder finden sich kleinere Zellen mit runden, alten Kernen, ohne jegliches Plasma. Die Zellen sind somit etwas polymorpher als bei dem ersten Fall und in ihrem Habitus entsprechen sie am ehesten wenigstens zum Teil Paralymploblasten.

Auch dieses Kind zeigt leichte Temperaturen, 37,6 bis 38,4°.

Bei diesem Fall steht ebenfalls die progressive Anämie im Vordergrund mit erheblicheren Drüsenschwellungen und einem tastbaren Milztumor. Wir haben hier einen subleukämischen Blutbefund, indem die Leukocyten den Grad einer mäßigen Leukocytose nicht übersteigen. Wiederrum Granulocytopenie und entsprechende Lymphocytose über 90% mit vielen pathologischen Zellen. Ferner bereits Thrombopenie von 33500, merkwürdigerweise ohne hämorrhagische Diathese.

Wir haben es in beiden Fällen mit einer sogenannten akuten Lymphadenose zu tun. Die führenden Symptome sind eigentlich die progressive Erythrocytopenie und die Granulocytopenie. Im letzten Fall auch Schwund der Thrombocyten. Wie kommt nun dieser Schwund von Blutzellen zustande, welche aus dem Knochenmark stammen? Die Untersuchungen des Knochenmarkes geben da-

rüber Auskunft, welche zeigen, daß lymphoide Zellen im Knochenmark wuchern, welche die roten und weißen Blutbildungsstätten immer mehr verdrängen, bis schließlich der ganze Markraum lymphadenoid umgewandelt wird. Es handelt sich somit um eine Verdrängungsmylephthise und der Tod erfolgt in direkter Abhängigkeit von der mechanischen Einengung der Gesamtmyelopoese durch lymphatische Wucherung auf einen Grad, der mit den lebensnotwendigen Ansprüchen des peripheren Blutes auf physiologische Formbestandteile nicht mehr vereinbar ist (H. ZIESCHÉ).

Diagnostisch wichtig ist diese plötzlich und unmotiviert auftretende fortschreitende Blässe, welche sofort eine Blutuntersuchung und fortlaufende Blutkontrolle veranlassen soll. In unserem Fall fehlte zunächst sogar ein subleukämischer Befund und bei unserem zweiten Fall hatten wir nur eine mäßige Leukocytose. Um so wichtiger ist die Differenzierung des weißen Blutbildes und die Feststellung einer Granulocytopenie, bzw. einer relativen oder absoluten Lymphocytose von 80 bis über 90%. Es kann sogar eine Leukopenie und dementsprechend auch eine absolute Lymphopenie bestehen, ohne daß dies gegen die Diagnose einer Lymphadenose sprechen würde. Das Krankheitsbild der Lymphadenose ist nahe verwandt der Panmyelophthise bzw. der Panhämocytophthise, mit der es im Beginn wenigstens häufig verwechselt werden kann. Auf die richtige Fährte führen Lymphknotenschwellungen und Leber- und Milztumor. Sie geben eben Zeugnis dafür, daß nicht nur im Knochenmark die lymphoiden Zellen schrankenlos zu wuchern begonnen haben, sondern auch im gesamten lymphatischen System. Das Wesen der Lymphadenose liegt in einer schrankenlosen Wucherung lymphadenoider Zellen, zunächst im Knochenmark, dann auch in den anderen Stationen. Aus dem Knochenmark können die unreifen Zellen anfangs nicht ins periphere Blut übertreten, erst wenn in den extramedullären Herden reichlicher solche Zellen gebildet werden, wird auch das Blut von ihnen mehr und mehr überschwemmt. Die lymphadenoide Wucherung im Knochenmark ist das Lebensgefährliche, indem die Erythrocyten und Granulocyten und schließlich auch die Thrombocyten in ihren Ursprungsstätten in progressiver Weise auf das schwerste betroffen werden.

Vor einigen Jahren haben wir einen 20 Monate alten Knaben beobachtet, der im Anschluß an eine Angina blaß, müde, leicht febril wurde. Der Mutter fiel auf, daß Wunden lange nachbluten. Die Untersuchung ergab Hautblutungen am Thorax, am Skrotum und an den Oberschenkeln. Einzelne Drüsen submandibular, axillar und inguinal wenig vergrößert. Die linke Tonsille war schmierig belegt. Leber eben palpabel. Große Milz. Wenige Tage nach Spitalaufnahme starb das Kind nach kaum dreimonatiger Krankheitsdauer.

Blutbefund: Beim Eintritt 33% Hämoglobin, 2,14 Millionen Rote, Färbeindex 0,76, Leukocyten 6400, Myelocyten 0,5%, Metamyelocyten 0,5%, neutrophile Stabkernige 2,5%, Segmentkernige 6,5%, Lymphocyten 90%, Thrombocyten 38520. Anämie mit starker Aniso-Poikilocytose. Geringe Polychromasie, mehrere Normo- und Makroblasten. Bei den Lymphocyten handelt es sich um kleine, meist runde Zellen mit Kernen von dichter, oft klumpiger Chromatinstruktur, das Plasma färbt sich schwach, weist vereinzelte Azurgranula auf. Pathologische Lymphocyten fehlen ganz. Schon nach acht Tagen sank das Hämoglobin weiter auf 21%, die Roten auf 1,33 Millionen, nur noch 3000 Leukocyten, 1,5% Myelocyten, 15,5% Neutrophile, 82,5% Lymphocyten, viele derselben nacktkernig, ferner 0,5% Plasmazellen. Die Thrombocyten sanken auf 15000 und waren oft schlecht granuliert.

Bei diesem Fall von akuter Lymphadenose gibt der Schwund der Blutplättchen dem Krankheitsbild eine besondere Note, indem hier frühzeitig eine hämorrhagische Diathese auftritt mit auffallend schwerer Blutstillung bei kleinen

Wunden und mit Hautblutungen am Rumpf, am Skrotum und an den Oberschenkeln. Bemerkenswert ferner Veränderungen auf der Mundschleimhaut in Form einer Angina der linken Tonsille und eines kleinen Ulcus an der Zunge. Neben der progressiven Anämie kann auch die hämorrhagische Diathese ein führendes Symptom sein für die lymphadenoide Wucherung im Knochenmark, indem in solchen Fällen neben der Erythropoese ganz besonders frühzeitig die Megakaryocyten und damit die Plättchenbildung erdrückt werden. Dieser Fall zeigt auch bei terminaler Leukopenie von nur 3000 Zellen eine Lymphopenie, weil sowohl aus dem Knochenmark als auch den anderen extramedullären Blutbildungsstätten die lymphoiden Zellen aus einem unbekanntem Grunde nicht in das periphere Blut eingeschwemmt werden. Eine absolute Lymphopenie spricht somit bei Kindern nicht gegen die Diagnose einer akuten Lymphadenose.



Abb. 36. Akute Myelose.

Dem Kindesalter ganz besonders eigentümlich ist diese anämische Form der akuten Lymphadenose. Sie beginnt mit Blässe, progressiver Anämie, Kraftlosigkeit, Appetitlosigkeit, Niedergeschlagenheit. Die Kinder wollen nicht mehr spielen, so müde sind sie. Sie schlafen oft schlecht in der Nacht. Sie klagen, wie besonders unser zweiter Fall, über unbestimmte Schmerzen im Abdomen. Der Stuhl ist eher angehalten. Oft Übelkeit und Erbrechen. Es bestehen leichte Fiebertemperaturen, 37,4 bis 38,2°, später oft höheres Fieber, bis 39,5° und darüber. Bei unserem ersten Fall machten wir die interessante Beobachtung, daß die Axillartemperaturen über den Lymphomen meist höher war als die gleichzeitig gemessenen rectalen Temperaturen. Es scheinen also die lebhaften Wucherungsprozesse der lymphoiden Zellen zu lokalen Temperatursteigerungen,

welche bis zu 39 bis 40° gehen konnten, zu führen, während die Rectaltemperaturen zwischen 37 bis 38,4° schwankten und meist nur subfebrile Werte bis 37,6° erreichten. Der Allgemeinzustand wird fortschreitend schlechter.

Totenblässe zeigt das Gesicht und die übrige Haut, die Schleimhäute sind entfärbt, das Kind sieht wie weißgeblutet aus, und doch hat man entweder gar keine oder sehr geringe Blutungen nach außen beobachtet. Kein Blut im Stuhl, keine Hämaturie, höchstens vereinzelte Hautblutungen in Form von kleinen Petechien und Ekchymosen. Nase und Lippen sind kühl. Die Kinder fühlen sich matt und schwach und sind dauernd mehr oder weniger dyspnoisch. Der Zustand verschlimmert sich zusehends und kann höchstens durch ausgiebige Bluttransfusionen vorübergehend etwas aufgehalten werden. Die Prognose ist absolut infaust.

Als Gegenstück zu den bisherigen Beobachtungen habe ich nun noch Gelegenheit, einen 13jährigen Knaben vorzustellen. Er wurde vor etwa fünf Monaten gegen Pocken geimpft. Seither war er auffallend müde, zeigte kein Leben mehr. Seit fünf Wochen fiel den Eltern die rasch zunehmende Blässe auf. Kein Nasenbluten, keine Schleimhautblutungen, keinerlei Schmerzen. Seit fünf Wochen wurden Drüsenschwellungen beobachtet.

Wir sehen einen äußerst blassen Knaben. Am Bauch und an beiden Oberschenkeln zahlreiche punktförmige Blutungen. An der Tibiakante des linken

Unterschenkels eine zirka zweifrankenstückgroße subcutane Blutung. Überall deutlich vergrößerte Lymphknoten. Occipital beiderseits je eine erbsengroße Drüse. Retroaurikular einige erbsengroße Drüsen beiderseits. Nuchal haselnußgroße Knoten. Präaurikulardrüsen beiderseits dattelgroß. Am Kieferwinkel von weitem sichtbare, nußgroße Drüsen. Am Unterkiefer haselnußgroße Knoten. Ganze Kette haselnußgroßer Cervicaldrüsen beiderseits. Sichtbare Drüsen-schwellungen in Form eines Paketes in beiden Axillen, im Sulcus bicipitalis oben und in der Cubitalgegend. Selbst die seitlichen Thorakaldrüsen sind nußgroß geschwollen. Inguinal beiderseits sehr große, fast pflaumengroße, sichtbare Drüsen-schwellungen, besonders rechts.

Abdomen vergrößert, überragt das Thoraxniveau wenig. Nabel verstrichen. Die linke Hälfte des Abdomens ist ausgefüllt von einem riesigen derben Milztumor, der mehrere Einkerbungen (Crenae) aufweist. Oberhalb des Nabels reicht der Milztumor sogar wenig über die Mittellinie hinaus nach rechts, unterhalb des Nabels nicht ganz bis zur Mittellinie, nach unten bis zwei Querfinger oberhalb der Symphyse. Die größte Länge der Milz beträgt 25 cm. Leber überragt den Rippenbogen nicht. Am Herzen lautes, fauchendes, systolisches Geräusch an allen Ostien hörbar. Lungen o. B.



Abb. 37. Subakute Myelose mit generalisierten Lymphomen.

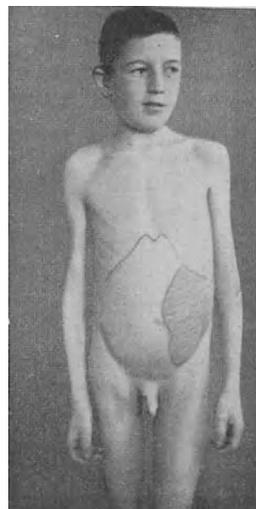


Abb. 38. Subakute Myelose mit großem Milztumor.

In die Augen fällt uns neben der großen Blässe eine imposante anscheinende Erkrankung des gesamten lymphatischen Systems mit fast überall sichtbaren Lymphknoten und einem geradezu riesigen Milztumor. Man wäre auch hier versucht, erst recht die Diagnose einer akuten Lymphadenose zu stellen.

Wohl haben wir, wie bei den vorigen Fällen, eine schwere Anämie festgestellt mit 37% Hämoglobin (SAHLI), 1,8 Millionen Rote, Färbeindex 1,04, aber das weiße Blutbild ist vollkommen anders. Wir stellten 150000 Leukocyten fest mit 97% Mikromyeloblasten, 0,5% eosinophilen, 0,5% basophilen Myelocyten, 1% Metamyelocyten, 1% stabkernige Neutrophile, 8 Erythroblasten auf 1000 Leukocyten.

Hier haben wir den unzweifelhaften Befund einer akuten Mikromyeloblasten-leukämie mit massiver Einschwemmung unreifer Zellen aus den extramedullären Herden in der Milz und im ganzen lymphatischen System. Die Myeloblasten sind aber offenbar auch im Knochenmark gewuchert und haben ähnlich wie die Lymphoidzellen bei der Lymphadenose die Erythropoese und die Granulocytopoese unterdrückt. Die Zahl der Thrombocyten ist auf 39500 gesunken, woraus sich auch die hämorrhagische Diathese erklärt. Auf die schwere Erkrankung des

Knochenmarkes weist auch die starke Verminderung des Fibrinogens hin, welches auf 0,024% gesunken ist.

Die Blutsenkung beträgt in  $\frac{1}{2}$  Stunde 30 mm, in 1 Stunde 51 mm, in 2 Stunden 100 mm, in 24 Stunden 146 mm. Über der Säule der roten Blutkörperchen beobachtet man ein Leukocytsediment von 6 mm.

Wir werden diesen Fall zunächst behandeln mit hohen Dosen von Arsenfortonal, beginnend mit zweimal 1 Tablette, steigend bis dreimal, viermal, fünf- bis siebenmal 1 Tablette. Nach der Besserung des roten Blutbildes, die nach diesen hohen Arsendosen zu erwarten ist, werden wir dann mit Röntgenbestrahlungen (felderweise) des Milztumors beginnen. Aber leider ist auch in diesem Falle die Prognose absolut infaust. Es ist nicht einmal sicher, daß Arsen- und Röntgenbehandlung das Leben wesentlich verlängern können.

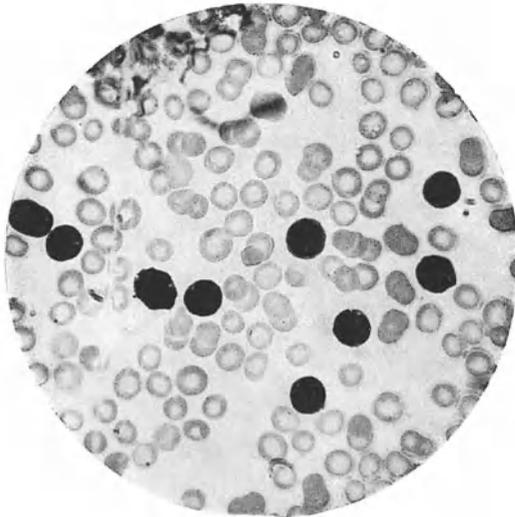


Abb. 39. Mikromyeloblastenleukämie, Blutbild.

Die akute Myelose bei unserem letzten Fall stellt gewissermaßen ein Spiegelbild der akuten Lymphadenose dar. Während bei der akuten Lymphadenose die Wucherung der lymphatischen Zellen die Hämatopoese im Knochenmark unterdrückt, wobei es höchstens, wie unser dritter Fall zeigt, zu einer gewissen Reizmyelocytose im peripheren Blut kommen kann, wuchern bei der akuten Myelose myeloische Elemente ganz besonders im lymphatischen System und in den mächtigen Lymphknoten und dem riesigen Milztumor und ersticken in unserem letzten Fall die Lymphopoese geradezu vollständig. Daß diese Myeloblasten aber

auch im Knochenmark wuchern, geht aus der schweren Anämie und Granulocytopenie hervor. Die reifen Granulocyten sind sogar vollständig verschwunden, so daß man hier nicht mehr von einem Hiatus leukaemicus sprechen kann. Man versteht darunter die Erscheinung, daß die Zwischenstufen zwischen den Myeloblasten und Myelocyten und den reifen Granulocyten, also die Jugendformen, Metamyelocyten und Stabkernigen ausfallen. Es ist dies eben ein Zeichen dafür, daß man es nicht mit eigentlichen Stammzellen zu tun hat, sondern mit sogenannten Paramyeloblasten, ausgesprochen pathologischen Elementen, die sich nicht mehr zu reiferen weißen Blutzellen zu differenzieren vermögen. Diese Paramyeloblasten zeigen jugendliche Kerne mit feinfädiger Chromatinstruktur, abnormen Kernlappungen, seltenen oder fehlenden Nucleolen. Das Protoplasma bildet oft nur einen schmalen, mehr weniger stark basophilen Saum. Die Mikromyeloblasten, wie sie in unserem vierten Fall vorkommen, sehen zum Verwechseln lymphocytenähnlich aus, aber der Protoplasmasaum ist bei den Mikromyeloblasten äußerst gering oder fehlt ganz. Auch der Mikromyeloblastenkern zeigt häufig kleine Einkerbung. Leider geben die Paramyeloblasten und auch die Mikromyeloblasten keine Oxydasereaktion mehr, welche sonst für myeloische Elemente charakteristisch ist.

Die Differentialdiagnose zwischen Lymphadenose und Myelose kann recht

schwierig sein. WILLI gibt in seiner schönen Monographie über die Leukosen im Kindesalter unter anderem folgende Anhaltspunkte:

1. Die Lymphadenosen befallen vor allem das Kleinkindesalter, während sie im Säuglings- und späteren Schulalter ganz erheblich gegenüber den Myelosen zurücktreten. Merkwürdig ist, daß das erste Jahr, das viel eher lymphatisch als die späteren Lebensjahre reagiert, nicht die gleiche Prädisposition für die Lymphadenose aufweist.

Wir haben vor einigen Jahren einen 4 $\frac{1}{2}$  Monate alten Säugling beobachtet, an dem schon von Geburt an Blässe auffiel. Er erkrankte plötzlich mit Fieber, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme und Atemnot. Die klinische Untersuchung ergab eine Bronchopneumonie, geringe Vergrößerung der Milz und einiger cervicalen Lymph-

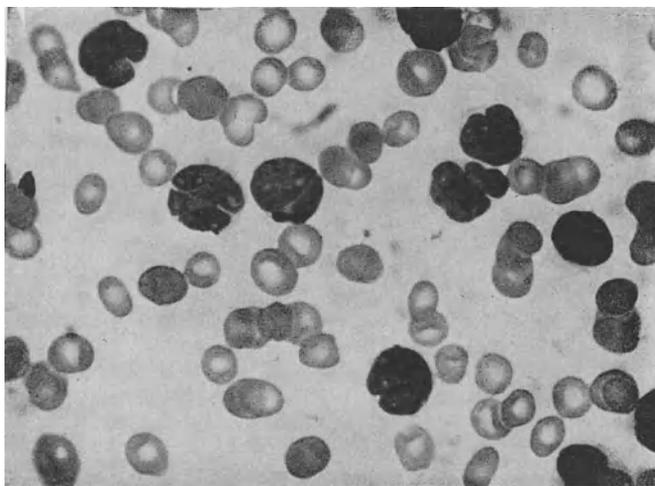


Abb. 40. Paramyeloblastenleukämie, Blutbild.

knoten. Unter toxischen Erscheinungen trat nach kaum zehntägigem Kranksein der Exitus ein. Nur der Blutbefund klärte diesen unheilvollen Verlauf auf. Hämoglobin 45%, Rote 1,94 Millionen, Leukocyten 253 400, Myeloblasten 91,5%, Myelocyten 3,5%, Metamyelocyten 0,25%, neutrophile Stabkernige 0,25%, Segmentkernige 0,5%, Monocyten 0,5%, Lymphocyten 4%. Vereinzelte Normoblasten. Unter den Weißen dominierten die Paramyeloblasten. Oxydasereaktion positiv. Es lag somit bei diesem jungen Säugling eine akute Myelose vor.

2. Nach WILLI sollen akute Schübe bei Lymphadenosen häufiger sein als bei den Myelosen, doch kann ich darin keinen wesentlichen Unterschied erblicken.

3. Nach WILLI sollen die Lymphadenosen im Kindesalter wie die der Erwachsenen eine ausgesprochene Tendenz zum tumorartigen Wachstum zeigen.

4. Hämatologische Gründe.

a) Es sind neben einer großen Zahl pathologischer Zellen (Paralymphocyten) vollkommen normale pachychromatische Lymphocyten, zum Teil mit Azurgranulation im Plasma nachzuweisen.

b) Es fehlen stets Übergangsbilder zu den basophilen Rundzellen der myeloischen Reihe.

c) Die lymphoiden Zellen geben nie eine positive Oxydasereaktion.

d) Es fehlt ein eigentlicher Hiatus leukaemicus.

e) Es wird fast regelmäßig eine mehr oder weniger starke myeloische Reaktion gefunden, dabei allerdings nur in geringer Zahl. Fließende Übergangsformen

von unreifen Myelocyten zu vollkommen reifen Myelocyten stab- und segmentkernigen Neutrophilen sind zu finden. Das zeitliche Auftreten der myeloischen Reaktion steht in Beziehung mit dem akuten Schub.

5. Pathologisch-anatomische Befunde. Bei der Lymphadenose Wucherung der Lymphfollikel im Knochenmark mit Verdrängungsmyelophthise, bei der Myelose dagegen Wucherung der myeloischen Elemente bzw. eintöniges Vorherrschen der Myeloblasten im Knochenmark.

In unserem letzten Fall spricht der enorme Milztumor, der an das Verhalten bei der im Kindesalter seltenen chronischen myeloischen Leukämie erinnert, von vornherein für eine Myelose. Es ist sehr interessant, daß die myeloische Hyperplasie nicht nur die Milz, sondern auch den übrigen lymphatischen Apparat in größter Ausdehnung ergriffen und die Lymphopoese durch myeloische Metaplasie vollständig unterdrückt hat. Im Gegensatz zur Lymphadenose, die vor allem das Knochenmark befällt, ist eine massive Einschwemmung von Myeloblasten und Paramyeloblasten aus den metaplastischen extramedullären Herden ohne weiteres möglich (ROHR). Aus dem Knochenmark können die weißen Blutzellen nur aktiv in das Blut einwandern, wenn sie einen solchen Reifungsgrad erreicht haben, daß sie imstande sind, die gelatineähnliche Matrix fermentativ zu verflüssigen.

#### 14. Vorlesung.

### Lymphknoten im Kindesalter.

Nach den Würmern gehören Lymphknoten zum alltäglichen Brot des Kinderarztes. Die Kunst besteht darin, in dem Wust des Banalen das nicht Alltägliche herauszufinden und an Hand des führenden Symptoms der Lymphdrüenschwellung zu einer exakten Diagnose der Ursache und der prognostischen Bedeutung für den Gesamtorganismus zu gelangen.

Wir können zunächst zwei große Gruppen von Lymphdrüenschwellungen unterscheiden, die uns schon wichtige Anhaltspunkte liefern; nämlich: 1. Die lokale Schwellung einer oder mehrerer Drüsen. 2. Mehr oder weniger generalisierte Drüenschwellungen. Die erstere deutet auf einen lokalen Infekt hin, letztere sind meist Ausdruck einer Allgemeininfektion oder einer Systemerkrankung des lymphatischen Apparats.

Als Ursache *lokaler Drüenschwellungen* treffen wir die verschiedensten Infekte der Haut, z. B. nach infizierten Wunden mit lymphangitischen Strängen, nach Impetigo usw., und der Schleimhäute, z. B. Stomatitis aphthosa, Tonsillitis, Angina retronasalis bzw. Rhinopharyngitis usw.

Namentlich bei jungen Säuglingen gibt es jedoch Ausnahmen von der Regel, z. B. große Lymphknoten, die auf einen lokalen Infekt in der Mundhöhle hindeuten, ohne daß wir noch imstande wären, eine Eintrittspforte nachzuweisen. Diese kann schon verheilt sein, oder sie kann so unbedeutend und verborgen sein, daß sie der Diagnose entgeht. Da diese Fälle meist mit hohem Fieber einhergehen, können sie zur Fehldiagnose eines Drüsenfiebers Anlaß geben. Es fehlt jedoch die für das lymphämoide Drüsenfieber charakteristische generalisierte Drüenschwellung und das Blutbild zeigt eine banale Leukocytose. Diese mächtigen Lymphadeniten führen beim Säugling recht häufig zur eitrigen Einschmelzung. Ist der Absceß gut ausgereift, so führt eine Stichincision zur Entleerung des massenhaften Eiters und damit zum Rückgang des Fiebers und zu rascher Heilung.

Eine besondere Lokalisation beim Säugling und Kleinkind ist die Schwellung

und häufige Vereiterung der medialen und besonders der seitlichen retropharyngealen Drüsen. Die medialen Drüsen schwellen etwas seltener an als die lateralen. Hohes Fieber, auffallend blasses Aussehen, starker nasaler Beiton beim Schreien, zunehmender pharyngealer Stridor weisen darauf hin, namentlich bei längerer Dauer, daß hier mehr vorliegt als eine gewöhnliche Pharyngitis. Die Inspektion des Pharynx ergibt zunächst nichts, nur der Finger fühlt bohngroße, harte Schwellung oberhalb des Zäpfchens. Die Schwellung der seitlichen Pharynxdrüsen macht stärkere Schluckstörung, zunehmende, auffällig diffuse Schwellung im oberen Halsdreieck. Die Erkrankung ist meistens einseitig.

Gerade diese Schwellungen der retropharyngealen Drüsen neigen ganz außerordentlich zur eitrigen Einschmelzung, so daß es zu einem sogenannten **Retropharyngealabsceß** kommt.

Von den medialen Drüsen ausgehende Retropharyngealabszesse machen oft relativ wenig Schluckstörungen und können sich zu sehr erheblicher Größe entwickeln, bis sie Symptome machen. Diese äußern sich in Schluckstörungen, nächtlichen Anfällen von Atemnot, pharyngealem Stridor. Die Schwellung der seitlichen Halsdrüsen fehlt bei dieser Form recht lange. Der Rachenbefund ist um so weniger auffällig, je größer der Absceß ist. Die hintere Rachenwand erscheint eher blaß als rot, sie ist jedoch dem vorderen Gaumensegel genähert und bewegt sich nicht, was aber beim jüngeren Kind übersehbar ist. Ist der Absceß noch klein, so wird er vom Zäpfchen und Gaumensegel verdeckt.

Die seitlichen pharyngealen Drüsen machen schon vor der eitrigen Einschmelzung durch Schluckstörung, einseitige Vorwölbung des Pharynx und zunehmende diffuse Schwellung des periglandulären Gewebes des oberen Halsdreieckes auch von außen wahrnehmbare Symptome. Die Vereiterung der Drüsen kann außerordentlich rasch erfolgen. Es kommt zu Riesenabscessen, die sich nach außen vorwölben, eine Struma vortäuschen und die Trachea stark verdrängen. Die seitlichen Formen erzeugen mit ihrer stärkeren Gewebsreaktion leichter einen spontanen Durchbruch der Schleimhaut. Selbst der größte Absceß kann schließlich spontan durchbrechen, doch wird man sich nicht wegen der Gefahr der Aspiration darauf verlassen, sondern je nach der Lage des Abscesses von innen oder auch, wenn er sich mehr im oberen Halsdreieck vorwölbt, durch Stichincision von außen den Absceß entleeren. Eine zu wenig bekannte Gefahr beim Retropharyngealabsceß des Säuglings ist der akute Herztod, den ich einmal im Moment der bloßen Racheninspektion beim Herunterdrücken der Zunge durch einen zur Konsultation beigezogenen Laryngologen erlebt habe. (Vagusreizung?) Bei raschem Vornüberbeugen des Kopfes im Moment der Incision von der Schleimhaut aus läßt sich die gefürchtete Aspiration von Eiter vermeiden. Gefährliche Komplikationen, wie die Mediastinitis posterior, sind selten, noch seltener schließt sich eine allgemeine Pyämie an. Fast nur bei Scharlach kann ein Retropharyngealabsceß zu einer Arrosion von Arterien führen.

Als Ursache von Retropharyngealabscessen kommen in Betracht infektiöse Nasopharyngitis, Rekonvaleszenz von Scharlach, Masern, Diphtherie, Frühleues der Nase, Tuberkulose der Halswirbelsäule.

**Banale Angina tonsillaris** und **retronasalis** führt entweder überhaupt nicht oder meist nur zu unbedeutender, leicht schmerzhafter Drüsenschwellung. Es schwillt besonders die den Tonsillen fast unmittelbar anliegende Lymphdrüse ein- oder doppelseitig an und wird leicht druckschmerzhaft. Erheblichere Drüsenschwellungen müssen den Verdacht erwecken, daß etwas Besonderes vorliegt.

Dies gilt ganz besonders von der **Diphtherie**. Die gewöhnliche gutartige Rachendiphtherie verhält sich nicht anders als wie eine banale Angina. Die Drüsenschwellung kann unbedeutend sein. Ganz anders bei der malignen Diph-

therie. Hier lassen sich die Lymphknoten nicht mehr voneinander abgrenzen, da sie in einem mächtigen, weichen, periglandulären Ödem ertrinken. Diese ödematöse Periadentitis ein- oder doppelseitig kann einen mächtigen Umfang annehmen, sich bis in die Höhe des Ohr läppchens ausdehnen und das Ohr läppchen sogar abheben, ähnlich wie eine Parotitis. Dies führt leider erfahrungsgemäß den Praktiker zu der verhängnisvollen Diagnose einer harmlosen Parotitis, während in Wirklichkeit eine maligne Diphtherie vorliegt. Es darf deshalb niemals die Inspektion des Rachens unterlassen werden, welche mit einem Schlage durch den Nachweis der in diesen Fällen meist sehr ausgedehnten Diphtheriemembranen im Rachen die Diagnose klärt. Unterlassen der Racheninspektion bedeutet einen nicht entschuldbaren, nicht zu verantwortenden Kunstfehler.

Anders als bei der Diphtherie verhalten sich die Lymphdrüsen beim **Scharlach**. Schon die initiale Angina kann von auffallend großen und harten Drüsenknoten begleitet sein, welche darauf hinweisen, daß eine Sonderform der Angina vorliegt. Gelegentlich liegen diese Drüsenknoten noch ziemlich tief und sind im Gegensatz zu der Diphtherie nicht von einem weichen, sondern von einem auffallend harten Ödem umgeben, das an eine Holzphlegmone erinnern und erst nach Wochen noch zu eitriger Einschmelzung führen kann. Dieses Ereignis ist seltener bei der primären Scharlachlymphadenitis, häufiger bei den Lymphdrüsenanschwellungen, welche oft als erstes Symptom des zweiten Krankseins schon in der zweiten (am zehnten bis elften Tag) oder in der dritten Woche unter neuerlichem Fieberanstieg und ohne begleitende Angina auftreten können. Erst sekundär kann es zu einer sogenannten Ausscheidungsangina kommen. Die gefährlichste Form der Lymphdrüsenbeteiligung im zweiten Kranksein beim Scharlach ist die nekrotisierende Lymphadenitis. Um diese nekrotisierenden Drüsen herum entwickelt sich in großer Ausdehnung von den Warzenfortsätzen herunter bis in die Supraclaviculargruben eine brettharte Infiltration, welche den ganzen Hals in einen würgenden Kragen verwandelt. Das ganze Halsbindegewebe mit Einschluß kleinerer oder größerer Hautbezirke kann überraschend schnell eingeschmolzen und die Muskulatur wie in einem anatomischen Präparate freigelegt werden. Selbst große Gefäße können arrodirt werden und zur tödlichen Verblutung führen. Meist gehen diese Kinder an Sepsis zugrunde. Bei dieser schweren Form von nekrotisierender Lymphadenitis mit Phlegmone des Halsbindegewebes spricht man von einer **Angina Ludovici**.

Es gibt **konstitutionell stigmatisierte Kinder**, welche ganz besonders zu Katarren der Schleimhäute, immer rezidivierenden Rhinopharyngiten und Anginen neigen und sich dabei durch Drüsenanschwellungen auszeichnen, welche nach dem akuten Infekt meist sich nicht völlig zurückbilden, so daß man immer vergrößerte Drüsen am Kieferwinkel, im Nacken, hinter dem Sternocleido usw. tasten kann. Die gleichen Kinder neigen auch zu Ekzemen, zu Strophulus usw. Auch diese exsudativen Erscheinungen von seiten der Haut fördern das Eindringen von Bakterien. Werden diese immer wieder von den regionären Lymphdrüsen abgefangen, so schwellen diese Drüsen an. Es spielt sich hier etwas Ähnliches ab wie bei den Tonsillen und Adenoiden, welche unter dem Einfluß der chronisch-entzündlichen Reize immer wieder anschwellen und schließlich dauernd hypertrophisch bleiben, die Nasenatmung behindern, zu dem charakteristischen adenoiden Gesichtsausdruck mit offengehaltenem Mund, Störungen der Aufmerksamkeit in der Schule usw. führen. Es handelt sich um Kinder mit exsudativer Diathese mit der besonderen Neigung, einmal viel häufiger an Infekten der Haut und der Schleimhäute zu erkranken und dabei mit ungewöhnlich starker Exsudation zu reagieren, wobei es dann sekundär zu einem chronischen Reizzustande des lymphatischen Apparats kommt. Doch scheint in vielen Fällen

der lymphatische Apparat schon primär abnorm stark entwickelt zu sein, wie aus den oft generalisierten, von einem Quellgebiet unabhängigen Drüsenvergrößerungen hervorgeht.

Schon normalerweise ist das lymphatische System bei gesunden Kindern kräftig entwickelt, und der früher als pathologisch angesehene sogenannte Status thymolymphaticus bildet bis zu einem gewissen Grade den normalen Zustand. Aber wir können uns des Eindrucks nicht erwehren, daß bei der **exsudativ-lymphatischen Diathese** doch die Entwicklung des lymphatischen Apparats die Norm weit übersteigt. Es ist wie wenn bei diesen Kindern abnorm viel lymphagoge Stoffe produziert werden, so daß der lymphatische Apparat trotz der Hypertrophie mit diesem starken Lymphfluß einfach nicht fertig zu werden vermag. Erfahrungsgemäß bringt besonders eine Mast mit Milch und Eiern die Tonsillen, die Zungenbälge, die Lymphfollikel des Darmes, die Milz, aber auch die Lymphdrüsen zur Anschwellung. Dazu kommen dann noch die vielen banalen akuten und chronisch rezidivierenden Erkrankungen des Nasenrachenraumes, sogenannte grippale Infekte. Bei diesen wiederholten Attacken können sich zwar die Drüsen im Nacken, am Hinterhaupt, hinter dem Rande des Sterno-cleido, die Kieferwinkeldrüsen wieder etwas zurückbilden, meist aber unvollständig. Sie werden ziemlich hart und lassen sich viele Monate, ja jahrelang tasten.

Diese vielen kleinen rundlichen, ziemlich derben Drüsen dürfen nicht zur Fehldiagnose einer Skrofulotuberkulose führen. Denn gerade bei dieser **Polyadenia colli**, wie man dieses Zustandsbild auch bezeichnet, fallen die Tuberkulinreaktionen meistens negativ aus. Die Tuberkulinreaktionen sind bei allen Drüsenschwellungen anzustellen, um eine zugrunde liegende Tuberkuloseinfektion auszuschließen oder feststellen zu können.

Denn das Kindesalter ist die Blütezeit der Primärinfektion mit **Tuberkulose** und diese ist geradezu im Gegensatz zu den sekundären Tuberkuloseinfektionen charakterisiert durch die mächtige Schwellung der Lymphdrüsen im Anschluß an den Primäraffekt, mit dem zusammen sie nach dem **PARROTSchen** Gesetz den tuberkulösen Primärkomplex bilden. Da der Primäraffekt am häufigsten in den Lungen sitzt, so sind die regionären Lymphdrüsen, welche tuberkulös erkranken, die Bronchialdrüsen. Ihre Schwellung kann nur durch das Röntgenverfahren mit Sicherheit nachgewiesen werden.

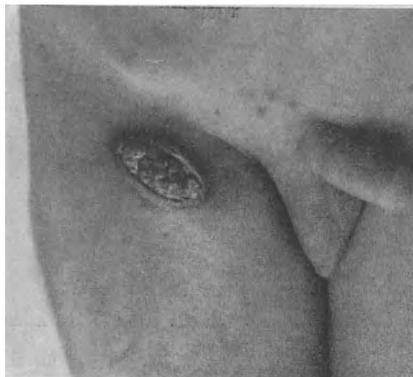


Abb. 41. Ausgedehnte Drüsenerweichung mit Hautnekrose bei unscheinbarem kutanem tuberkulösem Primäraffekt.

Gar nicht selten aber treffen wir im Kindesalter extrapulmonale Primäraffekte. Viel zu wenig bekannt ist, daß unscheinbare oder auch deutlich sichtbare banale Ulcerationen am Zahnfleisch, besonders in der Umgebung durchbrechender oder bereits bestehender cariöser Zähne tuberkulöse Primäraffekte darstellen können. Die zugehörigen tuberkulös erkrankenden Lymphknoten finden sich an den Kiefern oder auch submental. Nicht selten kommt es auch zu einer Tonsillentuberkulose mit tuberkulösen Lymphknoten im Kieferwinkel. Auch bei cutanen Primäraffekten, z. B. an einem Bein, welche sehr unscheinbar aussehen und rasch verheilen können, kommt es zu regionärer, besonders starker Erkrankung z. B. der Lymphdrüsen in der Leiste, und bei ihrer Verkäsung und

Einschmelzung kann die darüberliegende Haut in größerer Ausdehnung eingeschmolzen werden und ein torpides Hautulcus bilden.

Bei tuberkulösem Primäraffekt auf der Mundschleimhaut habe ich öfters eine mehr weniger dichte Aussaat Lichen-scrofulosorum-artiger Knötchen auf den Gaumensegeln beobachtet.

Retrograd auf dem Lymphwege von den Bronchialdrüsen aus können auch die Supraclaviculardrüsen erkranken. Ich kann einen solchen Fall vorweisen.

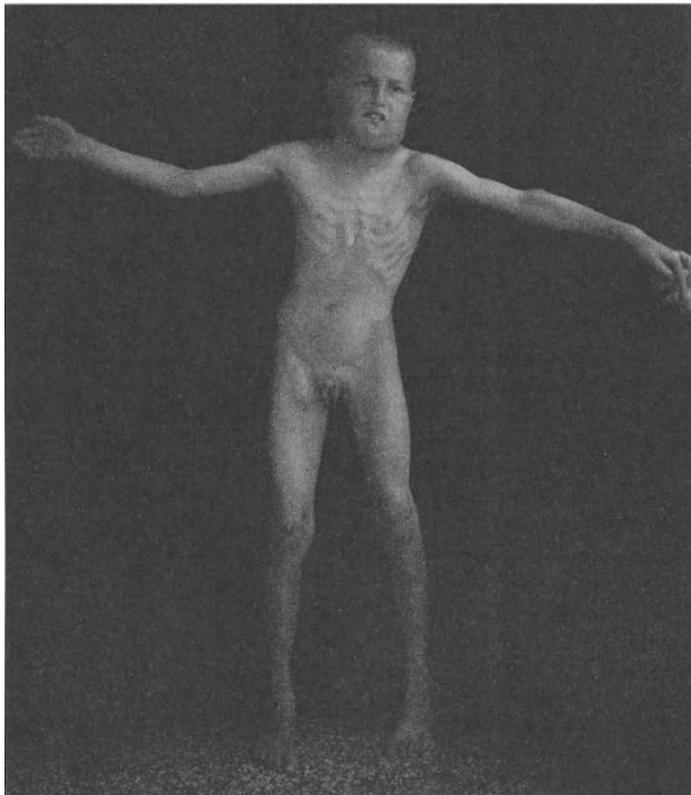


Abb. 42. Generalisierte Drüenschwellungen bei HODGKINScher Krankheit.

Es handelt sich um einen Jungen mit ausgedehnter Erkrankung der abdominalen Lymphdrüsen und des Netzes, so daß der ganze Bauch wie mit Steinkugeln ausgefüllt erscheint. Der Lungenröntgen zeigt, daß auch die bronchialen Lymphdrüsen ergriffen sind, und bei diesem Knaben traten nun walnußgroße, vollkommen kugelige, sicht- und tastbare harte, verkäste Drüsen in der linken Supraclaviculargrube auf.

Aber auch auf dem Blutwege kann sich die Tuberkulose in verschiedenen Drüsengruppen festsetzen, so daß eine mehr weniger generalisierte Drüsentuberkulose auftreten kann. Es entsteht so das Bild einer generalisierten tuberkulösen Lymphogranulomatose.

Klinisch sind für die tuberkulösen Lymphknoten charakteristisch ihre Kugelform und Härte. Diese rührt von der Verkäsung her. Sie neigen zur Verlötung mit der umgebenden Haut, wenn die käsige Masse zu erweichen beginnt, und zum

Durchbruch unter langwieriger Fistelbildung. Bei tuberkulösen Lymphomen finden wir in der Regel stark positive Tuberkulinreaktionen.

**Luische Lymphome** schließen sich bei der seltenen erworbenen Lues der Kinder ebenfalls an den Primäraffekt an, kommen aber auch bei der kongenitalen Lues vor. Sie sind derb, unempfindlich, im Gegensatz zu den tuberkulösen Drüsen verwachsen sie nicht mit der Haut und erweichen nicht. Die Drüsen enthalten Spirochäten. Bei der Lues congenita tarda wird die Diagnose gestützt durch die HUTCHINSONSche Trias, Rhagaden, eventuell Narben in der Umgebung des Mundes, Knochen- und Gelenkveränderungen, positiven Wassermann. Luische Lymphome können auch generalisiert auftreten und genuös verändert sein.

**Generalisierte Drüsenschwellungen** treffen wir bei Säuglingen im Zustand der Dystrophie und Atrophie in Form einer sogenannten **Mikropolyadenie**. Am Hals, in den Axillen, in der Leistenengegend kann man mit Leichtigkeit die des Fettlagers entbehrenden, kleinen körnigen Drüsen tasten. Auf Störungen der Lymphzirkulation deuten die Lymphstauungen hin, die man in Form umschriebener, mehr weniger zahlreicher kleiner knötchenartiger Schwellungen, namentlich der Bauchhaut, wahrnehmen kann.

**Akute Exantheme**, wie Masern, Varicellen, gehen nicht so selten mit universellen Drüsenschwellungen einher. Dies gilt auch vom Scharlach, namentlich bei Kleinkindern.

Von allen akuten Exanthenen ist jedoch die generalisierte Schwellung der Lymphdrüsen ganz besonders charakteristisch für die **Rubeolen**, so daß man rein aus dem Tastbefund selbst im Dunkeln die Diagnose stellen kann. Die Drüsen finden sich am Hinterhaupt, über den Warzenfortsätzen, an den Kieferwinkeln, ferner sind regelmäßig die hintern Cervicaldrüsen bis in die Supraclaviculargruben hinab befallen, ebenso die Axillar- und Cubitaldrüsen, die Inguinaldrüsen, ja ich habe selbst die seitlichen thorakalen Drüsen bei Röteln angeschwollen gefunden. Meist besteht auch wenigstens eine perkussorisch nachweisbare Vergrößerung der Milz, nicht so selten selbst ein tastbarer Milztumor. Die Erkrankung des lymphatischen Systems bei den Rubeolen spiegelt sich im Blutbild wider mit seiner relativen Lymphocytose, mit dem Auftreten von Lymphoblasten und vor allem von typischen Radkernplasmazellen.

Ein nahe verwandtes Krankheitsbild ist das **lymphämoide Drüsenfieber**, das gelegentlich auch mit rubeoliformen Exanthem einhergehen kann. Die generalisierten Drüsenschwellungen und der Milztumor sind meist noch imposanter als bei den Röteln. Es kann auch zu diphtherieähnlichen Anginen kommen, die meist erst nach den Drüsenschwellungen auftreten. Auch hier spiegelt sich die Erkrankung des lymphatischen Apparats im Blutbild wider, mit seiner starken Lymphomonocytose, mit vielen pathologischen Elementen bis zu den Lymphoblasten und Monoblasten und allen Übergangsformen von größeren Lymphocyten zu Plasmazellen mit basophiler Verfärbung der Plasmaränder, während typische Radkernplasmazellen seltener sind als bei den Rubeolen. Sowohl bei den Rubeolen als auch beim Drüsenfieber neigen die Lymphknoten niemals zur Vereiterung. Die Prognose ist nahezu absolut günstig. Wegen der Ähnlichkeit der Krankheitsbilder habe ich die Rubeolen und das lymphämoide



Abb. 43. Achsellymphom bei STILLscher Krankheit.

Drüsenfieber unter dem Ausdruck „benigne Lymphblastosen“ zusammengefaßt.

Die Drüenschwellungen, welche mehr Paketform annehmen und sogar, z. B. in der Achselhöhle, sichtbar und tastbar werden bei der *STILLSchen Krankheit*, einer Art chronischen Sepsis, mit ausgedehnter symmetrischer Polyarthritiden gehen im Unterschied zu den benignen Lymphblastosen ohne irgendein charakteristisches Blutbild einher (meist banale Leukocytose mit Polynucleose).



Abb. 44. *STILLSche Krankheit.*

Dies gilt auch von der **benignen Granulomatose**, der **BESNIER-BOECK-SCHAUMANNschen Krankheit**. Die universelle Schwellung der Lymphknoten kann ein sehr imponantes Symptom darstellen, und doch findet man im Blutbild keine irgendwie charakteristischen Veränderungen.

Beim malignen Granulom, der **Lymphogranulomatose** oder **HODGKINSchen Krankheit** ist charakteristisch, daß die einzelnen Lymphknoten zu einem stark vorspringenden Paket, z. B. am Halse, in den Axillen, miteinander verbacken ohne Verwachsung mit der Haut. Sie lassen sich wie Pflaumen oder Nüsse in einem Sack als derbe, rundliche, ovale Gebilde tasten. Im Blutbild ist außer unkonstanter Leukocytose und Eosinophilie eine progressive Lymphopenie noch am ehesten charakteristisch.

Generalisierte Lymphdrüenschwellungen müssen um so eher den Verdacht einer **leukämischen Lymphadenose** erwecken, wenn sie mit progressiver Anämie und hämorrhagischer Diathese, Petechien und größeren Blutflecken auf der Haut, gepaart sind. Das Blutbild mit weit überwiegender Lymphzellen, ebenso die Knochenmarkspunktion sichern die Diagnose einer akuten Lymphadenose, welche meist mit einer aplastischen Anämie, Granulocytopenie und Thrombopenie einhergeht.

Viel zu wenig bekannt ist, daß auch die **akute Myelose**, besonders im Kindesalter, das Bild einer Lymphadenose mit generalisierten Drüenschwellungen und meist sehr großem Milztumor täuschend nachahmen kann. Es kommt nicht nur in der Milz, sondern auch im Knochenmark und in den Lymphknoten zu einer myeloblastischen Metaplasie und früher oder später wird auch das Blut überschwemmt mit außerordentlich zahlreichen Myeloblasten und Paramyeloblasten.

**Chronische Lymphadenosen** kommen im Kindesalter im Gegensatz zu den Erwachsenen kaum vor. **Chronische Myelosen** sind die seltenste Form der Leukämie im Kindesalter, gekennzeichnet durch den riesigen Milztumor, durch die meist sehr starke Leukocytose von buntem, unreif myelocytärem Charakter (Neutrophile und besonders viele Eosinophile und basophile Myelocyten).

Im Gegensatz zu den benignen Lymphblastosen ist die Prognose der leukämischen Systemerkrankung des lymphatischen Apparats ebenso wie die der malignen Lymphogranulomatose absolut infaust.

Zuletzt wäre noch die **Lymphosarkomatose KUDRAT** zu erwähnen. Sie beginnt ähnlich wie das Lymphogranulom lokal in einer Lymphdrüsenengruppe, vorwiegend intrathorakal oder abdominal und metastasiert in anderen Lymphknoten als infiltrative maligne Wucherung. Die Drüsenpakete sind groß, hart, unempfind-

lich und können je nach ihrer Lokalisation zu besonderen Verdrängungs- und Kompressionserscheinungen führen. Das Blutbild zeigt außer mitunter extremer Lymphopenie keine charakteristischen pathologischen Befunde. Doch sind Übergänge in echte Leukämie, besonders terminal gesehen worden. Auch hier ist die Prognose infaust. Exitus nach ein bis zwei Jahren.

15. Vorlesung.

## Lymphogranulomatose, HODGKINSche Krankheit, Granulomatosis maligna.

Das sechsjährige Mädchen, das ich heute vorstelle, hatte vor einem Jahr Grippe. Im Mai 1935 trat eine Drüsenschwellung auf der rechten Halsseite auf, welche, ohne schmerzhaft zu sein, immer mehr zunahm, so daß schließlich ein großes Drüsenpaket entstand. Im August hatte das Kind eine Angina mit Temperaturen um 39°, danach bildete sich merkwürdigerweise das Drüsenpaket weitgehend zurück, so daß es nicht mehr sichtbar war, aber noch palpabel. Aber im November begannen dieselben Drüsen auf der rechten Halsseite wiederum anzuschwellen, es stellten sich ferner Anschwellungen der Occipital- und der Submaxillardrüsen derselben und einiger Cervicaldrüsen der linken Seite ein. Gleichzeitig bildeten sich zuerst in der rechten Axilla, dann auch in der linken Axilla Drüsenpakete aus.

Wir haben vor uns ein sechsjähriges Mädchen in noch gutem Ernährungszustand. Die ganze rechte Halsseite ist von einer mächtigen Schwellung eingenommen und vorgewölbt, welche sich vom Processus mastoideus bis in die Supraclaviculargrube hinabstreckt. Auch die Submaxillargegend auf der rechten Seite ist mächtig angeschwollen, so daß ein deutliches Doppelkinn entsteht. Infolge dieser Schwellung auf der rechten Halsseite ist das Mädchen genötigt, den Kopf immer nach der linken Seite geneigt zu halten. Nach hinten geht die Geschwulst bis zur Mittellinie des Nackens. Die Haut über der Geschwulst ist nicht verwachsen, verschieblich, aber gespannt, nicht verfärbt. Die einzelnen Drüsen lassen sich wie Pflaumen in einem Sack abtasten. Sie sind unter sich nicht verwachsen, sondern verschieblich. Das umgebende Gewebe ist stark ödematös. Neben diesem mächtigen Paket von Cervical- und Kieferwinkeldrüsen sind etwas kleinere Submaxillar- und Occipitaldrüsen zu palpieren. Auf der linken Seite finden wir zwei pflaumengroße Cervicaldrüsen mit umgebendem ödematösem Gewebe. In der rechten Axilla sieht man ein etwa pfirsichgroßes Paket, das sich bei der Palpation aus haselnuß- bis walnußgroßen Drüsen zusammensetzt, die einzeln gut abtastbar, nicht verwachsen, sondern beweglich in ein ödematöses Gewebe eingebettet erscheinen. In der linken Axilla ist ein ähnliches, wenn auch nur halb so großes Drüsenpaket sicht- und tastbar. Cubitaldrüsen und Inguinaldrüsen sind nicht vergrößert.

Die Milz überragt den Rippenbogen um drei Querfinger. Ihre Konsistenz ist derb, ihre Oberfläche glatt.

Die physikalische Untersuchung der inneren Organe ergibt außer einem leisen systolischen Geräusch am Herzen keinen besonderen Befund. Das Thoraxröntgenbild zeigt jedoch, daß auch die Hilusdrüsen eine deutliche Schwellung erkennen lassen, rechts mehr als links.

Im Urin außer in der Kälte positiver Urobilinogenreaktion kein besonderer Befund.

Blutbild: Hämoglobin 70%, Rote 3,18 Millionen, Färbeindex 1,1, Anisocytose, Poikilocytose, auf 100 Leukocyten 1 Normoblast. Weiße 10425, Metamyelocyten 1%, neutrophile Stabkerne 26,5%, Segmentkerne 51,6%, Eosinophile 1%, Basophile 0,3%, Lymphocyten 10%, Monocyten 7,6%, Plasmazellen 2%. Blutplättchen zahlreich in Haufen, gut granuliert.

Blutsenkung:  $\frac{1}{2}$  Stunde 20 mm, 1 Stunde 50 mm, 2 Stunden 88 mm, 24 Stunden 158 mm.

Pirquet negativ, Wassermann negativ.

Das Kind zeigt ein wellenförmig verlaufendes Fieber von unregelmäßigem Charakter. Zur Zeit des Fieberschubes bewegen sich die Temperaturen allmählich ansteigend und dann wieder abfallend zwischen 38 und 39°. Man merkt dem Kinde nicht viel von dem Fieber an, nur zeitweise sieht es etwas blaß und mitgenommen aus.



Abb. 45. Lymphogranulomatose HODGKIN.

Wir haben hier einen Schulfall von Lymphogranulomatose oder HODGKINScher Krankheit vor uns. Charakteristisch ist der schleichende Beginn mit der Schwellung einer Lymphdrüsengruppe am Halse, welche allmählich ein stark vorspringendes Paket ohne Verwachsung mit der Haut bildet, indem sich wie Pflaumen in einem Sack die einzelnen unter sich verschieblichen, nicht sehr derben, meist ovalen oder runden Drüsen tasten lassen. Allmähliches Übergreifen der Drüenschwellung auf andere Gebiete wie in unserem Fall auf die Submaxillardrüsen der rechten, die Cervicaldrüsen der linken Seite, Drüsenpakete in den Axillen von gleichem Charakter wie bei den Halsdrüsen. In der Umgebung der Drüsen und in der darüberliegenden Haut kommt es, wie auch in diesem Falle, gerne zu einer Lymphstauung, die sich in einem periadenitischen Ödem äußert. Die Lymphknoten vereitern in der Regel nicht. Doch habe ich einmal Vereiterung der Achseldrüsen nach Röntgenbestrahlung beobachtet.

Unser Fall zeigt, daß auch die thorakalen Lymphknoten bereits ergriffen sind. Statt in den peripheren Drüsen, z. B. am Halse, kann die erste Lokalisation sogar in den Hilusdrüsen sitzen, so daß ein mächtiger Mediastinaltumor sich ausbilden kann. Auch die abdominalen Knoten können den Ausgangspunkt darstellen.

Zu dem Krankheitsbilde gehört der Milztumor, den wir auch in unserem Falle nachweisen konnten. Anatomisch ist derselbe charakterisiert durch Einlagerung grauweißer Flecken und Knoten und erinnert dadurch an eine Bauernwurst oder Porphyr (Porphyrmilz).

Unsere Diagnose wird weiterhin gestützt durch den eigentümlichen wellenförmigen Fiebertypus. Unsere Beobachtung zeigt allerdings keine so regelmäßigen zehntägigen Fieberperioden, die mit ebenso langen freien Intervallen abwechseln, wie sie beim PEL-ERSTEINSchen Typus beschrieben wurden, aber das intermittierende Fieber ist unverkennbar.

Das Blutbild mit seiner zunächst leichten sekundären Anämie, die jedoch progredient werden wird, stützt die Diagnose ebenfalls. Insbesondere weist das weiße Blutbild mit seiner nur wenig erhöhten Leukocytenzahl mit starker Linksverschiebung ohne Hiatus leukaemicus, keinerlei leukämische Züge auf. Die Neutrophilen herrschen vor, die Eosinophilen sind nicht verschwunden, die Lymphocyten sind deutlich vermindert. In anderen Fällen findet man gelegentlich hohe neutrophile Leukocytose, aber auch Leukopenie kommt vor, besonders nach Strahlentherapie. In einem Viertel der Fälle deutliche Eosinophilie. Ich habe selber einen Fall beobachtet mit 33% Eosinophilen. Die Thrombocyten sind nicht selten vermehrt, in unserem Fall sind sie reichlich. Im Gegensatz zu Leukämie haben wir keinerlei Zeichen einer hämorrhagischen Diathese, welche übrigens bei der Lymphogranulomatose meistens fehlt.

Im Urin stimmt der positive Ausfall der Urobilinogenreaktion mit den üblichen Befunden überein. In den Fieberperioden wird öfters positive Diazoreaktion gefunden.

Die Diagnose könnte noch gesichert werden durch histologische Untersuchung einer exstirpierten Drüse oder durch bloße Drüsenpunktion durch den Nachweis der sogenannten STERNBERG'schen Riesenzellen mit ihren abenteuerlichen, an Megakaryocyten erinnernden Kernformen in dem aus Fibroblasten, Epitheloid- und Plasmazellen und oft sehr zahlreichen eosinophilen Zellen bestehenden Granulationsgewebe.

Es handelt sich ätiologisch wohl um eine eigentümliche Infektionskrankheit, welcher man nicht eigentlich den Charakter einer Systemaffektion zuschreiben kann. Sie beginnt offenbar mehr lokal und breitet sich auf dem Lymphwege, ähnlich wie eine Tuberkulose, auf andere Drüsengebiete aus. Gegen Tuberkulose spricht der völlig negative Ausfall der Tuberkulinreaktionen. Man hat auch an MÜCH'sche Granula als Erreger gedacht. Gelegentlich kommen Kombinationen mit echter Tuberkulose vor.

Der Verlauf der Lymphogranulomatose kann ziemlich akut sein und in wenigen Monaten zum Exitus führen. Die meisten Fälle ziehen sich ein bis zwei Jahre hin. Im Endstadium kommt es zu Anämie und Kachexie.

Wir werden unseren Fall mit Röntgenstrahlen behandeln. Die Drüenschwellungen beim Lymphogranulom sind in der Regel sehr strahlensensibel und schmelzen wie Schnee an der Sonne dahin. Umfangreiche Pakete können sich fast restlos zurückbilden. Das Leben kann dadurch deutlich verlängert werden. Ob endgültige Heilungen vorkommen, ist noch ungewiß. Zur Unterstützung der Strahlenbehandlung geben wir, besonders im Intervall zwischen den Bestrahlungen, Arsenpräparate, z. B. Arsen-fortonal dreimal  $\frac{1}{2}$  bis 1 Tablette.

#### 16. Vorlesung.

## Morbus Besnier-Boeck-Schaumann. Benigne Lymphogranulomatose.

Vor einigen Jahren wurde uns vom städtischen Schularzt, Herrn Dr. LAUENER, ein eigentümlicher Fall zur Diagnose in die Klinik eingewiesen. Ein neunjähriger Knabe erkrankte anscheinend an einer beidseitigen Parotitis, aber von den zwölf Geschwistern bekam keines die gleiche Affektion. Es konnte sich also nicht um eine Parotitis epidemica gehandelt haben. Fast gleichzeitig traten eigentümliche Hautveränderungen mit leichtem Juckreiz auf, es wurde ferner eine Milzschwellung festgestellt und bei der Durchleuchtung wurden tumoröse Schattenbildungen

im Bereich der Hilusdrüsen gesehen. Das Blutbild ergab keine Anhaltspunkte für das Bestehen einer Leukämie. Ob es sich um eine HODGKINSche Krankheit oder um eine reine Tuberkulose handelt, oder ob doch eine Systemerkrankung vorliege, sollte die Spitalbeobachtung ergeben.

In der Klinik fanden wir eine beidseitige Parotisschwellung, links stärker ausgesprochen als rechts. Axillar und inguinal, besonders auf der linken Seite, deutlich vergrößerte, leicht einzeln abtastbare und bewegliche Drüsen. Im Bereich der linken Achselhöhle zahlreiche punktförmige Hautblutungen. Am Thorax, besonders oben am Rücken, weniger am Bauch, größere unregelmäßige,



Abb. 46. Parotisschwellung bei Besnier-Boeck.



Abb. 47. MIKULICZ-Syndrom bei Besnier-Boeck.

meist scharf begrenzte, zum Teil konfluierende und girlandenförmige, hellrote bis gelblichbräunliche, mehr weniger schuppene makulöse oder papulöse Effloreszenzen von 1 bis 2 mm Durchmesser, die stellenweise konfluieren. An den Unterschenkeln zeigt die Haut eine leichte diffuse bläuliche Rötung, leichter Juckreiz. Conjunctiven leicht injiziert. Herz und Lungen o. B. Milz deutlich vergrößert, in der Höhe des Rippenbogens deutlich fühlbar. Das Röntgenbild zeigt beide Hili stark vergrößert und verdichtet. Der untere Pol des rechten Hilus ragt tumorförmig weit in das Lungenfeld hinaus und ist ziemlich scharf nach außen konvex begrenzt. Das obere Mediastinum ist nach beiden Seiten stark verbreitert, links mit scharfer Begrenzung, rechts leicht unregelmäßig höckerig. Die Lungenzeichnung strahlt verstärkt in die Lungenfelder hinaus. Herz und Aorta zeigen nichts Besonderes. Röntgenologische Diagnose: Mediastinaltumor, eventuell hochgradige Hilusdrüsentuberkulose, dagegen sprach jedoch der vollkommen negative Pirquet. Blutbefund: Hämoglobin 101%, Rote 4,83 Millionen, Weiße 5400, neutrophile Stabkernige 2%, Segmentkernige 55%, Eosinophile 9% (mit zahlreichen Vacuolen), Lymphocyten 22%, Monocyten 12%.

Wir schlossen damals eine Tuberkulose aus, ebenso eine leukämische Erkrankung und stellten die Diagnose auf ein malignes Lymphogranulom, be-

ginnend mit MIKULICZ-Syndrom (Parotisschwellung) und hauptsächlichlicher Lokalisation in den Hilusdrüsen. Leukopenie und Eosinophilie sprachen nicht gegen Lymphogranulom, obschon Leukocytose häufiger ist. Heute nach acht Jahren meldet uns der Schularzt, daß sich unsere Diagnose einer malignen Lymphogranulomatose nicht bestätigt hat, das Leiden ist heute ohne jede besondere Behandlung vollkommen ausgeheilt und die damals vergrößerten Hilusdrüsenknoten und die Lungenveränderungen haben sich spontan zurückgebildet. Damals waren wir leider mit dieser eigenartigen Krankheit noch nicht so vertraut wie heute, sonst hätten wir sie schon in Erwägung gezogen. Wenn es sich nicht um eine maligne Lymphogranulomatose oder HODGKINSche Krankheit handelte, so lag eben das neue Krankheitsbild der benignen Lymphogranulomatose von SCHAUMANN mit günstiger Prognose vor, eine sogenannte BESNIER-BOECK-SCHAUMANNsche Krankheit.

Heute kann ich einen neuen einschlägigen Fall vorweisen und die Diagnose mit Sicherheit stellen.

Dieser 15jährige kräftige Knabe erkrankte vor 1½ Jahren ganz ähnlich wie unser erster Patient mit einem MIKULICZ-Syndrom ziemlich symmetrischer Parotisschwellung. Es gesellte sich eine generalisierte Drüsenschwellung hinzu. Wir finden multiple kleine, derbe, gut bewegliche Hals- und Nackendrüsen hinter dem Sternoleido. Die Axillardrüsen sind deutlich tastbar, erbsengroß, beiderseits haselnußgroße Cubitaldrüsen und ebenso große derbe Inguinaldrüsen. Die Milz ist nicht tastbar. Auf der Haut papulonekrotische, an Tuberkulide erinnernde Effloreszenzen mit zentraler Borken- und Krustenbildung und lilafarbenem Ring. Die Schleimhäute zeigen kleine Ulcerationen in der Nase, ein beetförmiges Infiltrat an der Conjunctiva des rechten Auges und parallel zur Rhaps palatini gruppierte kleine weißbläuliche, perlmutterglänzende und von einem roten Hof umgebene Knötchen von besonderer Transparenz auf der Gaumensegelschleimhaut. Das Röntgenbild der Lungen zeigt beide Hili vergrößert und verdichtet, mit auffällig verstärkter ausstrahlender Lungenzeichnung. Die Tuberkulinreaktion ist negativ, das Blutbild uncharakteristisch (Hämoglobin 90%, Rote 4,75 Millionen, Weiße 15800, 2% neutrophile Stabkernige, 63,5% Segmentkernige, 1% Eosinophile, 28,5% Lymphocyten und 5% Monocyten). Blutsenkung: ½ Stunde 25 mm, 1 Stunde 64 mm, 2 Stunden 93 mm, 24 Stunden 125 mm. Urin: Phosphaturie, sehr starke Urobilinogenreaktion in der Kälte.

Es handelt sich auch in unserem zweiten Fall zweifellos um eine Lymphogranulomatosis benigna (Granuloma benignum SUNDELIN) oder um eine BESNIER-BOECKsche Krankheit.

Recht charakteristisch ist in beiden Fällen der Beginn mit einem MIKULICZ-Syndrom, d. h. Schwellung der Ohrspeicheldrüsen und gelegentlich auch der Tränendrüsen. Manchmal wird auch das HEERFORD-Syndrom beobachtet, nämlich Parotisschwellung, Iridocyclitis und periphere Facialislähmung. Zu der Schwellung der Speicheldrüsen gesellt sich, wie man hier sehen und tasten kann, eine *generalisierte Schwellung der Lymphdrüsen* am Hals, am Nacken, in den Axillen und in der Leistengegend, sogar Cubitaldrüsen von Haselnußgröße tasten wir in unserem zweiten Fall. Die Drüsen sind kirschkern- bis haselnußgroß, selten größer. Sie stehen in keiner Beziehung zu den Hautläsionen, sind schmerzlos, torpid, gut gegeneinander verschieblich und können jahrelang dauern. Auch entlang dem Kieferwinkel können sich vergrößerte Drüsen finden.

An der allgemeinen Drüsenschwellung beteiligen sich auch in unseren beiden Beobachtungen die *Hilusdrüsen*. Fast in allen Fällen finden wir eine solche Schwellung der Hilusdrüsen. Die Patienten sind gewöhnlich fieberfrei. Aus-

kultation und Perkussion ergeben keinen Befund, nur das Röntgenbild läßt ähnlich wie bei der latenten Bronchialdrüsentuberkulose eine meist doppel-seitige Vergrößerung des Hilus erkennen mit mehr weniger deutlicher Hyper-trophie der Drüsen, welche, wie in unserem ersten Fall, sogar den Eindruck eines Tumors erwecken können. Der Befund kann an eine maligne Granulomatose HODGKIN erinnern und dies war auch die Fehldiagnose bei unserer ersten Beob-achtung, welche durch den günstigen Verlauf widerlegt worden ist. Im Lungen-bild sieht man außerdem peribronchiale Infiltrationen in Form von Strängen, noch häufiger eine Menge kleiner symmetrisch in beiden Lungen verstreuter

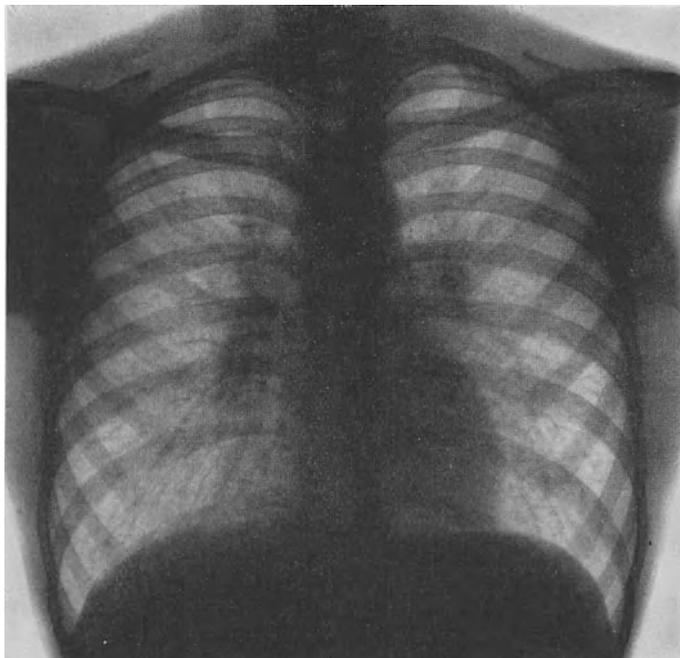


Abb. 48. Hilusvergrößerung bei Besnier-Boeck.

Knötchen, welche stellenweise miteinander verschmelzen können. Das Bild kann mit den unscharfen kleinen dichten Fleckschatten auch eine Miliartuber-kulose vortäuschen.

Am längsten bekannt sind die *Hautläsionen*, zuerst von BESNIER beschrieben. Es handelt sich um kleine, mittlere oder große Hautknoten von der Größe eines Kirschkernes bis zu einer Haselnuß von gelbbraunlicher oder violetter Farbe. Bei Druck mit dem Glasspatel zeigen sich miliare lupusartige Knötchen. Sie können jahrelang dauern, im Zentrum kleine Krusten bilden, umgeben von einem gelblichen oder lilafarbenen Hof und mit zentraler Narbe abheilen. Die Efflores-zenzen können im Gesicht sitzen oder auch an den Gliedern. Es können nur ganz vereinzelte Elemente vorhanden sein, oft aber 30 bis 40 und mehr. An der Nase und an den Händen bilden sich oft flächenförmige Infiltrate von rotvioletter Farbe, die an Frostbeulen erinnern können (Lupus pernio). Diese Hautknötchen bestehen aus epitheloiden Zellen, umgeben oder durchzogen von Lymphocyten. Fälschlicherweise hat man sie auch als BOECKSche Sarkoide bezeichnet. Sie

sind immer scharf begrenzt. Nach SUNDELIN und anderen unterscheidet man drei Formen:

1. Kleinknotige, erhabene Effloreszenzen von gelblicher oder hellroter Farbe, getreidekorn- bis bohngroß, sie erinnern an papulonekrotische Tuberkulide.

2. Das knotige Sarkoid. In den tieferen Schichten der Haut gelagert, in Form harter, scharf abgegrenzter und anfangs etwas schmerzhafter Infiltrate. Oberfläche der Knoten hellrot, später kirschfarben, nach längerer Dauer braun. Sie können ebenfalls unter Narbenbildung verschwinden.

3. Diffuse Infiltrate in Form eines Lupus pernio mit teigiger Hautschwellung und violetter Farbe. Lokalisation Nase, Handrücken und Finger.

Wie bei unserer zweiten Beobachtung, treffen wir auch Veränderungen der *Schleimhäute*. In der *Nasenschleimhaut* kleine Ulcerationen mit Granulation von Stecknadelkopf- bis Hirsekorngröße. An den *Conjunctiven* treten, wie auch



Abb. 49. Hauteffloreszenz bei Besnier-Boeck.



Abb. 50. Effloreszenz am Gaumen bei Besnier-Boeck.

unser zweiter Fall beweist, abgeplattete, etwas beeförmig erhabene, gelblich-braune Flecken auf. Es wurden auch Veränderungen an den Scleren, an der Iris und an der Choroidea beobachtet, wobei der Befund sehr an Tuberkulose erinnert (Iridocyclitis, Chorioiditis).

Der vorgestellte Fall zeigt in selten schöner Weise gruppierte kleine weiß-bläuliche, perlmutterglänzende und von einem roten Hof umgebene Knötchen von besonderer Transparenz auf der *Gaumensegelschleimhaut*, ganz besonders parallel zur Rraphe palatini. Diese Knötchen zeigen keine Tendenz zu Proliferation und Ulceration. PAUTRIER sagt, daß diese Manifestationen am Gaumensegel merkwürdigerweise in Frankreich niemals angetroffen wurden.

Auch in der *Leber* können Infiltrate auftreten. Auf eine solche Mitbeteiligung der Leber deutet in unserem zweiten Fall die stark positive Urobilinogenreaktion in der Kälte hin. Ein *Milztumor* wie in unserem ersten Fall kann nicht selten getastet werden.

Dagegen fehlen in unseren Beobachtungen *Knochenveränderungen*, welche in anderen Fällen an Fingern und Zehen nachgewiesen werden konnten. Das Knochengewebe wird eingeschmolzen und es bilden sich multiple, oft sehr zahlreiche Cysten in den Phalangen aus. Gelegentlich kann es sogar zu einer Fraktur kommen. Aber auch diese Knochenveränderungen im Sinne einer Ostitis cystica multiplex (JÜNGLING) können sich wieder spontan zurückbilden.

Weitere Lokalisationen, wie in den Nieren mit Hämaturie und Albuminurie, in den Nebenhoden, in der Brustdrüse, in den Gelenken und Sehnenscheiden, Blutgefäßen (Endophlebitis), im Zentralnervensystem, fehlen in unseren Beobachtungen.

Das *Blutbild* zeigt oft keine Veränderungen. Gelegentlich geringe sekundäre Anämie, welche in unseren beiden Fällen fehlt, leichte Leukocytose, wie in unserem zweiten Fall, oder Leukopenie, wie bei unserer ersten Beobachtung, mitunter verbunden mit Eosinophilie und Monocytose. Ähnlich wie bei der Tuberkulose kann auch die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit mehr oder weniger beschleunigt sein.

Der *Beginn* ist meist symptomlos schleichend. Oft ist der ganze *Verlauf* fieberfrei. In manchen Fällen kommen zeitweise Temperatursteigerungen vor, mitunter recht hohe, jedoch schnell vorübergehend. Das Allgemeinbefinden braucht nicht gestört zu sein, es werden aber nicht so selten Müdigkeit, Schläfrigkeit und eine gewisse Apathie angegeben. Der Verlauf ist chronisch, dauert mindestens ein Jahr, manchmal zwei Jahre, ja es sind Verlaufsdauern von 5 bis 16 Jahren bekannt. Rezidive nach vorübergehender Heilung werden beobachtet. Die *Prognose* ist günstig, wenn nicht lebenswichtige Organe, wie das Gehirn oder die Lungen, in größerer Ausdehnung befallen werden.

*Autoptische Fälle* waren bis 1935 nur zwei bekannt. Es fanden sich in den Lungen zahlreiche miliare und supramiliare Knötchen in den interalveolaren Septen oder um die Gefäße herum, oder selbst in den Lungenalveolen. Es handelte sich um Ansammlungen von epitheloiden Zellen. Nirgends Zeichen einer Nekrose oder Verkäsung. In der Umgebung der Knötchen hyalines Bindegewebe und bloße Andeutung von einem Lymphocytenwall. Die bioptischen Befunde an den Hauteffloreszenzen und den Drüsen ergaben eine übereinstimmende Zusammensetzung der Knötchen aus solchen epitheloiden Zellen, umgeben oder durchzogen von Lymphocyten ohne jede Neigung zur Verkäsung oder Erweichung. Zusammenfassend handelt es sich pathologisch-anatomisch um ein chronisch entzündliches Granulationsgewebe in zahlreichen submiliaren Herden, aus epitheloiden Zellen gebildet und von geringem Lymphocytenwall umgeben. Als regressive Metamorphose kommt hyaline Sklerosierung im Zentrum der Herde vor, LANGHANSsche Riesenzellen können gänzlich fehlen, häufiger findet man spärliche solcher Zellen.

Der einheitliche histologische Bau, das Fehlen einer stärkeren Verkäsung und Einschmelzung sprechen für eine besondere, von der gewöhnlichen Tuberkulose verschiedene Krankheit, von der alle Organe befallen werden können. Interessant ist, daß die Tuberkulinreaktionen in diesen Fällen immer vollkommen negativ ausfallen. Man hat deshalb daran gedacht, es handle sich wahrscheinlich um eine sogenannte positive Anergie, d. h. um einen gewissen Immunitätszustand gegenüber der Tuberkulose. Voraufgehende Erkrankung an Tuberkulose ist bekannt und andererseits auch der Übergang in eine fortschreitende Tuberkulose. Ich bin mit anderen eher geneigt, einen spezifischen, noch unbekanntem Erreger (Virus?) anzunehmen.

Für die *Behandlung* haben sich uns Arsenpräparate bewährt, wie z. B. Arsenfortonal dreimal  $\frac{1}{2}$  bis 1 Tablette nach den Mahlzeiten, ferner zweimal wöchentlich eine intramuskuläre Injektion von Aurodetoxin, beginnend mit kleinsten Dosen 0,01 bis zu 25 Injektionen. Am besten bewährt hat sich uns das von nordischen Autoren angegebene Antileprol (Bayer), ein Präparat aus den Benzylestern der Chaulmoograölfettsäuren, zweimal wöchentlich 1 Ampulle. Die Verträglichkeit ist eine sehr gute und der Erfolg augenscheinlich.

## 17. Vorlesung.

**Das lymphämoide Drüsenfieber.**

PFEIFFER gebührt das Verdienst, im Jahre 1889 einen bei Kindern beobachteten Symptomenkomplex, bestehend aus Fieber, generalisierten Drüenschwellungen, Lebervergrößerung und Milztumor, als eine besondere Krankheit erkannt zu haben, die er ganz treffend als Drüsenfieber bezeichnete. Wie das so zu geschehen pflegt, stieß seine klare Erkenntnis auf den Widerspruch von Fachgenossen, die wohl vielfach seine klinischen Beobachtungen bestätigten, wohl aber auch das Krankheitsbild verwässerten, indem sie gar nicht hierhergehörige Fälle, wie banale Lymphadeniten mit Vereiterung der Lymphdrüsen, dazurechneten und folgerichtig verneinten, daß es sich um eine besondere Krankheitseinheit handle. Man sah schließlich fast allgemein im Drüsenfieber nichts wie eine banale Lymphadenitis im Anschluß an eine Entzündung der Adenoiden. Das Drüsenfieber als nosologische Einheit kam in der Pädiatrie ganz in Mißkredit und geriet wohl auch in Vergessenheit. Eine weitere Eigentümlichkeit dieser Krankheit begünstigte diese Entwicklung, sie kann nämlich, ähnlich wie die Rubeolen, sich zeitweise zu epidemischer Häufung steigern, um dann wieder für Jahre fast ganz von der Bildfläche zu verschwinden oder nur noch in seltenen sporadischen Fällen aufzutauchen. Zudem war zur Zeit PFEIFFERS die Hämatologie noch in den Anfängen, und die Besonderheit des Krankheitsbildes konnte nicht durch die Eigenart des Blutbildes, das noch nicht entdeckt war, gestützt werden.

1907 erhob der Wiener Hämatologe TÜRK zum ersten Male bei einer Angina bei einem 20jährigen Mann mit Lymphdrüenschwellungen und Milztumor einen lymphämischen Blutbefund und stellte demgemäß eine fatale Prognose und teilte diese den Angehörigen des Kranken mit. Wie das so zu geschehen pflegt, waren diese darüber untröstlich, verzichteten auf die Dienste TÜRKs und wählten einen anderen Arzt. Nach einiger Zeit war TÜRK nicht wenig überrascht, den jungen Mann, dem er eine tödliche Prognose gestellt hatte, der für ihn wissenschaftlich bereits tot war, in blühender Gesundheit auf der Straße anzutreffen. Eine gutartige Krankheit mit einem solchen an lymphatische Leukämie erinnernden Blutbefund war eben damals noch nicht bekannt. TÜRK nahm nun eine sogenannte lymphatische Reaktion bei einer Angina an, die er auf eine konstitutionelle Schwäche des Granulocytensystems zurückführen wollte, eine Auffassung, welche für die Folgezeit lange richtunggebend wurde. Sie ist jedoch sicherlich falsch und steht vor allem ganz im Widerspruch mit dem stets günstigen Verlauf dieser Erkrankungen. Ferner zeigen diese Patienten bei interkurrenten banalen Infekten, nach Injektion Leukocytose erregender Substanzen vor oder nach der Erkrankung bei andersartigen Infektionen ganz normale Polynucleose.

Nachdem SCHULTZ die Angina mit Agranulocytose beschrieben hatte und die Ärzte häufiger, namentlich bei schweren diphtherieähnlichen Anginen, das Blut untersuchten, so entdeckten sie solche Anginen mit lymphatischer Reaktion (DEUSSING). SCHULTZ und BAADER sprachen auch von Monocytenanginen. Übrigens haben neuerdings SCHULTZ und MIRISCH den Ausdruck Monocytenangina nach vertiefter Erkenntnis aufgegeben und sprechen nunmehr nur noch von reaktiver Vermehrung lymphoider Zellen, sogenannter lymphoidzelliger Angina, da sie beobachtet haben, daß die monocytoiden Blutbilder in lymphoide und umgekehrt übergehen können. Solche Fälle wurden meistens als Diphtherien in die Infektionsabteilungen eingeliefert und dort bei negativem Befund auf

Diphtheriebazillen und an Hand des eigenartigen Blutbildes als lymphoidzellige Anginen erkannt.

Nichts war mehr geeignet, die bisherige Auffassung zu erschüttern, als die Beobachtung von epidemischem Auftreten sogenannter lymphatischer Reaktion bei sonst ganz gesunden jugendlichen Erwachsenen, z. B. in Colleges in Amerika, bei Medizinstudenten usw. Amerikanische Autoren, wie SPRUNT und EVANS, BLOEDORN und HOUGHTON, beschrieben solche epidemische Pseudoleukämie und nannten sie infektiöse Mononucleose oder auch benigne Lymphadenose bzw. Lymphoblastose.

1921 identifizierten auf Grund des klinischen Bildes die Engländer TIDEY und MORLAY diese infektiöse Mononucleose mit dem alten PFEIFFERSchen Drüsenfieber als einer besonderen Krankheit. Eine Auffassung, welche sich hauptsächlich in Amerika mehr und mehr Bahn brach. In Frankreich ist 1928 P. CHEVALLIER für die neue Lehre eingetreten; fast gleichzeitig mit E. SCHWARZ in Wien und unabhängig von ihm konnte ich den Nachweis erbringen, daß wir heute bei dem PFEIFFERSchen Drüsenfieber der Kinder ein pathognomonisches Blutbild besitzen, das identisch ist wie bei der infektiösen Mononucleose der Erwachsenen.

In den Jahren 1928 bis 1930 habe ich in Bern eine größere Epidemie von lymphämöidem Drüsenfieber und zahlreiche familiäre Übertragungen der infektiösen Mononucleose bei jugendlichen Erwachsenen auf Kinder und umgekehrt beobachtet, wobei ein identisches Blutbild nachgewiesen werden konnte.

Die Inkubationszeit des Drüsenfiebers beträgt meist sieben bis acht Tage, ausnahmsweise nur fünf Tage, gelegentlich dauert sie auch länger, bis zu zwei bis drei Wochen.

Das führende Symptom sind die generalisierten Drüsenschwellungen. Wenn man darauf achtet, eine solche Generalisation von Drüsenschwellungen nachzuweisen, und dies nicht kann, so fallen schon eine ganze Reihe von banalen Lymphadeniten außerhalb des Rahmens unseres Krankheitsbildes.

Man tastet besonders frühzeitig erbsengroße Occipital- und retroauriculare Drüsen über den Warzenfortsätzen, dann sehr charakteristisch eine ganze Perlenkette von erbsen- bis bohngroßen hinteren Cervicaldrüsen, d. h. unter und hinter dem Kopfnicker bis in die Supraclaviculargruben hinab. Die oberen cervicalen Drüsen können Walnuß- bis Hühnereigröße erreichen. Die supraclavicularen Drüsen bilden meist nur kleinkörnige Gebilde. Besondere Größe (Walnuß bis Hühnerei) erreichen die Kieferwinkeldrüsen, bei denen man ab und zu eine ödematöse Periadenitis feststellen kann, ohne daß es jedoch jemals zu eitriger Einschmelzung kommt. Seltener befallen sind die Submentaldrüsen. Regelmäßig finden sich erbsen- bis bohnen-, gelegentlich bis pflaumengroße Axillar- und Inguinaldrüsen. Aber auch die Drüsen im Sulcus bicipitalis und die Cubitaldrüsen können mitunter anschwellen.

Manchmal sind die Drüsenschwellungen, die mit Vorliebe auf der linken Halsseite beginnen, so stark, daß sie, wie auf der beigegebenen Abbildung, ohne weiteres gesehen werden können. Häufig werden sie jedoch, besonders bei den epidemischen Fällen, erst bei sorgfältigem Abtasten erkannt. Lymphknoten am Halse sind wenigstens im Anfang etwas schmerzhaft, bedingen wohl auch gelegentlich eine leichte Torticollis. Die Konsistenz ist wechselnd, manchmal hart bei den kleinen Drüsen, weich und schwammig bei den größeren Lymphknoten.

Zuerst sind meist die Occipital-, die Retroauricular- und hinteren Cervicaldrüsen befallen. Ausnahmsweise können aber auch zuerst in der Leisten- oder Axillargegend geschwollene Lymphknoten auftreten.

Am Hals kann das periadenitische Ödem auf die Wangen übergreifen und eine Parotitis vortäuschen. Es scheint aber auch, daß sich gelegentlich die Parotis selber an der Drüenschwellung mitbeteiligt, so daß eine Art MIKULICZSches Syndrom, ähnlich wie bei der Granulomatosis benigna (BOECK-SCHAUMANN) oder bei leukämischen Lymphadenosen, zustande kommt.

Auch die Bronchialdrüsen können ab und zu befallen werden, wie man gelegentlich im Röntgenbild nachweisen kann. Die Bronchialdrüenschwellung löst nicht selten einen keuchhustenähnlichen Krampfhusten aus.

Es gibt ferner eine abdominale Form mit mächtiger Schwellung der mesenterialen Lymphknoten, welche Schmerzen in der Ileocökalgegend, in der Nabelgegend oder zwischen Nabel und Symphyse auslösen können. Man muß sich vor der Verwechslung mit Appendicitis hüten. Das typische Blutbild, ein in den abdominalen Fällen besonders deutlicher Milztumor, führen die Differentialdiagnose auf die richtige Fährte.

Die Drüsen an der Leberpforte können so anschwellen, daß sie zu Stauungsikterus und Gallenkoliken durch Kompression der Gallenwege Anlaß geben können.

PARKES WEBER hat auch auf Fälle von Drüsenfieber hingewiesen, bei denen Lymphknoten fehlen oder so unscheinbar sind, daß sie übersehen werden können, und nur das eigenartige Blutbild sichert die Diagnose.

Zu der generalisierten Erkrankung des lymphatischen Systems gehört ein Milztumor, der etwa in der Hälfte der Fälle deutlich zu tasten ist, bei den übrigen Fällen läßt sich meist wenigstens eine perkussorische Vergrößerung der Milz nachweisen. Splenomegalie ohne periphere Lymphknoten mit dem typischen Blutbefund als einzigen Symptomen des Drüsenfiebers habe ich beobachten können.

In den meisten Fällen beginnt die Krankheit mit Fieber. Gelegentlich besteht nur ein Eintagsfieber bis 39 bis 40°, manchmal zwei bis fünf Tage Fieber bis über 40°. Das Fieber kann jedoch auch ein bis zwei bis drei Wochen dauern; selten noch länger. Es zeigt dann meist einen deutlich remittierenden oder sogar intermittierenden Charakter. Schüttelfröste werden bei Kindern seltener beobachtet als bei Erwachsenen, dafür häufiger Erbrechen. Die Entfieberung ist meist eine lytische. Charakteristisch sind Reprisen oder Relapse nach kürzeren oder längeren fieberfreien Intervallen. Das Fieber ist verbunden mit allgemeinen Infektionszeichen, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Schlafsucht, manchmal Erbrechen. Ich habe auch zuerst auf das Auftreten meningealer Reizerscheinungen, wie Nackenstarre, Kernig, heftigen Kopfschmerzen, Lichtscheu, Irrreden in der Nacht, hingewiesen. Es gibt auch fast fieberlos verlaufende Fälle, die sich kaum krank fühlen und ein so banales Bild darbieten, daß die Krankheit leicht übersehen werden kann.

Tage- und wochenlange Prodrome mit unbestimmten Allgemeinsymptomen



Abb. 51. Lymphämöides Drüsenfieber.

können der manifesten Krankheit vorausgehen. Andererseits sind wir erstaunt, wie lange die Drüsenschwellungen und die Blutbildveränderungen noch bestehen bleiben, obwohl das Fieber längst zur Norm gesunken ist und sich die Kinder wieder vollkommen wohl fühlen.

Die parenchymatösen Organe, Leber und Nieren, können sich an dem Krankheitsbilde beteiligen. Auf eine Leberschädigung weist die Schwellung des Organs hin, ferner die häufige, ganz deutliche Urobilinogenurie, die wochenlang andauern kann. Nicht nur durch Gallenstauung infolge Lymphdrüsenanschwellung an der Porta hepatis kann Ikterus entstehen, sondern wohl auch durch eine akute Hepatitis, welche durch das Drüsenfiebertoxin ausgelöst wird. Als Zeichen der Nierenschädigung findet man häufig Albuminurie; eine hämorrhagische Nephritis, welche im Unterschied zu Scharlach gewöhnlich frühzeitig auftritt, schon Ende der ersten oder in der zweiten Woche, ist selten.

Das Krankheitsbild des Drüsenfiebers erinnert mit seinen generalisierten Drüsenschwellungen und seinem plasmazelligen Blutbild viel an Rubeolen. Diese Ähnlichkeit wird noch mehr bestärkt durch das Auftreten von rubeolenähnlichen, gelegentlich auch morbilliformen Rashes, welche namentlich in neueren englischen Epidemien in bis zu 70% der Fälle gesehen wurden, während sie in meinen Beobachtungen seltener vorkamen.

Von Schleimhauterscheinungen sind zu erwähnen eine folliculäre Conjunctivitis, ferner eine eigentümliche Stomatitis, welche klinisch oft nur schwer von einer gewöhnlichen Stomatitis aphthosa zu unterscheiden ist. Es können seichte, längliche, weißlich belegte Ulcera am vorderen Gaumensegel auftreten, manchmal nur einseitig, besonders links, manchmal doppelseitig. Seichte Ulcerationen können auch auf den Tonsillen auftreten.

In einer Reihe von Fällen tritt an irgendeiner Stelle des langwierigen Krankheitsverlaufes entweder ganz im Beginn oder nach kürzerer oder längerer Zeit bereits bestehender Drüsenschwellungen eine Rhinopharyngitis mit glasiger Schwellung der Rachenfollikel oder eine lakunäre Angina auf. Gerade dieses Verhalten, das Auftreten der Angina erst nach den Drüsenschwellungen, ist für das Drüsenfieber besonders charakteristisch und spricht gegen eine banale Angina oder eine Diphtherie, bei denen die Lymphknoten nach der Angina, abhängig vom Quellgebiet, sich zeigen. Dieser Nachweis von Anginen beim kindlichen Drüsenfieber war PFEIFFER noch nicht geglückt, wurde aber in der Folge schon von älteren Autoren erwähnt und ist heute durch zahlreiche Beobachtungen gesichert. Die Beläge auf den Tonsillen können in einzelnen Fällen durchaus an Diphtherie erinnern, so daß nach dem klinischen Eindruck vorsichtshalber Diphtherieserum gespritzt wird. Die Angina beim Drüsenfieber hat meist sekundären Charakter, d. h. infolge der Erkrankung der Tonsillen, welche in die Affektion des lymphatischen Systems mit einbezogen werden, werden sonst saprophytische Keime der Mundhöhle, wie z. B. auch Spirochäten und fusiforme Bazillen, diphtheroide Stäbchen virulent. Die Angina beim Drüsenfieber ist deshalb auch zu vergleichen den Tonsillitiden bei bösartigen Erkrankungen des lymphatischen Systems, z. B. der lymphatischen Leukämie.

Das Drüsenfieber hat eine wahre Proteusnatur, es kann eine tolle Maskerade aufführen und sich hinter den verschiedensten Masken verbergen. Das einigende Band, welches alle diese mannigfaltigen Krankheitsbilder zusammenhält, ist die Erkrankung des lymphatischen Systems (Lymphknoten und Milztumor) und der pathognomische Blutbefund. In ihm spiegeln sich die durch die spezifische Infektion durch ein lymphotropes Virus ausgelösten abnormen Wucherungsvorgänge im lymphatischen System wider. Es handelt sich um ein sehr charakteristisches sogenanntes buntes Blutbild mit einer überwiegenden Zahl lymphoider

oder monocytoider, zum Teil plasmazelliger oder sonst pathologischer Elemente. Manchmal sieht man dieses Blutbild schon in den ersten Tagen der manifesten Erkrankung mit 80 bis 90% lymphocytoiden oder monocytoiden Zellen. Gelegentlich ist der Befund zuerst uncharakteristisch, indem eine Leukopenie oder

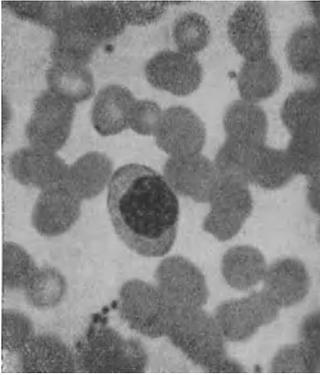


Abb. 52a. Drüsenfieberzelle.

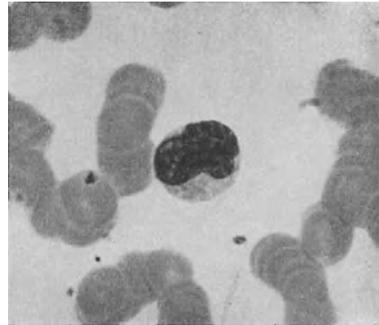


Abb. 52b. Drüsenfieberzelle.

eine polynucleäre Leukocytose bis 20000 und darüber besteht und die pathologische Mononucleose erreicht erst allmählich gegen Ende des fieberhaften Stadiums ihren Höhepunkt.

Die pathologische Mononucleose setzt sich aus zwei Elementen zusammen, die in den einzelnen Fällen in wechselnder Mischung auch im gleichen Epidemieherd auftreten. Selbst beim gleichen Patienten kann das Blutbild von vorwiegend monocytoidem Charakter in ein lymphocytoides übergehen und umgekehrt.

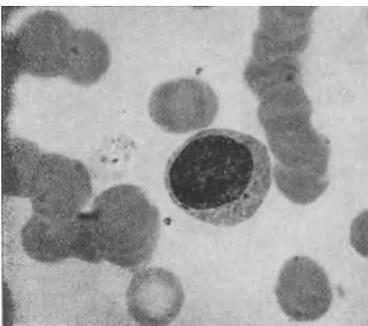


Abb. 52c. Drüsenfieberzelle.

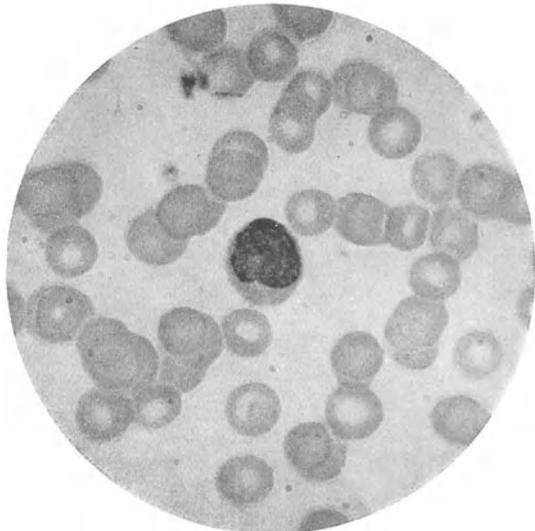


Abb. 52d. Drüsenfieberzelle.

1. *Lymphocytoide Zellen*, sogenannte Drüsenfieberzellen, sind lymphocyten-ähnliche Elemente, nur sind sie größer als die gewöhnlichen Lymphocyten. Sie besitzen einen chromatinreichen dunklen, grobbalkigen Lymphocytenkern, der zu exzentrischer Lagerung und größerer Polymorphie neigt, insbesondere sich gern einer Nierenform nähert. Das Plasma zeigt besonders an den Rändern,

stellenweise nur an den Ecken oder nur auf einer Seite eine blaue Verfärbung, so daß diese Zellen Übergangsformen zu Plasmazellen darstellen. Eigentliche Plasmazellen kommen auch vor, sie sind aber in der Regel etwas weniger zahlreich als bei den Rubeolen (1 bis 8%). Ihr Protoplasma ist in toto stark basophil, blau gefärbt, und der Kern nimmt mit seinem Chromatin gelegentlich auch Radspeichenform an. Das Protoplasma kann auch ganz blaß und hyalin sein, es enthält dann häufig Azurgranula und Vacuolen. Diese größeren lymphocytensähnlichen Zellen mit allen Übergangsformen zu Plasmazellen beherrschen das Blutbild, während ihnen gegenüber die gewöhnlichen kleinen Lymphocyten zurücktreten.

2. *Monocytoide Zellen.* Es sind dies meist sehr große Zellen mit hellen, chromatinarmen Kernen, welche die Formen von großen Monocyten nachahmen, indem sie Hufeisenform annehmen, oder abnorme Lappenbildung zeigen. Die Kerne können helle Lücken im Chromatin haben. Das Protoplasma läßt die feine Azurkörnelung der großen Monocyten vermissen, es ist hellhyalin, ab und zu jedoch ebenfalls auffallend basophil (Monoblasten). Zahlreich sind größere und kleinere Vacuolen. Vorübergehend können diese Monocytoiden vorherrschen, dann aber in ein lymphocytoides Blutbild übergehen. Ich sah in einem Fall ohne Angina 44% monocytoide Zellen.

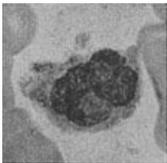


Abb. 53. Megakaryocyt im peripheren Blut bei Drüsenfieber.

Im Anfang der Ausbildung der Mononucleose, später seltener, findet man sehr jugendliche Elemente, Lymphoblasten mit hellen Kernen, einem sehr zarten Chromatingerüst, manchmal sichtbaren Nucleolen. Das Protoplasma ist öfters leicht, gelegentlich stark basophil, so daß sich auch hier Übergänge zu lymphoblastischen Plasmazellen finden.

Ganz vereinzelt kommen Myelocyten und Jugendformen vor. In einem Fall fand ich sogar Megakaryocyten im peripheren Blut. Trotz hohen Fiebers kann man Eosinophile sehen, gelegentlich sogar Eosinophilie. Letztere wird nicht selten auch in der Rekonvaleszenz beobachtet. Die Blutveränderungen dauern wochen- und monatelang und gestatten noch eine retrospektive Diagnose. Die Besserung zeigt sich darin, daß wieder reichlicher normale kleine Lymphocyten auftreten.

Das Blutbild kann bei absoluten Leukocytenzahlen von 3000 bis 20000, selten mehr, an eine akute Lymphadenose erinnern. Früher sind offenbar nicht selten Verwechslungen vorgekommen, und sogenannte geheilte Leukämien oder Lymphogranulomatosen waren nichts anderes als lymphämöides Drüsenfieber. Gegen eine akute Leukämie spricht das gute Allgemeinbefinden, das Fehlen einer Anämie und Thrombopenie. Hämorrhagische Diathese, welche bei der akuten Leukämie sehr häufig ist, ist beim Drüsenfieber sehr selten und kann sich auf leichtes Nasenbluten und vereinzelte Petechien beschränken.

Beim Drüsenfieber der Erwachsenen wurden öfters Agglutinine gegen Hammelblut nachgewiesen (HANGANATZIU-DEICHERSche Reaktion). Diese ist bei Kindern um so seltener positiv, je jünger sie sind, so daß sie besonders im frühen Kindesalter differentiäldiagnostisch kaum verwertet werden kann. Sie hat nur Wert, wenn sie positiv ist. Die Vermehrung der Hammelblut-Agglutinine ist nicht ganz streng spezifisch, besonders Krankheitszustände, wie Serumkrankheit, Arzneimittelexantheme, Gelenkrheumatismus, Mumps, Röteln, können ähnliche Reaktionen geben. Die Heteroagglutination ermöglicht innerhalb der Drüsenfiebergruppe keinerlei Abgrenzung. Als nosologische Einteilungsprinzipien bleiben Klinik und Blutbild, da die Serumreaktion fehlen kann, an erster Stelle.

Einige Autoren haben auch eine vorübergehende unspezifische WASSERMANN- oder MEINICKE-Reaktion beschrieben.

Die Ätiologie der Krankheit ist noch unbekannt, doch neigt man, ähnlich wie bei den Röteln, zu der Annahme einer Infektion durch ein besonderes lymphotropes Virus. Die Krankheit ließ sich bis jetzt nicht auf Tiere übertragen. Es scheint aber eine ähnliche Infektion bei Kaninchen vorzukommen.

Therapeutisch hat sich uns am ehesten im Fieberstadium Chinin bewährt nach der Vorschrift von COMBY in Form von Suppositorien:

Chinin hydrobromic.....	0,1
Pyramidon .....	0,02—0,1
Butyr. Cacao .....	1,0

Zwei- bis dreimal ein Stuhlzäpfchen.

Zur Reinigung des Nasenrachenraumes Instillationen mit 3%iger Kollargol-lösung, Gurgeln mit 1%iger Wasserstoffsuperoxydlösung.

Die Drüsen am Halse werden im akuten schmerzhaften Stadium mit feucht-warmen Umschlägen unter Zusatz von Alkohol behandelt. Für die Nacht Antiphlogistin. Später Einreibungen mit Schmierseife unter Zusatz von 5% Ichthyol. Auch Unguentum plumbi iodati ist manchmal nützlich. Ob die Sulfanilamide, insbesondere Prontosil und Cibazol, eine Wirkung haben, kann ich noch nicht sagen, da zur Zeit der von mir beobachteten Epidemie diese Präparate noch unbekannt waren.

Günstig wirken Quarzlampenbestrahlungen.

Tonisierende Mittel sind in der Rekonvaleszenz oft angezeigt, Lebertran, Malzextrakt, Eisen und Arsen.

Bei abdominalen Koliken bewähren sich Suppositorien mit Extr. Belladonnae zu 0,005.

Die Prognose des Drüsenfiebers ist absolut günstig.

#### 18. Vorlesung.

## Untersuchungsmethoden und Einteilung der Blutungsübel.

Die Lehre von den Blutungsübeln hat in den letzten Jahrzehnten eingehende Bearbeitung und Umgestaltung erfahren, wobei vorzugsweise funktionelle Betrachtungsweisen zur Erweiterung unserer klinischen Kenntnisse beigetragen haben. Dieses Kapitel der Nosologie ist auch für den Kinderarzt zwar schwierig, aber besonders interessant und reizvoll wegen seiner vielgestaltigen Beziehungen zu Erblichen, zu Fragen der Avitaminosen, der Infektion und Anaphylaxie, der Blutkrankheiten usw. Die Pathologie verschiedener Organe, wie des Knochenmarkes, der Leber, der Milz, der Blutgefäße usw., spielt hier in mannigfaltigen Wechselbeziehungen hinein.

Bei der Betrachtung der Blutungskrankheiten gehen wir am besten aus vom Mechanismus der Blutstillung. Zum Zustandekommen einer Blutung gehört eine Gefäßverletzung. Das Trauma braucht um so geringer zu sein, je mehr die Gefäßresistenz herabgesetzt ist. Da genügen oft schon die alltäglichen, sonst folgenlosen Mikrotraumen, z. B. ein leichtes Anstoßen, die Umschnürung eines Strumpfbandes, der Druck einer Bettschüssel usw., um mehr weniger ausgedehnte Hautblutungen hervorzurufen. In der Gefäßwunde kommt es zuerst zu einer

Plättchenagglutination und einem Plättchenthrombus. Rote und weiße Blutkörperchen bilden weiteres Verstärkungsmaterial zum Aufbau des Abwehrdammes. Nun setzt die Blutgerinnung ein und nach derselben sorgt die Retraktivität der Plättchen gewissermaßen für die Wundnaht.

Für die Diagnose und Differenzierung der verschiedenen Blutungsübel kommen folgende Methoden in Betracht:

1. **Untersuchung des Gefäßfaktors.** a) *RUMPEL-LEEDESches Zeichen.* Man legt eine Stauungsbinde um den Oberarm während etwa 3 bis 5 Minuten an und beobachtet, ob Petechien in der Ellenbeuge und am Vorderarm aufschließen. Bei normaler Gefäßresistenz werden keine Petechien beobachtet.

b) *Stichprobe nach KOCH.* Man sticht mit der Nadel eine viereckige Figur auf die Haut. Beim Normalen sieht man am nächsten Tage nichts, bei manchen Blutungsübeln bemerkt man um die Nadelstiche einen hämorrhagischen Hof.

c) *HECHTSche Probe.* Man verwendet zu ähnlichen Zwecken Schröpfköpfe.

d) *Klopfen mit dem Perkussionshammer* kann eine Ekchymose erzeugen.

e) *Kneifphänomen von JÜRGENS.* Mit Daumen und Zeigefinger beider Hände wird eine Hautfalte in der Unterschlüsselbeingrube aufgehoben und unter leichtem Druck gepreßt. Liegt eine Blutungsbereitschaft vor, so treten an dieser besonders empfindlichen Stelle sofort Hautblutungen auf.

2. **Morphologische Blutuntersuchung** (rotes und weißes Blutbild). Sie ist wichtig, um von vornherein zu entscheiden, ob es sich um ein sogenanntes essentielles oder um ein symptomatisches Blutungsübel, z. B. bei einer Blutkrankheit, wie Leukämie, Panhämocytophthise usw., handelt.

3. **Plättchenzählung.** Am meisten eingebürgert ist die Zählung der Blutplättchen nach FONIO. Man sticht mit der FRANKESchen Nadel (Schnepper) in eine Fingerbeere, ohne daß zuerst Blutung erfolgt. Darauf bringt man auf die Stichwunde einen Tropfen 14%iger Magnesiumsulfatlösung und läßt den heraustretenden Blutropfen nun sich mit der Lösung mischen. Dann macht man gewöhnliche Abstriche auf Objektträger und färbt nach GIEMSA (15 Tropfen auf 10 ccm Aqua dest. 3 bis 4 Stunden lang). Darauf zählt man, wie viele Thrombocyten auf 1000 gleichzeitig gezählte Erythrocyten fallen. Ein EHRLICHsches Ocular mit verstellbarer Blende oder ein aus Postkartenpapier ausgeschnittenes kleines Quadrat, das in das gewöhnliche Ocular eingelagert wird, erleichtert durch Abblendung und Verkleinerung des Gesichtsfeldes die Zählung sehr. Die absolute Thrombocytenzahl ergibt sich entsprechend der in der Zählkammer gefundenen Erythrocytenzahl nach folgender Formel: Es werden z. B. gefunden auf 1000 Rote 64 Plättchen. Die Zahl der Roten beträgt 3936000, die Zahl der Plättchen demnach  $3936 \times 64 = 251940$  Blutplättchen pro Kubikmillimeter. Die normalen Plättchenzahlen betragen nach FONIO 250000 bis 300000.

JÜRGENS und LENGGENHAGER haben andere Zählmethoden angegeben, bei denen ähnlich wie bei den Leukocytenzählungen die Plättchen in der Zählkammer direkt gezählt werden. Als Durchschnittswerte gibt JÜRGENS beim Normalen nach dieser Methode 650000 im Kubikmillimeter an, untere Grenze 450000, obere Grenze der Norm 800000. Die Plättchen werden durch Zusatz einer Spur Brillanteresyblau zur Verdünnungsflüssigkeit von Natr. citric. 0,9% 100 ccm, Formalin 40% 2 ccm besser sichtbar gemacht. Zur Ausführung der Methode JÜRGENS wird ein von der Firma Ernst Leitz geliefertes Besteck zur Thrombocytenzählung benutzt.

4. **Das qualitative Plättchenbild.** Man achtet darauf, ob die Plättchen in gewöhnlichen Ausstrichpräparaten zu Häufchen agglutiniert sind oder nicht. Ferner beachtet man das Verhalten des Innenkörpers, der aus mehr weniger dichtstehenden Granula besteht (Granulomer), und den hyalinen Plasmassaum

(Hyalomer), der bei normalen Plättchen eine ganz leichte Blaufärbung, bei reifen Plättchen eine mehr rötliche Färbung besitzt.

Pathologische Plättchen zeigen sich als unreife Jugendformen mit großem blauem Hyalomer und sehr geringen oder fehlenden Granulationen. Im blauen Plasma häufig Vacuolen. Ferner zeigen die pathologischen Plättchen starke Anisocytose, Riesenplättchen, oft fast von der Größe eines roten Blutkörperchens oder eines Lymphocyten und besonders viele Mikroplättchen. Die einzelnen Plättchen mit graurötlichem Plasma enthalten weit auseinanderstehende vereinzelte oder ungleich verteilte Granula. Ferner ist zu achten auf die Pyknose der Granula, die in einzelnen Plättchen zu einem kernartig dunklen Gebilde zusammensintern.

**5. Spezielle Untersuchungen der Plättchenfunktionen.** a) *Agglutinationsfähigkeit der Plättchen* (nach JÜRGENS und NAUMANN). Blutentnahme ohne Beimengung von Gewebssaft, Sedimentierung, Abheben des überstehenden Plasmas mit einem Hämatokriten. Anreicherung der Thrombocyten, wenn notwendig durch Zentrifugieren in einem eisgekühlten Zentrifugengläschen. Beobachtung der Agglutination im hängenden Tropfen. Normale Agglutination etwa nach 3 bis 4 Minuten. Verlängerung der Agglutinationszeit wird beobachtet bei Thrombopenien mit besonders großen Plättchen und bei Thrombopathien, Verkürzung der Agglutinationszeit fand JÜRGENS bei Thrombocytose, z. B. bei Polycyämie.

b) *Bestimmung der Plättchenlyse nach HOWELL und CECADA*. Blut wird in einem kurzen paraffinierten Glasröhrchen aufgefangen. In bestimmten Zeitintervallen werden die Plättchen gezählt, und zwar nur diejenigen, welche einzeln stehen und nicht zu Häufchen agglutiniert sind. Dem Prozentsatz der Plättchenlyse entspricht derjenige Teil der Plättchen, welche in einer Stunde verschwinden. Zuerst fand HOWELL im Normalblut bis zu 30 Minuten zahlreiche sich normal färbende Plättchen, später nur einzelne mehr, die übrigen waren agglutiniert und zeigten auf den nach JENNER gefärbten Ausstrichen ausgesprochene Anzeichen des Zerfalles. Beim hämophilen Blut dagegen waren viel länger stets einzelne Plättchen vorhanden bis kurz vor der Gerinnung, wenn auch in abnehmender Zahl. In den paraffinierten Gefäßen gerann normales Blut in 50 Minuten, hämophiles erst nach 5 Stunden.

c) *Retraktibilität*. Wir benutzen zur Bestimmung der Retraktibilität U-Röhrchen, indem wir das Blut gerinnen lassen; spätestens nach einer Stunde löst sich der Blutkuchen in toto von der Glaswand ab und preßt das Serum aus. Man achte auf den glatten Charakter des Blutkuchens in seiner Oberfläche, ferner auf die Größe des Erythrocytensediments an der Umbiegungsstelle des U-Röhrchens.

FONIO hat ein Retraktilometer angegeben, ein Glasröhrchen von  $\frac{1}{2}$  cm Durchmesser und 1 ccm Inhalt. Seine Innenfläche ist mit Nujol glatt gemacht. Der Grad der Retraktion des Blutkuchens wird nach 24 Stunden gemessen, indem man die Entfernung der oberen Grenze des Blutkuchens vom Flüssigkeitsspiegel des Serums in Millimetern angibt. Die Retraktibilität ist eine Funktion der Blutplättchen, sie fehlt bei Thrombopenie und bei künstlich durch Zentrifugieren thrombocytenfrei gewonnenem Plasma, Zusatz von Plättchen löst die Retraktibilität wieder aus; da Erhitzen der Plättchenemulsion auf  $56^\circ$  die Retraktibilität aufhebt, handelt es sich wahrscheinlich um die Wirkung eines besonderen Enzyms (Retraktocym). Die Retraktibilität ist aufgehoben bei Thrombopenie und Thrombasthenie.

d) *Bestimmung der Thrombosezeit nach MORAWITZ-JÜRGENS*. In einem von diesen Autoren besonders konstruierten Apparat, dem Kapillarthrombometer, wird Blut durch ein besonderes Pumpwerk so lange durch die Kapillare getrieben, unter konstanten Bedingungen, insbesondere auch der Temperatur, bis dies infolge Thrombose des Gefäßes nicht mehr möglich ist. Normalerweise ist dies nach 3 bis 4 Minuten der Fall. Verlängerung der Thrombosezeit wurde gefunden bei essentieller Thrombopenie und bei Thrombasthenie. Beginn statt nach 2 bis 3 Minuten erst nach 20 bis 30 Minuten, Abschluß nach 40 bis 60 Minuten.

**6. Bestimmung der Blutungszeit nach DUKE**. Stich mit 4 mm vorstehender FRANKEScher Nadel in eine Fingerbeere oder ins Ohrläppchen, Auffangen der

Tropfen auf Fließpapier alle halbe Minuten. Normal nehmen Tropfengröße und Zahl rasch ab und die Blutung hört nach  $2\frac{1}{2}$  bis 3 Minuten auf. Bei gewissen Blutungsübeln ist die Blutungszeit auffällig verlängert bis 20 Minuten und mehr. Die Blutungszeit ist abhängig vom Zustand der Gefäße, von den Blutplättchen, von der Thrombenbildung, vom Vorhandensein oder Fehlen des Fibrinogens. Zu beachten sind auch die Nachblutungen; nach vorübergehendem Stehen der Blutung kann man noch lange Zeit durch Pressen Blutstropfen gewinnen, z. B. bei Irretraktilität des Gerinnsels oder bei Hämophilie.

**7. Bestimmung der Gerinnungszeit nach SAHLI und FONIO.** Wenn möglich 10 Tropfen Venenblut, sonst jedoch Fingerblut, aus gut fließender Stichwunde (nach Handbad) werden in einem Uhrschildchen aufgefangen. Das Uhrschildchen wird in eine feuchte Kammer (Petrischale mit etwas nasser Gaze) gestellt, durch Hin- und Herneigen der Petrischale wird der Verlauf der Gerinnung im Uhrschildchen kontrolliert. Im Augenblick, da man das Uhrschildchen aufrechtstellen kann, ohne daß Blut herunterfließt, ist die Gerinnung vollendet. Die Gerinnungszeit beträgt im Mittel 32 Minuten (25 bis 37 Minuten). Verwendung von Fingerblut hat den Vorteil, daß die Gerinnungszeit dabei rascher eintritt (10 bis 20 Minuten).

*Gerinnungszeit nach C. S. ENGEL* (Objektträgerprobe). Mit der Schmalseite eines Objektträgers schippt man einen größeren Blutstropfen vom verletzten Finger ab und läßt ihn an dem senkrecht gehaltenen Glase herunterlaufen. Von Minute zu Minute fährt man mit einer Nadel durch die entstandene Blutlinie. Nach Eintritt der Gerinnung (normal nach 5 bis 6 Minuten) bleibt das Fibrin als zusammenhängender Faden an der Nadel und läßt sich aus der Blutstraße herausziehen. Spült man das Hämoglobin mit Wasser ab, so bleibt das weiße Fibrin zurück.

*Methode von BÜRKER.* Ein Tropfen Blut wird auf ein hohlgeschliffenes Gläschen, das von einem Wasserbad umgeben ist, gebracht; man fährt mit einem fein ausgezogenen Glasstäbchen alle halbe Minuten durch den Blutstropfen, bis ein Fibrinfaden hängen nach 5 Minuten).

In neuester Zeit hat besonders die Bestimmung der Prothrombinzeit nach KOLLER und FIECHTER große Bedeutung erlangt bei den Blutungen der Neugeborenen. Ich verweise hier auf die Vorlesung über die Bedeutung des Vitamins K, S. 146.

**8. Untersuchung der Blutflüssigkeit. Verteilung der Plasmaeiweißkörper, insbesondere auch Bestimmung des Fibrinogens.** Nach den Methoden von WOHLGEMUTH oder nach FRISCH und STARLINGER oder maßanalytisch; siehe HALLMANN: Klinische Chemie und Mikroskopie, 2. Aufl. Verlag Georg Thieme, 1941.

**9. Calciumbestimmung im Blut** nach KRAMER und TISDALL.

**10. Sternalpunktion.** Untersuchung des Verhaltens der Megakaryocyten.

In neuester Zeit wurden von W. CATEL und JÜRGENS Einteilungsversuche der Blutungsübel nach ätiologischen Gesichtspunkten gemacht, welche alle die einschlägigen Krankheitszustände in erschöpfender Weise zu erfassen suchten. Leider stößt jede Einteilung auf große Schwierigkeiten, besonders bei einem Gebiete, das sich noch in ständigem Flusse befindet. Die Einteilungen von CATEL und besonders von JÜRGENS sind so umfangreich, daß es aus didaktischen Gründen hier nicht möglich ist, auf sie näher einzugehen. Wesentlich einfacher ist die pathogenetische Einteilung der hämorrhagischen Diathesen nach F. KOLLER. Er scheidet sie in zwei große Gruppen:

I. Hämorrhagische Diathese mit Störung der Gerinnungsfunktion (Mangel an Prothrombin, Thrombokinase, Calcium, Fibrinogen, Überschuß an gerinnungshemmenden Substanzen beim Peptonschock).

II. Hämorrhagische Diathese mit vasculärer Schädigung (ohne Gerinnungsstörung).

1. Essentielle und symptomatische Thrombopenien.

## 2. Thrombopathien bzw. Thrombasthenien.

3. Athrombopenische Purpuraformen (Skorbut, Morbus Schönlein-Henoch, symptomatische Formen bei Endocarditis lenta, bei Sepsis und anderen Infektionskrankheiten).

Wir möchten, uns ebenfalls an die pathogenetische Grundlage haltend, auf die folgende Einteilung der Blutungskrankheiten beschränken. Wir müssen uns aber klar sein, daß sich die Natur in kein Einteilungsschema einzwängen läßt, indem z. B. der Gefäßfaktor bei allen Blutungsübeln eine mehr weniger große Rolle spielt, andererseits greifen die Thrombocytopathien wegen der großen Bedeutung der Blutplättchen für die Blutgerinnung auch in das Gebiet der Blutungskrankheiten mit Störungen des Blutgerinnungsmechanismus über.

Wir scheiden die Blutungskrankheiten in die folgenden großen drei Gruppen:

## I. Blutungskrankheiten infolge ausschließlicher oder vorwiegender Herabsetzung der Gefäßresistenz.

1. *Angeborene Gefäßanomalien.*

- a) OSLERSche hereditäre Telangiektasie.
- b) Leptomeningosis haemorrhagica interna (CATEL).
  - α) Als Folge von Gefäßmißbildungen (besonders Telangiektasien, Angioma racemosum arteriale und venosum, Sturge-Webers Krankheit).
  - β) Als Folge allgemeiner Minderwertigkeit der Gefäße oder kleinerer Aneurysmen (CATEL).

2. *Erworbene Gefäßschäden.*

- a) Vitamin-C-Mangel.
- b) Pachymeningosis haemorrhagica idiopathica (W. CATEL).
- c) Infektiös-toxische Blutungsübel, z. B. namentlich bei Meningokokkeninfektionen mit Einschluß des Syndroms von WATERHOUSE-FRIDLICHSEN; Sepsis.
- d) Anaphylaktoide Purpura, Purpura Schönlein-Henoch.
- e) Purpura fulminans und postinfektiöse Kokardenpurpura nach SEIDL-MAYER.

## II. Die Erkrankungen des Thrombocytensystems.

Sie zerfallen in zwei große Gruppen, nämlich in die essentiellen und symptomatischen Thrombopenien einerseits mit direktem Ausfall der Blutplättchen ohne wesentliche Störung der Blutgerinnung, und in die hereditären Thrombopathien im engeren Sinn mit Funktionsanomalien der Plättchen bei normalen Zahlen.

1. *Die Thrombopenien.*

- a) Essentielle Thrombopenie oder Morbus maculosus Werlhofi.
- b) Symptomatische Thrombopenien.
  - α) Blutkrankheiten (Panhämycocytophthise, leukämische Erkrankungen, perniciosoähnliche Anämien, z. B. Ziegenmilchanämie.
  - β) Infektiös-toxische Schäden des Knochenmarkes, z. B. bei Typhus, Diphtherie, Sepsis.
  - γ) Vergiftungen, Benzol, Benzin, Arsenverbindungen.
  - δ) Allergische Thrombopenie, Überempfindlichkeit gegen Medikamente, Sedormid.

2. *Die heredo-familiären Formen.*

- a) Hereditäre kongenitale Form der essentiellen Thrombopenie.
- b) Die hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie GLANZMANN.

- c) Die konstitutionelle Thrombopathie von WILLEBRANDT-JÜRGENS.
- d) Der Typus NAEGELI.
- e) Der Typus JÜRGENS.
- f) Die echte Hämophilie.
- g) Die sporadische Hämophilie.

### III. Blutungsübel mit Störungen des Blutgerinnungsmechanismus.

Der Mechanismus der Blutgerinnung verläuft nach folgenden zwei Phasen:

I. *Thrombinbildung* aus: Prothrombin + Thrombokinasen + Calciumionen = Thrombin.

II. Thrombin + Fibrinogen = Fibrin.

III. Retraktozym: Retraktion des Blutkuchens, „Wundnaht“, Abscheidung des Serums.

Es kommt zu verschiedenen Blutungsübeln, wenn es im Blut an irgendeinem von diesen für die Blutgerinnung notwendigen Faktoren mangelt, nämlich:

1. Prothrombinmangel bei K-Avitaminose oder auch Leberparenchymerkrankungen. Hierher gehören besonders die Blutungen bei Neugeborenen.
2. Mangel an Thrombokinasen: Hereditäre und sporadische Hämophilie.
3. Mangel an Calcium. Es sind bis jetzt nur sehr wenige Fälle bekannt, bei denen Hypocalcämie eine Rolle spielt.
4. Mangel an Fibrinogen:
  - a) Kongenitale Afibrinogenämie.
  - b) Erworbene Fibrinopenie.
5. Mangel an Retraktozym (Thrombasthenie).

## 19. Vorlesung.

### Blutungsübel infolge von angeborenen und erworbenen Gefäßanomalien.

#### (Meningealapoplexie, Lungenapoplexie, Pachymeningosis haemorrhagica.)

An dieser Stelle erwähne ich hier zunächst die **hereditäre hämorrhagische Telangiektasie OSLER**. Dieses ursprünglich mit der Hämophilie zusammengeordnete Leiden wurde zuerst von RENDU von der Hämophilie abgetrennt. Es handelt sich nach OSLER um eine exquisit hereditäre Affektion, welche sich in lokalisierten nävusartigen Telangiektasien, besonders in der Haut des Gesichtes, der Nasen- und Mundschleimhaut, äußert, die entweder spontan oder durch leichte Traumen zu profusen Hämorrhagien Anlaß geben. Es kann dadurch zu schweren sekundären Anämien kommen, die Roten können bis unter 1 Million sinken. Die Blutungen erfolgen nur aus den Telangiektasien. Eine allgemeine hämorrhagische Diathese fehlt, Anomalien des Gerinnungsvorganges bestehen nicht, Purpuraflecken treten nicht auf. Die Blutplättchen sind normal. Die Blutungen aus den Telangiektasien zeigen sich gewöhnlich zuerst als Nasenblutungen etwa vom achten Lebensjahr an und haben Neigung, mit dem Alter zuzunehmen. Die Telangiektasien entwickeln sich oft erst spät nach dem 35. Jahr und beginnen zu bluten.

Die mikroskopische Untersuchung hat ergeben, daß die Gefäße in den Telangiektasien Kapillaren und kleine Venen nur von einer dünnen Endothellage und

etwas Bindegewebe umgeben sind. Elastische oder Muskelfasern fehlen, die Hautpapillen erscheinen durch die Teleangiektasien oft abgeflacht.

Der Vererbungsmodus dieser hereditären Teleangiektasie ist dominant und nicht geschlechtsgebunden. Männer und Frauen können in gleicher Weise erkranken. KUGELMASS hat einen 13jährigen weiblichen Zwilling mit wiederholtem Nasenbluten beobachtet, welcher die OSLERSche Krankheit darbot. Der andere Zwilling war normal, aber bei Großmutter, Onkel und Neffe traten ähnliche Blutungen periodisch auf, welche auf Angiome in der Nasenschleimhaut zurückzuführen waren. Die OSLERSche Krankheit scheint allerdings im Kindesalter recht selten zu sein.

Als zweites Krankheitsbild dieser Gruppe möchte ich den folgenden Fall schildern, den wir 1932 bei einem 4 $\frac{1}{2}$  Monate alten Säugling beobachtet haben. Das Kind war nach 6 $\frac{1}{2}$  Schwangerschaftsmonaten zu früh geboren mit einem Geburtsgewicht von zirka 1000 g. Die Geburt dauerte kaum 3 Stunden. Das Kind wurde uns wegen Brechdurchfalls im Alter von 4 $\frac{1}{2}$  Monaten mit einem Gewicht von 1540 g in die Klinik eingewiesen und nahm sofort bei allaitement mixte mit ansteigenden Mengen kondensierter gezuckerter Milch sehr gut zu. Das Gewicht stieg in knapp drei Wochen bis 2300 g. Da traten in einer Nacht plötzlich aus anscheinend vollkommen gesundem Zustand wiederholte apnoische Anfälle mit Schnappatmung auf. Die Fontanelle erwies sich als sehr stark gespannt. Die Lumbalpunktion ergab einen stark erhöhten Druck und es wurden zirka 15 ccm blutigen Liquors entleert. Das Kind starb noch in der gleichen Nacht. Kein Fieber.

Bei der Autopsie fand man zwischen Dura und Pia, namentlich rechts über der Konvexität und an der Basis, größere frische Blutungen. Auf der Pia reichlich geronnenes Blut. Auch im Subarachnoidealraum über der rechten Konvexität hier und da etwas geronnenes Blut. Seitenventrikel, 3. und 4. Ventrikel mittelweit mit blutigem Liquor gefüllt, Ependym der Seitenventrikel ziemlich dick, vielfach etwas bräunlich verfärbt. Im linken Vorderhorn zirka 2 mm messende und im rechten Unterhorn 1 cm messende Cyste, aber mit glatter Wand.

Es handelt sich hier um eine Kombination von subduralen, subarachnoidalen und pialen Blutungen, die bei einem frühgeborenen Säugling im Alter von 5 $\frac{1}{2}$  Monaten spontan erfolgt sind und als **Meningealapoplexie** zur Todesursache wurde. Charakteristisch ist der blutige Liquor, der bei der Lumbalpunktion unter hohem Druck entleert wird. Nach dem Absetzen des Blutes erscheint der darüberliegende Liquor xanthochrom.

Dieses Krankheitsbild hat mit einer Entzündung der Meningen gar nichts zu tun und CATEL hat deshalb das Krankheitsbild als Leptomeningosis bezeichnet. Da bei unserem Fall sämtliche Hirnhäute an der Blutung beteiligt waren, können wir von einer **Panmeningosis haemorrhagica interna** sprechen.

Es handelt sich in unserem Fall wohl um Gefäßwandschwächen, z. B. Media-lücken (VONKEN) infolge der Frühgeburt. Schon das Geburtstrauma hatte, wie an der bräunlichen Verfärbung des Ependyms und an der Cystenbildung zu ersehen war, zu Blutungen geführt, die aber symptomlos überstanden wurden; um so merkwürdiger ist diese Meningealapoplexie, die bei dem 5 $\frac{1}{2}$  Monate alten, anscheinend gut gedeihenden Säugling zum plötzlichen Exitus führt. Vielleicht spielen konstitutionelle Minderwertigkeiten des Gefäßsystems, in anderen Fällen echte Gefäßmißbildungen, Angiome, eine Rolle.

Zweifellos handelt es sich um einen angeborenen, mitunter auch hereditären Zustand, der jahrelang völlig symptomlos bleiben kann. CATEL schreibt noch 1940, die Leptomeningose sei im Säuglingsalter überhaupt noch nicht beobachtet worden. Der hier geschilderte Fall würde somit eine erste Beobachtung im Säuglingsalter darstellen. Im dritten Lebensjahr wird die Leptomeningose nur

sehr selten beobachtet. Ich sah einen Fall bei einem siebenjährigen Mädchen. Die Prädilektionszeit ist die Präpubertät und die Pubertätszeit.

Meist ohne auslösende Ursachen, gelegentlich nach körperlichen Anstrengungen oder psychischen Erregungen, erkrankt das Kind ganz plötzlich apoplektiform aus voller Gesundheit mit Brechreiz, Kopf- und Nackenschmerzen, meningitischen Symptomen, Benommenheit bis zu völliger Bewußtlosigkeit und Fieber, das aber nicht entzündlichen Ursprungs, sondern auf die zentrale Reizung durch die Blutung zurückzuführen ist. Es wurden auch Netzhautblutungen und Stauungspapille beobachtet. Die Krankheit kann in Schüben verlaufen, aber meist in Heilung ausgehen.

Bei einer anderen Gruppe beobachtete CATEL in bestimmten Intervallen wiederkehrende epileptiforme Anfälle vom JACKSON-Typus mit vorübergehenden oder dauernden Lähmungen, Stauungspapille, aber ohne Netzhautblutungen. CATEL glaubt, daß diese letztere Variante auf hochgradige Gefäßmißbildungen (Angiome) zurückzuführen sei.

CATEL fand bei zwei Patienten Thrombocytenzahl, ferner Blutungs-, Gerinnungs- und Retraktionszeit normal, dagegen stellenweise infraclaviculär vermehrte Neigung zu Hautblutungen.

Ich ergreife die Gelegenheit, heute einen sehr interessanten Fall zu demonstrieren, bei dem wir wohl ebenfalls wegen angeborenen Gefäßanomalien nicht meningeale Apoplexien vor uns haben, sondern Apoplexien in die Lungen mit Hämoptysen und Ausgang in idiopathische braune Lungeninduration infolge außerordentlich starker Häm siderose nach den schleichenden oder apoplektiformen rezidivierenden Lungenblutungen. Wir werden sehen, daß es sich hier ebenfalls um ein heredofamiliäres Leiden handelt, das aber mit der OSLERSchen Krankheit, bei der sich die Teleangiectasien gelegentlich auch in Trachea und Bronchien lokalisieren können, nichts zu tun hat.

### **Hereditäre Hämoptysis mit Ausgang in idiopathische braune Lungeninduration im Kindesalter.**

Das 13jährige Mädchen, das ich heute vorstelle, bot uns lange Zeit große diagnostische Schwierigkeiten.

Im Vordergrund des Krankheitsbildes steht eine anfallsweise auftretende Anämie, die zeitweise hohe Grade erreichen kann (25 bis 30% Hämoglobin). Die Blässe der Haut zeigt leichtgelblichen Unterton, wir sehen einen Subikterus der Scleren, der sich zur Zeit der Krise verstärkt. Im Urin stellen wir eine vermehrte Urobilinogenausscheidung fest. Das rote Blutbild zeigt keinerlei Kugeln, keinerlei Anhaltspunkte für eine der bisher bekannten hämolytischen Anämien. Wir finden ferner eine Leukopenie von 4000 bis 6000 und eine intermittierende Eosinophilie 5,5 bis 7,5%. Die Blutplättchen schwanken zwischen 140000 bis 90000. Es bestehen keine Anhaltspunkte für eine allgemeine hämorrhagische Diathese.

Unser Mädchen hat dauernd eine leichte Albuminurie und wechselnde Hämaturie. Da wir sonst keine Erklärung für die Anämie fanden, faßten wir sie als posthämorrhagisch auf und suchten die Ursache in den ständigen kleinen Blutverlusten durch die Nieren. Doch war diese Erklärung bei dem geringen Charakter der Hämaturie unbefriedigend. Wir haben nun aber entdeckt, daß das Kind fast immer ein blutig tingiertes Sputum hatte, das es jedoch schluckte. Diese Hämoptyse ist sehr diskret und kann der Aufmerksamkeit leicht entgehen, und doch ist die schleichende und nur periodisch stärker exacerbierende Lungenblutung die wahre Ursache der Anämie in unserem Fall.

Die beiden häufigsten Ursachen von Hämoptysen im Kindesalter können ausgeschlossen werden, nämlich eine Tuberkulose und ein Mitralfehler (Mitralstenose). Das Röntgenbild ergibt einen charakteristischen Befund von feinen Schattenflecken in den verschleierten Mittel- und Untergeschossen der Lungen, welche an einen Lungenboeck, an eine Miliartuberkulose oder auch an eine Silikose erinnern können. Diese Schattenflecken sind auf eine reichliche Häm siderose der Lungen zurückzuführen, die Folge der rezidivierenden kleineren und größeren Blutungen.

In unserem Fall handelt es sich um ein heredofamiliäres Leiden, indem der Vater und einige Brüder desselben an solchen rezidivierenden, meist aber gutartig verlaufenden Hämoptysen litten, die häufig mit Tuberkulose verwechselt werden. Es lassen sich jedoch kein krankhafter Lungenbefund nachweisen, ebensowenig wie Zeichen der Hämophilie, der chronischen Purpura (essentielle Thrombopenie) oder Teleangiektasien in den oberen Luftwegen wie bei der OSLERSchen Krankheit. Die Ursache der Lungenblutungen ist vollkommen unbekannt. Der Erbgang ist dominant bei dieser zuerst von LIBMANN und OTTENBERG 1918 unter dem Namen „hereditary Hämoptysis“ beschriebenen neuen Form von hämorrhagischer Diathese.

Der Verlauf des Leidens ist, wie unser Fall zeigt, ein intermittierender mit schweren Krisen plötzlich zunehmender Blässe, wiederholtem Erbrechen und mehr weniger reichlichen Blutbeimengungen, rasch eintretender Anämie, Dyspnoe usw. bei gänzlich fieberlosem Verlauf. Besonders unter Eisentherapie zeigen sich kürzere oder längere Remissionen, in denen sich die Anämie gut repariert, bis eine neue Krise kommt, die alles bisher erreichte wieder in kurzer Zeit vernichtet. Dieses eigenartige Krankheitsbild war bisher in der pädiatrischen Literatur unbekannt. Da das Leiden bei Kindern einen bösartigen progressiven Verlauf nimmt und in zwei bis drei Jahren zum Tode führt, wurden bis jetzt nur etwa drei bis vier Fälle von pathologischen Anatomen, wie CEELLEN, GELLERSTEDT und dem Rötgenologen ANSPACH, beschrieben.

Pathologisch-anatomisch findet man eine hochgradige braune Induration der Lungen, eine sogenannte muskuläre Cirrhose mit außerordentlich starker Häm siderose der Lungen infolge der wiederholten schleichenden Lungenblutungen.

Zum Schluß der heutigen Vorlesung will ich noch als erworbenes Blutungsübel infolge von Gefäßanomalien an Hand eines selbst beobachteten Falles die Pachymeningosis haemorrhagica interna besprechen.

Ein sieben Monate alter Knabe, der seit längerer Zeit an schwerer Appetitlosigkeit litt bei vorwiegender Mehler nahrung, wurde uns wegen cerebraler Erscheinungen zur Abklärung des Falles zugewiesen.

Das Kind befand sich in schlechtem Ernährungszustand, Gesichtsausdruck etwas ängstlich, Augenbrauen leicht zusammengezogen, das Kind schreit bei jeder Berührung und oft auch, wenn es allein ist. Die Haut ist blaß, zeigt schlechten Turgor, geringes Fettpolster. Die große Fontanelle ist  $4\frac{1}{2}$ : 4 cm groß, zeigt weiche Ränder und ist abnorm gespannt. Der Kopfumfang, der in letzter Zeit auffällig zugenommen habe, ist mit 44 cm bei einem Brustumfang von 38 cm zu groß. Das Kind zeigt ferner eine Verkürzung des rechten Beines infolge einer Fraktur des Femurs vor drei Monaten mit starker Callusbildung. Gleichzeitig soll das Kind nach geringem Trauma auch den Humerus gebrochen haben (Osteopsathyrose). Der Thorax zeigt einen rachitischen Rosenkranz, der aber mit der bajonettförmigen Abknickung der knorpeligen Rippen etwas an Skorbut erinnert.

Der Knabe zeigt eine Abducenslähmung links, alle Reflexe sind sehr lebhaft. Leichte Nackenstarre. Innere Organe o. B.

Augenbefund: Papillen beiderseits nicht ganz scharf, ganz gering vorstehend. Venen leicht geschlängelt. Arterien nicht wesentlich verändert, Fundus mit papillen-

nahen punkt- und fleckförmigen Blutungen. Am rechten Auge fadenförmig in den Glaskörper vortretende Blutung.

Wir hatten somit bei diesem Fall zunächst zwei Kardinalsymptome, die den Verdacht auf eine idiopathische Pachymeningosis erweckten, nämlich:

1. Hydrocephale Vergrößerung des Schädels mit erweiterter und vermehrt gespannter großer Fontanelle.

2. Netzhautblutungen.

Wir gingen nun einen Schritt weiter und machten eine Lumbalpunktion. Wir fanden als weiteres Kardinalsymptom:

3. Wasserklarer Liquor mit sehr geringem Druck. Pandy negativ, Nonne-Apelt negativ, Haine positiv. Zellen pro 1 cmm zirka 80 Erythrocyten und 3 bis 5 Leukocyten. Auch dieser Befund sprach für eine Pachymeningosis und wir entschlossen uns zur Fontanellepunktion und fanden nun, daß auch das vierte Kardinalsymptom stimmte, nämlich:

4. Fontanellepunktat rotblutig. Nach Zentrifugieren erscheint der Liquor xanthochrom, Pandy stark positiv, Nonne-Apelt positiv, Haine positiv.

Es handelt sich also um eine nicht traumatische, sondern idiopathische Form von **Pachymeningosis haemorrhagica interna**. Sie ist anatomisch durch Bildung zarter, zu feinsten Lamellen geschichteter, stark vascularisierter bindegewebiger Auflagerungen unter der Dura charakterisiert. Die neugebildeten Riesenkapillaren sind eigentümlich brüchig und neigen zu Rhexis oder Diapedesisblutungen. Bei starkem Bluterguß entwickelt sich ein Haematoma durae matris. Die Krankheit verläuft in Schüben mit Besserungen und Verschlimmerungen, indem immer neue bindegewebige Auflagerungen sich ausbilden, in denen wieder frische Blutungen auftreten. Das Blut wird teilweise resorbiert, teilweise organisiert und es können bei der Resorption von Blut mit seröser Flüssigkeit ausgefüllte cystenartige Hohlräume zurückbleiben, man spricht dann von einem sogenannten Hygroma durae matris.

Wir haben in diesem Fall ein Gegenstück zu der eingangs erwähnten Lepto- bzw. Panmeningose bei einer Frühgeburt. Dort hatten wir Blutungen in sämtlichen Meningen, in den Ventrikeln und blutigen Liquor mit starker Drucksteigerung. Hier haben wir nur subdurale Blutungen mit wasserhellem Lumbalpunktat ohne Drucksteigerung.

Auch von ätiologischem Standpunkt aus ist unser Fall sehr interessant. Es handelt sich nicht etwa um eine primäre Entzündung, sondern die moderne, namentlich von BESSAU und seinem Schüler CATEL vertretene Auffassung geht dahin, daß das Krankheitsbild mit avitaminotischen Nährschäden in nächster Beziehung stehe und analog der Rachitis, der JACKSCH-HAYEMschen Anämie, dem Möller Barlow oder Säuglingsskorbut in das große Gebiet der alimentär bedingten Mesenchymosen einzureihen sei.

Ganz ähnlich wie in einer Beobachtung von CATEL ergaben sich auch bei unserem Fall Zeichen einer Polyavitaminose:

1. Allgemeine Dystrophie mit schwerer Appetitlosigkeit nach vorwiegender Ernährung mit Kindermehlen. Gewicht mit sieben Monaten nur 5350 g statt 7800 g, Körperlänge 65 statt 70 cm.

2. Rachitis mit erweiterter großer Fontanelle und erweichten Knochenrändern, rachitischer Rosenkranz, welcher im Röntgenbild an den becherförmig verdickten Knochenknorpelgrenzen zu erkennen ist. In Übereinstimmung mit dem Fall CATELS ist auch in unserem Fall die Rachitis verbunden mit Osteopsathyrose (Spontanfrakturen des Femur und des Humerus). Schon CZERNY hat auf die Beziehung derartiger Fälle zu einer A- bzw. C-Hypovitaminose hingewiesen.

3. Unser Kind hat in der Tat auch eine C-Hypovitaminose, es schied im Tag nur 4,5 mg Ascorbinsäure im Urin aus.

4. Als weiteres Glied dieser Polyavitaminose haben wir offenbar die Pachymeningosis haemorrhagica interna mit ausgedehnten Netzhautblutungen zu betrachten.

Wir haben diesen Fall behandelt durch Umstellung auf halb Milch-, halb Buttermehlnahrung nach CZERNY-KLEINSCHMIDT unter Beigabe von Kartoffelpüree und Gemüse und Zitronensaft.

Gegen die Rachitis erhielt das Kind einen Vi-De-Stoß mit 15 Tropfen Vi-De-Konzentrat.

Gegen die Vitamin-C-Hypovitaminose täglich 500 mg Redoxon. CATEL hat auch mit Citrin günstige Erfahrungen gemacht, aber immerhin ist es auffallend, daß die Besserung erst nach längerer Zeit eintrat.

Die Blutungsneigung bei der Pachymeningosis bekämpften wir durch tägliche Injektionen von 2 cem Calciumglukonat, wenigstens in der ersten Zeit.

Die Behandlung erwies sich als recht erfolgreich. Nachblutungen erfolgten nicht mehr. Der Blutstatus hatte bei diesem Fall nichts Besonderes ergeben.

#### 20. Vorlesung.

## Anaphylaktoide Purpura.

### (Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH-GLANZMANN.)

Bei dem dreijährigen Mädchen, das wir vor Jahren beobachtet haben und dessen Lichtbilder ich jetzt vorweise, trat nach Genuß einer anscheinend verdorbenen Wurst zunächst heftiges Erbrechen auf. Dann erschienen Petechien an den Beinen und am Gesäß, rote Flecken, die allmählich blau wurden. Obstipation. Es zeigten sich dann Ödeme am rechten Arm und der rechten Hand und schließlich ein sehr imponantes Ödem auf der Stirn mit Dunsung der Augenlider. Das Kind klagte über leichte Gelenkschmerzen in Hand- und Kniegelenken.

Die Stirn zeigt ein großes, blasses Ödemkissen. Die Augenlider sind geschwollen, die ganze Gesichtshaut gedunsen. Ebenso zeigen Handrücken und Vorderarme eine ödematöse Schwellung.

An beiden Armen, besonders an Oberarmen und Schultern, Petechien, untermischt mit größeren rundlichen erythematösen und papulösen Flecken mit zentralen Blutaustritten. Es entsteht so vielfach das Bild einer Kokarde, zentrale unregelmäßige Blutungsherde, umgeben von einem scharf abgegrenzten, rötlich entzündlichen Hof. Ähnliche Effloreszenzen finden sich an der Streckseite der Arme, besonders in der Ellenbogengegend. Solche Effloreszenzen, untermischt mit Blutpunkten, finden sich besonders auch in der Glutealgegend, ferner an den Oberschenkeln.

Trotz der Ödeme enthält der Urin nur Spuren Albumen, aber kein Sediment. Urobilinogen ist vermehrt.

Das Kind hat wiederholt erbrochen, die Benzidinreaktion im Erbrochenen war deutlich positiv.

Der Stuhl ist schwarzblutig. Benzidinreaktion stark positiv.

Der Blutbefund: Hämoglobin 63/80, Rote 4,8 Millionen, Leukocyten 13500, neutrophile Stabkernige 74%, Eosinophile 2%, Lymphocyten 21%, Monocyten und Übergangsformen 3%.

Blutungszeit 6 Minuten, Gerinnungszeit 10 Minuten, Retraktivität des Gerinnsels gut, Rumpel-Leede negativ. Blutplättchen 235000.

Es traten wiederholte Nachschübe der punktförmigen Blutungen auf. Die Ödeme bildeten sich rasch zurück, im Gesicht blieben sie allerdings länger bestehen. Nachdem keine frischen Blutungen mehr aufgetreten waren und das Kind sich gut erholt hatte, ließen wir es aufstehen. Da wurden aber nach kurzer Zeit die Beine scharlachrot und es zeigten sich zahlreiche stipchenförmige Erhebungen. Eine Stunde später war die Haut wieder ziemlich glatt, aber übersät mit außerordentlich zahlreichen petechialen Hautblutungen. Dieses Ereignis,

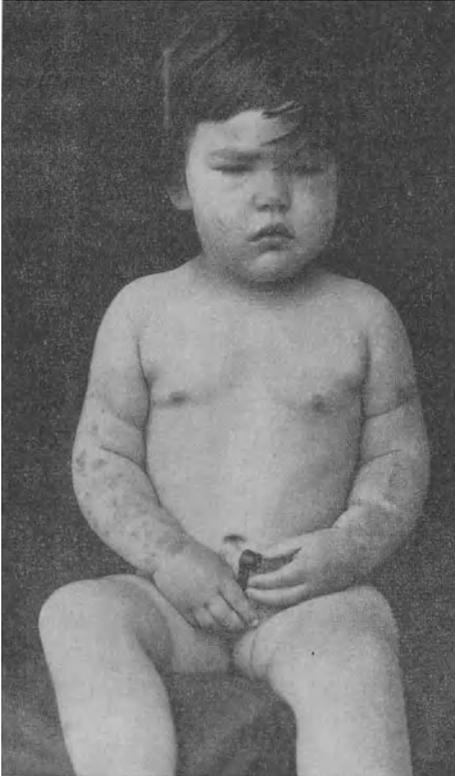


Abb. 54. Anaphylaktoide Purpura.

daß nach dem ersten Aufstehen in der Rekonvaleszenz einer anaphylaktoiden Purpura wieder eine reichliche Aussaat von Petechien in die Haut der Beine erfolgt, ist recht charakteristisch und wird als **orthostatische Purpura** bezeichnet.

Ein anderer Fall. Ein achtjähriges Mädchen, das an immer wieder rezidivierenden, fieberhaften Anginen litt, erkrankt wiederum an einer Angina. Der Rachen ist stark gerötet, beide Tonsillen sind sehr groß, hochrot. Auf der rechten Tonsille ein flächenhafter Belag. Im Rachenabstrich keine Diphtheriebazillen, aber hämolytische Streptokokken. Fast gleichzeitig mit der Angina trat eine schmerzhafte Schwellung beider Ellenbogen- und Handgelenke auf, und es zeigte sich eine Purpuraeruption im Gesicht, ferner auf den Handrücken, über den Kniegelenken und in der Gesäßgegend.

Bei der Spitalaufnahme zeigt das Mädchen um den Mund herum einige dunkelrote, petechiale Blutungen, an der Nase eine mit einer Borke bedeckte blaurote Hautblutung. Es finden sich ferner symmetrische Blutungen über der Streckseite der Ellenbogengelenke und über den Kniegelenken, ferner größere Blutungen, zum Teil mit hämorrhagischer Blasenbildung und Nekrose, an den Grundphalangealgelenken einzelner Finger beiderseits. In der Gesäßgegend symmetrische, petechiale Blutungen, stecknadelkopf groß, dunkelblaurot. An den Füßen blauschwarze Flecken in der seitlichen Malleolengegend mit oberflächlicher Nekrose.

Beide Ellenbogengelenke sind leicht geschwollen und beim Bewegen schmerzhaft. Desgleichen sind die Handgelenke geschwollen und schmerzhaft, die Sprunggelenke sind schmerzhaft ohne deutliche Schwellung. Schulter-, Hüft- und Kniegelenke sind frei.

Das Abdomen ist diffus, etwas druckempfindlich, der entleerte Stuhl ist dünnbreiig, dunkelbraun, mit mäßig viel hellrotem Blut beigemengt.

Der Blutbefund ergab: Hämoglobin 93%, Rote 4,66 Millionen, Weiße 26 500. Blutplättchen 191 060. Weißes Blutbild: Neutrophile Stabkernige 21, Segmentkernige

62, Eosinophile 0, Lymphocyten 16, Monocyten und Übergangsformen 1%. Blutungszeit  $2\frac{1}{2}$  Minuten, Gerinnungszeit 6 Minuten, Retraktivität normal, Rumpel-Leede negativ.

Bei einem siebenjährigen Knaben traten zuerst hirsekorn- bis fünfkrappenstückgroße, etwas erhabene rote Flecken an beiden Unterschenkeln, namentlich in der Malleolargegend auf. Gefühl von Müdigkeit, kein Fieber. Auf Bettruhe geht dieser Ausschlag wieder etwas zurück, aber es treten nun sehr heftige, kolikartige Bauchschmerzen auf. Öfters Erbrechen, einmal mit etwas Blut. Nach zwei Tagen heftige Gelenkschmerzen in allen Beingelenken, Schwellung des rechten Kniegelenkes, so daß der Knabe nicht mehr stehen konnte. Es tritt ein neuer Schub von Hautblutungen an den Unterschenkeln auf und greift auch auf die Außenseite der Oberschenkel und die Gesäßgegend über. Der Knabe entleert unter Fortdauer der quälenden Koliken blutige dünne Stühle. Leichte subfebrile Temperaturen bis  $37,6^{\circ}$ .



Abb. 55. Gesichtsödem bei anaphylaktoider Purpura.



Abb. 56. Anaphylaktoide Purpura, Rückenansicht.

Bei der Klinikaufnahme klagte der Knabe über Schmerzen in den Beinen, namentlich in den Kniegelenken. Die Haut der Unterschenkel beiderseits, namentlich der Malleolengegend und beider Fußrücken sowie der Fußaußenseiten, zeigt reichliche, stecknadelkopfgröße bis fünfkrappenstückgroße, zum Teil

fleckige, zum Teil papulöse braunrote Flecken. In den größeren Effloreszenzen sieht man deutlich, daß die Blutaustritte im Zentrum eines solchen papulösen Fleckens erfolgt sind. Die größten Effloreszenzen, wohl durch Konfluenz entstanden, finden sich an den Druckpunkten der beiden Malleoli externi. Zahlreiche Petechien beiderseits in der Gesäßgegend rechts etwas stärker als links. Auch an der Streckseite der Oberarme und Vorderarme zahlreiche Petechien in der Nähe des Ellenbogengelenkes, vereinzelte makulopapulöse, porzellanhart sich anfühlende makulopapulöse Effloreszenzen mit zentralen Blutpunkten.



Abb. 57. Anaphylaktoide Purpura mit Nephritis.

In den Kniegelenken beiderseits wurde bei der leichtesten Bewegung starker Schmerz angegeben, ohne daß Schwellung oder Erguß nachzuweisen sind. Auch die Bewegungen der Fußgelenke sind leicht schmerzhaft.

Blutbefund: Hämoglobin 90%, Rote 4,5 Millionen, Weiße 14 100, neutrophile Stabkernige 2, Segmentkernige 47,5, Eosinophile 0,5, Lymphocyten 44,5, Monocyten 5,5%. Blutplättchen 109 000, Blutungszeit 2 Minuten, Gerinnungszeit 22 Minuten, Retraktivität normal, Rumpel-Leede negativ.

Starke kolikartige Bauchschmerzen, die auf warme Bauchwickel etwas nachlassen. Der Stuhl ist ganz dünnflüssig, rotbraun. Die Benzidinreaktion ist stark positiv.

In der Folge traten mehrere Schübe von Purpuraeffloreszenzen von gleichem Charakter auf. Sogar auf der Mundschleimhaut fanden sich vereinzelte Petechien: an den Lippen, am Zahnfleisch und am weichen Gaumen.

Zeitweise traten urticarielle Eruptionen auf, namentlich an der Innenseite der Oberschenkel, ferner Erytheme an verschiedenen Körperstellen und ein ziemlich starkes, leicht hämorrhagisches Präputialödem.



Abb. 58. Purpura über den Kniegelenken.

Acht Tage nach Spitalaufnahme, als die Hauterscheinungen im deutlichen Ablassen begriffen waren, begann der Urin zunehmenden Eiweißgehalt zu zeigen, bis  $\frac{8}{100}$  Esbach. Im Urin fanden sich grobgranulierte Zylinder. Leukocyten, einige Erythrocyten, Epithelien. Es zeigte sich eine Dunsung im Gesicht und allmählich entwickelte sich ein starker allgemeiner Hydrops mit intensivem Skrotalödem. Der Blutdruck ist auf 130/95 gestiegen. Der Eiweißgehalt stieg in der Folge bis 14 bis  $\frac{16}{100}$ .

Ätiologisch kam für die Auslösung des Krankheitsbildes eine unscheinbare eitrige Rhinitis und eine Otitis am rechten Ohr in Frage.

Im Nasenabstrich wurde *Staphylococcus aureus haemolyticus* kulturell nachgewiesen. Im Ohreiter der gleiche Erreger und daneben reichlich hämolytische Streptokokken. Im steril entnommenen Urin wurde kulturell *Staphylococcus aureus haemolyticus* nachgewiesen und im blutigen Stuhl hämolytische Streptokokken. Es hat sich also wohl um eine kombinierte Infektion mit *Staphylococcus aureus haemolyticus* und hämolytischen Streptokokken gehandelt.

Zusammenfassend haben wir bei dem ersten Fall anscheinend eine Nahrungsmittelvergiftung mit den Erscheinungen eigenartigen Ödems im Gesicht und an den Händen und Vorderarmen ohne Nierenschaden, Petechien und diskrete Gelenkerscheinungen und Blutstühle.

Beim zweiten Fall wiederholtes Rezidiv einer Angina mit sofort einsetzenden Gelenkschmerzen und Purpura (daher von SCHÖNLEIN ursprünglich als Purpura rheumatica bezeichnet), dann auch hier im Anschluß an dieses Krankheitsbild Koliken mit Blutstühlen (Purpura abdominalis HENOCHE).

Endlich beim dritten Fall haben wir bei einer unscheinbaren Nasen- und Ohreninfektion mit geringen subfebrilen Temperaturen ein noch vollständigeres Krankheitsbild mit Blutflecken, Purpura urticans, urticariellen Exanthenen, Erythemen, Gelenkschmerzen, heftigen abdominalen Koliken mit schweren Darmblutungen und als Finale dieser SCHÖNLEIN-HENOCHSchen Suite tritt eine schwere hämorrhagische Nephritis mit nephrotischem Einschlag und sehr starker Ödementwicklung auf.

Die Kardinalsymptome sind somit:

1. Hautblutungen.
2. Gelenkerscheinungen, sogenannte Purpura rheumatica SCHÖNLEIN.
3. Abdominale Koliken mit Blutstühlen, Purpura abdominalis HENOCHE.

4. Hämorrhagische Nephritis.

Der Krankheitszustand entwickelt sich meist schleichend mit mäßigem Fieber und Allgemeinerscheinungen eines Infektionszustandes. Die Purpuraflecken treten schubweise in Gestalt von stecknadelkopf- bis erbsengroßen, meist symmetrisch angeordneten Petechien auf. Die Lieblingslokalisationen sind die Umgebung der Fußgelenke, Fußrücken, Unterschenkel, Umgebung der Kniegelenke, Gesäßgegend, Streckseite der Oberarme und Vorderarme mit Bevorzugung der Ellenbogengelenke. Unsere Beobachtungen zeigen, daß Blutpunkte auch auf der Mundschleimhaut, gelegentlich auch auf den Conjunctiven, ja selbst auf den Trommelfellen auftreten können. Ab und zu kommt es zu Nasenbluten.

Charakteristisch für diese Blutungen ist, daß sie oft untermischt sind mit urticariaartigen, makulopapulösen Flecken, in deren Zentrum dann ein Blutpunkt erscheint (Purpura urticans). Es können auch interkurrent sich urticarielle Schübe zeigen ohne Blutungen, oder auch da und dort multiforme Erytheme.

Unser erster Fall zeigt besonders schön die Vergesellschaftung mit eigen-

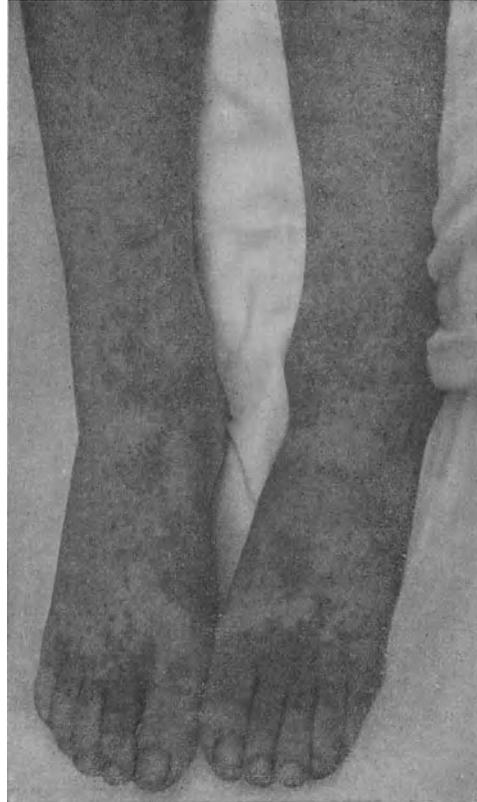


Abb. 59. Purpura an den Füßen.

tümlichen lokalisierten Ödemen, z. B. an der Stirn. Solche Ödeme können aber auch an Hand- und Fußrücken, am Präputium (sogenanntes hämorrhagisches Ödem) und am Skrotum auftreten.

Rheumatismusähnliche Gelenkschmerzen mit und ohne Schwellungen der Gelenke treten meist gleichzeitig mit der Purpura auf oder folgen ihr etwas nach oder können ihr vorausgehen. Besonders befallen werden die Ellenbogen-, Hand-, Knie- und Fußgelenke. Im Gegensatz zur echten rheumatischen Infektion kommt es jedoch nie zu einer Mitbeteiligung des Herzens.



Abb. 60. Anaphylaktoide Purpura, Unterschenkel.

Die dritte kardinale Erscheinung sind die abdominalen Koliken mit Blutstühlen. Das Abdomen ist dabei meist weich, seltener gespannt, das Colon ist häufig etwas druckempfindlich. Die Koliken sind äußerst schmerzhaft und quälend und können mit geringen Intermissionen tagelang anhalten. Es werden mehr oder weniger zahlreiche Stühle entleert, die meist bräunlich gefärbten Kot, daneben aber noch reichlich Schleim- und Blutflatschen enthalten. In anderen Fällen kommt es zu teerfarbenen oder rein blutigroten flüssigen Stühlen.

Unser dritter Fall vervollständigt das Syndrom noch durch eine akute hämorrhagische Nephritis mit starkem allgemeinem Hydrops und Blutdrucksteigerung. Diese Nephritis

im Anschluß an diese Form der Purpura ist meist recht hartnäckig und kann das akute Stadium monatelang überdauern.

Blutbefunde: Auch diese sind in unseren Fällen typisch. Die Blutungszeit ist normal, ebenso wie die Gerinnungszeit und die Retraktivität. Die Blutplättchen sind selten und nur meist rasch vorübergehend vermindert, gewöhnlich normal oder sogar vermehrt, im Gegensatz zur essentiellen Thrombopenie. Im übrigen zeigt der Blutbefund eine leichte oder stärkere Leukocytose. Auf der Höhe des Infektionszustandes fehlen die Eosinophilen oder sind vermindert. In der Rekonvaleszenz ab und zu Eosinophilie. Rumpel-Leede negativ. Die Blutsenkung haben wir in unseren Fällen mehr weniger stark beschleunigt gefunden. Im dritten Fall z. B.  $\frac{1}{2}$  Stunde 15 mm, 1 Stunde 35 mm, 2 Stunden 67 mm, 24 Stunden 100 mm. Aber die Senkung erreicht nicht so hohe Werte wie bei der echten rheumatischen Infektion (z. B. 100 mm Stundenwert).

Eine eigentümliche Erscheinung ist die sogenannte orthostatische Purpura, die wir erst jüngst wieder bei einem Knaben in der Rekonvaleszenz von SCHÖNLEIN-HENOCHScher Purpura nach Angina erlebt haben. Sämtliche Hautblutungen waren bereits abgeblaßt. Wir ließen den Knaben aufstehen, da schossen aber

mit einem Male unter leichten ziehenden Schmerzen überall an den Beinen Petechien auf.

*Pathogenese:* Als ich im Jahre 1916 zuerst die Lehre von der anaphylaktoiden Purpura begründete, stieß ich zunächst auf heftige Gegnerschaft, denn die oberflächliche Betrachtung des anaphylaktischen Schockes und der bekannten allergischen Krankheiten hat keine besondere Blutungsneigung ergeben. Die Blutaustritte beim tödlichen Meerschweinchenschock waren als einfache Erstickungsblutungen angesehen worden. Ich wurde zu meiner Lehre geführt durch die klinische Beobachtung, durch die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit der Serumkrankheit, obschon auch hier der meist nicht hämorrhagische Charakter der Serumexantheme entgegengehalten wurde. Aber gelegentlich trifft man eben doch auch Purpura bei der Serumkrankheit. Es ist ja auch verständlich, daß die allergische Antigen-Antikörperreaktion an den Endothelien der Kapillaren sowohl im Experiment als auch in der Klinik die Gefäße so schädigt, daß sie nicht nur für das Plasma, sondern auch für das Vollblut durchlässig werden. Gerade die Begleiterscheinungen der Purpura, das Vorkommen von Ödemen ähnlich dem QUINCKESchen Ödem, urticarielle Eruptionen und Erytheme, die ja von jeher Attribute allergischer Hauterscheinungen waren, das Auftreten von Blutungen im Zentrum urticariaartiger Quaddeln, die der Serumkrankheit ähnlichen Gelenkerscheinungen ließen eben den Schluß zu, daß auch die Blutungen als ein allergisches Phänomen aufzufassen waren. Die abdominalen Symptome konnten als Spasmen einer allergisch gewordenen Darmmuskulatur gedeutet werden. In diesen Rahmen paßt nun auch ausgezeichnet das Auftreten einer diffusen Glomerulonephritis, nachdem die berühmten Untersuchungen von MASUGI gezeigt haben, daß es experimentell gelingt, auf dem Wege einer Art inversen Anaphylaxie das Krankheitsbild mit Ödem, Oligurie, Albuminurie sogar von 20 bis 30<sup>0</sup>/<sub>00</sub> Hämaturie und verzögerter Heilung auszulösen. MASUGI spritzte Enten gewaschene Ratten- oder Kaninchenniere ein und gewann von diesen Enten ein Serum, welches Antikörper gegen Ratten- oder Kaninchenniere enthielt. Spritzte er solches Serum Ratten oder Kaninchen ein, so erkrankten sie an einer akuten hämorrhagischen Glomerulonephritis.

Es ist nun ganz interessant, daß LI MIN-SEN, ein Schüler KLEINSCHMIDTS, ein kurzdauerndes Rezidiv bei zwei Kindern in der Rekonvaleszenz einer anaphylaktoiden Purpura durch intravenöse Injektionen von Rekonvaleszenten-serum von entsprechenden Kranken auszulösen vermochte, während Normalserum keinerlei Wirkung hatte. LI MIN-SEN zieht die Parallele zur Auslösung von Serumkrankheit durch intravenöse Injektion von Rekonvaleszenten-serum nach Serumkrankheit und deutet den Vorgang als inverse Anaphylaxie entsprechend auch den MASUGISchen Nephritisversuchen.

Für eine Allergose sprach ferner gerade der anfallsweise, schubweise Verlauf, wie er für diese Purpuragruppe typisch ist und auch in unseren Fällen wiederkehrt.



Abb. 61. Purpura urticans am Ellenbogen.

Die Familienanamnesen haben nach SEIDLMAIER Anhaltspunkte für eine allergische Diathese gegeben.

Was kommen nun für Allergene in Betracht? W. BERGER, der sich in neuester Zeit meiner Anschauung angeschlossen hat, teilt sie in folgende Gruppen:

1. *Nahrungsallegene*. Eine Reihe von Autoren, wie z. B. SACHS, LANDSBERGER und besonders ALEXANDER und EYERMANN, fanden als alimentäre Allergene, welche imstande waren, nicht nur Ödeme, Urticaria, Erytheme, sondern auch direkt Purpura auszulösen: Kuhmilch, weiterhin Ei, Fleischarten von Schaf, Schwein, Huhn und Fisch (ich erinnere hier an unseren ersten Fall, wo das Krankheitsbild nach Genuß einer nicht ganz einwandfreien Wurst auftrat), Sardellenbutter (SACHS), pflanzliche Nahrungsmittel, Weizen, Kartoffel, Bohnen, Zwiebel, Erdbeeren, Äpfel; in der neueren amerikanischen Literatur wird auch auf die auslösende Wirkung von Schokolade und Kakao hingewiesen.

2. *Arzneiallegene*. Es soll z. B. nach Salvarsan, bei Goldbehandlung und besonders nach Sedormid (hier allerdings mit allergischer Thrombopenie) allergische Purpura auftreten.

3. *Tuberkulin*. Die Tuberkulinpurpura wurde von MORO bereits erwähnt. W. BERGER schreibt: Diese Beobachtung ist eine starke Stütze dafür, daß auch im Körper selbstgebildete bakterielle Endoallergene; Purpura auf allergischem Wege herbeiführen könne.

4. *Infektallergene oder körpereigene Endoallergene*. Am häufigsten dürfte es sich um solche Infektallergene handeln, z. B. gerade auch bei unseren zwei letzten Beobachtungen. Bei dem Mädchen war die Sensibilisierung durch die immer wiederholten voraufgehenden Anginen gegeben, bis schließlich Angina und Überempfindlichkeitsreaktion in Form von rheumatischen Gelenkschmerzen und Purpura zusammentrafen. Bei dem letzten Fall handelte es sich um eine schleichende Nasen- und Ohreninfektion mit Staphylococcus aureus haemolyticus und hämolytischen Streptokokken, welche den Organismus so sensibilisiert haben, daß er schließlich auf die unbedeutende Infektion mit sehr starken Überempfindlichkeitsreaktionen geantwortet hat.

Auf körpereigene Endoallergene bezieht W. BERGER z. B. menstruelle Purpuraformen, nachdem es SALEN gelungen ist, schwere Allergene aus der Menstrualschleimhaut darzustellen. Perimenstruell werden auch andere allergische Reaktionsformen beobachtet, wie: Asthma, Urticaria usw.

Ich habe schon früh darauf hingewiesen, daß es nicht gut angeht, die Purpuraformen nur nach der Blutplättchenzahl in thrombopenische und athrombopenische zu teilen. Denn gerade bei der anaphylaktoiden Purpura kann es zu einer allerdings rasch vorübergehenden Thrombopenie kommen, wenn die Plättchen an geschädigten Endothelflächen abgefangen werden, oder auch durch Zirkulationsstörungen (Verteilungsthrombopenie). In neuester Zeit hat man aber auch erkannt, daß es allergische Knochenmarksreaktionen gibt, die sich nicht nur in Agranulocytose, sondern auch in isolierter Thrombopenie äußern können (z. B. nach Sedormid), indem die Megakaryocyten Plättchenbildung und Abstoßung schockartig einstellen.

*Therapie:* Gegen die rheumatoiden Schmerzen empfehlen wir Pyramidon, Melubrin, Novatophan. Pyramidon und Melubrin dichten und festigen zudem noch die Gefäßwände. Pyramidon geben wir ähnlich wie bei der rheumatischen Infektion in großen Dosen, z. B. drei- bis viermal 0,3 g. Zur Herabsetzung der erhöhten Permeabilität verwenden wir ferner Injektionen von Calciumgluconat intramuskulär 2 bis 5 ccm der 10%igen Lösung. Wir kombinieren gerne mit Injektionen von Redoxon forte (500 mg Ascorbinsäure) als Stoßdosis. Auch das Permeabilitätsvitamin P in Form von Citrininjektionen haben wir versucht,

namentlich in unserem dritten Fall. Dieser sprach einmal besser auf Redoxon, bei einem anderen Schub besser auf Citrin an. Selbst Syncavit (Vitamin K) in Ampullen zu 10 mg wäre zu versuchen.

Bei alimentären Allergenen sollen diese aus der Nahrung weggelassen werden. Namentlich bei der abdominalen Form blande flüssigbreiige Diät ohne Milch und feuchtwarme Umschläge auf den Leib. Gegen die Koliken Suppositorien von Extr. Belladonnae 0,0005, Ol. cacao 2,0 oder Bellafolin 1 : 2000, dreimal 5 bis 10 Tropfen.

21. Vorlesung.

## Purpura fulminans und frühinfantile postinfektiöse Kokardenpurpura (SEIDLMAJR).

Unter der Bezeichnung Purpura fulminans hat HENOCH (1887) eigentümliche Fälle beschrieben, bei denen mit enormer Schnelligkeit ausgedehnte Ekchymosen zustande kommen, welche binnen wenigen Stunden ganze Extremitäten blau- und schwarzrot färben und eine ziemlich derbe Blut-infiltration darstellen. Auch zur Bildung blutig-seröser Blasen auf der Haut kam es, niemals aber zu Gangrän. Schleimhautblutungen fehlten. Trotzdem war der Verlauf enorm schnell, kaum 24 Stunden vergingen von dem Aufschießen der ersten Blutflecken bis zum Tode, die längste Dauer betrug vier Tage. Dabei fehlte auch bei der Sektion jede nachweisbare Komplikation. Der eine Fall HENOCHS entwickelte sich nach der vollständigen Krise einer Pneumonie, der andere 1½ Wochen nach einem ganz leichten Scharlach.



Abb. 62. Purpura fulminans.

Heute kann ich ein ähnliches Krankheitsbild bei einem 6½ Monate alten Säugling vorweisen. Er war seit 14 Tagen an einer Bronchopneumonie erkrankt. Es traten nun plötzlich schwarzrote Blutflecken im Gesicht auf, die sich sehr rasch vergrößerten und konfluerten, und ähnliche Blutflecken dehnten sich unter starker Konfluenz mit enormer Schnelligkeit besonders über die Vorderarme aus und verfärbten Handrücken und Finger schwarzrot.

Wir sehen ein schwerkrankes Kind in gutem Ernährungszustand. Die Wangen sind diffus schwarzrot verfärbt, von Ekchymosen, welche unter dem Kinn konfluieren und sich bis zur Schläfengegend ausdehnen. Einzelne größere Blutflecken an der Nasenwurzel, an der Stirn, beiderseits seitlich über den Augenbrauen konfluierend, einzelne kleinere und größere Blutflecken auch in der oberen Stirn- und Schläfengegend. Ekchymosen auch an beiden Ohrmuscheln.

An beiden Armen ziemlich symmetrisch größere und kleinere, etwas unregelmäßig begrenzte Blutflecken, welche auf der Streckseite der Vorderarme und der Handrücken bis zu den Fingern sehr stark konfluieren und an den Vorderarmen polycyclische Ränder zeigen. Hände und Finger sind beiderseits blauschwarz verfärbt. An den Wangen und an der rechten Hand kleine Blasen mit serösem Inhalt. An Ober- und Unterschenkeln nur vereinzelte rote, etwas papulöse Flecken, mitunter mit zentralen Hämorrhagien. Keine Schleimhautblutungen.

Blutbefund: Hämoglobin 87%, Rote 4,6 Millionen, Leukocyten 14 400, neutrophile Stabkernige 7%, Segmentkernige 38,5%, Eosinophile 3%, Lymphocyten 44,5%, große Monocyten 5%, Plasmazellen 2%. Blutplättchen 279 300.

Blutungszeit 2 $\frac{1}{2}$  Minuten, Gerinnungszeit 8 Minuten, Retraktivität normal, keine Fibrinogenverminderung. Blutdruck 105/60. Rumpel-Leede negativ.

Bakteriologische Untersuchungen: Aus Rachenabstrich spärlich grampositive Kokken in Diploform. Kulturen: Pneumococcus Gruppe IV, Entherokokken, Staphylococcus aureus haemolyticus. Im Blaseninhalt der Haut keine Mikroorganismen, mäßig Leukocyten. Kultur steril, Liquor normal, steril.

Therapie: Wir gaben dem Kind vorsichtshalber Meningokokkenserum, ferner 5 ccm Calciumgluconat, 1 Ampulle Redoxon, 1 Ampulle Kortigen, ferner Stimulantien.

Das Allgemeinbefinden besserte sich rasch. Die Blutungen blaßten stark ab, aber es zeigten sich besonders an den Unterschenkeln Nachschübe, mit Papeln, Fußödemen und Blutpunkten. Der Fall ging in Heilung aus.

Bereits 1916 habe ich angenommen, daß die Purpura fulminans (HENOCH) nur die schwerste Form der anaphylaktoiden Purpura darstellt. Die bilateral symmetrische Anordnung der Ekchymosen, die Nachschübe mit roten Papeln und blasse entzündliche Ödeme an den Füßen, die übereinstimmenden Blutbefunde mit normaler Blutungszeit, normaler oder sogar verkürzter Gerinnungszeit, normaler Retraktivität, normale und in der Rekonvaleszenz ansteigende Plättchenzahlen stimmen mit den Verhältnissen bei der anaphylaktoiden Purpura überein. Dazu kommt nun noch eine anaphylaktoide Situation, d. h. das postinfektiöse Auftreten, wenn sich im Organismus vor der endgültigen Rekonvaleszenz ein Stadium hoher Überempfindlichkeit ausbildet.

Es können dabei wohl auch Vorgänge nach Art des SHWARZMAN-SANARELLISCHEN Phänomens mit hineinspielen. Diese Autoren sensibilisierten die Haut mit Mikrobenfiltraten und sahen, wenn sie nach 24 Stunden das gleiche oder ein anderes Bakterienfiltrat empfänglichen Tieren intravenös injizierten, an der vorbereiteten Hautstelle eine nekrotisierende und vor allem hämorrhagische Reaktion. Es handelt sich dabei nicht um eine eigentliche Anaphylaxie, denn die Reaktionszeit ist viel kürzer, oft nur 5 bis 6 Stunden, und die Reaktion erfordert zur Auslösung der Allergie nicht das gleiche spezifische Antigen, sondern sie kann auch durch das Filtrat einer Mikrobenart ausgelöst werden, welche von der zur Sensibilisierung angewandten verschieden ist. Es handelt sich also, wie SANARELLI selber sagt, um ein anaphylaktoides Phänomen, für das eben gerade die Blutung in den betreffenden Hautherden charakteristisch ist.

Für die Pathogenese der Purpura fulminans müssen wir eine hochgradige Sensibilisierung der Haut annehmen, wie sie aus konstitutionellen Gründen nur in seltenen Einzelfällen möglich ist. Gerade exanthematische Krankheiten, wie Scharlach, Masern, Varicellen, können leicht diese Sensibilisierung der Haut vorbereiten. Kommt es nun postinfektiös zu einer massigen Resorption von Mikroben oder ihren Abbauprodukten, oder von eigenen, aber blutfremden Gewebstrümmern aus Entzündungsherden, wie in unserem Fall aus der Broncho-

pneumonie, so reagiert beim höchsten Grad der Überempfindlichkeit die sensibilisierte Haut mit dem Bilde der Purpura fulminans. Dabei ist die Prognose, ähnlich wie bei der Anaphylaxie, sehr verschieden, entweder rascher Tod, besonders bei foudroyanter Sepsis, oder Genesung, wenn die Reaktion z. B. nur durch Abbauprodukte von Mikroben oder aus Entzündungsherden ausgelöst wurde.

SEIDLMAJR hat auf die Verwandtschaft dieses meines Falles mit seiner, von ihm neuerdings beschriebenen frühinfantilen postinfektiösen Kokardenpurpura hingewiesen. Er vergleicht die Purpuraeffloreszenzen mit einer Kokarde, weil, wie in der Rekonvaleszenz unseres Falles, die Blutungen in eine primäre Urticariaquaddel oder papulöse Effloreszenz erfolgt, die sich dann sekundär flächenhaft ausbreitet, teilweise bis zu Talergröße. Dabei fehlten Schleimhautblutungen. Nie konnten Koliken und blutige Stühle beobachtet werden. Die Gelenke waren immer frei im Gegensatz zur SCHÖNLEIN-HENOCHSchen Purpura. Neben den Hämorrhagien ausgedehnte Ödeme, zum Teil um die Blutungen herum, zum Teil in Form polsterartiger Verdickungen an Hand- und Fußrücken.

Die Blutplättchen zeigten teils normale Werte, teils leichte Verminderung und nur in einem Fall flüchtige Thrombopenie.

SEIDLMAJR hält mit mir für diese Fälle die Ansicht fest, daß es sich um eine allergisch-anaphylaktische Genese handle.

OPITZ hat in neuester Zeit die Beobachtungen SEIDLMAJRS bestätigen können. Die Schwellungen waren besonders auch am Kopf und im Gesicht recht beträchtlich und vor allem ist das ziemlich starke Befallensein des Gesichtes von Blutungen charakteristisch. Ferner symmetrische Blutungen in beiden Ohrmuscheln, wie sie in den Fällen SEIDLMAJRS und OPITZS und auch in unserem Falle vorlagen. OPITZ macht jedoch darauf aufmerksam, daß Schleimhautblutungen offenbar doch nicht so selten sind, er sah Conjunctival-, Nieren- und Darmblutungen und Blutungen in der Mundhöhle.

In den Fällen von SEIDLMAJR und auch meist bei OPITZ gingen wochenlange grippale Infekte, wie in unserem Fall eine Bronchopneumonie, dem Erscheinen der Purpura voraus und die Kinder wurden meist noch mit Fieber in die Kliniken eingewiesen.

Für die Behandlung der schweren Fälle von Purpura fulminans empfehlen sich Bluttransfusionen, ferner sahen wir Erfolge mit der kombinierten Calciumgluconat- und Redoxontherapie intramuskulär. Es handelt sich wohl um eine die Calciumwirkung unterstützende medikamentöse Einwirkung des Vitamins C

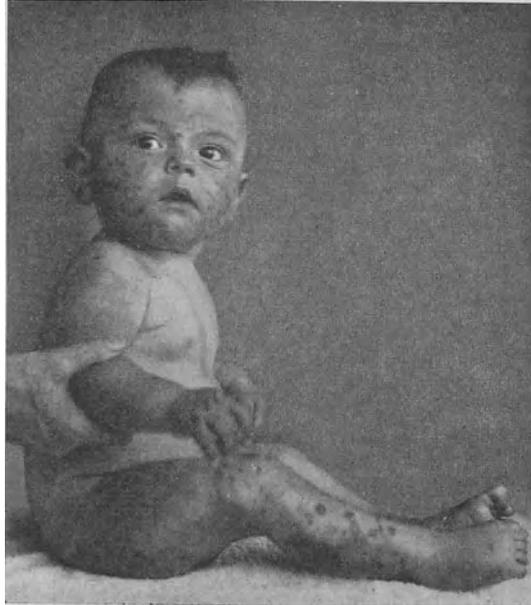


Abb. 63. Purpura fulminans (späteres Stadium)  
(Kokardenpurpura).

im Sinne einer Dichtung der Gefäße. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß nach neuesten Erfahrungen das Vitamin C anaphylaktische oder anaphylaktoide Zustände zu verhüten oder zu mildern vermag.

## 22. Vorlesung.

### Das Syndrom von WATERHOUSE-FRIDRICHSEN.

Diesen Morgen wurde uns der bald zweijährige Knabe in die Klinik eingewiesen, den ich sogleich vorstelle. Er war gestern abend noch vollkommen gesund. Er erkrankte um 1 Uhr nachts und es wurde bereits eine Temperatur von  $39,6^{\circ}$  gemessen. Um  $6\frac{1}{2}$  Uhr morgens traten tonisch-klonische Krämpfe während 2 bis 8 Minuten auf, dabei Brechen, starrer Blick, Bewußtlosigkeit, läßt Stuhl unter sich. Der am Morgen zugezogene Kinderarzt stellt Hautblutungen am ganzen Körper fest und weist das Kind sofort ins Spital ein.

Wir sehen einen zweijährigen Knaben in vollkommen komatösem Zustand. Das Bewußtsein ist vollständig erloschen, keine Nackenstarre, Kopf und Extremitäten hängen völlig schlaff herab. Alle Reflexe sind erloschen.

Die Haut zeigt eine hochgradige Blässe mit leichter Cyanose. Hände und Füße fühlen sich kühl an, während rectal ein Fieber von  $39,6^{\circ}$  gemessen wird. Die Haut des ganzen Rumpfes ist mit punkt- bis fleckenförmigen frischen Blutungen mit einem Durchmesser bis zu 5 mm bedeckt. Solche Blutungen finden sich auch in der Stirn- und Nasenhaut, in den Augenlidern und Scleren, auf der Beugeseite der Arme, an der Haut des Penis sowie in der Inguinalgegend und auf der Innenseite der Oberschenkel. Am stärksten von Blutungen durchsetzt ist die Haut des Halses und der Brust.

Die Herzkonfiguration ist normal, die Herztöne sind rein, Herzaktion sehr schlecht, Puls leicht unterdrückbar, Tachycardie, Lungen o. B.

Abdomen weich, etwas eingesunken. Leber überragt den Rippenbogen in der Mammillarlinie um einen Querfinger. Der untere Pol der Milz ist eben palpierbar.

Mit Rücksicht auf die cerebralen Erscheinungen haben wir eine Lumbalpunktion vorgenommen. Der Druck war nicht erhöht, der Liquor klar, Pandy zeigte nur eine leichte Opaleszenz, Nonne negativ, Zuckergehalt normal, Zellen 18/3.

*Blutbild:* Stabkernige 3%, Segmentkernige 38%, Eosinophile 1%, Lymphocyten 56%, Monocyten 2%, pathologische Lymphocyten 9%. Sehr zahlreiche Zerfallsformen der Leukocyten. Neutrophile mit zahlreichen Segmenten enthalten sehr viele Vacuolen. Viele Lymphocyten und Monocyten zeigen Anomalien der Kerne mit hellen Lücken und ebenfalls zahlreiche Vacuolen im Protoplasma, das im Zerfall begriffen ist. Es wurden ferner zwei Normoblasten auf 100 Leukocyten gezählt. Auf 1000 Rote 38 Plättchen. Die Plättchen sind sehr klein, ihre Zahl ist etwa auf die Hälfte der Norm herabgesetzt, sie sind gut granuliert, aber wenig agglutiniert.

Im frischen Blutausschlag haben wir intracelluläre Gruppen von Diplokokken (Meningokokken) sowohl in degenerierten Leukocyten mit Vacuolen als auch in vereinzelt Monocyten (Makrophagen) wahrnehmen können.

Der Zustand verschlimmert sich zusehends. Die Blutungen vermehren sich fast unter unseren Augen. Die Blässe wird immer größer, die Beine verfärben sich cyanotisch und auch am Rumpf zeigen sich bereits intravitale „Totenflecken“. Die Extremitäten sind blutleer und kalt, die Atmung ist rasch und

stöhnend, der Puls fliegend und fadendünn, zeitweise blitzen Krämpfe durch den Körper und das unabwendbare Ende nach kaum zehnstündigem Kranksein steht nahe bevor.

Wir haben hier einen klassischen Fall des sogenannten Syndroms von WATERHOUSE-FRIDRICHSEN vor uns. Typisch der apoplektiforme Beginn aus völliger Gesundheit heraus in der Nacht oder in den frühen Morgenstunden mit hohem Fieber, Brechen, tonisch-klonischen Zuckungen, mehr weniger tiefer Bewußtlosigkeit, beschleunigte oberflächliche, stoßende Atmung bei negativem Lungenbefund, Aufschießen von zunächst vereinzelter Hautblutungen, die sich sehr rasch vermehren, marmoriertes Aussehen der Haut mit grau-violett-blauen Flecken, gewissermaßen „Totenblumen“ auf der Haut des Lebenden. Totenblässe mit stark wechselnder Cyanose, höchst beunruhigendes Gepräge des ganzen Krankheitsbildes.

Wir können die Diagnose weiterhin durch ein charakteristisches Blutbild stützen. Vor allem typisch ist, daß die meisten Granulocyten zahlreiche Vacuolen enthalten, in einem Protoplasma, das entweder keine oder eine ganz feine staubförmige Granulation oder nur vereinzelter grobe Granula zeigt. Auch die Kerne sind vielfach degeneriert, deformiert und zeigen mitunter helle Lücken. Von großem Interesse ist ferner, daß trotz des schwersten Infektionszustandes eine Linksverschiebung fehlt, und die Eosinophilen nicht verschwunden sind. Sie enthalten zum Teil ebenfalls Vacuolen. Auch die großen Lymphocyten zeigen teilweise vacuoläre Degeneration. Die kleinen Lymphocyten sind manchmal fast ohne Protoplasmasaum; es finden sich Übergangsformen zu Plasmazellen und typische Plasmazellen. Es finden sich ferner pathologische Monocyten und vereinzelter kernhaltige rote Blutzellen weisen auf eine überstürzte Knochenmarkstätigkeit hin.

Von verschiedenen Autoren, wie von MIDDLETON und DUANE, HENNING-MAGNUSSEN, BAUMANN, RUTISHAUSER und BARBEY, BAMATTER, wurde eine starke Erniedrigung des Blutzuckers bis 30 mg und darunter festgestellt. Vereinzelt auch Vermehrung des Reststickstoffes (BAUMANN).

In meinem zuerst beschriebenen Fall fand ich eine progressive schwere Thrombopenie. Es handelte sich aber um das Kind einer thrombasthenischen Mutter, und solch schwere Thrombopenien wurden seither nicht mehr beobachtet. Immerhin fanden wir auch in dem vorgestellten Fall ein Absinken der Thrombocyten auf halb so große Werte als in der Norm.

Bemerkenswert ist, worauf zuerst BAMATTER hingewiesen hat, und was im Gegensatz zu unserem ersten Fall bei dem heute vorgestellten Patienten gelang, der Nachweis von Meningokokken schon in gewöhnlichen Blutaussstrichen oder aus dem Blut von Purpuraeffloreszenzen. Der kulturelle Nachweis ist anzustreben, kommt aber wohl für die Diagnose meist zu spät. Meistens handelt es sich bei dem Syndrom von WATERHOUSE-FRIDRICHSEN um eine foudroyante Meningokokkensepsis. Aber offenbar können auch ähnliche Krankheitsbilder durch andere septische Infektionen, z. B. durch Streptokokken, Pneumokokken usw., zustande kommen.

Die Meningokokkensepsis ist so frisch, daß es noch nicht zu einer Lokalisation der Meningokokken in den Meningen, bzw. zu einer meningealen Reaktion auf den Infekt gekommen ist, wie auch der negative Liquorbefund in unserem Falle beweist. Die cerebralen Erscheinungen mit den tonisch-klonischen Krämpfen sind wohl auf eine Hirnpurpura zurückzuführen.

Es ist nun sehr interessant, daß uns das klinische Syndrom von WATERHOUSE-FRIDRICHSEN gestattet, mit Wahrscheinlichkeit auch eine anatomische Diagnose zu stellen, nämlich es sind Blutungen zu erwarten gewissermaßen

im abdominalen Gehirn, den Nebennieren, welche in ihrem Marke bekanntlich nervöse Elemente enthalten. Diese meist doppelseitige Apoplexie der Nebennieren ist eine wichtige Mitursache für den raschen Tod in diesen Fällen. Als Zeichen der Nebenniereninsuffizienz sind zu werten das rasche Sinken des Blutdrucks, die schweren Zirkulationsstörungen, die ganz auffallende Hypoglykämie, eventuell auch die Reststickstoffvermehrung.

Die Kenntnis des WATERHOUSE-FRIDRICHSEN-Syndroms ist auch deshalb wichtig, weil man in neuester Zeit doch Hoffnung haben kann, den einen oder anderen Fall bei möglichst frühzeitiger Diagnose durch unsere bedeutend besseren therapeutischen Waffen zu retten, nämlich durch Meningokokkenserum, Sulfathiazol in hohen Dosen. Nebennierenrindenhormon, z. B. Desoxykortikosteron kombiniert mit Redoxon forte.

*Nachtrag.* Die Autopsie des vorgestellten Falles bestätigt die klinische Diagnose und ergab in der Tat eine doppelseitige symmetrische Nebennierenapoplexie: Rinde und zum Teil auch das Mark beider Nebennieren waren ganz ausgedehnt von Blutungen durchsetzt. Kapillaren sowie größere Gefäße maximal erweitert. Die Gehirnsektion zeigte das Bild einer ausgedehnten Hirnpurpura mit ringförmigen Blutungen um die Kapillaren, namentlich in der weißen Substanz der Großhirnhemisphäre [vgl. A. KAMBER: Mschr. Kinderhk. 71, 351 (1937)].

### 23. Vorlesung.

## Morbus makulosus Werlhofii.

### (Essentielle und symptomatische Thrombopenie.)

Heute stelle ich einen fünfjährigen Knaben mit folgender Anamnese vor. Er erkrankte am 10. April an einer Angina lakunaris. Am 22. April nach vorübergehendem Abfall erneutes Fieber bis 39°, Übelkeit, rote Flecken im Hals, akute Schwellung der linksseitigen Halsdrüsen. Am 24. April starkes Masernexanthem mit Conjunctivitis und Bronchitis. Das Exanthem war bis zum 28. April wieder verschwunden. Am 4. Mai neues Fieber und neue akute Drüenschwellung am Hals und Nacken. Zugleich traten an diesem Tage überall verstreut petechiale Hautblutungen auf. Am 5. Mai erstmals Zahnfleischblutungen, am 6. Mai neue Schübe von Hautblutungen. Gegen Abend Entleerung eines fast reinblutigen Urins. Unstillbare Blutung aus einer intramuskulären Coagulinjektionsstelle am linken Oberschenkel.

Von früheren Krankheiten sind zu erwähnen ein schwerer Pemphigus neonatorum am zweiten Lebenstag mit Ablösung der Haut fast am ganzen Körper (Dermatitis exfoliativa?), Asthma erstmals mit neun Monaten über ein Jahr dauernd, Scharlach mit zwei Jahren, Keuchhusten und Mumps im dritten Lebensjahr.

Von Blutungsneigung in der Familie ist nichts bekannt.

Wir sehen bei dem gut entwickelten Knaben die ganze Körperhaut übersät mit hell- bis dunkelroten, stechnadelkopf- bis linsengroßen Purpuraflecken: Gesicht, Stamm, Extremitäten. Größere Ekchymosen nur an den Stellen subcutaner oder intramuskulärer Injektionen.

Beide Conjunctiven zeigen an den Bulbi wenige Blutunterlaufungen, auch im Fundus sieht man einige Blutflecken. Zahlreiche kleine Purpuraflecken finden sich auf der Mundschleimhaut, am Zahnfleisch, auf der Zunge, am Gaumen, auf der Rachenwand und sogar auf den Tonsillen, besonders rechts. Selbst an beiden Trommelfellen lassen sich Blutflecken nachweisen.

Das Kind hatte beim Eintritt 38° Fieber und zeigte eine deutliche Vergrößerung der nuchalen Drüsen, ferner der linksseitigen Halsdrüsen vor und hinter dem Kopfnicker. Der untere Pol der Milz ist gerade tastbar.

Der Urin besteht fast aus reinem Blut. Er enthält entsprechend dem Blutgehalt Eiweiß. Im Sediment sehr zahlreiche Erythrocyten, keine Zylinder.

Das Blut zeigt 62% Hämoglobin, 3,7 Millionen Rote, Färbeindex 0,8, Leukozyten 11600, neutrophile Stabkerne 13,5%, Segmentkerne 40%, Eosinophile 3,5%, Basophile 0,5, Lymphocyten 32,5%, große Monocyten 8%, Plasmazellen 2%.

*Blutungszeit*: Es blutet unaufhörlich seit 10 Stunden aus dem Stichkanal einer intramuskulären Injektion von Coagulen am linken Oberschenkel. Die Blutungszeit ist somit nahezu unendlich.

*Gerinnungszeit*: 3 Minuten, somit deutlich verkürzt.

*Prothrombinzeit*: 13 Sekunden, normal 15 bis 16 Sekunden, somit ebenfalls leicht verkürzt.

Die *Retraktibilität* des Gerinnsels ist aufgehoben.

*Blutplättchen* oder *Thrombocyten* sind fast *gar keine* vorhanden. Es finden sich ganz selten leicht basophile sogenannte Plättchenschatten fast ohne alle Granula.

Am Tag nach der Aufnahme in die Klinik begann der Knabe stark aus der Nase zu bluten und schluckte ziemlich viel Blut. Er erbrach mehrmals beträchtliche Mengen blutiger Massen. Coagulentamponade der Nase war völlig erfolglos. Die Blutung stand erst prompt auf 20 ccm Kongorot (1%ig) intravenös. Ferner verabreichten wir täglich eine Ampulle Redoxon forte intramuskulär und als wirksamste Therapie bekam der Knabe eine Bluttransfusion von 200 ccm. Nach der Kongorotinjektion und der Bluttransfusion sind keine neuen Hautblutungen mehr aufgetreten, aber leider hat sich der Knabe in der Nase gebohrt und diese beginnt jetzt wieder zu bluten, so daß wir genötigt sind, von neuem intravenös Kongorot zu geben und eine weitere Bluttransfusion vorzunehmen, falls sich die Tamponade wieder als ungenügend erweisen sollte. Der Patient bricht wiederum viel Blut und hat auch einen pechschwarzen Stuhl entleert, ohne über Bauchkoliken zu klagen.

Im Anschluß an die ersten beiden Bluttransfusionen ist es zwar zu einem Anstieg der Plättchen bis 95000 gekommen, aber die Plättchen sind rasch wieder bis 15000 abgesunken. Es handelte sich somit nur um eine sogenannte Pseudokrise. Die Plättchen waren morphologisch pathologisch. Sie zeigten rundliche, sogenannte Ruheformen mit einem winzigen Häufchen von Granula in der Mitte und manche leicht basophilen Plättchen enthielten überhaupt keine Granula (sogenannte Plättchenschatten). Interessant ist, daß trotz der weiter bestehenden Thrombopenie die Hautblutungen aufgehört haben. Offenbar wurde zunächst durch die Bluttransfusionen und das Kongorot die Schädigung der Hautkapillaren behoben. Unsere weitere Aufgabe ist, nunmehr die Megakaryocyten des Knochenmarkes zur Bildung und Abgabe von normalen Plättchen zu veranlassen. Wir benutzten dazu in den letzten Jahren mit Erfolg eine Stoßtherapie mit täglichen intramuskulären Injektionen von Redoxon forte (500 mg Ascorbinsäure). Wir unterstützen in diesem schweren Fall die Vitamin C-Therapie noch durch Injektionen von Campolon (täglich eine Ampulle intramuskulär), da auch Leberextrakte imstande sind, die Plättchenbildung anzuregen.

Wir haben hier einen sehr interessanten Fall von *symptomatischer postinfektiöser Thrombopenie nach Masern* vor uns. Offenbar hat das Masernvirus die in diesem Fall vermutlich besonders empfindlichen Megakaryocyten so geschwächt und geschädigt, daß sie nach einem gewissen freien Intervall schockartig ihre Funktion der Plättchenbildung und Abgabe an das Blut eingestellt haben.

Die Masern führen schon in unkomplizierten Fällen sehr häufig infolge Kapillarschädigung zu kleinen Blutaustritten in die Exanthemeffloreszenzen und bedingen dadurch die oft wochenlang zurückbleibende bräunliche Pigmentierung der Masernflecken. Diesen Faktor der Kapillarschädigung können wir bei unserem Fall erkennen an der ungewöhnlichen reichlichen petechialen Aus-  
saat der Blutflecken, welche, wie wir noch sehen werden, bei der essentiellen

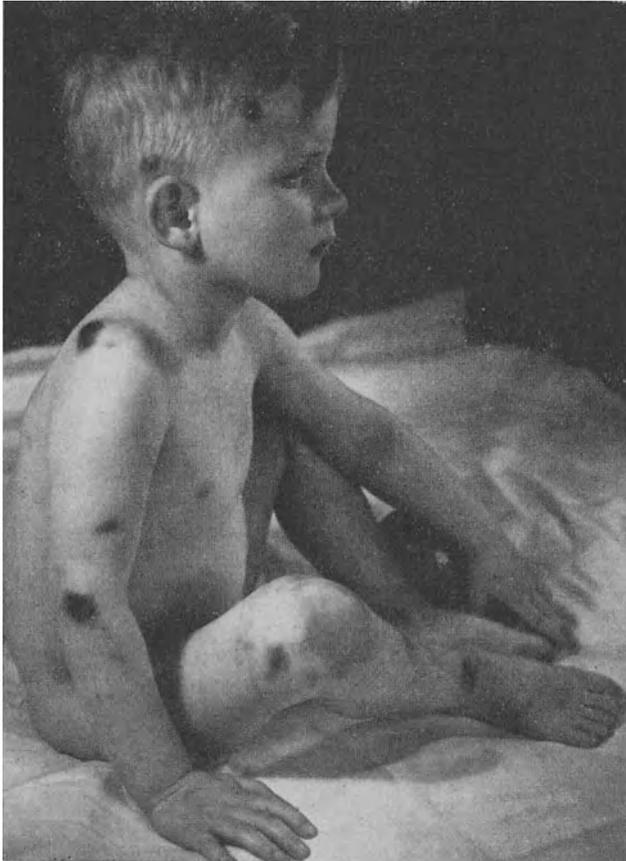


Abb. 64. Essentielle Thrombopenie (Universitäts-Kinderklinik Kiel aus Lehrb. d. Kinderhk., II. Aufl.).

Thrombopenie oder dem echten Morbus makulosus Werlhofii zu fehlen pflegt. Unter dem Einfluß von Bluttransfusionen, Kongorot und Redoxon forte konnte zunächst dieser Kapillarfaktor wenigstens in der Haut beherrscht werden, so daß keine neuen Hautblutungen, von einer vereinzelt Stelle am Halse abgesehen, trotz der wieder aufgetretenen Thrombopenie erschienen sind. Hartnäckiger erwies sich die Kapillarschädigung auf den Schleimhäuten.

Der wichtigste Faktor ist jedoch unzweifelhaft die Thrombopenie. Durch das Fehlen der Thrombocyten ist es dem Organismus nicht mehr möglich, an Stellen kleiner Kapillarläsionen diese durch einen Plättchenthrombus zu verschließen. Mit dem Ausbleiben des Plättchenthrombus wird durch das Fehlen der abzugebenden Thrombokinase auch die Fibrinabscheidung lokal verunmög-

licht und die sekundäre Wundnaht durch Zusammenziehen der Wundränder unter dem Einfluß eines weiteren Plättchenenzym (Retraktozym) bleibt aus. Die Folge zeigt sich in einer verlängerten Blutungszeit.

Sehr interessant ist in unserem Falle die Tatsache einer verkürzten Gerinnungszeit, ja sogar verkürzten Prothrombinzeit, trotz der Thrombopenie. Dies können wir so erklären, daß das Knochenmark minderwertige Plättchen liefert, welche sehr rasch zerfallen, wobei Thrombokinasen frei wird und die Gerinnung beschleunigt. Ähnlich zu deuten sind auch die Fälle, bei denen die Gerinnung trotz Thrombopenie normal bleibt. Es gibt auch Beobachtungen, bei denen, wie man es eigentlich erwarten sollte, die Gerinnung bei Thrombopenie verzögert ist. Hier steht eben die Bildungshemmung der Thrombocyten im Vordergrund und schaltet sie als Lieferanten der Thrombokinasen aus. Die Retraktivität des Blutkuchens setzt voraus, daß die Thrombocyten nicht allzu rasch zerfallen und das Retraktozym erst nach der Bildung des Fibringerinnsels abgeben. Bei der Thrombopenie finden wir deshalb immer ein Fehlen der Retraktivität des Gerinnsels in vitro. Es wird kein Tropfen Serum ausgepreßt.

Datum	Hämoglobin %	Rote	Thrombocyten	Bluttransfusion	Bemerkungen
6. Mai 1942 ..	62	3,7	nahezu 0		Höchst vereinzelt, ungranuliert.
7. „ „ ...	48	3,2	9000	180	Basophil, ungranuliert, zum Teil pyknotisch.
8. „ „ ...	39	1,9	6000		Dasselbe.
9. „ „ ...	28	1,5	40000		Basophile Punktierung der Roten, reichlich große Plättchen, ungranuliert. Zerfallsformen.
11. „ „ ...	22	1,3	93000	200	Dasselbe.
12. „ „ ...	34	1,6	95200		Dasselbe. Starke Polychromasie.
13. „ „ ...	36	1,9	90000		Dasselbe.
15. „ „ ...	30	1,3	61000		Nur vereinzelt, gut granuliert. Große Plättchen mit kleinen zentralen Häufchen von Granula. Viel Zerfallsformen. Ein CABOTScher Ring.
16. „ „ ...	28	1,5	15000		Riesenplättchen. Vereinzelt kleinste ungranulierte Plättchen. Viele Zerfallsformen.
18. „ „ ...	23	1,6	14850		Spärlich ungranulierte Formen.
19. „ „ ...	30	1,4	21000	200	Spärlich wurstförmig granuliert Formen.
20. „ „ ...	38	1,5	18120		Granulierte Formen, etwas zahlreicher. Starke Größenunterschiede. Pyknotische Plättchen.
22. „ „ ...	39	1,9	37000		Schlecht granuliert Plättchen.
23. „ „ ...	44	1,8	37800		Dasselbe.
25. „ „ ...	—	1,9	35370		—
26. „ „ ...	39	2,3	62000		Heute erstmals wieder ziemlich viel gut granuliert Plättchen mittlerer Größe.
27. „ „ ...	50	2,34	86500		—

Unser Fall ist durch das Auftreten von Schleimhautblutungen in der Mundhöhle, durch unstillbares Nasenbluten, Blutbrechen und Teerstühle, massive Hämaturie ohne jegliche Zeichen einer Nephritis als ein recht schwerer charakterisiert. Denn diese wiederholten Blutverluste nach außen führten rasch zu einer lebensbedrohlichen Anämie, sanken doch die Hämoglobinwerte bis 22%, die Zahl der Roten in wenigen Tagen bis 1,3 Millionen.

Die Untersuchung des weißen Blutbildes läßt eine leukämische Erkrankung und auch eine Panhämocytose mit Leichtigkeit ausschließen. Die Anämie erscheint deutlich nur als eine Folge der schweren Blutverluste nach außen. Das Kind war vor der Erkrankung nicht anämisch und es kann deshalb die Thrombopenie nicht als eine symptomatische bei einer perniciosoähnlichen schweren Anämie, z. B. Ziegenmilchanämie, angesehen werden.

Für eine Vergiftung durch Benzol, Benzin oder Arsenverbindungen haben wir keine Anhaltspunkte. Der Knabe hat nie Sedormid erhalten. Es ist dies wichtig, seitdem wir wissen, daß eine Überempfindlichkeit gegen Sedormid eine Thrombopenie und damit das Bild eines Werlhof schlagartig auslösen kann. Und doch spielen bei unserem Fall wahrscheinlich Überempfindlichkeiten des Knochenmarkes gegen toxische Produkte einer vorausgehenden Maserninfektion eine Rolle, und erklären das etwas abweichende klinische Bild. Das Intervall zwischen dem Beginn der Masern und dem Auftreten der Thrombopenie betrug 10 bis 11 Tage, ein biologischer Termin, den wir bei manchen anaphylaktoiden Reaktionen, z. B. auch von seiten des Nervensystems, antreffen.

Wir haben vor kurzem auch einen Fall von postinfektiöser Thrombopenie gesehen, bei einem Kind nach Pertussis, ebenfalls in der Rekonvaleszenz. Es kam sogar zu einer glücklicherweise rasch vorübergehenden Hirnblutung mit leichter Hemiplegie, die sich aber wieder vollständig zurückbildete. Behandlung mit Redoxonstößen erwies sich als recht erfolgreich, führte zu erstaunlicher Besserung des Allgemeinbefindens und nach einer gewissen Latenzzeit zu einem schlagartigen Anstieg der Thrombocyten auf normale Werte. Mein Assistent Dr. KONRAD MEYER wird in einer besonderen Arbeit diesen und andere Fälle, die wir erfolgreich mit Redoxonstößen behandelt haben, ausführlich beschreiben.

Es gibt auch parainfektiose Thrombopenien auf der Höhe der Infektion, z. B. bei maligner Diphtherie, Typhus, Sepsis usw.

Im Vergleich zu unserem Fall von symptomatischer Thrombopenie will ich Ihnen das Krankheitsbild der essentiellen Thrombopenie an Hand eines an unserer Klinik beobachteten Falles kurz schildern.

Die Mutter des zweijährigen Knaben beobachtete in den letzten Monaten vor Spitalaufnahme bei gutem Allgemeinbefinden und ohne Fieber das Auftreten von blauen Flecken, besonders an den Unterschenkeln. Nach einem zufälligen Schlag auf das linke Auge trat eine starke Blutung in die umgebende Haut auf („blaues Auge“). Nach einer stumpfen Verletzung begann der Knabe aus dem Zahnfleisch zu bluten. Zwei Tage später zeigte sich an der Stirn eine blutunterlaufene Stelle.

In der Familie finden sich keine Zeichen für Blutungskrankheiten.

Die Untersuchung zeigte uns einen kräftig gebauten Knaben in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Am ganzen Körper regellos verteilt sehen wir, besonders auch an den oberen und unteren Extremitäten sowie an der Stirn, rotblaue, blaue, schwärzliche und zum Teil gelbgrünliche Ekchymosen (black and blue spots). Diese Blutflecken sind meist von zufälligen traumatischen Einwirkungen, leichten Stößen, Druck der Strumpfbänder usw. abhängig. Durch Kneifen lassen sich mit Leichtigkeit Ekchymosen erzeugen. Blutungen weisen auch die Lippen und die Mundschleimhaut auf.

Die Haut mit ihrem buntscheckigen Aussehen erinnert an den Vergleich HENOCHS mit einem Leopardenfell.

Andere Hauterscheinungen, wie Urticaria, flüchtige Ödeme, Gelenkschmerzen und Schwellungen, abdominale Koliken, fehlen. Im Urin eine Spur Albumen, aber sonst normaler Befund.

Das Blut zeigt Hämoglobin 89%, Erythrocyten 3,94 Millionen, Leukocyten 8600, Thrombocyten 3940.

Blutungszeit  $5\frac{1}{2}$  Minuten, Gerinnungszeit 29 Minuten. Die Retraktivität fehlt vollständig.

Wir haben hier das Bild einer essentiellen Thrombopenie vor uns. Charakteristisch das Auftreten ohne vorangehende Infektionskrankheit, ohne Fieber bei gutem Allgemeinbefinden, regellos verstreute große Ekchymosen mit dem wechselnden Farbenspiel der frischen und sich zurückbildenden Hautblutungen. Verlängerte Blutungszeit, Irretraktivität des Gerinnsels bei verzögerter Gerinnung. Im Gegensatz zu unserer ersten Beobachtung entspricht hier die Verzögerung der Gerinnung dem, was man eigentlich immer bei der Thrombopenie erwarten sollte, infolge des Ausfalles der Thrombokinese, falls die Blutplättchen wirklich diese liefern. Normale und beschleunigte Gerinnung erklären sich in den früheren Fällen aus dem vermehrten Plättchenzerfall, welcher bei dieser Form der essentiellen Thrombopenie offenbar keine wesentliche Rolle spielt.

Wir behandelten diesen Fall mit täglich wiederholten Injektionen von 100 mg Redoxon. Nach einer Latenzzeit von zirka neun Tagen begannen die Plättchen anzusteigen und erreichten schließlich 140000. Die Retraktivität wurde wieder normal. Die Blutungsneigung besserte sich bereits deutlich vor dem Thrombocytenanstieg, wohl infolge günstiger Beeinflussung des Kapillarfaktors. Der Fall ging somit in Heilung über.

#### 24. Vorlesung.

### Die heredo-familiären Formen der Erkrankungen des Thrombocytensystems.

Aus der vorhergehenden Vorlesung über symptomatische und essentielle Thrombopenie ging hervor, was für eine zentrale Stellung dem Thrombocyten-system für die Pathogenese dieser Erkrankungen zukommt. Wir verstehen unter dem Thrombocyten-system:

1. *Knochenmarksriesenzellen oder Megakaryocyten.* Diese Riesen sind die Väter der Zwerge des Blutes, d. h. des kleinsten Formelements. Die reifen Megakaryocyten enthalten sehr reichlich sogenannte SCHRIDDESche Granula. Das Protoplasma der Knochenmarksriesenzellen zeigt eine eigentümliche Färbung und schließlich werden von ihrem Protoplasma die Blutplättchen abgeschnürt. Diese enthalten Granula, die den SCHRIDDESchen Granula der Megakaryocyten entsprechen, wobei aber auch noch Kernsubstanzen von den Megakaryocyten an die Plättchen abgegeben werden. Diese Granula bilden den granulierten Innenkörper der Blutplättchen und sind umgeben von einem Hyaloplasma, welches bei jugendlichen Formen einen blauen basophilen Farbenton besitzt, der sich bei zunehmender Reife mehr und mehr einem zartrosafarbenen, ähnlich dem der reifen Granulocyten, nähert.

2. Die abgeschnürten *Blutplättchen* mit dem Granulomer und Hyalomer kreisen im peripheren Blut. Kommt es irgendwo zu einer Verletzung, so agglutinieren die Thrombocyten und bleiben an den Wundrändern in Massen kleben,

zerfallen rasch und lassen Substanzen freiwerden, welche der Einleitung des fermentativen Gerinnungsvorganges dienen, indem sie ganz besonders Thrombokinase bilden. An den Plättchenhaufen der Wundränder setzen sich die ersten Fibrinfäden an. Thrombocytenmangel führt daher zum Fehlen eines Plättchenthrombus und zu ungenügendem Wundverschluß. In der dritten Phase der Gerinnung geben die Blutplättchen noch ein weiteres Ferment, das Retraktozym, ab. Dieses bewirkt, daß sich das Blutgerinnsel zusammenzieht, wodurch die Wundränder aneinandergelegt werden und das Serum ausgepreßt wird. Sinkt die Plättchenzahl unter etwa 50000, so entsteht ein schlaffes Gerinnsel, sinkt sie unter 30000, so fehlt die Retraktivität des Blutkuchens. Bei einer solchen Thrombopenie unter 30000 pflegt die hämorrhagische Diathese manifest zu werden. Es scheint auch, daß die Blutplättchen Beziehungen haben zum normalen Gefäßtonus bzw. der normalen Gefäßdicke (CATEL).

Es gibt physiologische Schwankungen der Thrombocytenzahlen, z. B. durch Lagewechsel, Erhöhung der Körperwärme, Nahrungszufuhr, Hunger usw. Als physiologisch sind auch solche Schwankungen der Thrombocytenzahl zu erwähnen, welche den weiblichen Sexualzyklus begleiten. Ein bis zwei Tage vor der Menstruationsblutung, spätestens aber mit ihrem Einsetzen, kommt es zu einem Thrombocytensturz, der meist am zweiten Menstruationstage seinen Tiefpunkt erreicht. Der folgende langsame Plättchenanstieg pflegt zunächst die Norm zu überschreiten, um sich dann erst endgültig auf sie einzustellen. Zur Zeit der Menses besteht dementsprechend eine größere Blutungsbereitschaft, es kommt daher auch zu vikariierenden oder Begleitblutungen, z. B. Nasenbluten, gelegentlich Hämoptoe usw. Bei Infektionskrankheiten zeigen sich auf der Höhe des Fiebers mäßige Verminderungen der Thrombocyten. Bei septischen Zuständen, z. B. schweren Meningokokkeninfektionen, habe ich auch toxische Funktionsstörungen der Plättchen beobachtet, die sich besonders in einer verlangsamten oder aufgehobenen Retraktivität äußerten. Plötzlicher Plättchensturz kann eine Venenthrombose andeuten.

3. Die verbrauchten und überalterten Plättchen finden ihr Grab besonders in der *Milz*. Es kann deshalb bei starkem Plättchenzerfall zu einem spodogenen Milztumor kommen. Die Asche der Blutplättchen wandert gewissermaßen in den Urnenfriedhof der Milz. Andererseits hat man Anhaltspunkte dafür gefunden, daß die Milz aktiv Plättchen in vermehrtem Maße zerstören kann, so daß die Thrombopenie infolge Plättchenzerfall mit einem Schlage aufhört, wenn die vergrößerte Milz exstirpiert wird. Der Milztumor kann aber auch hemmend wirken auf die Plättchenbildung der Megakaryocyten im Knochenmark (sogenannte splenopathische Markhemmung).

Bei den heredo-familiären Formen der Erkrankungen des Thrombocytensystems ist nun hauptsächlich die Bildung und Abschnürung vollwertiger Thrombocyten gestört. Es leuchtet ein, daß diese Thrombocyten eine verminderte Lebensdauer haben und der Thrombolysen in der Milz leichter anheimfallen. Hält die Regeneration mit der Plättchenzerstörung nicht Schritt, so kann es auch zu Thrombopenien kommen. Häufiger finden wir bei den heredo-familiären Formen ein so starkes regenerationsbestrebendes Knochenmark, daß die Thrombocyten in normaler oder sogar gesteigerter Zahl an das Blut abgegeben werden, aber diese Blutplättchen erscheinen nach verschiedenen Richtungen funktionell minderwertig.

Wir können folgende Formen der heredo-familiären Erkrankungen des Thrombocytensystems unterscheiden:

## 1. Hereditäre kongenitale Form der essentiellen Thrombopenie.

Besonders in neuerer Zeit wurden Fälle von angeborener Thrombopenie beim Neugeborenen festgestellt (RUSHMORE, LIEBLING, WALTNER, LESCHKE u. a.), wobei gleichzeitig die Mutter in der letzten Zeit der Schwangerschaft an einem Werlhof litt. Ich habe selbst mit GUGGISBERG an der Berner Frauenklinik einen solchen Fall beobachten können. Besonders interessant ist eine entsprechende Beobachtung von GREENWALD und SHERMAN, welche bei den Neugeborenen mit Thrombopenie gleichzeitig Mißbildungen an Herz und Thymus feststellen konnten. Im Knochenmark waren die Megakaryocyten außerordentlich spärlich, hatten hyperchromatische Kerne und das Cytoplasma färbte sich ganz blau, wobei die sonst so charakteristischen SCHRIDDESchen Granula vollkommen fehlten. Es handelt sich somit in derartigen Fällen um eine Art Mißbildung der Megakaryocyten.

## 2. Die hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. (GLANZMANN).

1918 entdeckte ich diese heredo-familiäre Affektion. Sie wird dominant vererbt und erscheint nicht geschlechtsgebunden im Gegensatz zur Hämophilie.

Die ersten Manifestationen zeigen sich meist im Spielalter und später; auf die geringsten Traumen bekommen diese Kinder große bläuliche Ekchymosen, ganz ähnlich wie bei der WERLHOFSchen Krankheit. In etwas schwereren Fällen sieht man wiederholt krisenartig auftretendes, mehr weniger heftiges Nasenbluten.

Kleine Schnittwunden bluten oft auffallend lang und stark, besonders nach Zahnextraktionen können sehr erhebliche Blutungen auftreten, auch Darm- und Nierenblutungen kommen vor. Die Genitalblutungen des Weibes brauchen nicht verstärkt zu sein. Gelegentlich kann aber doch Menorrhagie und schwere Nachgeburtsblutung vorkommen.

Gelenkblutungen fehlen in meinen Fällen ganz.

Ebenso wurden Milztumoren vermißt.

Die Blutplättchenzahlen sind entweder leicht erhöht oder normal, mitunter findet sich auch eine leichte chronische Verminderung. In einzelnen Fällen habe ich unter besonders belastenden Umständen, z. B. postinfektiös nach Masern, einen Plättchensturz und längere Thrombopenie mit allen Erscheinungen eines Morbus maculosus Werlhofii bei einem Kind aus einer solchen thrombasthenischen Familie beobachtet.

Die Blutungszeit ist normal  $1\frac{1}{2}$  bis 3 Minuten, aber in dieser kurzen Zeit tritt meist abnorm reichlich Blut aus.

Die Gerinnungszeit ist bei der Thrombasthenie normal.

Dagegen besteht eine charakteristische Störung der dritten Phase der Blutgerinnung, nämlich eine Verzögerung bzw. Aufhebung der Retraktivität des Gerinnsels. Der mildeste Grad der Störung besteht darin, daß die Retraktion des Blutkuchens nur verzögert ist, wobei jedoch statt des minimalen normalen Sediments roter Blutkörperchen ein abnorm reichliches Sediment nachzuweisen ist, welches bis zu einem Drittel der Höhe der Blutsäule ansteigen kann. Diese Blutkörperchen werden eben von dem schlaffen Gerinnsel des Blutkuchens nicht festgehalten. Oft zeigt auch der Blutkuchen eine unschöne, unregelmäßige Form. Beim schwersten Grad besteht Irretraktivität trotz normaler Plättchenzahlen, wie sie sonst nur bei starker Thrombopenie beobachtet wird. Da einerseits der Ausfall der Plättchen bei der Thrombopenie Irretraktivität bedingt, andererseits

das Zufügen der Thrombocyten zu einem plättchenfreien Plasma wiederum Retraktivität auslöst, so ist damit der Beweis erbracht, daß die Retraktion des Blutkuchens eine Funktion der Thrombocyten ist. Die Thrombocyten geben ein Ferment, das Retraktozym, ab. Dieses Ferment wird zerstört, wenn man eine normale Plättchensuspension während 10 Minuten auf 55 bis 58° erhitzt. Die Blutplättchen selber werden schon von einer Temperatur über 40° abgetötet.

Die Irretraktivität bei normalen Plättchenzahlen wies eindeutig auf eine Funktionsanomalie der Blutplättchen hin, und ich fragte mich deshalb sogleich, ob sich auch ein morphologisches Substrat dafür finden ließe. In der Tat entdeckte ich bei der Thrombasthenie ein pathognomonisches Plättchenblutbild, das, wenn aus der übrigen morphologischen Blutuntersuchung keinerlei Anhaltspunkte für eine andere Blutkrankheit, wie z. B. Kugelzellenanämie oder Myeloblastenleukämie, bestehen, die Diagnose Thrombasthenie aus dem Blutpräparat gestattet. Die Plättchen bei der Thrombasthenie sind oft reichlich vorhanden, sogar vermehrt, aber sie sind oft abnorm klein. Eigentliche Riesenformen sind selten. Es fällt im großen ganzen die Anisocytose auf. Charakteristisch sind Involutionsformen mit Granulolyse. Die Granula sind oft stark aufgelockert, durch weite Zwischenräume getrennt. Viele Formen enthalten nur noch ein bis zwei Granula, schließlich gibt es Plättchen, die in ihrem Hyaloplasma gar keine Granula mehr enthalten. Dabei kann das Plasma den zarten graurötlichen Ton der reifen Plättchen bewahren. Es finden sich ferner Involutionsformen mit Pyknose der Granula. Die einzelnen Granula verschmelzen miteinander zu einem kompakten, meist intensiv dunkelviolet bis schwarz gefärbten Gebilde, welches man am besten mit einem pyknotischen Erythroblastenkern vergleichen kann. Neben diesen Degenerationsformen treffen wir Zeichen überstürzter Regeneration, vereinzelt Riesenplättchen und stark basophile blaue Plättchen ohne Granula oder mit ganz spärlicher Granulation. Es handelt sich um ganz unreife Abschnürungsprodukte von Vorstufen der Megakaryocyten, den Megakaryoblasten, die ich schon 1918 angenommen habe. In neuester Zeit konnte JÜRGENS diese Befunde bestätigen.

### 3. Die konstitutionelle Thrombopathie (v. WILLEBRAND-JÜRGENS).

Diese eigenartige Bluterkrankheit wurde von v. WILLEBRAND auf den Aalandsinseln entdeckt und gemeinsam mit JÜRGENS näher erforscht. Es handelte sich um drei große Bluterfamilien, in denen das Leiden nach dominantem Erbgang besonders bei Frauen auftrat. Es ergaben sich aber keine Anhaltspunkte für einen geschlechtsgebundenen Erbgang.

Die ersten Manifestationen in Form von Hautblutungen nach Mikrotraumen können sich schon im Säuglings- und Kleinkindesalter, besonders auch während des Zahnwechsels zeigen. Schwere hämorrhagische Diathese tritt besonders während der Pubertät auf. Ähnlich wie bei der Thrombasthenie sind die Genitalblutungen des Weibes ziemlich unabhängig von den sonstigen Blutungen.

Die häufigsten Blutungsformen sind Nasenbluten, Haut- und Schleimhautblutungen, Blutungen aus dem Zahnfleisch und aus Zahnalveolen nach Zahnextraktion. Auch Magen-Darmblutungen wurden beobachtet. Blutergelenke, ähnlich wie bei der Hämophilie, sind sehr selten beobachtet worden. Wunden bluten auffallend lange nach.

Im Gegensatz zur Thrombasthenie ist die Blutungszeit fast ausnahmslos verlängert. Gerinnung und Retraktivität des Gerinnsels sind normal.

Dagegen ist die Agglutinationsfähigkeit isolierter Blutplättchen verzögert. Im Blutausschlag liegen die Plättchen einzeln und nicht in Häufchen.

Die Thrombosezeit ist nach JÜRGENS außerordentlich verlängert.

Der Gefäßfaktor tritt bei der Thrombopathie mehr in den Hintergrund, indem der Stauungsversuch nach RUMPEL-LEEDE und der Kneifversuch nach JÜRGENS in leichteren Fällen negativ ausfallen.

Von der Thrombasthenie unterscheidet sich die konstitutionelle Thrombopathie auch dadurch, daß die Blutplättchen morphologisch normal sind. Die Azurgranulationen sind nach JÜRGENS immer besonders gut entwickelt.

Merkwürdigerweise ergab aber die Sternalpunktion hochgradig degenerativ veränderte Megakaryocyten mit zahlreichen Vacuolen.

#### 4. Der Typus Naegeli.

Er ist sehr nahe verwandt mit der Thrombasthenie. Es finden sich die gleichen Formanomalien und auch die Irretraktilität des Gerinnsels. Nur ist in Übereinstimmung mit der Thrombopathie von v. WILLEBRAND und JÜRGENS die Blutungszeit verlängert und die Plättchenagglutination in ähnlicher Weise gestört. OPITZ schreibt neuerdings, es bestehen offenbar zwischen der GLANZ-MANNschen Thrombasthenie und dem Typus Naegeli sehr enge Beziehungen, wenn es sich nicht überhaupt um identische Erkrankungen handelt. Auf Störungen der Plättchenagglutination bei der Thrombasthenie habe ich bereits 1918 hingewiesen.

#### 5. Der Typus Jürgens.

Er wurde von JÜRGENS in Mitteldeutschland entdeckt. Das klinische Bild zeigt weitgehende Übereinstimmung mit der konstitutionellen Thrombopathie. Das führende Symptom sind vor allem Hautblutungen, blaue Flecken nach Mikrotraumen. Häufig Nasenbluten, leichtes Bluten des Zahnfleisches usw.

Die Blutungszeit nach DUKE war immer normal, die Thrombenbildung im Kapillarthrombometer war verlängert, Gerinnungszeit und Retraktilität normal.

Morphologisch keine besonderen Plättchenveränderungen.

Im Vordergrund standen zweifellos Gefäßstörungen, Kneifphänomen und RUMPEL-LEEDEScher Stauungsversuch waren immer stark positiv. Das Leiden scheint ebenfalls dominant erblich zu sein. Die Zugehörigkeit des Typus Jürgens zu den Erkrankungen des Thrombocytensystems erscheint nur durch die etwas verlängerte Blutplättchenagglutination im hängenden Tropfen und die verlängerte Thrombosezeit im Kapillarthrombometer gestützt.

#### 6. Die echte heredo-familiäre Hämophilie.

Sie ist charakterisiert durch ganz bestimmte Vererbungsgesetze. Manifest erkranken immer nur männliche Individuen. Die Anlage zu Blutung ist an das männliche Geschlechtschromosom gebunden, welches bei den Frauen durch das zweite Geschlechtschromosom an seiner Manifestation gehindert wird. Eine Hämophilie beim weiblichen Geschlecht gibt es deshalb nicht. Die Frauen wirken aber als Konduktoren, indem sie die Krankheitsanlage auf ihre Söhne vererben. Die Vererbung ist geschlechtsgebunden und rezessiv.

Typisch ist die hämophile Anamnese. Mitunter kommt es frühzeitig zu Blutung aus dem Nabelschnurrest oder bei Anlaß der Beschneidung oder Impfung, Blutung aus Bißwunden der Zunge oder Wange, nach Zahnextraktion, Nasen-

bluten. Die Hämophilie kann in der ersten Lebenszeit latent sein und sich erst nach dem achten oder zehnten Lebensjahr manifestieren. Auf der Haut können große, flächenhafte Sugillationen auftreten. Recht charakteristisch für die hämophilen Blutungen habe ich ein blasses Zentrum mit Blutunterlaufung an den Rändern gefunden. Dies hängt mit der raschen Diffusion der roten Blutkörperchen aus dem langsam gerinnenden Blut in die Umgebung zusammen, während das Plasma im Zentrum liegen bleibt. Tritt schließlich Gerinnung ein, so kann man im Zentrum oft knotiges Fibrin tasten. Riesige Hämatome in der Muskulatur, seltener unter dem Periost, kommen vor.

Im Gegensatz zu den bisherigen heredo-familiären Erkrankungen des Thrombocytensystems sind elektive Gelenkblutungen, namentlich in den Fuß-, Knie-, Ellenbogen- und Hüftgelenken, für die Hämophilie typisch. Dabei befinden sich gewöhnlich nur ein oder allenfalls zwei Gelenke bevorzugt, in die es immer wieder hineinblutet. Die Gelenke sind dann stark geschwollen und schmerzhaft und fühlen sich heiß an. Nicht selten erfolgen diese Gelenkblutungen unter fieberhafter Temperatursteigerung.

Es gibt auch eine renale Hämophilie mit Nieren- und Blasenblutungen und schwerer Hämaturie. Seltener kommt es zu schweren Blutungen aus dem Magen-Darmkanal.

Bedeutsam sind epi- und subdurale Hämatome wegen der Gehirnkompensation. Ich habe zwei hämophile Brüder beobachtet, bei denen Blutergelenke vollständig fehlten, dafür zeigten beide Brüder nach Kopftraumen subdurale Hämatome, die zu Hemiplegie und epileptiformen Anfällen führten. Der jüngere Bruder hatte auch wiederholte schwere Nierenblutungen, der ältere Bruder eine schwere Darmblutung, wahrscheinlich infolge Verletzung durch Kerngehäuse von Äpfeln. Das Hämoglobin sank bis 10%.

Die Blutungsneigung kann zeitweise fehlen. Die Diathese kann geheilt erscheinen, dann aber kommt immer wieder eine Periode, bei der von neuem Blutungsschübe eintreten. Im freien Intervall können selbst Traumen ohne Blutungsfolge sein.

Die Blutungszeit nach DUKE ist normal. Auch Venenpunktionen können ohne Gefahr vorgenommen werden. Die Plättchenagglutination ist gut und die Thrombosezeit normal.

Charakteristisch ist die Verzögerung der Blutgerinnung um viele Stunden. Doch gibt es auch Fälle, bei denen gerade dieses Symptom weniger stark ausgesprochen ist.

Diese Gerinnungsverzögerung habe ich als einer der ersten darauf zurückgeführt, daß die Plättchen bei der Hämophilie, die in normaler, ja manchmal in erhöhter Zahl vorhanden sind und morphologisch normal aussehen, abnorm resistent sind. Sie zerfallen viel weniger leicht wie die normalen Plättchen und geben deshalb viel langsamer Thrombokinase ab. FONIO konnte zeigen, daß die hämophilen Plättchen dem hämophilen Blut gegenüber insuffizient sind, während normale Plättchen hämophiles Blut bzw. Plasma in normaler Zeit zur Gerinnung bringen. Der umgekehrte Versuch gelingt nicht, weil im normalen Blut schon durch den normalen Plättchenzerfall alle Gerinnungsfaktoren mit Einschluß der Thrombokinase vorhanden sind, so daß die Insuffizienz der hämophilen Plättchen nicht zum Vorschein kommt. Es ist nun außerordentlich interessant, daß nach solchen Befunden auch die echte Hämophilie zu den heredo-familiären Formen der Erkrankungen des Thrombocytensystems gehört. Dazu stimmt, daß, wenn auch sehr selten, bei der Hämophilie sogar Thrombopenie vorkommen kann (GLANZMANN, FANCONI).

Tritt bei der Hämophilie schließlich Gerinnung ein, so ist der Blutkuchen

fest und zeigt normale Retraktivität. Dabei bemerkt man folgendes interessante Phänomen: Infolge der Gerinnungsverzögerung ist die Sedimentierung der roten Blutkörperchen gewöhnlich vollendet, ehe das Plasma zu erstarren beginnt, so daß der Blutkuchen sich aus einem roten und einem darüber befindlichen weißen Teil (plasmatisches Koagulum) zusammensetzt. Dieses plasmatische Koagulum zeigt wegen des größeren Plättchenreichtums an der Grenze der beiden Schichten eine starke Einziehung.

Bei der Hämophilie hat bereits SAHLI normalen Fibrinogengehalt festgestellt. Rumpel-Leede und Kneifphänomen Jürgens sind bei der Hämophilie negativ.

## 7. Sporadische Hämophilie.

Schon seit langem sind Fälle bekannt, die in allen Erscheinungen der hereditären Hämophilie gleichen, ohne daß es selbst durch sorgfältige genealogische Forschungen gelingt, eine Vererbung nachzuweisen. Die Intensität der Erscheinungen ist bei den sporadischen Fällen vielfach größer. Wir haben vor Jahren einen solchen Fall beobachtet, bei dem es nach Trauma zu einer Blutung in den Rückenmarkskanal kam mit Paraplegie und Ischuria paradoxa. Dieser Fall zeigte eine gewisse Fibrinverminderung, wie sie von meinem Assistenten Dr. DÄNZER beschrieben wurde. Man muß bei der sporadischen Hämophilie an eine Mutation des Keimplasmas in der Richtung der hämophilen Anlagestörung denken. Über die auslösende Ursache ist damit freilich nichts gesagt. Sichere Beweise, daß ein sporadischer Bluter die Anlage weitervererbt hätte, haben wir bisher nicht.

Die heutige Vorlesung zeigt eindringlich, wie nach den neueren Untersuchungen diese echten heredo-familiären hämorrhagischen Diathesen in Beziehung zu setzen sind mit Anomalien des Thrombocytensystems, und es ist besonders reizvoll, daß dies offenbar auch für die echte Hämophilie gilt.

### 25. Vorlesung.

## Blutungen bei Neugeborenen.

Bei Neugeborenen können wir nicht so selten Zeichen einer hämorrhagischen Diathese feststellen, welche sich in Blutungen verschiedenster Lokalisation äußert. Wir vermeiden es, von einem Morbus haemorrhagicus neonatorum zu sprechen, weil, wie wir noch sehen werden, die ätiologischen und pathogenetischen Grundlagen dieser Blutungen verschiedener Art sein können.

Am wichtigsten und folgenschwersten sind die *intrakraniellen Blutungen*. Sie sind um so unheimlicher, als sie sich nicht durch manifeste Blutungen nach außen verraten, sondern nur durch schwere lebensbedrohliche Allgemeinerscheinungen.

Die Neugeborenen können scheinot geboren werden. Man unterscheidet einen blassen, einen blauen und einen gemischten Scheintod.

Beim *blassen Scheintod* sieht das Neugeborene weiß aus, es ist vollkommen apathisch, unempfindlich gegenüber äußeren Reizen, es atmet nicht, die Herzschläge sind schwach, die Reflexe sind erloschen. Der blasser Scheintod ist der gefährlichere und geht bei Untertemperaturen sehr häufig in den wirklichen Tod über, oft ganz plötzlich, weil das Herz versagt. Wenn sich das Kind erholt unter der Einwirkung künstlicher Atmung und von Stimulantien, welche das Atemzentrum anregen, wie Lobelin oder Lobelin + Sympatol, Lobesym, zeigt sich

rasch zuerst eine Schnappatmung, welche noch unregelmäßig erfolgt, die Lippen werden cyanotisch, die Herzschläge stärker, dann wird die Atmung regelmäßig, das Kind regt sich auf und beginnt zu schreien.

Beim *blauen Scheintod* zeigt das Neugeborene eine generalisierte Cyanose. Der Ausdruck „blaue Asphyxie“ ist eigentlich nicht richtig, weil das Herz normal schlägt. Es ist vor allem die Atmung gestört, man sollte deshalb eher von „Anathmie“ sprechen. Die regelmäßigen Atembewegungen stellen sich jedoch meist rasch wieder ein. Nichtsdestoweniger kann gelegentlich plötzlicher Tod eintreten.

Mitunter verfällt ein Neugeborenes, das man mit mehr oder weniger Mühe wieder belebt hat, in einen *komatösen Zustand*. Es liegt bewußtlos da mit seufzender Respiration, die Haut sieht grau aus, die Atmung geht in ein unregelmäßiges Schnappatmen über. Die Temperatur zeigt eine Hypothermie von 34 bis 35°. Die Herztöne sind schwach und im allgemeinen führt dieser komatöse Zustand entweder in einem Anfall von Cyanose oder unter plötzlicher Herzschwäche nach Stunden, seltener erst nach Tagen zum Tode.

*Spätsymptome* sind dadurch charakterisiert, daß sie, ähnlich wie bei einem Erwachsenen, nach Schädeltrauma erst nach einem freien Intervall erscheinen. Dieses Intervall beträgt in der Regel zwei bis fünf Tage. Es zeigen sich Störungen der Wärmeregulation, entweder Hypothermie oder häufiger sogar Hyperthermie, oft sehr unregelmäßiger Wechsel zwischen Hyperthermie und Hypothermie. Ferner cardiorespiratorische Störungen, anfallsweise allgemeine Cyanose oder ein cyanotischer Dauerzustand mit anfallsweiser Verschlimmerung, Erbrechen, Ikterus.

Es zeigt sich zu dieser Zeit an Stelle der Hypotonie, der allgemeinen Erschlaffung der ersten Tage, eine *Hypertonie* der Muskulatur. Sie äußert sich in den an den Leib gezogenen Beinen unter Beugehaltung in den Knien, in einer gewissen Nacken- und Rückensteife. Auch tetaniforme Anfälle kommen vor.

Ein sehr bezeichnendes Symptom sind *allgemeine Konvulsionen*, die häufig von Hyperthermie begleitet sind. Tonische Krämpfe, die etwas länger dauern, können mit kurzen klonischen Zuckungen abwechseln. Gelegentlich deuten Cyanoseanfälle auf die sogenannten Konvulsionen der älteren Ärzte hin. In den Intervallen verbleiben die Neugeborenen in einem Zustand wechselnder Kontraktur und zeigen besonders häufig Strabismus convergens. Das Bewußtsein ist verschleiert oder erloschen, der Saugreflex spielt nicht.

Von kaum angedeuteten leichten Konvulsionen, den sogenannten Stäupchen, bis zu den schwersten, ja tödlichen Formen treffen wir alle Übergänge.

Was erheben wir nun für *pathologisch-anatomische Befunde*? Blutergüsse. Diese können erfolgen: 1. Zwischen Dura mater und Schädel, 2. zwischen Dura mater und Arachnoidea, 3. in die subarachnoidealen Räume. Besonders die letztere Varietät sieht man nach Geburtstrauma.

Je nach dem Sitz der Blutung kann man unterscheiden: 1. Supratentoriale Blutungen. Sie rühren von einer Verletzung des Sinus sagittalis superior, von Verletzungen der oberen Platte des Tentorium cerebelli her. Das Blut ergießt sich über eine Großhirnhemisphäre und kann dieselbe fast in toto schalenartig umhüllen. Die supratentoriale Blutung ist gewöhnlich einseitig. 2. Infratentoriale Blutungen: Das Blut stammt aus dem Sinus transversus oder aus der Unterfläche des Tentoriums und ergießt sich über das Kleinhirn, um die Kleinhirnschenkel und das verlängerte Mark, selbst bis in den Wirbelkanal hinein. 3. Mischformen. 4. Blutungen in die Seitenventrikel. Hier stammt das Blut aus dem Gebiet des Sinus rectus, des Sinus sagittalis inferior und der Vena magna Galeni. Infolge des einseitigen Sitzes der Blutung ist der Schädel oft asymmetrisch.

Die von dem Hämatom befallene Schädelhälfte ist vorgewölbt, die große Fontanelle einseitig stärker bombiert, die Nähte klaffen auf dieser Seite stärker.

Der *Liquor cerebrospinalis* erscheint bei der Lumbalpunktion oft direkt blutig. Häufig sedimentieren sich die roten Blutkörperchen rasch und der darüberstehende Liquor ist xanthochrom (gelb) oder grünlich. Bei Blutungen in die vordere Schädelhöhle kann das Lumbalpunktat vollkommen klar und farblos sein. Normale Beschaffenheit der Punktionsflüssigkeit spricht also keineswegs gegen die Diagnose einer intrakraniellen Blutung.

Besonders gefährdet durch Hirnblutungen sind Frühgeburten. Die Widerstandskraft der Blutgefäße ist bei ihnen eine sehr geringe. Ein geringer Saugdruck genügt, um in der Haut und in dem darunterliegenden Gewebe Blutungen hervorzurufen, ein um so niedrigerer, je geringer das Gewicht des frühgeborenen Kindes ist. Neben dieser leichten Zerreißlichkeit der Blutgefäßwänden begünstigt beim Frühgeborenen auch die Dünnhheit der Schädelknochen die Kompressibilität des Schädels, das Klaffen der Nähte, die weiche, matsche Beschaffenheit der Gehirns substanz, das Zustandekommen von Geburtsverletzungen. Bei brusker Verschiebung der Schädelknochen kann es zu Gefäßverletzungen an den in die Sinus einmündenden Venen kommen (sogenannte Brückenvenen). In analoger Weise wie die beiden Scheitelbeine übereinandergehoben werden können, so kann auch der obere Teil der Hinterhauptschuppe unter die Scheitelbeine geschoben werden.

Die *Prognose* quoad vitam bei intrakraniellen Blutungen ist besonders schlecht bei Frühgeburten. Aber auch die entfernte Prognose kann wegen der Folgeerscheinungen getrübt sein. Es kann sich auf der Basis einer solchen Hirnblutung eine cerebrale Kinderlähmung mit Hemiplegie oder Diplegie (LITTLE), Athétose double, Epilepsie usw. entwickeln.

Statt nach innen können Blutungen am Schädel auch nach außen unter die Haut erfolgen (**subcutanes Schädelhämatom**), das eine große Ausdehnung annehmen und sogar zum Tode führen kann. Erfolgt der Bluterguß unter das Periost der Schädelknochen, so entsteht das einseitige, seltener doppelseitige **Kephalhämatom**, welches durch die Formveränderung des Schädels und durch Betastung leicht zu erkennen ist. Das Blut in diesem subperiostalen Hämatom bleibt auffallend lange flüssig, resorbiert sich jedoch schließlich meist vollständig. Aseptische Punktion des Hämatoms kann die Resorption beschleunigen.

Hier wäre noch das **Hämatom des Sternocleido-mastoideus** zu nennen. Man findet ungefähr in der Mitte des Sternocleido eine umschriebene haselnuß- bis taubeneigroße Anschwellung. Es kommt hauptsächlich bei Kindern vor, die in Steißlage geboren wurden, seltener bei Kopflagen. Sehr häufig handelt es sich um eine Verletzung und Blutung eines bereits fötal veränderten Muskels. Darauf deutet hin, daß man in solchen Fällen eine deutliche Asymmetrie des Gesichtes mit Verkleinerung der betreffenden Gesichtshälfte antreffen kann.

Leichte Massage, Lagerung unter leichter Dehnung des Muskels, mehrmals täglich vorsichtig vorgenommene passive Dehnungen des Sternocleido führen meist zu folgenloser Heilung, nur selten erfordert das Caput obstipum infolge narbiger Veränderungen nach Hämatom des Sternocleido operative Behandlung.

In der *Haut* des Kopfes finden sich nicht selten feine Petechien. Es ist gewissermaßen ein RUMPEL-LEEDESches Phänomen spontan entstanden, wenn z. B. die Nabelschnur um den Hals gewickelt war und zu solchen Stauungsblutungen geführt hat.

Auch auf der übrigen Haut können Petechien und Ekchymosen auftreten, z. B. bei der angeborenen und von der Mutter vererbten Thrombopenie im Sinne eines Morbus Werlhof oder auch bei septischen Erkrankungen der Neugeborenen.

*Schleimhautblutungen* aus der Nase von wechselnder Intensität können vorkommen. Das Blut kann nach hinten rinnen, verschluckt werden und zu Blutbrechen Anlaß geben.

Subconjunctivale Blutungen sind selbst nach ganz normalen Geburten häufig und auch *Netzhautblutungen* werden nicht selten beobachtet. Diese Blutungen werden in der Regel ohne weitere Folgen resorbiert.

Von größerer Bedeutung sind die *Blutungen aus den Verdauungsorganen*: das Blutbrechen (*Hämatemesie*) und der Blutstuhl (*Melaena*). Beide Zustände können auch gemeinsam miteinander vorkommen. Es werden entweder frisches rotes Blut oder kaffeesatzartige Massen erbrochen.

Bei der **Melaena** findet man in den Windeln am zweiten bis fünften Tag das Meconium mit Blut vermischt. Entweder frisches rotes Blut, welches aus den unteren Darmabschnitten stammt, oder braunviolette Massen, wenn die Blutung im Magen oder Zwölffingerdarm eingesetzt hat.

Man muß diese *Melaena vera* von der **Melaena spuria** unterscheiden, welche dadurch vorgetäuscht wird, daß das Kind beim Stillen an der Brust aus einer Schrunde der Warze Blut gesaugt hat.

Die Blutungen in dem Magen-Darmkanal können rasch, wenn nicht die Therapie einsetzt, zu Verblutungen führen. Die Neugeborenen sehen dann weißgeblutet aus, zeigen Untertemperatur, Saugschwäche und Gewichtsverlust und können den Verblutungstod erleiden.

Die frühere *Gelatinetherapie* der *Melaena* ist heute verlassen. Es wird besonders bei weißgebluteten Kindern die Transfusion von gruppengleichem Blut in den Sinus longitudinalis in der Gegend der großen oder der kleinen Fontanelle empfohlen. Schon 20 ccm Blut sind von ausgezeichneter blutstillender Wirkung. Die Methode der Wahl ist heutzutage die Injektion von Syncavit Roche in großen Dosen, eine ganze Ampulle schon beim Neugeborenen (10 mg).

Seltener als die intrakraniellen Blutungen, seltener als die *Melaena* sind die *Nabelblutungen*. Die Blutungsquelle liegt unterhalb der Ligatur der Nabelschnur oder, wenn diese bereits abgefallen ist, quillt das Blut aus dem Nabeltrichter heraus.

Blutungen können aber auch in die intraabdominalen Organe erfolgen. Am wichtigsten sind hier die *Nebennierenblutungen*, entweder ein- oder doppelseitig. Klinisch äußern sie sich in Cyanose, abwechselnd mit großer Blässe und oft raschem Tod, Auftreibung der Flanken des Leibes, besonders in der Lumbalgegend, oft gespannt und druckschmerzhaft. Die Neugeborenen zeigen eine stark beschleunigte Atmung bei negativem Lungenbefund (*Pseudopneumonia infantum* nach GOLDZIEHER). Die Nebennierenhämatome kann man oft ein- oder doppelseitig in der Lumbalgegend durchtasten. Die Hämatome können so groß werden und die Nebennierenkapsel so stark anspannen, daß sie in die Bauchhöhle perforieren. Sind die Nebennierenblutungen nur klein, so können sie sich resorbieren, hinterlassen jedoch nicht selten Kalkplatten, welche später im Röntgenbild nachgewiesen werden können.

Auch nach intrakraniellen Blutungen können später im Röntgenbild des Schädels gelegentlich Kalkschatten nachgewiesen werden, ähnlich wie im „abdominalen Gehirn“, den Nebennieren, die in ihrem Mark eben aus nervösem Gewebe bestehen.

Ferner wäre noch zu erwähnen das seltene Hämatom unter der Leberkapsel, welches große Dimensionen annehmen und sogar zum raschen Verblutungstode führen kann.

Auch Nierenblutungen mit Hämaturie kommen bei Neugeborenen nicht so selten vor.

Lungenblutungen äußern sich in dem blutigen Schaum, der aus Mund und Nase hochgebracht wird.

Blutergüsse in die serösen Höhlen, Pleura und Peritoneum sind primär offenbar selten. Wenigstens im Abdomen erfolgen sie meist sekundär nach Kapselriß der Nebennieren oder der Leber.

Genitalblutungen neugeborener Mädchen nehmen eine Sonderstellung ein, da sie auf einem Ausfall der mütterlichen Schwangerschaftshormone aus der Placenta (sogenannte Prolane bzw. Prolanide) beruhen. Das Follikelhormon der Mutter, welches länger im Körper des Neugeborenen kreist, kommt uneingeschränkt zur Wirkung. Die Brüste, Uterus und vor allem Cervix schwellen ebenso wie die äußeren Genitalien an und nach dem Abklingen der Follikulinwirkung kann es zu einer Art frühzeitigster menstruellen Blutung kommen.

Zusammenfassend können wir nach WILLI die Blutungen beim Neugeborenen nach klinischen Gesichtspunkten einteilen in:

#### I. *Sichtbare Blutungen.*

1. Aus dem Verdauungskanal (Melaena neonatorum).
2. Urogenitalblutungen.
3. Nabelblutungen.
4. Hautblutungen.
5. Lungenblutungen.
6. Kephalhämatom.
7. Hämatom des Sternocleidomastoideus.

#### II. *Unsichtbare Blutungen.*

1. Intrakranielle Blutungen.
2. Nebennierenblutungen.
3. Leberkapselhämatom.
4. Primäre Blutungen in die Pleura und Peritonealhöhle.

Was nun die *Blutbefunde* anbetrifft, so ist am häufigsten nachzuweisen eine Verzögerung der sogenannten *Prothrombinzeit*, auf die wir in der nächsten Vorlesung noch zu sprechen kommen werden, mit oder ohne Verzögerung der gesamten *Gerinnungszeit* des Blutes.

Die *Blutungszeit* ist öfters verlängert, kann sogar mehrere Stunden dauern, sie kann arrhythmisch sein und auch je nach dem Ort des Einstiches wechseln.

Die *Plättchenzahl* ist meist vermindert, aber es ist daran zu denken, daß 100000 Thrombocyten beim Neugeborenen noch normal sein können. Schwere Thrombopenie unter 30000 findet man nur beim angeborenen und vererbten Morbus Werlhof. Mit oder ohne Thrombopenie kann die Retraktivität des Gerinnsels mehr oder weniger stark beeinträchtigt sein (Thrombasthenie).

Ganz selten kann sich auch schon eine *Hämophilie* oder eine konstitutionelle *Afibrinogenämie* mit vollständiger Ungerinnbarkeit des Blutes, z. B. in Nabelblutungen, äußern.

In der folgenden Vorlesung werden wir sehen, daß die wichtigste Ursache der hämorrhagischen Diathese der Neugeborenen in einem Vitamin-K-Mangel zu suchen ist. Darüber dürfen wir aber nicht vergessen, daß auch ganz andere Ursachen, die damit nichts zu tun haben, wie Thrombopenie, echte Hämophilie, Afibrinogenämie, Sepsis usw., dem Bluten der Neugeborenen als Ursache zugrunde liegen können. Statt von einem Morbus haemorrhagicus neonatorum sprechen wir deshalb besser von einem hämorrhagischen Syndrom der Neugeborenen.

26. Vorlesung.

# Die Bedeutung des Vitamins K für die Pädiatrie.

## Die Entdeckung des Vitamins K.

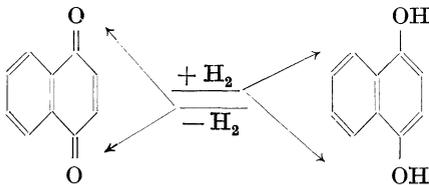
Der dänische Forscher H. DAM in Kopenhagen untersuchte in den Jahren 1929 bis 1930 die Cholesterinsynthese des Hühnchens und fütterte die Versuchstiere zu diesem Zweck mit einer Nahrung, in der die Sterine und Lipide durch Fettlösungsmittel weitgehend extrahiert worden waren. Im Verlaufe der Untersuchung beobachtete er, daß die Hühnchen bei dieser fettfreien Kost nach zwei bis drei Wochen tödliche Blutungen bekamen in die Muskeln, den Muskelmagen und in das subcutane Gewebe. Da weder Vitamin C (Ascorbinsäure), noch Vitamin A, noch Vitamin D, noch Vitamin E, keines der bekannten fettlöslichen Vitamine imstande war, diese hämorrhagische Diathese zu verhüten oder zu heilen, nahm DAM mit Recht an, daß in der fettfreien Diät eine noch unbekannt Substanz nicht mehr vorhanden sein müsse, welche für die Verhütung der hämorrhagischen Diathese bei den Hühnchen notwendig sei. Er konnte nachweisen, daß das Blut der kranken Tiere eine verzögerte Gerinnung zeigte und konnte dieselbe auf eine mehr oder weniger starke Herabsetzung des Prothrombins im Plasma zurückführen. Er nannte die unbekannt Substanz Koagulationsvitamin oder Vitamin K.

*Vorkommen:* DAM und seine Mitarbeiter untersuchten nun, in welchen Nahrungsstoffen diese unbekannt Substanz vorhanden ist, welche den Prothrombinspiegel aufrecht erhält, und sie fanden zwei wichtige Quellen, welche etwas verschiedene Formen von Vitamin K, nämlich Vitamin K<sub>1</sub> und Vitamin K<sub>2</sub>, lieferten.

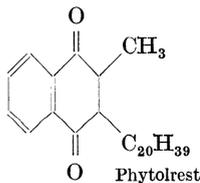
Vitamin K<sub>1</sub> wurde besonders in Pflanzen gefunden, wie z. B. in grünen Blättern von Luzerne (Alfaalfa), von Spinat, ferner in Weißkohl, Blumenkohl, Blättern von Brennesseln, Roßkastanien, grünen Tomaten, roten Tomaten usw. Ferner wurde entdeckt, daß die Leber das Vitamin-K-reichste Organ der Säugetiere ist. Die Vogelleber enthält dagegen kein Vitamin K.

Vitamin K<sub>2</sub> wird von Bakterien in faulem Fischmehl synthetisiert.

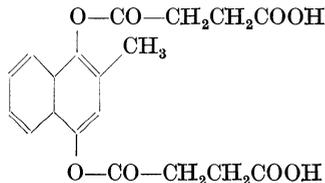
*Eigenschaften:* Das zunächst aus Alfaalfa konzentrierte Vitamin K war ein hellgelbes Öl. Seine Fettlöslichkeit reiht es in die Gruppe der fettlöslichen Vitamine A, D, E ein.



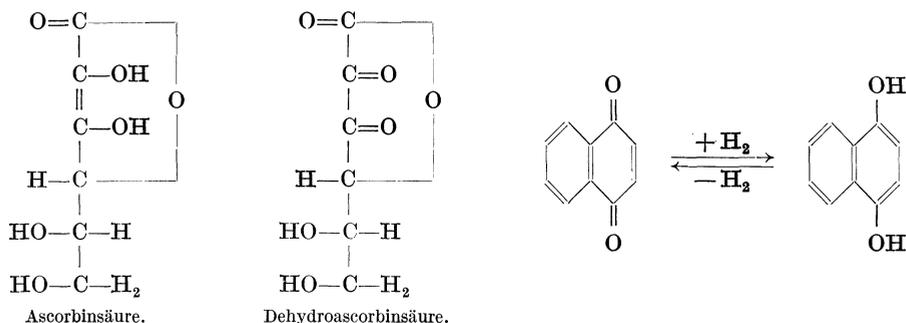
Oxydo-Reduktion bei Naphthochinon.



Vitamin K.



2 Methyl 1-4 Naphthohydrochinon-Disuccinat = Synkavit.



Vgl. Oxydo-Reduktion bei Ascorbinsäure.

Vitamin K ist hitzebeständig, auch bei Luftzutritt, aber gegen Licht und Alkalien empfindlich.

KARRER gelang 1939 in Zürich zum ersten Male die restlose Isolierung des Vitamins K aus Alfaalfa, ferner konnte er die Konstitution des Vitamins K aufklären. Vitamin K<sub>1</sub> ist ein 2-Methyl-3-Phytyl-1,4-Naphthochinon. Die wirksame Gruppe ist das Naphthochinon. Diese Gruppe gehört nämlich zu den sogenannten Redoxsystemen, d. h. der Sauerstoff mit der Doppelbindung nimmt mit Leichtigkeit Wasserstoff auf und wird dadurch reduziert und andererseits gibt er ebenso leicht wieder Wasserstoff ab und wird dadurch oxydiert. Die Wirkungen auf das Substrat sind umgekehrt, im ersten Fall wird das Substrat oxydiert, im zweiten aber reduziert.

Vitamin K<sub>2</sub> unterscheidet sich von Vitamin K<sub>1</sub> nur dadurch, daß der Phytolrest eine längere und weniger gesättigte Seitenkette besitzt. Das Vitamin K<sub>2</sub> ist etwas weniger wirksam als Vitamin K<sub>1</sub>.

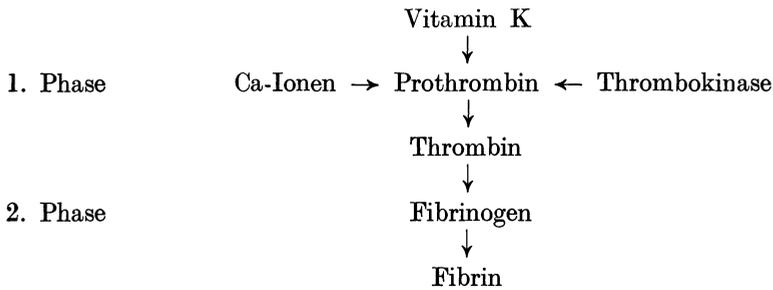
*Wirkungsweise:* Das fettlösliche Vitamin K kann nur dann resorbiert werden, wenn Galle im Darm vorhanden ist.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Hühnchen vermögen die Darmbakterien bei Säugern, ganz besonders die Kolibazillen, das Vitamin K zu synthetisieren. Deshalb kann es bei den Säugetieren und beim Menschen zu keiner exogenen K-Avitaminose kommen, während dies bei den Hühnchen, wie die Versuche von DAM gezeigt haben, möglich ist. Nach seiner Resorption gelangt das Vitamin K in die Leber, in diese Zentrale aller intermediären Vorgänge und Umsätze im Organismus. In der Leber wirkt das Vitamin K als ein Katalysator bei der Synthese und bei der Abgabe von Prothrombin an das Blut. Das Vitamin K als solches greift somit nicht etwa direkt in den Gerinnungsvorgang ein, sondern nur indirekt, indem es für die Prothrombinproduktion und Abgabe in der Leber an das Blut unerlässlich ist. Bei einer Senkung des Prothrombinspiegels im Blute kommt es zu einer Verzögerung der Blutgerinnung, ja bei starkem Prothrombinmangel kann das Blut direkt ungerinnbar werden. Erst wenn genügende Mengen Prothrombin im Blute vorhanden sind, kann unter Mitwirkung von Calciumionen und der Thrombokinasen aus Plättchen- oder Gewebszerfall Thrombin gebildet werden. Das Ferment Thrombin wandelt dann das Fibrinogen in das Fibrin um, welches ausfällt und die Gerinnung des Blutes bewirkt.

*Bestimmung der Prothrombinzeit nach QUICK nach der Mikromodifikation von FIECHTER.*

*Prinzip:* Eine Gerinnungsverzögerung, welche trotz eines Zusatzes einer kräftigen Thrombokinasen bestehen bleibt, kann nur auf einem Mangel an Prothrombin bzw. Fibrinogen beruhen. Da Afibrinogenämie und Fibrinopenie äußerst seltene Krankheitszustände sind, kommen sie praktisch nicht in Frage, und wir messen deshalb mit dieser Methode die Prothrombinzeit.

## Gerinnungsvorgang, ein Fermentvorgang:



3. Phase: Verfestigung des Gerinnsels und Auspressung des Serums unter Mitwirkung der Plättchen (Retraktion des Blutkuchens).

1. *Herstellung der Thrombokinaselösung*: Ein normales Menschenhirn wird mit gewöhnlichem Wasser gesäubert, dann enthäutet und gut mit destilliertem Wasser gewaschen. Das Hirn muß absolut blutfrei sein, dann wird mit Schere und Pinzette graue Substanz abgetragen und mit Quarzsand gut verrieben. Die Hirnmasse wird mit 150 bis 200 ccm 9<sup>0</sup>/<sub>00</sub> NaCl-Lösung zu einer homogenen Suspension gemischt und zentrifugiert. Die überstehende Hirnsuspension ist die Thrombokinaselösung. Diese wird in einer 100-ccm-Pyrexampulle als Vorratsthrombokinase eingefüllt, luftdicht abgeschlossen und in einem Eisschrank oder einer Thermosflasche + Kältemischung aufbewahrt. Zur täglichen Verwendung füllt man etwa 30 Ampullen zu 1 ccm mit Thrombokinaselösung ab, welche ebenfalls in Eis aufbewahrt werden.

Für die Bestimmung wird die Thrombokinaselösung mit 9<sup>0</sup>/<sub>00</sub>iger Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 10, z. B. 0,2 ccm Thrombokinase + 1,8 ccm Kochsalzlösung, verdünnt.

2. Calciumchloridlösung: 1,1 g chemisch reines Calciumchlorid werden gelöst in 400 ccm destilliertem Wasser (*m/40*).

3. Natriumoxalat: 1,34 g von chemisch reinem Natriumoxalat werden gelöst in 100 ccm destilliertem Wasser (*m/10*).

*Prothrombinbestimmung*: Die Blutentnahme erfolgt durch einen Schnepferstich (FRANKESche Nadel) aus der Fingerbeere, der Zehe oder der Fußsohle. In einer graduierten Pipette von einem Gehalt von 0,15 ccm werden zuerst 0,015 ccm Natriumoxalat und dann 9 Teile Blut aufgesogen. Das Oxalatblut wird nun in ein kleines Schälchen von etwa 15 mm Durchmesser gespritzt, das in einem Wasserbad von 38° hängt. Dazu gibt man 0,15 ccm der etwa eine Viertelstunde im Wasserbad von 38° vorgewärmten Thrombokinase und Calciumchloridlösung (ebenfalls 0,15 ccm) und mißt vom Augenblick an, in dem das gesamte Calciumchlorid mit dem Blut in Berührung kommt nach Durchmischung mit einer feinen Platinöse die Zeit mit der Stoppuhr, bis ein kleines Klümpchen den Eintritt der Gerinnung anzeigt.

Die Prothrombinzeit beträgt nach dieser Methode normalerweise im Durchschnitt 16 Sekunden.

Durch den Zusatz der Thrombokinaselösung wird die Spontangerinnungszeit, wie sie z. B. nach BÜRKER oder nach FONIO gemessen wird, gewaltig verkürzt. Auch bei gleichen Spontangerinnungszeiten oder unbedeutenden Unterschieden können sich bei verschiedenen Blutproben erhebliche Unterschiede in der Prothrombinzeit zeigen.

*Störungen des Prothrombinstoffwechsels*: Sie können auf folgende Weise entstehen:

1. *Bei Vitamin-K-Mangel in der Diät*. Dieser spielt nur bei Vögeln eine Rolle, nicht bei Säugetieren. Es sei denn, daß der Darm noch keimfrei ist, wie beim Neugeborenen, oder daß die Darmflora infolge Vorherrschens von Gärungs-

erregern nicht imstande ist, Vitamin K zu synthetisieren, wozu Fäulnisprozesse erforderlich sind. Ein solcher Mechanismus könnte eine Rolle spielen bei der Coeliakie der Kinder und bei der Sprue der Erwachsenen.

2. Das *Vitamin K* kann nicht resorbiert werden infolge des Mangels an Galle, z. B. bei Gallengangsverschluß.

3. *Störungen der Fettverdauung und -resorption, z. B. bei Coeliakie.*

4. *Beeinträchtigung der Leberfunktion* durch Krankheitsprozesse in der Leber, welche auch die Prothrombinsynthese als Partialfunktion in Mitleidenschaft ziehen. Ist die Leber, z. B. bei biliärer Cirrhose oder bei gelber Leberatrophie, aufs schwerste geschädigt, so hat die Zufuhr von Vitamin K keine Wirkung mehr auf den Prothrombinspiegel im Blut. Man kann deshalb das Verhalten des Prothrombinspiegels auf Vitamin-K-Zufuhr als eine neue diagnostische Methode der Leberfunktion verwenden.

Im Organismus werden Prothrombin und Fibrinogen beständig verbraucht, sei es, daß sie der Proteolyse unterworfen werden und für die Ernährung der Zellen sorgen, sei es, daß sie die Integrität der Kapillarwände schützen. Das verbrauchte Prothrombin und Fibrinogen müssen immer wieder von der Leber ersetzt werden und gewisse eigene Beobachtungen bei Fibrinopenie scheinen darauf hinzudeuten, daß das Vitamin K auch in die Fibrinogenproduktion der Leber eingreift.

#### Klinisches Bild der K-Avitaminose.

Die Gerinnungsstörung infolge Prothrombinmangel geht den klinischen Symptomen voraus und kann an und für sich latent bleiben. Ähnlich wie bei der Hämophilie braucht die Gerinnungsstörung keine Symptome zu machen. Kommt es aber zu Läsionen der Gefäße, so wird die hämorrhagische Diathese manifest. Sie zeigt sich in größeren oder kleineren auf traumatischer Grundlage beruhenden Sugillationen unter der Haut. Es kommt ferner zu Nabelblutungen, Epistaxis und Zahnfleischblutungen, zu Melaena, zu intrakraniellen Blutungen, Nebennierenblutungen, Hämaturie, Blutungen aus der Vagina.

Die Blutungszeit ist meist normal, aber es kommt häufig zu Nachblutungen. So kann man aus der Schnepferwunde noch abnorm lange Blut auspressen.

Es läßt sich die Verlängerung der Prothrombinzeit nachweisen mit oder ohne Verlängerung der Spontangerinnungszeit.

Die Retraktivität des Gerinnsels ist normal.

Die Blutplättchen sind in reinen Fällen nicht vermindert und funktionell vollwertig.

Der Fibrinogengehalt des Blutes ist normal.

Der RUMPEL-LEEDESche Stauungsversuch ergibt in der Regel keine Petechien, z. B. am gestauten Arm. Es besteht somit keine besondere Fragilität der Gefäße.

#### Das physiologische Prothrombindefizit der ersten Lebenswoche.

Untersuchungen der Prothrombinzeit beim Neugeborenen haben eine Verlängerung ergeben, welche am zweiten bis dritten Tage ihr Maximum erreicht, um dann allmählich wieder zur Norm zurückzukehren. Diese Verlängerung der Prothrombinzeit, welche den höchsten Wert erreicht, wenn das Körpergewicht am tiefsten gesunken ist, macht klinisch keine Symptome, sie läßt sich jedoch zum Verschwinden bringen, wenn man den Neugeborenen Vitamin K zuführt.

#### Wie ist dieser Vitamin-K-Mangel der ersten Lebenstage zu erklären?

Er hängt zusammen mit der noch ganz ungenügenden Nahrungszufuhr, mit dem zunächst noch sterilen Magen-Darmkanal, indem eben erst Bakterien ein-

zuwandern beginnen, welche dann später die Synthese des Vitamins K besorgen. Durch frühzeitige Gabe von Kuhmilch kann man die Kolibesiedlung und die Vitamin-K-Synthese im Darm beschleunigen. Es muß außerdem noch eine ungenügend ausgebildete Leberfunktion als Anpassungsstörung an das extrauterine Leben angenommen werden. Man schließt das hauptsächlich daraus, daß ganz ungewöhnlich große Dosen von Vitamin K notwendig sind (10 mg Synkavit), um die Hypoprothrombinämie zu beheben.

#### **Der Morbus haemorrhagicus neonatorum (LEIF-SALOMONSEN).**

Gewisse traumatische und noch unbekannte Einflüsse sind schuld daran, daß die sonst latente hämorrhagische Diathese infolge Prothrombinmangels manifest wird und sich im hämorrhagischen Syndrom der Neugeborenen äußern kann.

Die wichtigsten dieser Manifestationen sind: 1. Melaena vera, 2. Nabel-, Haut- und Schleimhautblutungen, z. B. am Gaumen, Nasenbluten. 3. Das Képhalhämatom. 4. Intrakranielle Blutungen. 5. Nebennierenblutungen. 6. Urogenitale Blutungen (Hämatom, Vaginalblutung).

Zu solchen Blutungen sind besonders disponiert Frühgeburten, Zwillinge und schwere Geburten. Das Geburtstrauma spielt die Hauptrolle, daß eine sonst latent bleibende hämorrhagische Diathese manifest wird und in der Tat sehen wir, daß diese Blutungen nicht in unmittelbarem Anschluß an das Trauma, sondern meist erst am zweiten bis dritten Tage hervortreten, zu einer Zeit, wenn die Gerinnungsstörung ihr Maximum erreicht hat.

#### **Icterus gravis cum erythroblastosi.**

Hier handelt es sich um eine abnorme Persistenz der fötalen Blutbildung in der Leber, und es ist deshalb verständlich, daß eine solche Leber auch im Hinblick auf die Prothrombinbildung stärkere Anpassungsstörungen zeigen kann, die aber durch große Dosen Vitamin K behoben werden können, sofern die Leber überhaupt noch reaktionsfähig ist.

#### **Kongenitale Gallengangsatresie.**

Sie kann auf zwei Wegen zu einer Hypoprothrombinämie führen: 1. Der Gallenmangel stört die Resorption des Vitamins K. 2. Eine im weiteren Verlauf nicht ausbleibende biliäre Cirrhose beeinträchtigt die Prothrombinproduktion. Nach meiner Erfahrung kann das Prothrombindefizit klinisch latent bleiben oder sich in flächenhaften Hautsugillationen zeigen.

#### **Hypertrophische Pylorusstenose.**

Wir haben in letzter Zeit wiederholt schwere hämorrhagische Diathesen bei hypertrophischer Pylorusstenose beobachtet. WALLGREN hat darauf hingewiesen, daß offenbar die Inanition die K-Vitaminproduktion vermindert und es kommt zu verminderter Resorption, zu einem Prothrombindefizit und zu hämorrhagischer Diathese. Diese Hypoprothrombinämie, welche klinisch latent sein kann, kann nach Operationen nach WEBER-RAMSTEDT durch Nachblutungen sehr gefährlich werden, und derartige Fälle sind deshalb mit Vitamin K vorzubehandeln.

#### **BUHLsche Krankheit.**

Es ist möglich, daß auch bei der BUHLschen Krankheit die hämorrhagische Diathese mit einem Vitamin-K-Mangel einhergeht, wodurch die Sepsis, die diesen Krankheitszuständen zugrunde liegen dürfte, ihre besondere hämorrhagische Färbung bekommt (FANCONI).

### Hypoprothrombinämie bei Sprue und Coeliakie.

Sie wurde zuerst von FANCONI nachgewiesen. Bei der Coeliakie liegt gerade die Fettresorption schwer darnieder, und da das Vitamin K fettlöslich ist, wird auch dieses Vitamin, ähnlich wie Vitamin A und D, nicht oder nur ungenügend resorbiert.

Prothrombindefizite infolge von Lebererkrankungen, wie Hepatitis epidemica, spielen eine untergeordnete Rolle. Bei der akuten gelben Leberatrophie kann es auch beim Kind zu einer hämorrhagischen Diathese kommen, welche selbst auf hohe Dosen von Vitamin K wegen der schweren Leberinsuffizienz nicht mehr reagiert.

*Therapie:* Es war ein sehr großer Fortschritt, als es gelang, aktive, wasserlösliche Naphthochinonderivate herzustellen. Am besten bewährt hat sich das Synkavit Roche, ein Bernsteinsäurederivat des Naphthochinons. Man kann dasselbe peroral verabreichen, dank der Wasserlöslichkeit des Präparats wirkt es auch beim Gallengangsverschluß. Am meisten verwendet werden parenterale Injektionen von Synkavit, und zwar geben wir hohe Dosen, Neugeborenen schon eine ganze Ampulle zu 10 mg Vitamin K. Geringere Dosen haben sich als zu wenig wirksam erwiesen. Auch eine Tablette Synkavit enthält 10 mg. Für die Injektion werden Trockensubstanz und Lösungsmittel, Phosphatpuffer in getrennten Ampullen geliefert. Die Lösung wird erst unmittelbar vor dem Gebrauch hergestellt. 6 bis 9 Stunden nach der Verabreichung des Synkavits wird die Gerinnung praktisch normalisiert und die Blutungen stehen. Die Wirkung des Präparats, d. h. einer einmaligen Dosis, kann mehrere Tage andauern. Nebenwirkungen werden kaum je, selbst bei relativ großen Dosen, beobachtet.

Die Indikation für die Synkavittherapie ist bei allen obenerwähnten Zuständen von Prothrombindefizit gegeben, und die Wirkung ist eine meist sehr prompte Blutstillung.

Prophylaktisch empfiehlt sich die Injektion von Synkavit schon am ersten Lebenstage bei Frühgeburten, Zwillingsgeburten und schweren Geburten überhaupt, und wenn es gelingt, dadurch in Zukunft intrakranielle Blutungen, z. B. mit ihren oft außerordentlich verhängnisvollen Folgen für das ganze spätere Leben im Sinne eines Littles, einer Athetose double oder Idiotie, zu verhüten, so muß sich die Entdeckung des Vitamins K außerordentlich segensreich auswirken.

#### 27. Vorlesung.

## Konstitutionelle angeborene Afibrinogenämie und Fibrinopenie im Kindesalter.

Bisher sind bei Kindern nur wenige Fälle von hämorrhagischer Diathese infolge von Fibrinogenmangel bekannt geworden (RABE und SALOMON, OPITZ und FREI, OPITZ und SILBERBERG, J. WOLFF, MACFARLANE, SCHÖNHOLZER und FRITZSCHE). Wir können zwei verschiedene Gruppen unterscheiden:

1. *Die konstitutionelle angeborene Afibrinogenämie.*
2. *Die Fibrinopenie.* Sie kann wieder gegliedert werden in:
  - a) *konstitutionelle Fibrinopenie* als seltene, auf die Deszendenz übertragbare Erbkrankheit (Fälle von RISAK 1935);
  - b) *erworbene Fibrinopenie.* Aus dem Kindesalter gehören hierher der Fall von OPITZ und SILBERBERG und WOLFF. In beiden handelte es sich um einen Leberschaden. Bei Erwachsenen wurde Fibrinopenie hauptsächlich bei Knochenmarkserkrankungen gefunden, so daß als Bildungsstätte des Fibrinogens das

Knochenmark angesehen wird. Auch wir fanden in einem Fall von Myelose eine hochgradige Fibrinopenie. Aber es scheint doch auch, daß die Leber an der Fibrinogenbildung beteiligt ist.

Wir haben bei einem dreijährigen Knaben eine von Geburt an bestehende hämorrhagische Diathese beobachtet, welche sich schon in einer Nabelblutung äußerte. Es traten immer wieder große Hämatome nach stumpfen Verletzungen auf. Die Blutuntersuchung ergab eine unbestimmbare Blutungszeit und völlige Ungerinnbarkeit des Blutes infolge Fibrinogenmangels. Dieser war zuletzt gekoppelt mit einer Thrombopenie; während diese wieder verschwand, blieb der völlige Fibrinogenmangel trotz des Sistierens der Blutungen weiterhin bestehen.



Abb. 65. Blutungen bei Fibrinopenie in der Umgebung der Kniegelenke.

Es scheint sich um ein rezessives Erb-leiden zu handeln, welches deshalb besonders in Verwandtenehen vorkommen kann. In unserem Fall aber handelte es sich um einen sporadischen Fall bei völlig negativer Familienanamnese.

Die hämorrhagische Diathese zeigt sich schon bald nach der Geburt, wie auch in unserem Fall, in Form einer fast unstillbaren Nabelblutung. Auch Darmblutungen kommen vor. Nach stumpfen Traumen können, wie bei unserer Beobachtung, nach Fall auf den Unterkiefer große bis riesige subcutane Hämatome vorkommen. Außerdem finden sich am ganzen Körper, besonders an den Beinen, 50-Rappen- bis 2-Frankenstück-große, blaue Flecken.

Auch Schleimhautblutungen, z. B. am Zahnfleisch oder nach Zahnextraktionen, heftiges unstillbares Nasenbluten, Blutungen in den inneren Organen,

Pleuren, epidurale Hämatome usw., kommen vor. Das Blut in den Hämatomen bleibt vollkommen flüssig.

Charakteristisch für die Afibrinogenämie sind im Gegensatz zur Hämophilie:

**1. Die verlängerte Blutungszeit.** Während wir bei der Hämophilie ungestraft mit der FRANCKESchen Nadel Blut zur Untersuchung gewinnen können, ist für die Afibrinogenämie eine tagelang völlig unstillbare Blutung aus einer solch kleinen Wunde beobachtet worden.

**2. Die völlige Aufhebung der Blutgerinnung.** Das Blut bleibt tagelang ungeronnen, während bei der Hämophilie doch schließlich nach Stunden noch Gerinnung eintritt. Es sedimentieren die Roten, ohne durch einen Blutkuchen festgehalten zu werden, und über ihnen bleibt eine flüssige Schicht von Plasma stehen. Diese Plasmaschicht ist nicht mit Serum zu verwechseln. Eine Retraktivität läßt sich nicht, wie schließlich bei der Hämophilie, an der Grenze von weißem und rotem Gerinnsel feststellen, da gar kein Fibrin abgeschieden wird.

Im Plasma sind alle Gerinnungsfaktoren enthalten und nur das Fibrinogen fehlt. Dies kann auf folgende Weise bewiesen werden:

1. Das Plasma ist imstande, Fibrinferment zu bilden. Setzt man es einem normalen Plasma zu, so bringt es dasselbe zur Gerinnung.

2. Setzen wir dagegen dem Patientenplasma mit Afibrinogenämie normales Serum mit Fibrinferment zu, so erfolgt gleichwohl keine Gerinnung, weil eben kein Fibrinogen als Fibrin abgeschieden werden kann.

Differentialdiagnostisch kommt in neuester Zeit auch der Prothrombinmangel infolge K-Avitaminose in Frage, bei welcher wir gelegentlich auch das Symptom der vollkommenen Ungerinnbarkeit des Blutes feststellen können. Aber der Zusatz von Normalserum bringt ein solches Blutplasma sofort zur Gerinnung. Es fehlt in dem Blute die Bildung des Fibrinferments infolge Prothrombinmangels.

Fassen wir nochmals zusammen: Die wesentlichen Charakteristika der Afibrinogenämie sind: Ein dauernder Mangel an Fibrinogen mit völliger Ungerinnbarkeit des Blutes, verlängerte Blutungszeit und interessanterweise damit gekoppelt eine intermittierende Thrombopenie. Abgesehen vom Fibrinogenmangel ist das Plasmaeiweißbild nicht wesentlich verändert. Nichts weist auf einen Leberschaden hin, es besteht kein Ikterus. Bilirubin im Serum ist weder direkt noch indirekt nachweisbar. Die Takata-Ara-Reaktion ist negativ. In unregelmäßigen Intervallen, meist ausgelöst durch Traumen oder unbekannte Faktoren, kommt es zu Blutungsattacken, welche unter Umständen durch Blutungen in den inneren Organen, insbesondere im Gehirn, zum Tode führen können. Kennzeichnend ist das Auftreten riesiger Hämatoeme mit flüssig bleibendem Inhalt.

Im Gegensatz zu diesem Bilde der konstitutionellen angeborenen Afibrinogenämie kann ich heute einen Fall von erworbener Fibrinopenie bei einem acht Monate alten, bisher ausschließlich an der Brust ernährten Mädchen vorstellen. Bei völligem Wohlbefinden und ohne Fieber traten die ersten Hautblutungen am Kopf auf; so stecknadelkopfgroße Blutungen am Hinterkopf, etwas größere Blutungen mit noch tastbaren Fibrinknötchen an beiden Schläfen, eine kleine Ekchymose über dem rechten Jochbein, zwei linsengroße Blutungen am linken Vorderarm, sehr große, flächenhafte, aus mehreren konfluierenden Striemen zusammengesetzte Blutung in der ganzen linken Glutäalgegend und seitlichen Hüftpartie. Auch an den Oberschenkeln finden sich blaurote, blutunterlaufene Striemen auf der Beugeseite mit hellen Zentren und roten Rändern, ähnlich wie bei der Hämophilie. Diese Erscheinung hängt mit der schweren Gerinnbarkeit des Blutes zusammen. Die roten Blutkörperchen diffundieren deshalb weit in die Umgebung, während das Plasma mehr oder weniger im Zentrum liegen bleibt, wobei es bei der Hämophilie schließlich doch noch zu einer Fibrinabscheidung kommt, während eine solche bei der Fibrinopenie nur bei den ersten Blutungen noch festzustellen ist, bei den späteren nicht mehr. Eine besondere Vorliebe für das Auftreten der Blutungen scheint auch die Umgebung der Kniegelenke darzustellen.



Abb. 66. Hepatosplenomegalle bei erworbener Fibrinopenie.

Schleimhautblutungen fehlen in unserem Fall.

Die Blutungszeit aus einer Wunde mit der FRANCKESchen Nadel war in unserem Falle fast unendlich und das Kind drohte sich aus dieser unscheinbaren Wunde zu verbluten, was die Aufnahme in die Klinik veranlaßte.

Auch hier ist das charakteristische Symptom die völlige Ungerinnbarkeit des Blutes auf der Höhe der Blutungsattacke; die Scheidung des Blutes in das Sediment der roten Blutkörperchen und das darüberliegende flüssige Plasma. Im Gegensatz zu der konstitutionellen Afibrinogenämie trat schon nach zwölf Tagen eine solche Besserung ein, daß sich die Blutungszeit auf 1 Minute verkürzte, die Blutgerinnung schon nach 6 Minuten erfolgte und die Retraktivität eine gute war.

Auf der Höhe der Blutungsattacke waren zwar im Plasma alle Gerinnungsfaktoren zur Fibrinfermentbildung vorhanden, aber das Fibrinogen fehlte. Fremdes Plasma konnte von dem Patientenplasma zur Gerinnung gebracht werden, während es selber nicht imstande war, das eigene Blut zur Gerinnung zu bringen.

Neben den Hautblutungen fällt uns auf, daß die Haut des ganzen Körpers eine deutlich gelbliche Farbe hat, die durch die große Blässe des Kindes noch verstärkt zum Ausdruck kommt. Die Scleren sind deutlich ikterisch verfärbt. Im Urin ist Bilirubin nach GMELIN und TROUSSEAU nicht nachweisbar, dagegen fällt die Urobilinogenreaktion stark positiv aus. Die Stühle sind goldgelb, später nachgrünend, sie waren niemals acholisch. Das Plasma ist deutlich ikterisch, goldgelb gefärbt, und zeigt die indirekte Diazoreaktion nach H. VAN DEN BERGH.

Das Kind hat eine deutlich vergrößerte Leber, welche den Rippenbogen um zwei Querfinger überragt und sich wegen ihrer vermehrten Konsistenz und ihren mehr abgerundeten Rändern sehr gut palpieren läßt. Auch der untere Pol der Milz ist deutlich palpabel und überragt den Rippenbogen ebenfalls um ein bis zwei Querfinger. Es handelt sich somit um eine hepato-lienale Affektion, deren Diagnose sich ohne Biopsie in unserem Falle nicht mit Sicherheit stellen läßt. Die Takata-Ara-Reaktion fiel stark positiv aus und stützte damit die Diagnose eines Leberparenchymschadens. Fibrinogenschwund bei einer hepato-lienalen Erkrankung stützt die Annahme, daß auch die Leber als Bildungsstätte für die Muttersubstanz des Blutfaserstoffes in Betracht kommt.

Auch bei unserem Fall finden wir eine Koppelung der Fibrinopenie mit einer leichten Thrombopenie bis 116280.

Bei unseren beiden Fällen der konstitutionellen Afibrinogenämie wie bei der Fibrinopenie im Gefolge eines unbekanntem Leberschadens wirkten Injektionen von Synkavit günstig auf die hämorrhagische Diathese ein, trotzdem bei dem ersten Fall die Afibrinogenämie unverändert blieb, während bei dem zweiten Fall wieder Fibrinogen im Blute erschien.

## 28. Vorlesung.

### Die Milzvenenstenose im Kindesalter oder die thrombophlebitische Splenomegalie.

Ich stelle ein zehnjähriges Mädchen vor, welches schon vor zwei Jahren einmal eine ähnliche Attacke hatte wie jetzt wieder. Es habe damals plötzlich Blut erbrochen; einige Gläser voll. Es wurde daraufhin blaß und schwach. Erholte sich dann aber wieder im Verlauf von zwei Monaten. Fieber bis 39°

trat erst nach der Blutung auf. Das Blut war dunkel und geronnen und stammte offenbar aus dem Magen.

Vor kurzem wiederholte sich die Blutungsattacke in der Nacht gegen 3 Uhr morgens, aus voller Gesundheit heraus. Das Kind soll durch Brechen etwa  $1\frac{1}{2}$  Liter zum Teil geronnenen, zum Teil flüssigen, hellen Blutes verloren haben.

Wir sehen ein müdes, mattes, schwerkrankes Mädchen mit blaßgelbem Hautkolorit ohne irgendwelche Haut- oder Schleimhautblutungen. Das Herz zeigt über allen Klappen ein systolisches Geräusch, wohl infolge der Anämie. Das Blutbild zeigt 35% Hämoglobin, 2,15 Millionen Rote, Färbeindex 0,83, starke Aniso- und Poikilocytose und Dellenbildung, Polychromasie, Normocyten, wenig Mikrocyten,  $11\frac{0}{100}$  Reticulocyten, keine kernhaltigen Roten. Weiße 3600, Neutrophile Stabkernige 4,5%, Segmentkernige 64%, Eosinophile 1,5%, Lymphocyten 27%, große Monocyten 2,5%. Urin: Spur Urobilinogen, sonst o. B.

Im Abdomen tastet man zwei Querfinger unter dem Rippenbogen einen Milztumor von erhöhter Konsistenz. Palpation schmerzfrei. Der Tumor ist gut respiratorisch verschieblich. Die Milzdämpfung mißt 13 cm diagonal und 9 cm quer. Am medialen Rand ist eine deutliche Einkerbung tastbar.

Wir haben hier ein seltenes Krankheitsbild, für das die Symptomtrias Milztumor, Hämatemesis und Anämie charakteristisch ist.

1. *Das Allgemeinbefinden.* Das Allgemeinbefinden der Kinder ist weitgehend durch die Stärke des in unregelmäßigen Intervallen sich wiederholenden Blutverlustes und der Anämie bestimmt. Mattigkeit und Blässe führen zur Konsultation des Arztes. Die Kinder sind müde und haben keine Lust zum Spielen und Essen, sitzen teilnahmslos herum, sie haben oft unangenehme Empfindungen im Oberbauch. Ab und zu bestehen Durchfälle und während der Blutungen in den Magen-Darmkanal können Koliken auftreten.

2. *Die Blutungen* treten, wie bei unserem Fall, meist in Form einer Hämatemesis auf, als erstem warnendem Zeichen. Das Blut stammt aus dem Ösophagus und den Magenvarizen. Im Säuglingsalter ist das für die Milzvenenstenose typische Blutbrechen selten. Dagegen können schon im Alter von etwa fünf Monaten Darmblutungen infolge dieses Leidens beobachtet werden. Auch späterhin kann das Blutbrechen fehlen und es können Pechstühle entleert werden. Auffällige Blässe und Schwäche, Ohnmachtsanfälle können auf diese schweren Darmblutungen hinweisen. Die Blutungen treten unter Umständen sehr lange Zeit nach dem Erscheinen des Milztumors und der Leibscherzen auf. Jahrelange blutungsfreie Intervalle können eine Besserung der Symptome vortäuschen, bis eine neuerliche Blutung das Krankheitsbild wieder in Erinnerung ruft. So haben wir folgenden Fall beobachtet: Ein jetzt 14 Jahre altes Mädchen hatte im Alter von drei Jahren Darmblutungen. Es wurde im Alter von 11 Jahren untersucht und man fand dabei einen großen Milztumor, der sich vom linken Rippenbogen gegen den Nabel hinzog, derb, glatt und scharf begrenzt. Die Blutuntersuchung ergab 70% Hämoglobin, 4,7 Millionen Rote, 8200 Weiße. Auf der Haut zeigten sich in den letzten Jahren unregelmäßig über den Körper verteilt blaue Flecken (Ekchymosen). Eine solche war in der Größe von 3 : 4 cm über der Crista ilei und etwas weiter unten, offenbar von leichten Traumen her rührend, nachzuweisen. Dieses Mädchen bekam im Alter von 14 Jahren, also nach einem Intervall von 11 Jahren, wiederum eine schwere Darmblutung.

Es findet sich kein Anhaltspunkt dafür, daß fieberhafte Infektionen die Blutungen auslösen. Aber wir beobachten, wie auch bei dem vorgestellten Mädchen, oft hohes Fieber, das auf keine andere Ursache als auf dieses Krankheitsbild zurückzuführen ist. Wir wissen zwar, daß anämische Kinder sehr leicht fiebern, aber bei der Milzvenenstenose finden wir nicht selten ganz unerklärlich

hohes Fieber zwischen 39 und 40°. In anderen Fällen mit weniger schwerer Anämie stellen wir keine so hohen Temperaturen fest. Wahrscheinlich spielt hier der thrombophlebitische Prozeß eine Rolle.

3. *Der Milztumor.* Neben den Blutungen ist der Milztumor das wichtigste Symptom. Er ist hart, glatt und hat die charakteristischen Kerben. Der Milztumor kann unter Umständen schon monate-, ja jahrelang vor der Blutungsattacke nachgewiesen werden, und man kann nicht ins klare kommen, welcher Natur er ist. Da kommt plötzlich wie aus heiterem Himmel eine schwere Attacke von Blutbrechen oder eine Darmblutung, und nun beobachten wir im Anschluß an diese Blutung eine auffallende Verkleinerung der Milz. Nach Aufhören der Blutung können wir von Tag zu Tag fast wieder die Zunahme der Milzschwellung tasten und ein rasches Anschwellen muß uns auf die Gefahr eines Rezidivs der Blutung aufmerksam machen.

4. *Der Blutbefund.* Im Intervall zwischen den Blutungen finden wir nur eine leichtere Anämie mit einem Färbeindex meist unter 1. Im Ausstrich sehen wir unter den Erythrocyten häufig vital granulierte und polychromatische jugendliche Formen, ferner Poikilocyten und Mikrocyten. Eine dauernde Anämie gehört zum Krankheitsbild. Diese Anämie verschlimmert sich katastrophal im Anschluß an die großen Blutungen. Immerhin ist bemerkenswert, wie sich bei geeigneter Behandlung mit Eisenpräparaten, Campolon und Redoxon der rote Blutstatus wieder bessern kann.

Im weißen Blutbild findet sich fast immer eine Leukopenie. Es handelt sich hier wahrscheinlich um eine sogenannte splenopathische Markhemmung, denn nach Milzextirpation tritt eine Leukocytose auf und auch nachträglich schwindet die Leukopenie dauernd. Daß die Ursache der Leukopenie in einer Erschöpfung des Knochenmarkes infolge der Blutungen zu suchen sei, dagegen spricht die schnelle Besserung der Anämie nach der Blutung. Der Grund der Leukopenie beruht wahrscheinlich nur auf einer Hemmung der Ausschwemmung der reifen Leukocyten aus dem Knochenmark.

Aus dem Differentialbild ergibt sich, daß nicht nur die aus dem Mark stammenden polynucleären Leukocyten, sondern auch in viel höherem Grade die Lymphocyten vermindert sind.

Die Thrombocytenzahl schwankt außerordentlich stark. Meist findet man eine geringe Thrombopenie, die aber gelegentlich auch recht hohe Grade annehmen kann, so daß daraus eine erhöhte Blutungsbereitschaft hervorgeht. In unserem Fall fanden wir im Anschluß an die Blutungsattacke nur 47 300 Blutplättchen, meist einzelnstehend, oft blaß und schlecht granuliert. Auch diese Thrombopenie ist wohl eine Folge der splenopathischen Markhemmung. Bei der Reparation der Anämie nach Blutung sahen wir allerdings einen raschen Anstieg der Blutplättchen auf normale Werte.

Wie werden unseren Fall behandeln mit Ferro 66, Campolon allwöchentlich ein Depot von 10 ccm, und wenn der Blutstatus wieder annähernd normal geworden ist, werden wir das Kind dem Chirurgen zuführen zwecks Milzextirpation. Denn die Krankheit ist nicht ungefährlich. Die Kinder können sich in einer akuten Blutungsattacke verbluten.

Wir haben letztes Jahr einen solchen Verblutungstod erlebt. Ein vierjähriges Mädchen wurde in einem auswärtigen Spital an einer linksseitigen Leistenhernie operiert. Zwei Tage nach der Operation trat eine starke Darmblutung auf, so daß innert vier Tagen das Hämoglobin von 66 auf 27% abfiel. Das Hämoglobin stieg langsam an, konnte aber nicht mehr über 32% gebracht werden. Es trat nun Ascites auf, der punktiert wurde. Spezifisches Gewicht 1005, einzelne Leukocyten, keine Tuberkelbazillen, auch in der Kultur nicht. Pirquet und

Mentoux negativ. In der Folge erholte sich das Kind wieder, bekam rote Backen, hatte Appetit usw. Nach etwa fünf Monaten trat aber wieder Erbrechen von kaffeesatzartigen Massen und Entleerung von pechschwarzen Stühlen auf. Plötzlich zunehmende Blässe. Nach zwei Monaten für die Dauer von zwei Tagen wiederum schwarzer Stuhl. Schon nach einem Monat wieder Erbrechen kaffeesatzartiger Massen mit Melaena. Seither war das Kind schlecht gelaunt, appetitlos und die Blässe nahm zu. Im Anschluß an die Blutungen meist Temperatursteigerungen. Bei der Klinikaufnahme zeigte das Kind hochgradigste, leicht subikterische Blässe der Haut und der Schleimhäute mit anämischen Geräuschen am Herzen. Hämoglobin 22%, Erythrocyten 1,67 Millionen mit Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie, großen Dellen, Normo-, Makro- und Mikrocyten, Reticulocyten 30%, keine Erythroblasten. Färbeindex 0,68, Weiße 4800, Thrombocyten 153000. Weißes Blutbild: N. Stabkernige 5%, Segmentkernige 41%, Eosinophile 1%, Basophile 0,5%, Lymphocyten 49%, große Monocyten 3,5%.

Abdomen trommelförmig aufgetrieben, gespannt, Umfang 64 cm, starker Tympanites. Seitliche Partien und Unterbauch deutlich gedämpft, mit Wellenschlag. Punktion ergibt wasserklaren, leichtgelblichen Ascites mit negativer Rivaltaprobe. Milztumor von derber Konsistenz reicht mit seinem unteren Pol bis zum linken Beckenkamm. Länge diagonal 13 cm, Breite 12 cm. Im Urin Urobilin leicht vermehrt.

Das Kind ist beständig febril, mit Schwankungen um 38 bis 39°, ohne nachweisbare Ursache für dieses Fieber. Abdomen immer stark aufgetrieben, meteoristisch. Ascites etwas vermehrt. Milz immer deutlich palpabel, derb. Appetit ordentlich. Urobilinogen, wiederholt untersucht, ergibt keine Vermehrung. Takata-Ara-Reaktion negativ. Blutungszeit 3 Minuten. Gerinnungszeit 18 Minuten. Retraktivität: Beginn nach einer Stunde, normal. Blutsenkung: nach 1/2 Stunde 15 mm, nach 1 Stunde 34 mm, nach 2 Stunden 75 mm, nach 24 Stunden 153 mm.

Interkurrent machte das Kind ganz leichte Masern durch, ohne Komplikation oder Verschlimmerung der Allgemeinerkrankung.

Nach Behandlung mit Frischleber und dreimal 5 Tropfen Ferro 66 stieg das Hämoglobin bis 62%, die Roten erreichten 3,6 Millionen, Färbeindex 0,86, Leukocyten 6200. Die Roten zeigen Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie. Beginn der Hämolyse 0,44 Kochsalz (normale Resistenz), Leukocyten 6200, Neutrophile Stabkernige 6%, Segmentkernige 49%, Eosinophile 1%, Lymphocyten 38%, große Monocyten 6%. Keine pathologischen Leuko- oder Lymphocyten.

Nach wenigen Tagen trat wieder ganz plötzlich eine massive Darmblutung auf. Nachdem das Kind bis kurz vorher gespielt hatte, verlangte es plötzlich nach dem Topf und entleerte ungefähr 1 Liter frisches, unverändertes, teils flüssiges, teils geronnenes, dunkelrotes Blut ohne Fäces. Einige Minuten später erbrach es ebenfalls hell- bis dunkelrotes flüssiges Blut, zirka 1/4 Liter. Das Abdomen war vor der Blutung stark aufgetrieben und die Milz hatte in den letzten Tagen auffällig an Größe zugenommen. Das Kind zeigte nun wieder blasses, hochgradig anämisches Aussehen, ähnlich wie bei Spitaleintritt. In den letzten Tagen hatte es hochfebrile Temperaturen über 39° bei nur leichter Rötung von Tonsillen und Gaumenbögen. Das Kind erhielt 4 ccm Redoxon intravenös, dreimal 10 ccm Sangostop. Puls 96, gut gefüllt.

In der folgenden Nacht zweimal massiges, dunkelschwarzes Blutbrechen und gleichzeitig nach zersetztem Blut riechende Pechstühle. Das Hämoglobin war wieder auf 24/80 abgesunken. Hochgradig anämisches und mitgenommenes Aussehen, Temperatur 38,1, Puls beschleunigt, weich. Weiter Eisblase auf den Leib, Redoxon 4 ccm intravenös, viermal 10 ccm Sangostop.

Trotz allem stellten sich am Nachmittag erneut frische Blutungen ein. Es wurde fast reines, frisches, ungeronnenes Blut erbrochen und solches rann auch aus dem Darm ab. Die Temperatur stieg am Abend auf  $40^{\circ}$ , unter zunehmender Unruhe, Angst, Benommenheit trat  $6\frac{1}{2}$  Uhr abends der Verblutungstod ein.

Diese Beobachtung ist nach mehrfacher Richtung hin äußerst interessant. Nach Angabe der Eltern soll das Abdomen schon vor der Hernienoperation und von jeher auffallend groß gewesen sein. Ferner zeigte die Hautfarbe schon vorher eine Spur gelbliches Kolorit. Der große harte Milztumor und die wenig vergrößerte Leber sowie der Ascites ließen eigentlich eher an eine Erkrankung aus der Gruppe des sogenannten Morbus Banti denken.

Der Verlauf des **Morbus Banti** läßt sich in drei Phasen teilen:

In der ersten Phase entdeckt man eine Splenomegalie mit Anämie als einzigem Symptom. Es entstehen weder gastrointestinale noch Leberstörungen. Ganz zufällig bemerkt man oft bei der Untersuchung einen großen, harten Milztumor. Aber es können von diesem Augenblick an Blutungen auftreten, z. B. Nasenbluten und vor allem Magen-Darmblutungen. Manchmal wird man erst nach solchem Ereignis bei der genauen Untersuchung auf die Splenomegalie aufmerksam.

In einer zweiten Phase, welche sich über mehrere Jahre erstrecken kann, leidet der Kranke häufig an Verdauungsstörungen, und man kann Urobilinurie und Hypertrophie der Leber feststellen. Die hämorrhagische Diathese, besonders die Magen-Darmblutungen, können in schwererer Form wieder erscheinen.

Dann kommt die dritte Phase. Sie ist vor allem charakterisiert durch die Entwicklung eines Ascites, wobei die vorher große und harte Leber zunehmend atrophisch wird. Diese Lebercirrhose bedeutet das Endstadium des echten Morbus Banti und der Kranke kann auch wieder an einer massiven Blutung zugrunde gehen oder einer zunehmenden Kachexie erliegen.

Im Blutbild zeigt der Morbus Banti nur eine mäßige Anämie mehr von chlorotischem Charakter mit herabgesetztem Färbeindex. Das Hämoglobin ist stärker erniedrigt als die Zahl der Roten (3,5 bis 5 Millionen), außer nach großen Blutungen. Häufig besteht eine Leukopenie mit relativer Lymphocytose, vorübergehend auch Eosinophilie. Die Blutungszeit ist normal, ebenso die Gerinnungszeit, die Zahl der Blutplättchen ist häufig etwas verringert (unter 200000). Bei der thrombophlebitischen Splenomegalie soll dagegen die Plättchenzahl oft eher beträchtlich vermehrt sein, bis 600000 und darüber. Bei unserem ersten Fall sahen wir zur Zeit der Blutungsattacke eine Thrombopenie von 47000. In der Rekonvaleszenz stiegen die Plättchen rasch bis zu 251600. Jedenfalls kommen so zahlreiche Ausnahmen vor, daß thrombophlebitische Splenomegalie und Morbus Banti nicht einfach nur nach dem Verhalten von Thrombocytose und Thrombopenie unterschieden werden können.

Namentlich nach italienischen Autoren, FRUGONI, GREPPI, soll die thrombophlebitische Milz sich nach der Injektion von  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{2}$  mg bei Kindern auffällig verkleinern infolge Kontraktion der Milzkapsel, und dabei soll die Plättchenzahl sehr stark ansteigen, bis 500 bis 600000 und darüber. Die Banti-Milz soll dagegen auf Adrenalin keine Verkleinerung zeigen. Die diagnostische Methode der Adrenalinreaktion ist jedoch bei der thrombophlebitischen Splenomegalie nicht ungefährlich, da sie unter Umständen eine Blutungsattacke auslösen könnte.

Schon in meiner Assistentenzeit habe ich bei einem achtjährigen Knaben eine Morbus Banti-artige Erkrankung beobachtet, welche viel Ähnlichkeit hat mit einem von GRENET beschriebenen Fall. Der Knabe hatte vier Jahre vorher einen diphtherischen Croup durchgemacht, der auf Seruminjektion abheilte. Vor  $1\frac{1}{2}$  Jahren erbrach der Knabe schwärzliches und halb geronnenes Blut. Nach ungefähr acht Monaten wiederholte sich das Blutbrechen, Vor zwei Monaten erneute Attacke. Blutbrechen

diesmal gering, dagegen Pechstühle. Unabhängig vom Blutbrechen litt der Knabe hin und wieder an Nasenbluten.

Bei der Untersuchung zeigte der auffallend blasse Knabe einen derben Milztumor, der ziemlich stark medianwärts unter dem linken Rippenbogen hervorkam. Die Blutuntersuchung ergab 50% Hämoglobin, 4,4 Millionen Rote, Färbeindex 0,7, Zahl der Weißen 3500, Neutrophile 47,6%, Eosinophile 10,0%, Mastzellen 1,6%, große Lymphocyten 2,3%, kleine Lymphocyten 27,3%, große Monocyten 11%. Leber vergrößert, überragt den Rippenbogen um drei Querfinger. Das Abdomen ist deutlich aufgerieben und es besteht schon seit längerer Zeit eine mehr weniger große Neigung zu Durchfall. Im Urin Urobilin und Urobilinogen positiv. Zunächst kein Ascites. Wassermann positiv, ohne sonstige Anhaltspunkte für Lues. Lävuloseprobe ergibt eine starke Zuckerausscheidung. In der Folge zeigten sich auch in der Klinik wiederholte Attacken von okkulten oder schwereren manifesten Darmblutungen. Zuletzt wurde auch ein leichter Ascites und sogar vorübergehend ein Pleuraerguß links nachgewiesen.

Bemerkenswert in diesem Fall, ähnlich wie in der Beobachtung von GRENET, wiederholte Magen-Darmblutungen, Epistaxis, mäßige chlorotische Anämie mit Leukopenie und Eosinophilie und Urobilinurie, Leberschwellung und Ascites.

Im Gegensatz zu diesem Patienten zeigte unser tödlich verlaufender Fall keine Anzeichen für eine Leberschädigung. Die Urobilinurie wurde vermißt, die Takata-Ara-Reaktion zeigte normales Verhalten und so bleibt nur anzunehmen, daß es sich wirklich um eine thrombophlebitische Splenomegalie gehandelt hat, wobei der thrombophlebitische Prozeß sehr rasch auf die Pfortader übergreifen hat und die Pylephlebitis führte schon nach kurzer Zeit zum Ascites. Für einen Morbus Banti, der sich, wie erwähnt, über viele Jahre hin erstreckt, wäre eine solche Raffung des Krankheitsgeschehens auf wenige Monate etwas ganz Ungewöhnliches.

5. *Ätiologie und Pathogenese.* Früher sprach man von einer Milzvenenthrombose, heute von einer Milzvenenstenose. Bei der Sektion oder Operation wurde nämlich nicht immer eine Thrombose festgestellt, aber es ist sicher, daß ein Abflußhindernis auf dem Wege Milzvene—Pfortader—Leber vorliegt, dessen Wesen allerdings verschieden ist und vielfach unklar bleibt.

Man hat daran gedacht, daß bei den Kindern eine in die Zeit der Nabelvenenobliteration fallende Störung sich auf den Pfortaderkreislauf und damit die Milzvene fortgesetzt haben könnte, also ein Übergreifen einer z. B. vom Nabel ausgehenden Infektion auf dieses Gefäßgebiet. Es gibt aber auch noch andere Möglichkeiten, z. B. Zurückbleiben einer Narbe nach infektiös bedingten Gefäßprozessen, Verlegung der Milzvene durch peritonitische Stränge, Kompression durch hypertrophische Lymphdrüsen, ferner Thrombosen bei andersartigen Infektionskrankheiten, z. B. nach Tonsillitis, Diphtherie, nach Scharlach, bei Tuberkulose usw. Aber auch infektiöse Milztumoren bei Masern, Scharlach, Malaria könnten sekundär zu Milzvenenschädigung und Thrombose führen. Man könnte auch daran denken, daß der Milztumor an und für sich zu einer Gefäßschädigung und venösen Stauung Anlaß geben könnte.

Es handelt sich um ein Syndrom, das durch irgendwie behinderten Abfluß des Blutes aus der Milz verursacht wird. Da diese Behinderung zum Teil in einem vollständigen Verschuß, zum Teil durch Stenosierung der abführenden Blutwege bestehen kann, da das Hindernis nicht immer in der Milzvene selbst, sondern auch in der Pfortader, möglicherweise auch in der Milz selber zu suchen ist, dürfte der Ausdruck Milzvenenstenose noch zu eng gefaßt sein und man müßte dann von einer venösen Blockade der Milz sprechen.

Das Zustandekommen des Milztumors wäre demnach rein mechanisch durch eine Behinderung des venösen Blutabflusses aus der Milz zu erklären. Dieser Stauung des venösen Blutes gibt die Milz als ein sehr ausdehnungsfähiges Organ

mit großen Blutreserveräumen (Flutkammern) nach. Infolge des Zuflusses des gesamten venösen Blutes der Milz übernimmt ein Kollateralkreislauf die Aufgabe der unwegsamen Vena lienalis. Das venöse Milzblut geht in die Magenvenen, die auch zum Pfortadergebiet gehören, und in die Ösophagusvenen. Diese bilden einen Plexus, der nach unten zur Pfortader Abfluß hat, hauptsächlich aber zur Vena azygos und hemiazygos bzw. zur Vena cava superior. Das Blut nimmt somit etwa folgenden Weg: Vena lienalis, Venae gastricae breves bzw. Vena coronaria sinistra, Venae oesophageae. Infolge der dauernden Überbeanspruchung bilden sich Varicen der Magen- und Ösophagusvenen und diese bilden dann, wenn sie einreißen und sich in die Ösophagus- und Magenschleimhaut entleeren, die Quelle der typischen Blutungen.

Es wäre auch denkbar, daß ähnlich wie bei Varicenbildung in anderen Gebieten, z. B. bei den Hämorrhoidalvenen, eine gewisse Schwäche der Venenwandungen im Gebiete der Vena lienalis und des Kollateralkreislaufes durch zu geringe Entwicklung elastischer Elemente zugrunde liegen würde. Dadurch käme es zur Stauung des Blutes, zu sekundären Thrombosen, zum Stauungsmilztumor. Die Blutungsattacken wären vergleichbar den hämorrhoidalen Blutungen. Es müßte sich ja auch sehr ungünstig auswirken, wenn die Vis a tergo durch eine Erkrankung des arteriellen Schenkels im Sinne einer Periarteriitis nachlassen würde. GRENET fand in zwei Fällen in der Tat eine sehr ausgesprochene periarterielle Sklerose mit Obliteration einzelner Arterien, ferner intensive Periphlebitis und Endophlebitis in den Ästen der Milzvene.

6. *Pathologisch-anatomische Befunde an der Milz.* Es ließen sich bei thrombophlebitischer Splenomegalie ein hochgradiges Überwiegen der Milzsinus über die übrigen Bauelemente und degenerative Prozesse an den Follikeln nachweisen. Dagegen fand man weder eine Thrombocytopenie noch eine bei Anämien so häufige Erythrophagie. Die weiße Pulpa tritt im Vergleich mit der stark vermehrten roten beträchtlich zurück. Im Tierexperiment läßt sich dasselbe Bild bei Verschuß der Milzvene erzeugen.

7. *Differentialdiagnose.* a) *Blutungen.* Differentialdiagnostisch kommt in Betracht im Säuglingsalter und auch sonst besonders die Invagination. Doch beherrscht hier der Ileus mit nachweisbarem Tumor das klinische Bild und nicht das massige Blutbrechen, welches nur ausnahmsweise vorkommt. Ulcusblutungen aus dem Magen oder Duodenum oder MECKELschen Divertikel sind bei Kindern sehr selten. Bei der Purpura abdominalis gehen den Blutungen meist heftige Koliken voraus und es finden sich petechiale Hautblutungen früher oder später. Am nächsten kommen symptomatologisch Blutungen aus Varicen bei der Lebercirrhose, doch sind solche Ereignisse bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen selten, und die frühere Entwicklung der Cirrhose mit Ascites und mäßigem Milztumor unverkennbar.

b) *Milztumor.* Differentialdiagnostisch können hämolytischer Ikterus durch das Fehlen des Ikterus und der Kugelzellen, JACKSCH-HAYEMsche Anämie und Leukämie durch den Blutbefund ausgeschlossen werden. Gegen Lymphogranulom spricht das völlige Fehlen der charakteristischen peripheren, aber auch z. B. intrathorakalen Drüsenanschwellungen. Am schwierigsten ist, wie wir gesehen haben, die Abgrenzung gegenüber dem Morbus Banti bzw. dem Pseudobanti oder Banti-ähnlichen Affektionen, namentlich im ersten Stadium des isolierten Milztumors. Im zweiten Stadium sprechen nachweisbare Zeichen einer Leberschädigung, Urobilinurie, positive Lävuloseprobe, Takata-Ara-Reaktion, unter Umständen Eosinophilie und positiver Wassermann für eine Banti-ähnliche Affektion. Ferner sind andere hepatolienale Prozesse zu erwägen, wie z. B. Morbus Gaucher, Niemann-Pick usw.

8. *Therapie.* Bei der akuten Blutung Bekämpfung der Hämatemese und Melaena mit Eisblase auf den Leib, Nahrungskarenz, Nährklysmen und Hämostyptics, z. B. Coagulen per os 5 auf 200 teelöffelweise, oder intramuskulär Sangostop, Manetol usw. Splenektomie selten im Notfall bei der Attacke, meist im Intervall. Die anämischen Kinder müssen jedoch, wie unser erster Fall, für die Operation vorbereitet werden, indem man zuerst die Anämie mit Eisen, z. B. Ferro 66, Arsen, Campolon, Leber, behandelt und womöglich heilt. Die Splenektomie als solche ist bei Kindern im allgemeinen leichter als bei Erwachsenen. Die Milzexstirpation führt praktisch zur Heilung, schützt jedoch leider nicht sicher vor Rezidiven. In neuerer Zeit wird besonders von den Amerikanern (GREENWALD u. a.) die Ligatur der Milzgefäße an Stelle der Splenektomie empfohlen. Um weitere Blutungen zu verhindern, genüge es, die Zirkulation von der Milz abzulenken. Durch die Ligatur der Milzgefäße kommt es zu einem Totalinfarkt der Milz, der bei fehlenden Komplikationen keine klinischen Erscheinungen macht.

Vor Bluttransfusionen im akuten Stadium der Blutungsattacke wird im allgemeinen gewarnt, weil die rasche Wiederauffüllung des Blutkreislaufes die gerade zum Stehen gebrachte Blutung neuerdings in Gang setzen kann.

*Nachtrag.* Nachdem das zuerst vorgestellte Mädchen einen roten Blutstatus von 82% Hämoglobin und 4,8 Millionen Roten erreicht hatte, wurde die Milz von Herrn Prof. MATTI exstirpiert. Die Operation war recht schwierig infolge ausgedehnter Verwachsungen der Milz mit der Umgebung. Die exstirpierte Milz zeigte folgende Maße: 15 : 9 : 5. Gewicht 350 g. Infolge abundanter Blutung aus dem durchschnittlichen Milzstiel ist die Milz nur noch etwa halb so groß wie bei der Operation.

*Pathologisch-anatomischer Befund der Milz* (Prof. WEGELIN). Trabekel verdickt, Follikel mäßig zahlreich, mittelgroß, mit Keimzentren, Follikelarterien zart, Pulpa blutarm, mit zahlreichen Spindelzellen, Lymphocyten, eosinophilen Leukocyten und vereinzelt mehrkernigen Megakaryocyten. Venöse Sinus meistens eng, kollabiert, fast blutleer, zum Teil auch sternförmig, Wand darum dick, Endothel geschwellt, Milzkapsel leicht verdickt. Diagnose: Stauungsinduration der Milz.

Nach der Operation starke Leukocytose und Thrombocytose 22000 bzw. 358620 bis 662490. Länger dauerndes hohes Fieber infolge Resorption aus dem Wundbett der entfernten Milz, nur ganz geringfügige Eitersekretion aus dem Wunddrain. Schließlich ließ das hohe Fieber auf Pyramidon plötzlich nach und das Kind konnte mit normalem Blutstatus, 86% Hämoglobin, 5060000 Erythrocyten, 8700 Leukocyten, 586960 Thrombocyten, in geheiltem Zustande bei sehr gutem Allgemeinbefinden entlassen werden.

29. Vorlesung.

## Infektiöse Reticuloendotheliose (ABT-LETTERER-SIWESCHE Krankheit) und ihre Beziehungen zum Morbus Schüller-Christian.

Ich habe Gelegenheit, heute ein seltenes Krankheitsbild vorzuweisen. Dieses jetzt über zwei Jahre alte Mädchen zeigte schon sehr früh im Säuglingsalter nach einer impetiginösen Affektion der Kopfhaut eine weiche, tumorartige Schwellung in der rechten Schläfengegend, welche mehrmals punktiert und inzidiert wurde. An der gleichen Stelle entstand ein entsprechend großer Defekt des Schädelknochens. Der weiche Tumor wurde im Alter von neun Monaten

bis auf die Dura mater entfernt unter Resektion des Knochenrandes. Weitere Rezidive wurden zum Teil exzidiert, zum Teil mit Röntgen bestrahlt.

Wir fanden bei dem Kinde ödematöse Schwellungen an der Stirn und an den Schläfen. Die Augen zeigen beidseitig leichte Protrusion der etwas nach unten verlagerten Bulbi bei normalem Augenhintergrund. Die Schwellungen zeigten deutliche Fluktuationen und nach Röntgenbestrahlung kam es rechts in der Schläfengegend zu einem großen Hautdefekt, den wir jetzt vor uns sehen, mit einer Fistel, welche bis in die rechte Orbita geht. Auch am linken Oberlid bemerken wir auf der Außenseite eine stark sezernierende Eiterfistel. Im Eiter fanden wir außerordentlich zahlreiche mehr weniger lange Streptokokkenketten,



Abb. 67. Faltenpurpura bei infektiöser Reticuloendotheliose.



Abb. 68. Exophthalmus und Purpura bei infektiöser Reticuloendotheliose.

die sich in der Kultur als hämolytische Streptokokken erwiesen. Wiederholt angestellte Blutkulturen blieben steril, aber im Urin konnten vergrünende Streptokokken nachgewiesen werden.

Auf der behaarten Kopfhaut sehen wir herdförmige seborrhoische Krusten. In der rechten Leistenengegend bemerken wir ein stark nässendes, schmierig-eitrig belegtes stinkendes Geschwür, umgeben von intertriginösem Erythem. Ähnliche ulceröse Veränderungen beobachten wir auf einem tumorartig erhobenen Granulationsgewebe in der perianalen Gegend.

Es handelt sich um einen eigentümlichen Infektionszustand mit sehr unregelmäßigem, schon seit Monaten dauerndem septischem Fieber mit zeitweise sehr hohen Zacken bis  $40,8^{\circ}$ , bei Morgentemperaturen von  $36$  bis  $37^{\circ}$ . Dieses lang dauernde, sehr hohe Fieber wurde bis jetzt ohne auffallende Schädigung des Allgemeinzustandes, ohne Abmagerung merkwürdig gut ertragen.

Die Betrachtung der Haut zeigt eine ausgedehnte Purpura in Form von Petechien am Kopf, ferner am Stamm. Eine besondere Eigentümlichkeit der Lokalisation ist diejenige an den Falten des Halses, von denen sie brustlatzförmig auf die Brust herabsteigen, ferner in den Achsel- und Inguinalfalten. Ich habe deshalb von einer Faltenpurpura gesprochen. Neben den Petechien finden sich besonders an den Beinen auch größere Ekchymosen.

Neben den Blutungen treffen wir noch hirsekorngroße, bräunlichgelb gefärbte, wenig über das Hautniveau erhabene Effloreszenzen, kleinste Xanthömchen.

Bei der Palpation des Kopfes treffen wir die große Fontanelle noch offen; an der rechten Schläfenseite tasten wir einen großen, scharfrandig begrenzten Knochendefekt, ebenso einen etwa fünffrankenstückgroßen Defekt rechts am Hinterhaupt, scharfrandige Knochendefekte sind ferner zu fühlen über dem rechten Mastoid und an den oberen Rändern der Orbita.

Im Röntgenbild zeigt die Schädelkalotte multiple umfangreiche, scharf begrenzte Knochendefekte, deren Ränder keine osteoplastische Reaktion zeigen. Die Orbitae lassen sich im Röntgenbild überhaupt nicht mehr darstellen. Der Clivus und die Sella sind zerstört. Trotzdem bestand klinisch kein Diabetes insipidus, wie er sonst neben Exophthalmus und dem sogenannten hypophysären Landkartenschädel zu den Kardinalsymptomen der sogenannten SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Krankheit gehört. Das Bild des Schädels mit diesen scharfrandigen Knochendefekten und Zerstörungen am Keilbein und in der Sellagegend entspricht sonst vollkommen dem Befund bei der SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Krankheit.

Bei der Untersuchung des Abdomens stellen wir eine Hepatosplenomegalie fest. Die Milz ist als derber Tumor handbreit unter dem Rippenbogen zu tasten.

Es fällt uns ferner eine fahlgelbliche Blässe der Haut auf und auch die Schleimhäute sind entfärbt. Das Hämoglobin ist bis auf 35% gesunken, die Roten bis 2,6 Millionen. Vereinzelte Normoblasten. Die Leukocytenzahlen bewegen sich jetzt um 25500 mit stark toxischer Granulation der Neutrophilen, nur vereinzelt Myelocyten und pathologischen Monocyten mit eigentümlichen Kernkonvoluten.

Trotz der Purpura fanden wir keine Thrombopenie, zeitweise sogar eine Thrombocytose bis über 1 Million, meist Werte zwischen 600000 bis 700000.

Die Blutungszeit beträgt 4 Minuten, ist also nur ganz leicht verlängert, die Gerinnungszeit 10 Minuten und die Retraktivität ist normal.

Der Cholesterinspiegel im Blut war zuerst deutlich erniedrigt auf 90 mg%, jetzt ist er gestiegen auf 166 mg%. Auffallend hoch sind die Lecithinwerte, nämlich 1980 mg%.

Es handelt sich hier um ein eigentümliches Krankheitsbild, das bisher nur in etwa zehn Fällen, besonders von ABT, LETTERER und SIWE, beschrieben worden ist. Befallen werden ausnahmslos Kinder im ersten und zweiten Lebensjahr, mit einem an Sepsis erinnernden Infektionszustand mit mehr oder weniger hohem Fieber. Die Hauptsymptome sind wie in dem vorgestellten Fall:

1. *Petechiale Hautblutungen*, die in wiederholten Schüben erscheinen.



Abb. 69. Milztumor bei infektiöser Reticuloendotheliose.

2. *Erweichungsherde in den Knochen*, die röntgenologisch nachweisbar sind, z. B. auch an Extremitätenknochen oder Rippen, am Schädel, aber auch als tumorartige Gebilde sicht- und fühlbar werden. Das Röntgenbild des Schädels zeigt ganz ähnlich wie bei der SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Krankheit mit den multiplen, scharf begrenzten Aufhellungsherden einen sogenannten hypophysären Landkartenschädel.

3. *Lymphdrüenschwellungen* gesellen sich in manchen Fällen hinzu, sie fehlen bei unserer Beobachtung.

4. *Hepatosplenomegalie*. Wir beobachten Leberschwellung und tasten einen Milztumor, der sonst beim Morbus Schüller-Christian nicht bekannt ist.

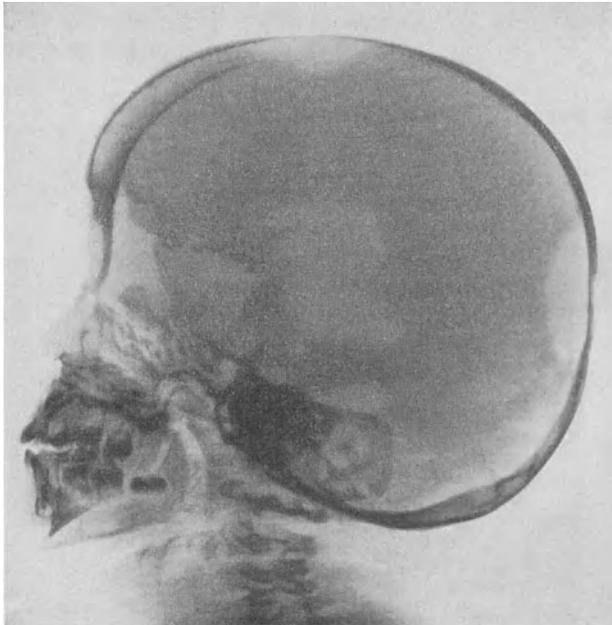


Abb. 70a. Hypophysärer Landkartenschädel wie bei Schüller-Christian, bei infektiöser Reticuloendotheliose.

5. *Progressive mehr weniger schwere hypochrome Anämie ohne leukämisches Blutbild*.

6. Alle bisher beobachteten Fälle verliefen unter Fieber tödlich. Nach den bisherigen Beobachtungen dauert die Krankheit meistens nur einige Wochen, seltener drei bis vier Monate oder mehrere Jahre, wie bei unserem Fall. Die *Prognose* erscheint somit absolut infaust.

Handelt es sich hier wirklich um eine besondere Krankheit oder nur um ein Syndrom? Die neueren anatomischen Untersuchungen haben ergeben, daß es sich wohl nur um ein Syndrom handelt, unter dem die SCHÜLLER-CHRISTIANSche Krankheit im frühen Kindesalter verläuft. Es handelt sich um eine Granulomatose, wohl um eine eigenartige Infektionskrankheit, bei der dann sekundär, besonders in späteren Stadien, Cholesterin in das Granulationsgewebe eingelagert wird. Die Krankheit verläuft in zwei Stadien: 1. Infektiös-hyperplastische Veränderungen des reticuloendothelialen Systems mit ausgedehnten Hautinfiltraten und sekundärer Faltenpurpura; 2. Übergang in eine xanthomatöse

Granulomatose mit schließlicher Lipoid- (Cholesterin-) Einlagerung in das Granulationsgewebe. Es kommt so zu einer Lipoidgranulomatosis. Die Cholesterinspeicherung bei diesem Leiden muß als ein durchaus sekundärer Vorgang betrachtet werden. Auch nach den neuesten Untersuchungen von WALLGREN, RIETSCHEL u. a. finden sich alle Übergänge zwischen dem ABT-LETTERER-SIWESEN Syndrom und der Lipoidgranulomatose vom Typus Schüller-Christian mit Cholesterinspeicherung in den gewucherten epitheloiden Zellen des reticuloendothelialen Systems.

30. Vorlesung.

## Paroxysmale Kältehämoglobinurie.

Heute habe ich wieder Gelegenheit, ein selteneres, sehr prägnantes Krankheitsbild vorzustellen. Dieser sechsjährige Knabe besuchte je weilen den Kindergarten und habe sich in den letzten zwei Tagen erkältet, indem er bei kühler Witterung etwa eine Stunde im Freien auf den Vater wartete und ganz ver froren nach Hause kam. Da fiel nun auf, daß der Knabe ganz roten Urin entleerte, ohne Erbrechen, ohne Kopfschmerzen oder sonstige Beschwerden. Nach wenigen Stunden wurde der Urin wieder ganz hell. Aber an den folgenden Tagen entleerte der Junge immer wieder von Zeit

zu Zeit blutigroten Urin. Es bestanden dabei nur leichte subfebrile Temperaturen.

Die Untersuchung des Urins in der Klinik ergab eine rotschwarze Färbung. Oben im Spitzglas klar durchsichtig, rot, unten reichliches bräunliches, trübes Sediment. Eiweiß positiv, entsprechend dem Blutgehalt. Die rote Farbe rührte von gelöstem Blutfarbstoff Hämoglobin her. Im Sediment fanden sich zahlreiche Zylinder von kleinen verwaschenen Erythrocyten von körnigem Aussehen, mäßig viele Epithelien und Leukocyten.

Die Untersuchung des kleinen Patienten ergab ein etwas blasses Aussehen mit leichter subikterischer Verfärbung der Scleren. Die inneren Organe ergaben keinen besonderen krankhaften Befund, nur der untere Pol der Milz war eben fühlbar.

Am Tag nach der Aufnahme war der Urin wieder klar hell, kein Eiweiß, kein Zucker, kein Urobilinogen, kein Sediment. Der Knabe war im warmen Bett gehalten worden.

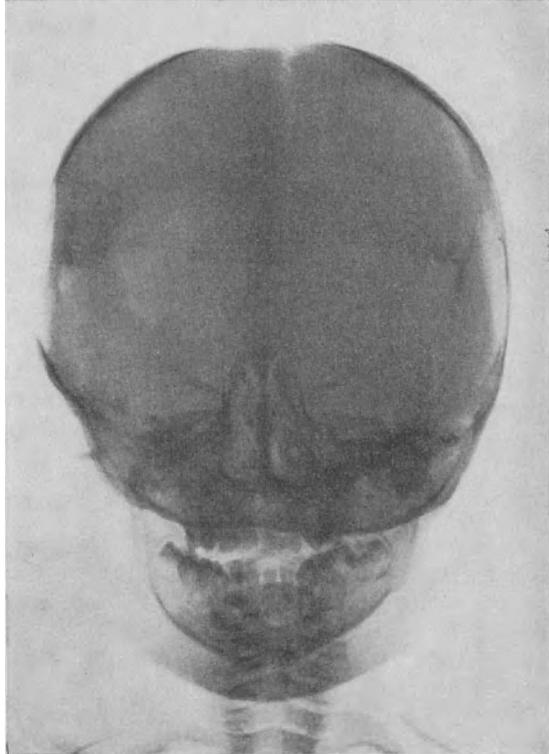


Abb. 70b. Schädel bei infektiöser Reticuloendotheliose. Zerstörung der Orbitaldächer.

Zur Blutentnahme wurde der Patient ins Untersuchungszimmer gebracht, wo er sich etwas abkühlte. Daraufhin wurde der Urin wieder blutig. Aber schon nach 2 Stunden Aufenthalt im warmen Bett wurde wieder normaler Urin entleert.

Hält der Knabe eine Hand während 10 bis 20 Minuten in einem kalten Bad von 13°, so entleert er unmittelbar danach blutigen Urin. Es genügt somit eine solche lokale Abkühlung, um eine Attacke auszulösen. Das Serum wird dabei in der abgekühlten Extremität, wenn das Blut in den Kreislauf zurückkehrt, hämolytisch, d. h. es wird klar und intensiv rot gefärbt, und die Nieren scheiden nur dieses Hämoglobin mit dem Urin aus.

Es ist somit klar, daß sich in dem Organismus unter dem Einfluß der Kälte und Abkühlung hämolytische Prozesse abspielen müssen. Diese äußern sich in der hämoglobinämischen Rotfärbung des Serums, in der Hämoglobinurie, der leichten, subikterischen Verfärbung der Scleren und in dem Milztumor, welcher deshalb anschwillt, weil er die Trümmer der aufgelösten roten Blutkörperchen aufnimmt, sogenannter spodogener Milztumor.

Die Hämolyse ist aber nicht ohne Rückwirkung auf das Blut. Es ist zu einer leichten sekundären Anämie gekommen mit 62/80 Hämoglobin, 4,1 Millionen Roten, Färbeindex 0,94, Weiße 5000, neutrophile Stabkernige 5, Segmentkernige 57, Eosinophile 0, Basophile 0, Lymphocyten 35, große Monocyten 2,5%, Plasmazellen 1,5%. Die roten Blutkörperchen zeigen starke Dellenbildung, sogenannte hämoglobinämische Innenkörper ließen sich nicht nachweisen. Die Reticulocytenfärbung ergab 35‰ Reticulocyten. Phagocytose von Erythrocyten in Monocyten oder Polynukleären, wie das BENJAMIN beschrieben hat, konnte man nicht nachweisen.

Wo liegt nun die Ursache für diese Hämolyse unter dem Einfluß lokaler Abkühlung?

Wir könnten sie einmal in den roten Blutkörperchen selber suchen. Wir kennen das ja sehr gut bei den Kugelzellen der familiären hämolytischen Anämie. Solche Kugelzellen ließen sich jedoch nicht erkennen. Dagegen fanden wir eine ganz leichte Herabsetzung der Resistenz. Schon bei 0,58% Kochsalz zeigte sich eine ganz leichte Hämolyse, die aber erst bei 0,4% deutlich und bei 0,32% komplett wurde. Bei hämolytischer Anämie finden wir im Gegensatz dazu oft schon bei Konzentrationen von 0,5 bis 0,6% Kochsalz eine sehr deutliche Hämolyse. Die meisten Autoren fanden bei dem vorliegenden Leiden überhaupt keine Herabsetzung der Resistenz gegenüber Kochsalzlösungen, so daß es sehr unwahrscheinlich wird, die Ursache der Hämolyse in der besonderen Beschaffenheit der Erythrocyten zu finden, sie muß vielmehr im Serum gesucht werden.

Auch im Reagensglas können wir die Hämolyse unter dem Einfluß der Kälte, aber nachheriger Wiedererwärmung sehr schön beweisen. Versetzen wir das Patientenblut mit physiologischer Kochsalzlösung bei 37°, lassen es 1/2 Stunde stehen und zentrifugieren dann, so zeigt sich keine Hämolyse. Bringen wir das Patientenblut mit physiologischer Kochsalzlösung in Eiswasser und zentrifugieren dann, so zeigt es nur eine schwache Hämolyse. Erwärmen wir aber das Patientenblut nach der Abkühlung im Eiswasser auf 37°, so tritt starke Hämolyse ein; d. h. die durch Zentrifugieren geklärte Flüssigkeitsschicht ist intensiv rot.

Nehmen wir eine Blutkörperchenaufschwemmung des Patienten und versetzen sie mit Patientenserum und bringen das Reagensglas ins Eiswasser, erwärmen dann wieder auf 37° je 10 Minuten, so zeigt sich ebenfalls eine starke Hämolyse.

Versetzen wir körperfremde Blutkörperchen, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, mit dem Serum des Patienten, kühlen das Gemisch während 10 Minuten im Eiswasser ab und erwärmen es dann wieder während

10 Minuten auf 37°, so zeigt sich eine deutliche Hämolyse, während die gleiche Probe an einer Fremdblutkörperchenaufschwemmung, ohne Zusatz von Patientenserum vorgenommen, keine Hämolyse ergibt. Wird in allen diesen Versuchen nach der Abkühlung das Blut nur auf Zimmertemperatur wieder erwärmt, so ist die Hämolyse nur schwach. Es lassen sich somit die Vorgänge im Organismus der Hämolyse nach der lokalen Abkühlung und Wiedererwärmung des Blutes auch im Reagensglas reproduzieren. Es ergibt sich, daß im Serum ein Etwas enthalten ist, das imstande ist, nicht nur die eigenen, sondern auch fremde rote Blutkörperchen aufzulösen: ein sogenanntes Hämolysin. Dieser Nachweis kann noch weiter durch die sogenannte DONATH-LANDSTEINERSche Reaktion gesichert werden.

0,2 ccm aktives Patientenserum	
0,1 ccm physiologische Kochsalzlösung	
0,1 ccm Patientenblutkörperchen	starke Hämolyse.

Diese und alle folgenden Proben kommen 30 Minuten in Eiswasser, dann 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden in den Brutschrank bei 37°, dann Ablesen.

0,2 ccm aktives Patientenserum	
0,1 ccm physiologische Kochsalzlösung	
0,1 ccm Normalblutkörperchen	starke Hämolyse.

0,2 ccm aktives Normalserum	
0,1 ccm physiologische Kochsalzlösung	
0,1 ccm Normalblutkörperchen	keine Hämolyse.

0,2 ccm aktives Normalserum	
0,1 ccm physiologische Kochsalzlösung	
0,1 ccm Patientenblutkörperchen	keine Hämolyse.

*Versuche mit inaktiviertem Serum (Erhitzen auf 56° zur Zerstörung des Komplements)*

0,2 ccm inaktiviertes Patientenserum	
0,1 ccm aktives Normalserum	
0,1 ccm Patientenblutkörperchen	Hämolyse.

0,2 ccm inaktiviertes Patientenserum	
0,1 ccm aktives Normalserum	
0,1 ccm normale Blutkörperchen	Hämolyse.

0,2 ccm inaktiviertes Normalserum	
0,1 ccm Meerschweinchenkomplement	
0,1 ccm Normalblutkörperchen	keine Hämolyse.

0,2 ccm inaktiviertes Normalserum	
0,1 ccm Meerschweinchenkomplement	
0,1 ccm Patientenblutkörperchen	keine Hämolyse.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß im inaktivierten Serum des Patienten nach Zerstörung des Komplements ein Amboceptor vorhanden sein muß, der sich nur in der Kälte an die roten Blutkörperchen bindet und bei Anwesenheit von frischem Serumkomplement, sei es nun menschliches oder Meerschweinchenkomplement, in der Wärme eine Auflösung sowohl der eigenen als auch fremder Erythrocyten herbeiführt. Es handelt sich also um ein komplexes Autohämolysin, welches die körpereigenen Zellen, die eigenen Erythrocyten aufzulösen vermag. Es ist zu unterscheiden vom Isohämolysin, welches nur die arteigenen, aber körperfremden Erythrocyten aufzulösen vermag.

In weitaus den meisten Fällen von paroxysmaler Kältehämoglobinurie hat man gefunden, daß die WASSERMANNsche Reaktion positiv war. Es handelte sich meist um kongenital luetische Kinder; und doch ließ sich zeigen, daß der hämolytische Amboceptor mit den Serumstoffen, die die WASSERMANNsche Reaktion bedingen, nichts zu tun hat. Unser Fall macht insofern eine Ausnahme, als die WASSERMANNsche Reaktion sowohl beim Kind als auch bei seinen Eltern vollkommen negativ ausgefallen ist.

Man hat auch gefunden, daß die Patienten mit paroxysmaler Hämoglobinurie niemals der Blutgruppe O angehören, welche bekanntlich Blutkörperchen enthält, die durch kein fremdes Serum agglutiniert werden. In der Tat ergab die Untersuchung beim Patientenblut, wie bei demjenigen des Vaters Blutgruppe A, während die Mutter Blutgruppe O hatte.

In neuerer Zeit hat HARALD LOTZE auf eigentümliche Beziehungen der Ascorbinsäure zu diesem Krankheitsbilde hingewiesen. Er hat gefunden, daß Ascorbinsäure sogar *in vitro* imstande sei, die Hämolyse in solchen Fällen zu hemmen, was wir jedoch bei unserem Fall nicht bestätigen konnten. Aber wir fanden auch bei unserem Knaben bei der Urinuntersuchung eine Ascorbinsäureausscheidung von bloß 1 bis 2 mg%, während wir normalerweise eine solche von 5 mg% erwarten sollten. Es weist also dieser Befund, mit aller Vorsicht betrachtet, auf eine gewisse C-Avitaminose hin. Wir haben deshalb unseren Knaben mit Vitamin C behandelt, dreimal täglich 1 Tablette Redoxon (50 mg Ascorbinsäure).

Anfälle von Hämoglobinurie wie im Beginn sind nun keine mehr aufgetreten, und sie ließen sich auch nicht mehr durch den Handbadeversuch (10 bis 20 Minuten in Wasser von 13°) provozieren. Es trat kein Hämoglobin im Urin mehr auf, höchstens zeigte sich eine schwache Urobilinurie.

Dieser negative Ausfall der Provokationsversuche ist um so merkwürdiger, als das Kältehämolysin nach wie vor im Blut nachgewiesen werden kann. Es muß daher noch ein anderes Moment vorhanden sein, das die Entstehung der Anfälle begünstigt. Dieses ist darin zu suchen, daß diese Kinder ein besonders reizbares Gefäßnervensystem haben, das in abnormer Weise entweder auf psychische oder auf äußere mechanische und kalorische Einwirkungen stark reagiert und dadurch die lokale Abkühlung ungewöhnlich intensiv gestaltet. Wir sehen den günstigen Einfluß des Vitamins C weniger in der in unserem Fall überhaupt nicht nachweisbaren Beeinflussung der Hämolyse, als vielmehr in einer irgendwie günstigen Einwirkung des Vitamins C auf den Gesamtorganismus und insbesondere auf die Kapillaren.

### 31. Vorlesung.

## Blutstillende Mittel.

Wir können unterscheiden:

### 1. Mittel zur lokalen Blutstillung.

Hier kommen in Betracht Kompression, Tamponade, Umstechung, Unterbindung, Kauterisation mit dem Lapisstift oder mit einer an einen metallischen Träger angeschmolzenen Chromsäureperle, oder mit Milchsäure usw. Auch Betupfen mit 3%igem Wasserstoffsuperoxyd wirkt manchmal lokal blutstillend.

Die Gerinnung in der Wunde und damit die Blutstillung wird gefördert durch natürliche Substanzen, welche reich sind an Thrombokinasen.

Dazu kann die Thrombokinase der frischen Frauenmilch verwendet werden. Keinerlei Tiermilch entfaltet eine so segensreiche blutstillende Fähigkeit wie die Frauenmilch. Ein Tampon wird mit Frauenmilch getränkt und auf die blutende Stelle, z. B. in Zahnextraktionswunde, auf die Nasenschleimhaut, auf eine Hautwunde usw., aufgedrückt.

Durch ihren Gehalt an Thrombokinase sind auch Tierorgane und Preßsäfte aus solchen verwendbar. Man drückt ein frisches, körperwarmes Muskelstück auf die Wunde. Man kann aus der Schilddrüse oder aus der Lunge eines frisch geschlachteten Tieres (Kalb, Hammel, Kaninchen usw.) einen Preßsaft herstellen und diesen in direkten Kontakt mit der Wunde bringen. Auch Leber und Niere sind verwendbar. Man schneidet die Drüsen unter aseptischen Kautelen in dünne Scheiben und zerquetscht diese in steriler Kochsalzlösung, trinkt Gazestreifen mit dem Brei und legt sie auf.

Das aus Tierblut bereitete plättchenreiche Coagulen (KOCHER-FONIO) und das aus dem tierischen Lungengewebe stammende Clauden kommen in Pulverform in den Handel. Sie werden mit wenig warmer physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und dann als Brei oder auch direkt als Substanz mit der Wunde in Kontakt gebracht.

Man kann die Blutstillung einer Wunde auch fördern durch direkte Zufuhr von Gerinnungsferment oder Thrombin. Menschen- und Tiersera sollten in möglichst frischem Zustand verwertet werden, da das Thrombin nach kurzer Zeit in unwirksames Metathrombin übergeht. Nur zur Not kann man auch einen Tupfer mit Diphtherie- oder Tetanusserum tränken und auf die Wunde drücken. Ähnlich wie frisches Serum wirkt auch frisch defibriertes Aderlaßblut, das man mit einem Glasstab geschlagen hat. Die Blutstillung erfolgt oft sehr prompt. Gelatine wirkt lokal nur schwach blutstillend.

Adrenalin und Stryphon wirken blutstillend durch Kontraktion der kleinen Blutgefäße. Adrenalinampullen werden auf die Wunde gelegt. Stryphon wirkt energischer als Adrenalin und vor allem länger. Man macht dicke Aufschwemmungen oder bringt das Pulver direkt auf den blutenden Herd. Auch Coagulen- oder Stryphongazestreifen kann man verwenden, z. B. bei der Nasentamponade. Der Stryphongazeverband darf wegen der stark anämisierenden Wirkung nicht zu lange liegen bleiben.

Bei Blutungen aus Zahnalveolen benutzt man nach LEHNDORFF einen bis zur Hälfte eingeschnittenen Gummistöpsel. Die Wundränder werden aneinandergepreßt und der Gummistöpsel, reitend auf die Wunde aufgesetzt, preßt beim Zusammenbeißen die Wundränder aufeinander.

## 2. Mittel zur Blutstillung durch Allgemeinbehandlung (Fernblutstillung).

**a) Gefäßabdichtung.** Zu diesem Zweck kommen in Betracht Kalksalze, z. B. Calcium Sandoz. Glykonsaurer Kalk in 5 bis 10%iger Lösung intramuskulär 5 bis 10 ccm der Ampulle.

Gelatina sterilisata (Merck) 5 bis 40 ccm intramuskulär. Die Ampullen müssen zur Verflüssigung der Gelatine in Wasser von 38° gelegt und die Gelatine in eine erwärmte Spritze angesogen werden. Nach der Injektion feuchte, warme Umschläge. Leider ist die Gelatine wenig wirksam und daher meist aufgegeben worden.

Clauden 2%ige Lösung 2,5 bis 10 ccm nur subkutan oder intramuskulär. Coagulen (Ciba) in sterilen Ampullen einer 3%igen Lösung, ebenfalls nur

intramuskulär 1 bis 10 ccm. Bei intravenöser Injektion wurden wie beim Clauden Schüttelfröste und allgemeiner Kollaps beobachtet.

Weitaus am wirksamsten hat sich uns namentlich bei thrombopenischen Blutungen das Kongorot in 1%iger Lösung in destilliertem Wasser erwiesen. Es müssen jedoch 10 bis 20 ccm intravenös gegeben werden. Man kann die Injektion einige Tage wiederholen. Der Farbstoff erzeugt eine zart rotviolette Verfärbung der Haut und der Schleimhäute. Auch der Harn, der Speichel, die Tränen werden rosarot gefärbt. Die Verfärbung verschwindet allmählich binnen wenigen Tagen vollständig.

**b) Vitaminbehandlung.** Sie wird in zunehmendem Ausmaß nicht nur bei der MÖLLER-BARLOWschen Krankheit, sondern bei allen Formen von hämorrhagischer Diathese verwendet. Strenge Gemüse- und Fruchtediät allein genügt nicht.

Vor allem kommt naturgemäß das *Vitamin C* in Betracht.

Cebion (Merck) in Ampullen intravenös oder intramuskulär 1 ccm zu 0,05 Ascorbinsäure. Tabletten enthalten 0,025 Ascorbinsäure.

Cantan (Bayer) hat die gleichen Eigenschaften und Wirkungen, 1 Ampulle zu 1 ccm enthält 0,025 Ascorbinsäure.

Redoxon (Roche) in Ampullen zu 0,1 und Redoxon forte zu 0,5 Ascorbinsäure. Redoxon-tabletten enthalten 0,05 Ascorbinsäure.

Diese Vitamin-C-Präparate gaben Erfolge bei allen Formen von hämorrhagischer Diathese, sowohl bei anaphylaktoider Purpura als auch bei Thrombopenie und auch bei Hämophilie. Das C-Vitamin wirkt im Sinne einer Festigung der Gefäßwand und Verminderung der Durchlässigkeit. Es wirkt jedoch auch auf die Blutgerinnung und regt die Plättchenbildung an. Es müssen große Dosen gegeben werden; namentlich haben sich uns Stoßdosen von Redoxon forte 0,5 Ascorbinsäure pro Dosi ausgezeichnet bewährt, jeden zweiten bis dritten Tag. Neben der Wirkung auf die hämorrhagische Diathese durch Abdichtung der Blutgefäße wird nach einer gewissen Latenzzeit, die in den einzelnen Fällen schwankt, die Plättchenbildung angeregt. Der umstimmende Einfluß dieser großen Dosen auf das Allgemeinbefinden ist oft sehr augenfällig. Nebenwirkungen im Sinne einer C-Hypervitaminose (RIETSCHEL) wurden niemals, auch bei Säuglingen nicht, beobachtet. Nach der ersten Zeit der Injektionsbehandlung kann nach Eintritt der gewünschten Wirkung das Resultat durch Darreichung von Tabletten aufrechterhalten werden (zwei- bis viermal täglich 1 Tablette).

*Citrin* (Bayer) *Permeabilitätsvitamin, Faktor P*. Indikation anaphylaktoider Purpura, Thrombopenie, akute hämorrhagische Nephritis, Magen-Lungenblutungen, Pachymeningitis, bei Zuständen von seröser Entzündung eine oder mehrere Ampullen intravenös oder intramuskulär. Die Darreichung in Form von Dragées hat uns nicht befriedigt.

Leider ist die Wirkung sowohl der Vitamin-C-Präparate als auch des Citrins nicht absolut zuverlässig, es gibt Versager, ohne daß wir einen Grund wüßten. Fälle, die auf Vitamin C nicht ansprechen, werden unter Umständen günstig durch Citrin beeinflusst und umgekehrt. Ja der gleiche Fall kann sich in verschiedenen Phasen gegenüber diesen Präparaten verschieden verhalten.

*Vitamin K* hat bestimmenden Einfluß auf die Prothrombinbildung und Abgabe durch die Leber. Es wirkt somit indirekt auf die Blutgerinnung ein, vielleicht auch auf die Fibrinogenabgabe und selbst auf die Blutgefäße.

Als Vitamin-K-Präparate kommen in Betracht Karan (Merck) 0,0075 g in 1 ccm Öl zur intragluläalen Injektion.

Syncevit (Roche). Es hat den großen Vorteil der Wasserlöslichkeit. Für die Injektion werden Trockensubstanz und Lösungsmittel (Phosphatpuffer) in

getrennten Ampullen geliefert. Man muß schon beim Neugeborenen große Dosen geben, eine ganze Ampulle zu 10 mg intramuskulär. Die Lösung wird erst unmitttelbar vor dem Gebrauch hergestellt. 6 bis 8 Stunden nach der Verabreichung des Syncavits wird die Gerinnung praktisch normalisiert und die Blutungen stehen außerordentlich prompt. Eine einmalige Dosis kann mehrere Tage nachwirken. Selbst bei wiederholten großen Dosen haben wir keinerlei Nebenwirkungen beobachtet. Eine Tablette Syncavit enthält 10 mg Vitamin K. Da dieses wasserlöslich gemacht worden ist, kann es auch bei Gallengangsverschluß mit Erfolg per os gegeben werden. Vitamin-K-Präparate sind indiziert bei allen Zuständen von Prothrombindefizit, also namentlich bei Blutungen der Neugeborenen, aber auch bei Afibrinogenämie und verwandten Zuständen.

**e) Anregung der Plättchenbildung bei Thrombopenie.** In erster Linie kommen Bluttransfusionen in Frage. Die Transfusion liefert nicht so sehr einen momentanen Ersatz für die fehlenden Thrombocyten, sondern sie übt auch einen mächtigen Reiz aus auf die Plättchenbildung im Knochenmark. Namentlich bei Thrombopenie und Hämophilie wirkt die Bluttransfusion oft lebensrettend als Ersatz für verlorenes Blut und als außerordentlich gutes Hämostyptikum.

Als Reiztherapie können intramuskuläre Blut- und Seruminjektionen verwendet werden, z. B. bei Hämophilie alle zwei Monate 20 ccm frisches Pferdeserum.

In gleichem Sinne kann die Proteinkörpertherapie wirken, z. B. intramuskulär 5 bis 10 ccm 5%ige Witte-Peptonlösung.

Am wirksamsten haben sich uns Vitamin-C-Stöße mit großen Dosen Redoxon forte zu 0,5 Ascorbinsäure alle oder jeden zweiten, dritten Tag wiederholt, intramuskulär zur Anregung der Plättchenbildung erwiesen.

Es ist nicht zu vergessen, daß auch die Lebertherapie per os oder intramuskuläre Campoloninjektionen die Bildung und Abgabe von Plättchen durch das Knochenmark beeinflussen.

Steht die Plättchenzerstörung im Vordergrund, so kommen in Betracht Röntgenbestrahlung der Milz, welche jedoch unsicher wirkt, dagegen sieht man gelegentlich gute Erfolge von der Splenektomie. Sie kommt jedoch bei Kindern nur selten in Frage.

**d) Förderung der Blutgerinnung.** Wir haben bereits besprochen die beschleunigende Wirkung auf die Blutgerinnung durch thrombokinasehaltige Stoffe, durch Prothrombin, das unter dem Einfluß von Vitamin K von der Leber an das Blut abgegeben wird; die Bluttransfusion führt alle für die Blutstillung notwendigen Faktoren, wie Prothrombin und Thrombokinase, aus normal zerfallenden Plättchen zu. Ein Aderlaß kann das Einströmen von Gewebsthrombokinase in die Blutbahn fördern.

Von neueren Mitteln zur Beschleunigung der Blutgerinnung und dadurch zur Verhütung und Stillung von Blutungen wären noch zu erwähnen:

Sangostop: kolloider Polygalakturonsäureester, Pectine. Eine Ampulle 3%ig 5 bis 10 ccm ein- bis viermal täglich intramuskulär; 5%ige Lösung ein bis drei Tee- bis Eßlöffel dreimal täglich; z. B. bei Magen-Darmblutungen.

Manetol: Extrakt aus Rückenmark, standardisiertes Hämostyptikum Bayer, intramuskulär 1 bis 3 Ampullen täglich.

## 32. Vorlesung.

**Die Chondrodystrophie.**

Heute stelle ich ein 16 $\frac{1}{2}$  Monate altes Mädchen vor, dessen Mutter eine starke Struma hatte, die kürzlich operiert worden ist. In der Familie sind keine Anomalien bekannt.

Das Kind zeigt einen Zwergwuchs. Es ist nur 67,5 cm lang statt 78 cm in der Norm. Blaue Scleren ähnlich wie bei der Osteogenesis imperfecta.



Abb. 71. Atypische Chondrodystrophie.

Man sieht sofort, daß dieser Zwergwuchs ein unproportionierter ist. Der Kopf ist ziemlich groß, hat einen Umfang von 48 cm statt 46 bis 47 cm. Die Gesichtspartie ist platt, die Nase sehr kurz, leicht gestülpt und zeigt in der Mitte an Stelle der Nasenspitze eine Eindellung. Die Nasenwurzel ist eingezogen und ziemlich breit. Die inneren Lidwinkel stehen 3 cm auseinander. Die Rumpflänge mit einer Sitzhöhe von 40 cm ist normal entwickelt. Obere Körperhälfte (Scheitelsymphyse): unterer Körperhälfte ist statt 1 : 1, 1 : 0,56.

Es fällt die Mikromelie auf. Arme und Beine sind auffallend kurz. Armlänge (Akromion bis Mittelfingerspitze 24,5 cm). Beinlänge (Spina iliaca anterior superior bis Malleolus internus 25,5 cm). Die Kürze der Extremitäten geht aus folgenden Prozentwerten hervor: Armlänge in Prozenten der Körperlänge 36% (normal 41 bis 42%), Beinlänge in Prozenten der Körperlänge 37,7% (normal 44%).

Die Hände sind auffallend klein, die Finger sind verkürzt. Zeige- und Mittelfinger sind beinahe gleich lang, ebenso der vierte und fünfte Finger. Charakteristisch ist die Dreizackstellung der Finger, indem der zweite, dritte und vierte Finger in ausgestreckter Haltung divergieren. Der Mittelfuß und die Zehen sind ebenfalls verkürzt.



Abb. 72. Nasendelle bei atypischer Chondrodystrophie.

Sehr auffallend sind bei diesem Fall dicke Falten der Nackenhaut, welche sich breit auseinanderziehen lassen, wie das Fell junger Katzen und Hunde.

An den Handrücken und namentlich an den Fußrücken sehen wir breite, kissenartige, sogenannte lymphangiektatische Ödeme, so daß besonders an den Unterschenkeln der Eindruck einer Art Elephantiasis entsteht. Der Fingerdruck hinterläßt im Bereich des lymphangiektatischen Ödems eine entsprechende Delle.

Dieses lymphangiektatische Ödem bestand wohl auch ursprünglich im Bereich des Nackens und hat hier nach seiner Resorption die pterygiumartigen, viel zu weiten Hautfalten hinterlassen.

Die Endphalangen der Finger sind dorsalwärts gerichtet, die Nägel sind dystrophisch, ausgehöhlt, sogenannte Hohnnägel oder Löffelnägel (Koilonychie). Ähnlich gestaltet, aber ganz rudimentär, sind die Zehennägel.

*Röntgen:* Die Metaphysen der langen Röhrenknochen sind gegen die Epiphyse hin kelchartig verbreitert und seitlich spitz ausgezogen. Die Epiphysenlinie verläuft wellenförmig. Die Epiphysenkerne sind eher rückständig. Das Fingerskelet ist kurz, die Längenunterschiede der einzelnen Finger sind gering. Der Schädel hat etwas hydrocephale Form mit besonders starker Wölbung der Stirnhöcker.

Die Röntgenbilder zeigen eine verkürzte und steil nach oben steigende Schädelbasis, mit besonders starker Vorwölbung der Stirnhöcker. Die Metaphysen der langen Röhrenknochen sind gegen die Epiphyse kelchartig verbreitert und seitlich spitz ausgezogen. Epiphysenlinie verläuft wellenförmig.



Abb. 73. Abnorme Halsfalten bei atypischer Chondrodystrophie.



Abb 74. Ausgezogene Halsfalten bei atypischer Chondrodystrophie.

Wir stellen in diesem Fall die Diagnose einer *Chondrodystrophie*, verbunden mit resorbiertem, lymphangiektatischem Ödem und abnormer Faltenbildung im Nacken, persistentem lymphangiektatischem Ödem auf den Hand- und Fußrücken, Hohnägelbildung.

Dieser Fall ist für die Genese der chondrodystrophischen Wachstumsstörung außerordentlich interessant, spricht er doch im Sinne der amniogenen Theorie. Auf eine abnorme Enge des Amnions weisen hin die lymphangiektatischen Ödeme (wahrscheinlich Druck durch amniogene Bänder), ferner die Drucknarbe an der Nasenspitze, die eigentümliche Dorsalflexion der Finger- und Zehenspitzen mit dystrophischen Hohl- oder Löffelnägeln. So liegt die Annahme sehr nahe, daß auch die Chondrodystrophie selber auf einen abnormen Druck in zu engen Eihäuten in frühen fötalen Perioden zurückzuführen ist.

Dieser Fall zeigt uns die charakteristischen Zeichen der Chondrodystrophie, nämlich:

1. *Zwergwuchs*, der im Gegensatz zu anderen Zwergwuchsformen, besonders dem hypophysären Zwergwuchs, auffallend disproportioniert ist.

2. *Makrocephalie*. Der Kopf ist groß, Stirn- und Scheitelhöcker springen stark vor, der Breitendurchmesser ist vermehrt. Die Nase ist kurz. Die Nasenwurzel eingezogen (Sattelnase), sogar die Nasenspitze zeigt in unserem Falle eine Delle. Die Gesichtszüge sind plump. Die große Fontanelle schließt sich spät.

3. Der *Rumpf* zeigt normale Länge, die Wirbelsäule lordotische Haltung.

4. Mit diesem normalen Rumpf kontrastiert auffallend die Kürze der Extremitäten, d. h. die *Mikromelie*. Die Arme reichen oft nur bis zum Trochanter,

der Ellenbogen kann häufig nicht ganz gestreckt werden. Die Verkürzung betrifft die proximalen Abschnitte stärker als die distalen. So war in unserem Fall der Oberarm-Vorderarmindex 92,2% statt 82,6% und der Oberschenkel-Unterschenkelindex 81,5% statt normal 80%. PIERRE-MARIE hat deshalb von einer Mikromelie rhizomélique gesprochen, d. h. die Gliedsegmente verkürzen sich um so mehr, je mehr man sich der Wurzel dieser Glieder nähert.

Die Hände sind kurz, fleischig, massiv, zeigen eine zu weite Haut, in unserem Fall sogar ein lymphangiektatisches Ödem, das vielleicht in anderen Fällen auch der zu weiten Haut vorausgegangen ist. Charakteristisch sind die



Abb. 75. Lymphangiektatisches Ödem bei atypischer Chondrodystrophie.

Isodactylie und die Dreizackstellung der Finger. Die Füße, besonders im Mittelfuß, verkürzt; der elefantenähnliche Eindruck wird in unserem Fall durch das lymphangiektatische Ödem noch verstärkt.

Die Muskulatur der Chondrodystrophiker ist besonders an den Gliedern sehr kräftig entwickelt, so daß diese Zwerge wie Athleten aussehen, sie sind stark und geschickt.

Die Geschlechtsorgane entwickeln sich normal, ja nach der Pubertät soll sogar ein gewisser Hypergenitalismus somatisch und psychisch zum Vorschein kommen. Das chondrodystrophische Becken bildet aber ein schweres Geburtshindernis.

Die Intelligenz ist meist recht gut. Die Chondrodystrophiker sind lebhaft, zu Witzen geneigt, euphorisch, manchmal angriffslustig und bössartig (Hofnarren, Clowns usw.).

Viele chondrodystrophische Föten gehen schon intrauterin zugrunde, im ersten Lebensjahr zeigen manche noch eine herabgesetzte Resistenz, später zeigen sie einen guten Allgemeinzustand und können alt werden.

*Röntgenbilder:* Charakteristisch sind die kurzen, plumpen Knochen mit starker Entwicklung der Kortikalis, besonders an Humerus und Femur. Die Fibula artikuliert oft nicht im Tibiofibulargelenk, sondern direkt am Kniegelenk. Die Epiphysenlinien sind oft weniger deutlich als normal, etwas dünner und gezackter. Recht typisch ist das pilzartige Vortreten der Epiphyse über die breite Diaphyse in Form eines epiphysären Knochenstorns, der meist nur auf einer Seite vorspringt. Die Metaphysen der Metakarpen und Metatarsen sind meistens aufgetrieben und becherförmig ausgehöhlt. Die an der Knochenknorpelgrenze der Rippen vorhandenen rosenkranzähnlichen Auftreibungen unterscheiden sich röntgenologisch durch die scharfe Zeichnung der präparatorischen Verkalkungszone grundsätzlich von denen der Rachitis. Dadurch, daß das Knorpelwachstum ungleichmäßig erfolgt, können Verkrümmungen der Knochen entstehen, die mit Rachitis verwechselt werden könnten. Es zeigen sich aber niemals Zeichen einer gestörten Verkalkung, außer es liege denn eine Kombination mit echter Rachitis vor. Die seitliche Schädelaufnahme zeigt eine auffällige Verkürzung und Steilstellung infolge Wachstums hemmung am Os tribasilare. Dies führt zur Einziehung der Nasenwurzel und einer übertriebenen Wölbung des Stirnbeines. Auch die Sella habe ich gelegentlich verkleinert gefunden. Die Schädelknochen können hyperplastisch sklerotisch sein (Osteosclerosis congenita).

Es gibt auch abortive Formen der Chondrodystrophie, bei denen die Wachstumsstörung sich auf einzelne Knochen oder sogar nur auf eine Körperseite

beschränken kann. Es kommen ferner Kombinationsformen vor, Chondrodystrophie mit Rachitis, mit Myxödem, mit Mongolismus. In unserem Fall haben wir ein eigentümliches Syndrom von Chondrodystrophie mit lymphangiektatischem Ödem und Nageldystrophien.

Nach KAUFMANN besteht das Wesen der Chondrodystrophie in einer mangelhaften Knorpelwucherung und frühzeitigem Aufhören der endochondralen Ossifikation. Er unterscheidet drei Formen der Chondrodystrophie, je nachdem der zur Bildung der Knorpelzellsäulen ungeeignete Knorpel sonst keine nachweisbaren Veränderungen bietet (*Chondrodystrophia hypoplastica*) oder erweicht ist,

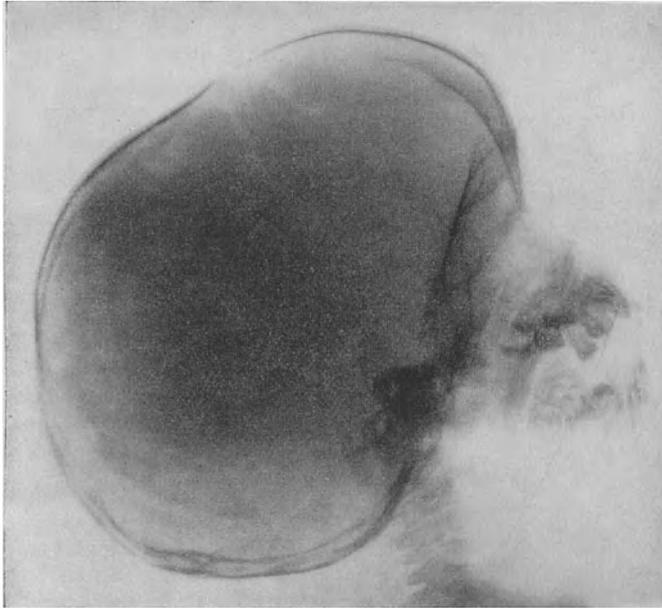


Abb. 76. Schädelröntgen bei atypischer Chondrodystrophie.

*Ch. malacica* oder zwar normale Härte zeigt, aber in übertriebener undisziplinierter Weise wuchert, so daß sich dicke, breite, pilzartige Epiphysen an den kurzen Diaphysen bilden, *Ch. hyperplastica*. Im gleichen Skelet können bei Kindern die verschiedenen Formen vorkommen. Die mittlere Knorpelpartie kann sich in den Diaphysenschaft einsenken. Die enchondrale Knochenbildung stockt namentlich in den chondralen Partien, während sie peripher wohl infolge günstigerer Ernährungsverhältnisse besser in Gang kommt. Die Knorpelzellen erscheinen auch morphologisch krank, sie sind stark blasig aufgetrieben. Charakteristisch ist ferner ein quer oder schräg in die Verknöcherungszone eingelagertes, sehr gefäßreiches fibröses Band, welches den ruhenden Epiphysenknorpel vom proliferierenden trennt. Ich fasse diese Erscheinung als ein Kompensationsbestreben des Organismus auf, um den kranken zentralen Knorpelzellen durch bessere Ernährung zu Hilfe zu kommen. In der Tat sieht man dort, wo diese Gefäße hingelangen, etwas bessere Knorpelzellwucherung, sonst bleiben die Knorpelzellen oft ohne jede Ordnung zerstreut in einem fibrösen Knorpelgrundgewebe. Im Gegensatz zu dieser Störung der Knorpelwucherung und endochondralen Ossifikation vollzieht sich die periostale Knochenbildung in normaler Weise, ja sie ist sogar gelegentlich bis zur Sklerose gesteigert.

Die *Ätiologie* der Chondrodystrophie ist noch ungeklärt, doch spricht gerade unser Fall für die Druckerhöhung durch ein abnorm enges Amnion, eine Lehre, die besonders von FRANQUÉ, MURK JANSEN, DUKEN vertreten worden ist. Diese Druckwirkung macht sich offenbar in einer frühembryonalen Periode geltend und führt infolge Ernährungsstörung zu einer solchen Erkrankung der Knorpelzellen,

daß sie sich nicht mehr davon erholen können. Die sicher gestellte, zum Teil dominante, zum Teil rezessive Erbllichkeit der Chondrodystrophie spricht nicht unbedingt gegen diese Theo-

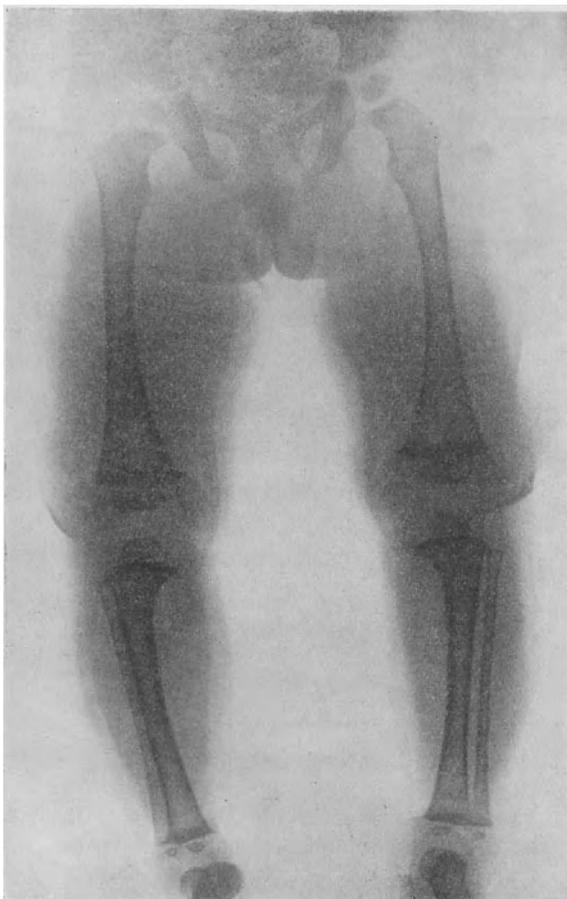


Abb. 77. Röntgen der Beine bei atypischer Chondrodystrophie.



Abb. 78. Typische Chondrodystrophie.

rie. Die Vererbung könnte sich eben nur in der Neigung der Frucht, ein zu enges Amnion zu entwickeln, äußern. Bei unserem Kind fiel der Mutter auf, wie außerordentlich wenig Fruchtwasser bei der Geburt abging.

Auffällig ist das Vorkommen von Strumen, insbesondere auch von Hyperthyreoidismus, bei den Müttern chondrodystrophischer Kinder.

Bei der Chondrodystrophie selber liegen keine Anhaltspunkte für eine Störung der inneren Sekretion vor. Eine Behandlung mit Hormonen erscheint deshalb aussichtslos.

Die Chondrodystrophie kann verwechselt werden mit *Rachitis* infolge des großen Schädels und der lange offen bleibenden Fontanelle, infolge der Knochenverkrümmungen, welche auch bei der Chondrodystrophie vorkommen. Doch fehlt an den distalen Epiphysen der langen Röhrenknochen jede Becherbildung.

Die sulzige Haut bis zum lymphangiektatischen Ödem könnte zur Fehldiagnose eines *Myxödems* führen. Dagegen spricht jedoch ebenso wie gegen Kretinismus der dysproportionale Zwergwuchs sowie das Vorhandensein einer guten Intelligenz. Gegen Sclerem spricht der teigige, nicht hart infiltrierte Charakter der Schwellung sowie das gute Allgemeinbefinden.

Leicht ist auch die Abtrennung gegen den *Mongolismus* mit seiner Schrägstellung der Lidspalten, der Brachycephalie, der häufigen Vierfingerfurche und den schweren Intelligenzdefekten.

Eine spezifische Behandlung der Chondrodystrophie

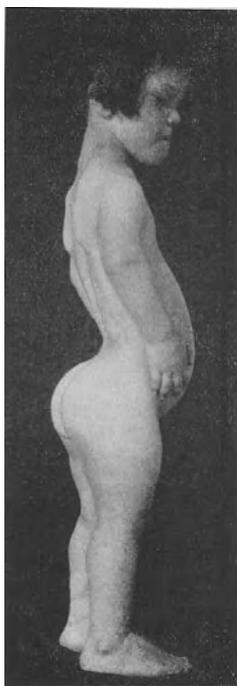


Abb. 79. Typische Chondrodystrophie.  
Lordose.

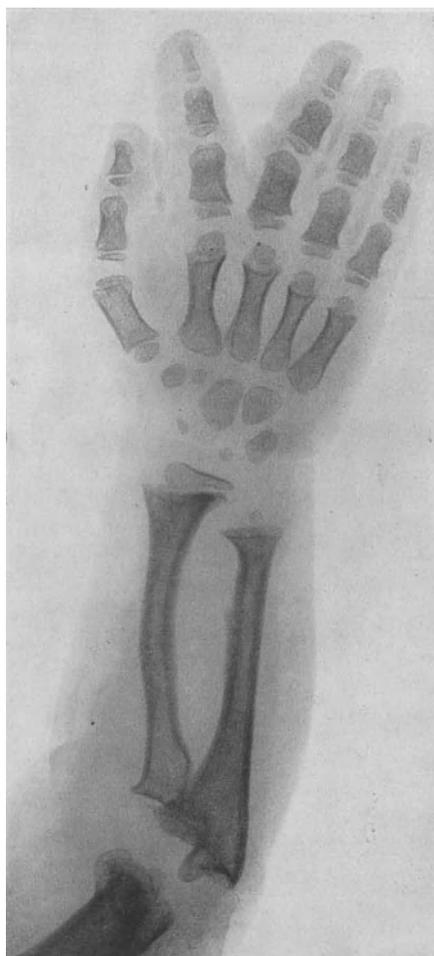


Abb. 80. Typische Chondrodystrophie. Röntgen: Vorderarm  
und Hand.

ist unbekannt. Hypophysenpräparate sind zu versuchen, wenn sich röntgenologisch eine abnorm kleine Sella nachweisen läßt. Gegen das lymphangiektatische Ödem werden wir in unserem Fall die Darreichung von Schilddrüse, Hochlagerung der Extremitäten und Massage versuchen.

Bemerkung. Bei dem eigenartigen Fall von Chondrodystrophie wäre auch an einen Status Bonnevie-Ullrich zu denken: Liquorauspressung unter die Nackenhaut im frühen Embryonalzustand und Wandern von Hautliquorblasen nach der Peripherie.

## 33. Vorlesung.

## Osteogenesis imperfecta (Typus Vrolik) und Osteopsathyrosis idiopathica (Typus Lobstein).

Die Osteogenesis imperfecta Typus Vrolik ist eine fötale Erkrankung, welche das weibliche Geschlecht bevorzugt. Charakteristisch ist eine Mikromelie, welche auch unabhängig von Frakturen nachzuweisen ist. Diese Mikromelie oder Kurzgliedrigkeit erinnert an die chondrodystrophische Form, unterscheidet sich aber von ihr dadurch, daß Hände und Füße normale Proportionen aufweisen. Die Neugeborenen kommen mit abnorm kurzen und deformierten Gliedern zur Welt. Die sehr reichliche Haut der stummelförmigen Glieder ist in mehrere abnorme, quere, grobe Falten gelegt. Die langen Röhrenknochen sind kurz, plump verdickt, weich und biegsam. Die meisten Frakturen sind schon geheilt unter Verkürzung, Stauchung und Callusbildung. Der Schädel ist gewöhnlich groß, das Gesicht eher klein. Charakteristisch ist der Palpationsbefund der Knochen des Hirnschädels. Man hat das Gefühl, wie wenn der Schädel aus federnder Pappe oder aus Gummi bestände. Er läßt sich fast überall leicht eindrücken und man findet nur einzelne kleine Inseln von hartem Knochen in den weichen Gummiball eingelagert. Fontanellen und Nähte sind abnorm weit.



Abb. 81. Osteogenesis imperfecta  
Typus Vrolik.

Die Scleren zeigen eine auffallend blaue Verfärbung. Diese ist darauf zurückzuführen, daß die Scleren transparenter sind als normal. Das schwarze Pigment der Retina erscheint infolge Beugung durch die fibröse Membran hindurch blau. Ähnliches beobachtet man auch bei den Tätowierungen, bei denen die chinesische Tusche aus der Tiefe der Cutis ebenfalls bläulich durchschimmert. Auch die mit dunklem Blut gefüllten Venen erscheinen uns, durch die Haut betrachtet, blau.

Im Röntgenbild sehen wir z. B. an den Röhrenknochen der Vorderarme, aber auch an den verbogenen Rippen, zahlreiche quere Schattenbänder, so daß der Knochen eine schachtelhalmartige Struktur besitzt. Die Kortikalis ist äußerst dünn. Eine Spongiosastruktur ist nicht wahrzunehmen.

Nach der histologischen Untersuchung liegt eine ungenügende Leistung der Osteoblasten in der Bildung von Knochensubstanz vor. Die Knochenkörperchen sind außerordentlich zahlreich, liegen abnorm dicht beieinander, immer nur durch abnorm schmale Spangen voneinander getrennt. Die Verkalkung des Knochens ist dabei eine normale. Die lakunäre Resorption ist nicht gesteigert. Die Osteogenesis ist nach WINKELMANN imperfekt, d. h. sie bleibt in den Anfängen der Knochenbälkchenbildung stecken. K. H. BAUER hat darauf hin-

gewiesen, daß die Mikromelie mit enchondralen Ossifikationsstörungen zusammenhänge, eine reine periostale Appositionsstörung besteht somit nicht.

Nun zeige ich einen Säugling im Alter von einem Monat. Er ist in gutem Ernährungszustand. Die Körperproportionen erscheinen vollkommen normal, es fehlt jede Andeutung von Mikromelie. Körperlänge 55 cm, Gewicht 3650 g. Andeutung von Turmschädel. Die Schädelknochen sind sehr weich, elastisch wie dünne Pappe, dem Fingerdruck nachgebend, besonders an den Frontalknochen, an der Schädelkuppe und am Hinterkopf. Große Fontanelle 2,5 : 3 cm, eher etwas eingesunken. Rippen etwas weich. Extremitäten: Epiphysen nicht verdickt. Im unteren Drittel des linken Oberarmes druckschmerzhaft starke Verbiegung mit falscher Beweglichkeit und Krepitation. Deutliche Verdickung des Knochens und der Weichteile in der Mitte des linken Unterschenkels. Die Scleren zeigen eine deutliche bläuliche Verfärbung. Es sind nun noch weitere Spontanfrakturen am rechten Humerus, am linken und rechten Oberschenkel festzustellen, die kurz nacheinander aufgetreten sind.

Die Röntgenbilder zeigen normal lange, grazil gebaute Knochen. Dieser Bau läßt sich besonders schön auch an den Rippen nachweisen. Die Knochen sind glashell durchsichtig, lassen keine spongiöse Struktur erkennen. Die Kortikalis ist außerordentlich dünn, die Frakturen sind nicht quer wie bei der Osteogenesis imperfecta, sondern schräg, die Frakturränder laufen schnabelförmig zu. Solche Frakturen sieht man an der linken Clavicula, am rechten und linken Humerus, an verschiedenen Rippen, am rechten und linken Femur, an der linken Tibia mit Verbiegung, an der linken Fibula „fracture en bois vert“. Die Fibula erscheint wie ein dünner Bleistift.

Dieser Fall ist außerordentlich interessant, weil die Knochenbrüchigkeit schon früh nach der Geburt aufgetreten ist, so daß wir eigentlich nicht von einer Osteogenesis imperfecta tarda sprechen können. Im Gegensatz zur Osteogenesis imperfecta Typus Vrolik haben wir keine Mikromelie, die Körperproportionen sind durchaus normal, die Knochen sind sehr grazil und brauchen trotz der Frakturen durchaus nicht im Wachstum zurückzubleiben. Die Knochen sind nicht biegsam, sondern spröde wie Glas. Man kann deshalb von Glaskindern sprechen, die Knochen haben, die so leicht brechen wie Glas. Ein ganz geringes Trauma, z. B. nur beim Drehen im Bett, einer hastigen Bewegung, beim bloßen Anfassen, genügt, um diese Glasknochen zu brechen. Selten zeigen sich die ersten Knochenbrüche bei der Osteopsathyrosis Typus Lobstein, welche wir hier vor uns haben, schon zur Zeit der Geburt oder kurz danach, wie in unserem Fall. Gewöhnlich treten sie im zweiten Lebensjahr auf, wenn die Kinder Gehen lernen und dabei noch öfters zu Fall kommen. Aber auch noch später, erst im siebenten

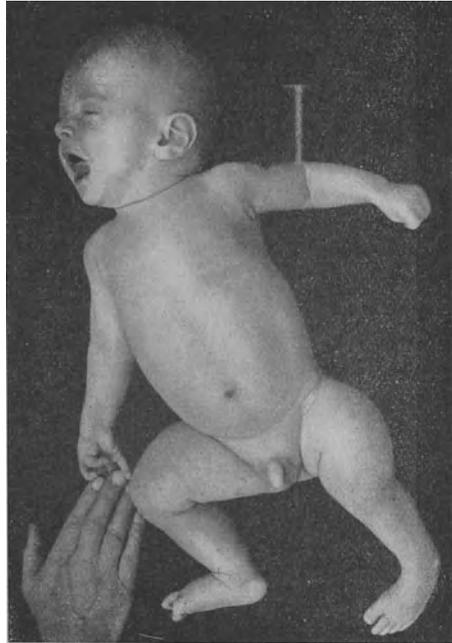


Abb. 82. Osteopsathyrosis idiopathica Typus Lobstein beim Neugeborenen.

bis elften Lebensjahr, selten erst in der Pubertät, kann die große Tendenz zu Knochenbrüchen manifest werden. Die Frakturen erfolgen oft subperiostal und können sich ohne wesentliche Formveränderungen wieder konsolidieren. In unserem Fall sehen wir an den Röhrenknochen vollständige schnabelförmige Frakturen mit Dislokation der Fragmente mit rascher und starker Callusbildung. Am Schädel findet sich nicht selten ein Caput natiforme. Die Schädelknochen

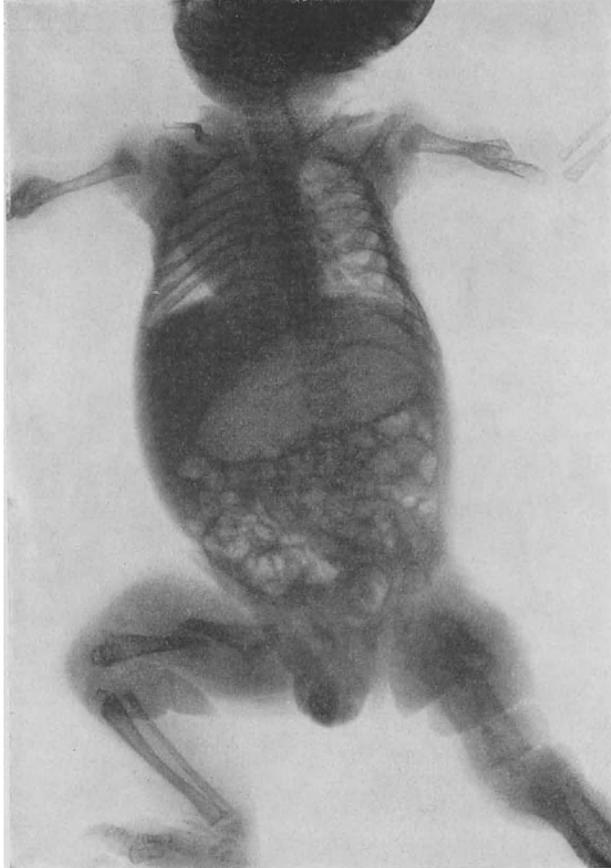


Abb. 83. Osteopsathyrosis Typus Lobstein (Röntgen).

sind weich, elastisch, geben dem Fingerdruck nach wie ein Gummiball, nur stellenweise zeigen sich Einlagerungen von hartem Knochen.

Charakteristisch für die Osteopsathyrose ist die Koppelung der *Knochenbrüchigkeit* mit zwei anderen Symptomen, *blauen Scleren* und *Schwerhörigkeit (Otosklerose)*. Diese drei Symptome, Osteopsathyrosis, blaue Scleren und Schwerhörigkeit, werden auch als *Syndrom van der Hoeve* bezeichnet. Es handelt sich um ein Erbleiden mit dominantem Erbgang, wobei sich nicht so selten einzelne Gene aus der Symptomentrias isoliert vererben können, z. B. können Kinder aus solchen Familien nur blaue Scleren oder nur Schwerhörigkeit ohne Osteopsathyrose erben.

Die *Diagnose* der Osteopsathyrose Typus Lobstein ist leicht zu stellen auf Grund des Auftretens der spontanen und außerordentlich zahlreichen Frakturen

(10, ja sogar 40 bis 60 sind beobachtet worden) mit starker Callusbildung, blauen Scleren, der Schwerhörigkeit der Adolescenten. Von großem Wert ist die systematische Untersuchung des Skelets mit Hilfe der Röntgenstrahlen. Differentialdiagnostisch kommen vor allem in Betracht symptomatische Osteopsathyrosen bei **Rachitis**. Bei letzterer Krankheit treten meist Frakturen „en bois vert“ auf, bei starken Auftreibungen der Epiphysen mit Becherform und Deformierung der Knochen in der Epiphysengegend. Ferner kommt in Betracht die Knochenbrüchigkeit beim **Skorbut**, sie ist hier verbunden mit hämorrhagischer Diathese, Zahnfleischblutungen und charakteristischer Ernährungsanamnese.

Sind nun Osteogenesis imperfecta Typus Vrolik und die idiopathische Osteopsathyrose Typus Lobstein wirklich ein und dieselbe Krankheit, wie die Mehrzahl der Autoren heute immer noch annimmt?

Gewiß haben die beiden Leiden gemeinsame Züge, wie die Knochenbrüchigkeit und die blauen Scleren. Das letztere Symptom müssen wir jedoch bei jungen Säuglingen vorsichtig bewerten, da es auch normalerweise vorkommen kann.

Das wichtigste Argument für die Identität der beiden Leiden ist wohl dasjenige von LOOSER: Die nahezu identischen histologischen Befunde bei Osteogenesis imperfecta und bei Osteopsathyrosis. Aber wir müssen bekennen, daß die zuerst nur so spärlichen histologischen Untersuchungen uns nur statische Momentbilder geben können. Die Unterschiede in der Dynamik der Ossifikation herauszuarbeiten ist ihnen offenbar noch nicht gelungen, denn es müssen hier doch wohl wichtige Unterschiede vorliegen. M. VOEGELIN lehnt in einer neuesten Arbeit auch auf Grund des pathologisch-anatomischen Befundes eine Identifizierung beider Krankheitsbilder ab und anerkennt rückhaltlos meine dualistische Auffassung.

Beim Typus Vrolik haben wir den Eindruck, daß besonders das Gen für das Längenwachstum der Knochen betroffen ist, so daß es zu einer chondrodystrophieähnlichen Mikromelie kommt, welche auch unabhängig von den Frakturen nachzuweisen ist, wie selbst RUDOLPH, der sich neuerdings für die Identität der beiden Typen eingesetzt hat, zugeben muß. Beim Typus Lobstein scheint mehr das Gen für das Dickenwachstum der Knochen beteiligt zu sein. Die Knochen sind normal lang, aber sehr grazil. Verkürzungen sind nur auf schlecht geheilte Frakturen oder Verbiegungen der abnorm schlanken Knochen zurückzuführen.



Abb. 84. Derselbe Fall im Alter von 3 Jahren. Hirtenstabförmige Verbiegung.

Gestört ist vor allem die periostale Apposition. Beim Typus Vrolik haben wir meist außerordentlich zahlreiche, schon intrauterin geheilte Frakturen mit verkalktem knolligem Callus, so daß der Eindruck eines Schachtelhalmes oder einer aus Knochenfragmenten zusammengesetzten Perlenkette entsteht. Bei der Osteopsathyrose haben wir frische Frakturen meist in der Mitte der Knochen-schäfte mit Dislokation der schnabelförmigen Fragmentenden und mächtiger Callusbildung. Beim Typus Vrolik starke Verbiegungen der plumpen, weichen Knochen, beim Typus Lobstein hochgradige Sprödigkeit der glasartigen Knochen.

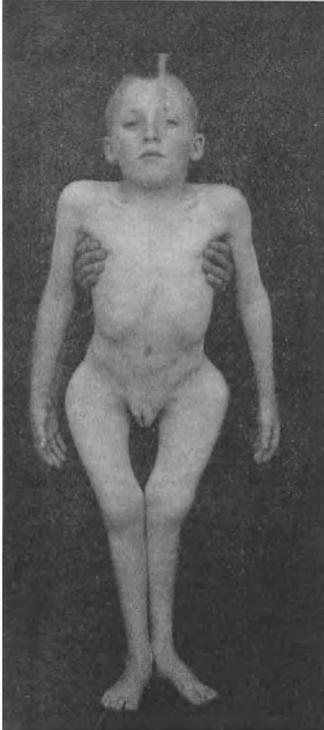


Abb. 85. Osteopsathyrose beim älteren Kind.

Unser Frühfall ist von prinzipieller Wichtigkeit, weil er zeigt, daß die beiden Typen von Geburt an ihre charakteristischen Züge tragen, daß sich nicht etwa aus einer milden form fruste einer fötalen Osteogenesis imperfecta später eine Osteopsathyrose vom Typus Lobstein entwickelt. Wären die beiden Affektionen identisch, so müßten wir bedeutend mehr Übergangsfälle zwischen den beiden Typen sehen, als dies tatsächlich der Fall ist.

Die Prognose der Osteogenesis imperfecta ist eine schlechte, indem die Kinder im äußersten Fall bis jetzt ein Alter von drei bis vier Jahren erreichten. Sehr viele werden tot geboren oder sterben schon in den ersten Wochen und Monaten, meist an Bronchopneumonien. Die Prognose der Osteopsathyrose ist dagegen unvergleichlich besser. Die Kinder wachsen auf und die Neigung zu Knochenbrüchen kann sich ähnlich wie bei anderen angeborenen Diathesen nach dem 20. Jahr sehr stark mildern. Ich hatte gehofft, auch blutchemische Unterschiede zwischen den beiden Typen zu finden, doch ließen sich diese durch die neueren Untersuchungen von RUDOLPH nicht bestätigen.

Die Osteogenesis imperfecta ist nicht hereditär, nicht familiär, tritt ganz isoliert unter den Geschwistern auf, die Osteopsathyrose dagegen ist eine ausgesprochen heredo-familiäre Krankheit, die durch eine Reihe von Generationen hindurch beobachtet worden ist. Zwei Geschwister unseres Falles sollen ebenfalls schwache Knochen mit Neigung zu Frakturen haben. Auf die Kopplung mit anderen Genen, wie den blauen Scleren und der Schwerhörigkeit, und der Möglichkeit ihrer Lösung aus dem Syndrom, haben wir bereits hingewiesen.

Auf Grund dieser Argumente bezweifle ich die Identität dieser beiden Knochenleiden. Wie dem auch sei, empfiehlt es sich, diese beiden Typen nach VROLIK und LOBSTEIN klinisch scharf auseinanderzuhalten.

Für die Behandlung der Osteopsathyrose empfehlen wir eine Kombination von Vitamin C (Redoxon) mit Vitamin-D-Präparaten. Eventuell wäre auch eine Vitamin-D-Stoßtherapie zu versuchen. BREUER hat Strontium lacticum empfohlen, aufgeschwemmt in Lebertran 6,0/100, dreimal 1 Teelöffel.

## 34. Vorlesung.

**Das sog. „Lawrence-Moon-Bardet-Biedlsche Syndrom“.**

Das zehnjährige Mädchen, das ich jetzt vorstelle, hatte ein Geburtsgewicht von 5 kg, war somit schon bei der Geburt ein fettes Riesenkind. Vor etwa einem halben Jahr erkrankte es an einer Hüftgelenkaffektion links im Sinne eines Perthes und wurde deshalb mit Extension behandelt. Es fiel die sehr starke Adipositas auf, die mit Schilddrüsentabletten ohne Erfolg behandelt wurde. Das Kind hatte an der rechten Hand einen sechsten Finger, der durch Amputation entfernt werden mußte. Das Mädchen sieht nicht scharf und es wurde ihm vom Augenarzt eine Brille verordnet. Es kommt angeblich wegen Sehschwierigkeiten in der Schule nicht recht vorwärts.

Bei der Betrachtung des Kindes fällt uns die starke *Adipositas* auf. Es hat bei einer Körperlänge von 134 cm (normal 126 cm) ein Gewicht von 42,4 kg, Vollmondgesicht mit schmalen, etwas von oben innen nach außen verlaufenden Lidspalten. Die Gesichtshaut ist auffällig gerötet. Doppelkinn. Das Fettgewebe ist am ganzen Körper hypertrophisch, aber am ausgesprochensten am Schultergürtel, an den Mammae und am Beckengürtel. Der Bauch steht besonders in der Gegend des Mons veneris infolge starker Fettansammlung vor und bildet über dem äußeren Genitale eine ziemlich tiefe Furche. Die Konsistenz des Fettgewebes ist eher etwas herabgesetzt, an den Extremitäten besser. Die Haut zeigt an den Beinen einen leicht bläulichen Beiton. Die Füße fühlen sich kühler an als normal.

Der Knochenbau ist derb, die Extremitäten sind dick und eher etwas kurz. Der Kopf ist auffallend groß, Umfang 56 cm. Gesichtszüge älter als dem Lebensalter entspricht und schlaff. Hände plump, breit, dick. Finger relativ kurz. An dem Grundgelenk des fünften Fingers rechtslateral eine kleine Narbe, von Amputation eines sechsten Fingers herrührend. Der rechte Kleinfinger steht etwas vom Ringfinger ab und ist kürzer und stärker gebogen als der linke Kleinfinger.

Die Beine zeigen deutliche Valgusstellung, beiderseits pes plano-valgus. Rechtes Bein in normaler Stellung keine Verkürzung. Die Abduktion ist etwas weniger stark möglich als links. Adduktion und Flexion sind unbehindert, Innen- und Außenrotation hingegen sind gegenüber der gesunden Seite deutlich eingeschränkt. Alle Bewegungen sind vollkommen schmerzlos.

Schilddrüse leicht vergrößert. Innere Organe, abgesehen von einem leisen systolischen Spitzengeräusch, o. B.

*Blutbefund:* Hämoglobin 98%, Rote 5,24 Millionen, Färbeindex 0,94, Leukocyten 10000, Neutrophile Stabkernige 2/3, Segmentkernige 34,6, Eosinophile 5, Lymphocyten 58,3, große Monocyten 1,3%. Thrombocyten reichlich, normal. Blutsenkung: 1/2 Stunde 2 mm, 1 Stunde 9 mm, 2 Stunden 20 mm, 24 Stunden 80 mm. Blut-Wasser-

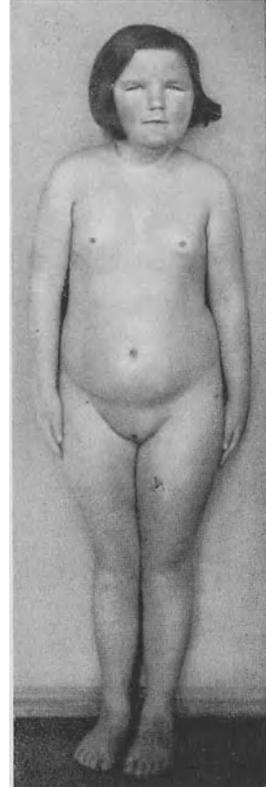


Abb. 86. Lawrence-Biedl-Syndrom.

mann negativ. Blutzucker nüchtern 99 mg%. Calcium im Serum 13,2 mg%, Phosphor im Serum 5,8 mg. Gesamtcholesterin 269 mg%. Blutdruck 115/65.

*Augenbefund* (Universitäts-Augenklinik, Prof. GOLDMANN): Beiderseits starker Astigmatismus mit stark herabgesetzter Sehkraft an beiden Augen. Bulbi reizlos, Medien klar, Papillen blaß. Gefäße stark verengt. Hauptsächlich an der Peripherie finden sich kleine chorioretinitische Herde ohne typische Pigmentschollen, ausgeprägte Hemeralopie. Diagnose: Retinitis pigmentosa sine pigmento.

*Röntgenbilder*: Schädel groß, besonders in der Hinterhauptgegend, Sella vertieft, mit etwas nach vorn gekrümmtem, gut ausgebildetem Dorsum sellae.

*Hände*: Leichte Brachydactylie. An der rechten Hand auf der Innenseite des Grundphalanxgelenkes ein



Abb. 87. Zweijährige Schwester von Patientin  
Abb. 86 mit gleichem Syndrom.



Abb. 88. Lawrence-Biedl neben normaler Schwester.

überschüssiger Knochen, welcher eine schräg nach außen gerichtete Stellung des auffallend kurzen rechten Kleinfingers bedingt.

*Hüftgelenk*: Rechts ist die Epiphyse des Hüftgelenkkopfes deutlich abgeflacht, kappenförmig, und darunter findet sich im Femurhals eine ziemlich gut begrenzte Aufhellungszone. Die Epiphysenlinie erscheint im Gegensatz zu links bereits geschlossen (PERTHESSche Krankheit im rechten Hüftgelenk).

*Nervensystem und psychischer Status*: Bauchdeckenreflexe vorhanden, aber etwas schwer auslösbar. Patellar- und Achillessehnenreflexe rechts und links vorhanden, keine pathologischen Reflexe.

Psychisch ist das Kind sehr ängstlich, schüchtern, verlegen. Im Umgang mit den Kameraden zurückhaltend, vielleicht etwas mißtrauisch. Ausgesprochen gefühlslabil, weint leicht, wenn es z. B. ein Wort nicht weiß, dann wieder grimaszierendes Lachen. Befindet sich aber meistens in depressiver Verstimmung. Intelligenz stark zurückgeblieben. Mit zehn Jahren befindet es sich auf der Stufe eines Sechs- bis Siebenjährigen, aus diesem Grunde ist es überhaupt erst vor einigen Monaten in die Schule eingetreten. Es kann nur wenig lesen und schreiben, entsprechend rechnen. Das Gedächtnis ist schwach. Das Mädchen

hat Mühe, sich zu konzentrieren, es denkt langsam und unsicher und spricht meistens mit eigentümlichem Tonfall, mit weinerlicher Stimme. Es kann die Zahl der Finger angeben, eine Schleife binden, aber kein Bild beschreiben mit Deutung. Fünf Zahlen kann es nicht wiederholen, zwei Gegenstände nicht miteinander vergleichen, kein Rechteck abzeichnen. Überhaupt ist die Zeichenfähigkeit sehr primitiv.

Rorschach-Test (Deutung von Tinte- und farbigen Klecksen). Es fallen auf schlechtes Formensehen, hohe Zahl der Farbantworten, die typisch sind für die Labilität der Affekte, Reizbarkeit, Empfindlichkeit, Suggestibilität, Neigung zu Confabulation und Perseveration (Häsli, Klee, Gras werden immer wiederholt)



Abb. 89. PERTHESsche Krankheit beim Lawrence-Biedl.

und auch der Inhalt der Antworten sind deutliche Zeichen der Debität. Auffallend ist noch, daß das Kind alles Schwarze mit Grün bezeichnet.

*Familienanamnese:* Vater gesund, Mutter hat einen kleinen Kropf, weitere Familie gesund. Eine Schwester des Kindes normal, eine jüngere Schwester leidet nach der vorliegenden Photographie offenbar an der gleichen Anomalie (Adipositas, Vollmondgesicht, ganz enge Lidspalten).

Wir haben hier ein sehr charakteristisches Syndrom vor uns, welches nach den ersten Beschreibern Lawrence-Moon-Bardet-Biedl benannt wird. Die Leitsymptome sind: 1. *Adipositas*, 2. *Polydactylie*, 3. *Retinitis pigmentosa*, 4. *Intelligenzdefekte* und *psychische Anomalien*. Zu diesen Kardinalsymptomen kommt noch in unserem Fall eine *PERTHESsche Erkrankung* der Hüfte, welche ich auch bei einem anderen Mädchen mit diesem Syndrom beobachtet habe, und ein *Hypogenitalismus*. Das letzterwähnte Mädchen war z. B. mit 18 Jahren noch nicht menstruiert.

**1. Adipositas.** Die Kinder haben häufig schon ein hohes Geburtsgewicht, wie auch unser Fall wiederum beweist. Die Adipositas äußert sich in dem Vollmondgesicht, das blühend rot aussieht, mit auffallend engen Lidspalten. Im übrigen hat die Fettsucht den Charakter einer hypophysären Erkrankung, sie

lokalisiert sich nämlich ganz besonders am Schultergürtel, in der Gegend der Mammae und am Beckengürtel, besonders an den Hüften und am Schamberg,

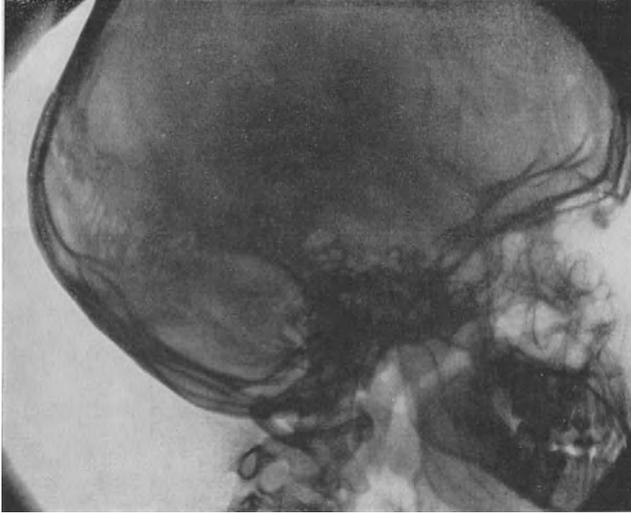


Abb. 90. Flache Sella bei Lawrence-Biedl.

während die Fettsucht an den Extremitäten stark nachläßt. Der äußere Habitus weist am ehesten auf eine hypophysäre Fettsucht hin.

*Röntgenbilder des Schädels.* Man kann bei diesem Syndrom zwei verschiedene

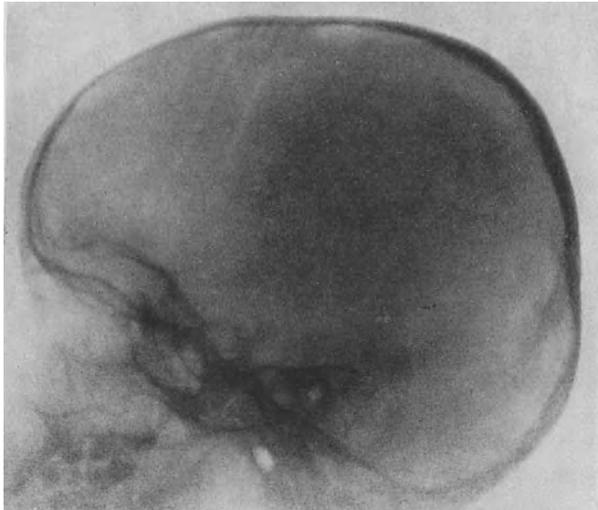


Abb. 91. Vertiefte Sella bei Lawrence-Biedl.

Typen der Sella turcica unterscheiden. Bei dem einen ist die Sella auffallend flach, bohnenförmig und im ganzen verkleinert. Häufiger findet man den zweiten Typus, bei dem die Sella wie bei unserem Kinde eher vertieft und das Dorsum

sellae auffallend dick und steil aufgerichtet ist. Der Schädel im ganzen ist groß und die Schädelkalotte oft auffallend dünn.

**2. Polydactylie.** In unserem Fall hatten wir einen überzähligen sechsten Finger an der rechten Hand. In einem anderen Falle wurde eine Hexadactylie am linken Fuß bei der Geburt festgestellt. Bei einem neunjährigen Knaben fand ich beiderseits sechs Zehen und an der rechten Hand eine Verdoppelung der Mittel- und Endphalanx. Bei dem vorgestellten Fall haben wir noch einen überzähligen Knochen am Grundphalanxgelenk des rechten Kleinfingers, als Zeichen des überzähligen Strahles. Finger und Zehen sind oft auffallend kurz (Brachydactylie). Seltener als die Poly- ist die Syndactylie. Die Polydactylie ist ein dermaßen führendes Symptom, daß die Koppelung von Adipositas vom Gürteltypus mit Polydactylie mit Sicherheit auf das LAWRENCE-MOON-BIEDLSche Syndrom hinweist und veranlassen soll, nach den übrigen damit gekoppelten Symptomen zu suchen.

In der Literatur kaum erwähnt wurde bisher die Koppelung mit PERTHESScher Krankheit der Hüfte, welche ich in zwei ganz typischen Fällen, wie auch bei dem vorgestellten Mädchen beobachtet habe.

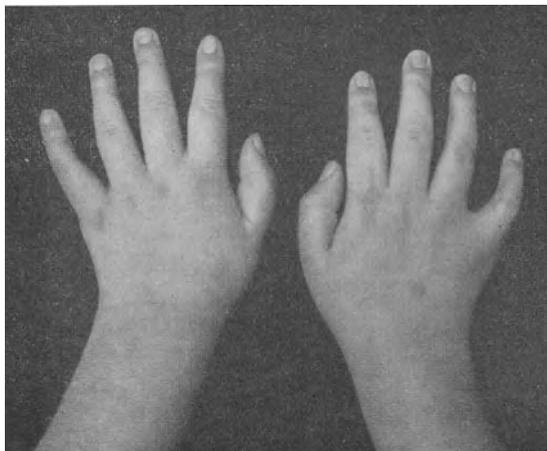


Abb. 92. Hände bei Lawrence-Biedl von Abb. 86.

**3. Retinitis pigmentosa.** Man findet charakteristische Veränderungen im Augenhintergrund. Knochenkörperchenartige, intensiv schwarz pigmentierte Flecken der Retina, namentlich in der Peripherie, an beiden Augen, gelegentlich auch nur an einem Auge, wie ich bei einem anderen Fall beobachtet habe, bei welchem jetzt zehnjährigen Mädchen ein überzähliger Fingerstummel an der linken Hand und Zehenstummel am linken Fuß entfernt worden waren. Bei dem vorgestellten Mädchen handelt es sich insofern um eine Abweichung von dem gewöhnlichen Typus, als die chorioretinitischen Herde, wie erwähnt, keine typischen Pigmentschollen zeigten, sogenannte Retinitis pigmentosa sine pigmento. In allen Fällen, welche ich beobachtet habe, bestand die Erscheinung der *Hemeralopie*. Die Sehschärfe nimmt besonders ab in ganz auffälliger Weise, sobald die Dämmerung einsetzt. Bei dem neunjährigen Knaben mit diesem Syndrom beobachtete ich Farbenblindheit für Rot, Grün und Blaugelb. In unserem Fall ist bemerkenswert, daß das Kind alles Schwarze mit Grün bezeichnet, doch könnte dies mehr mit der geistigen Debität zusammenhängen. Andere Augen-anomalien, die gelegentlich bei diesem Syndrom angetroffen werden, sind hochgradige Myopien, Opticusatrophie, Koppelung mit Katarakt, in unserem Falle hochgradiger Astigmatismus. Gerade die atypische Retinitis pigmentosa, wie bei unserer Beobachtung, ist nach der Meinung verschiedener Untersucher charakteristisch für das Syndrom (VELHAGEN jun., REILLY und LISSER, zit. bei HUSLER).

**4. Charakteranomalien und Intelligenzdefekte.** Die Patienten mit diesem Syndrom zeigen übereinstimmend einen besonderen psychischen Habitus, der sich selbst im ähnlichen Tonfall einer etwas weinerlichen Stimme äußert. Der

Charakter ist im allgemeinen still, friedlich, zurückhaltend, scheu, ängstlich, etwas mißtrauisch, ausgesprochen gefühlslabil, mit grimassierendem Lachen, das bei geringstem Anlaß in Weinen umschlägt. Im großen ganzen überwiegt, wie auch bei unserem Mädchen, eher eine leicht depressive Verstimmung.

Es besteht immer eine mehr weniger ausgesprochene *geistige Debität*. Verstandesfragen werden meist sehr langsam und unsicher beantwortet. Das Situationserfassen im Bilde ist ebenfalls langsam und ungenau. Mit Zahlen und Rechnen können diese Kinder gewöhnlich nichts anfangen. Das Gedächtnis ist häufig schwach, wie bei unserem Kinde. Sie haben in der Regel wenig Phantasie

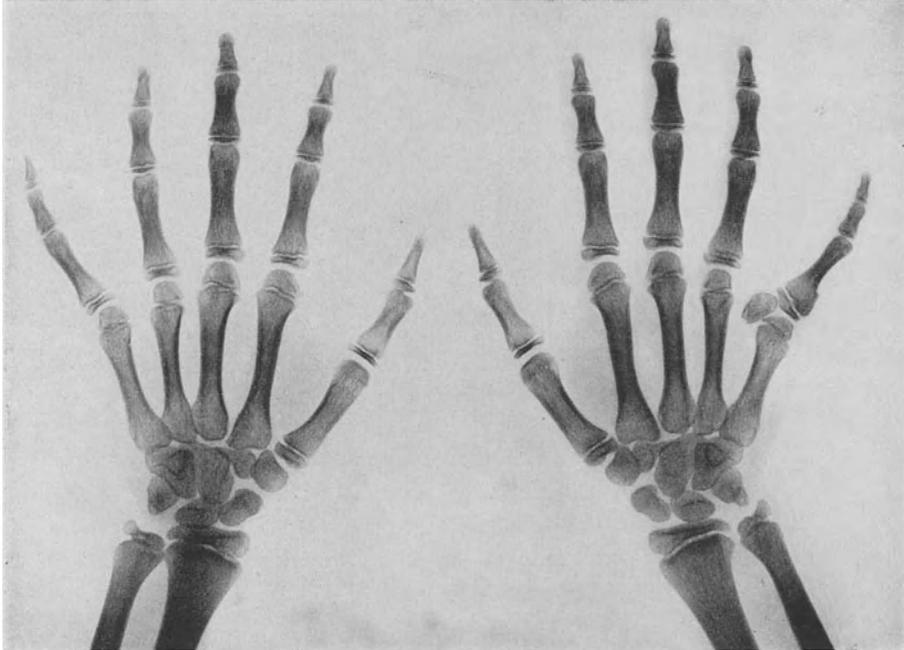


Abb. 93. Handröntgen mit angedeutetem überzähligem Strahl bei Lawrence-Biedl.

und eine auffallend schlechte Kombinationsgabe. Im übrigen wechselt der Grad der Debität von Fall zu Fall. Die Intelligenz kann so ordentlich sein, daß selbst die höheren Schulklassen leidlich absolviert werden können. Die Charakteranomalie erschwert oft das Vorwärtskommen in der Schule. Die Kinder sind so scheu, fühlen sich stets beobachtet, daß sie sich in der Schule nicht melden dürfen. Sie haben kein Selbstvertrauen. Während manche Fälle auffallend ruhig und träge sind, zeigen andere ein zappeliges Wesen und können sich nicht gut konzentrieren. Die geistige Debität kommt, wie in unserem Fall, besonders auch in der unternormalen Zeichenfähigkeit zu drastischem Ausdruck.

*Vererbung.* Es werden viele Einzelfälle beobachtet, aber immerhin kann man, und der heute vorgestellte Fall ist dafür wieder ein Beispiel, familiäres Vorkommen bei Geschwistern feststellen. Bei einem Drittel der Fälle soll nach WILLI Konsanguinität der Eltern bestehen, was für ein rezessives Erbleiden sprechen würde. Es handelt sich offenbar um eine merkwürdige Koppelung verschiedener krankhafter Gene. Durch das sogenannte „crossing over“ können einzelne der krankhaften Gene aus der Koppelung ausfallen, so daß z. B. die Retinitis pigmentosa

ohne Polydactylie oder Fettsucht vererbt wird. Ein weiteres Symptom, das gelegentlich noch eine Rolle spielt, ist die Schwerhörigkeit. Der Vater eines zehnjährigen Mädchens mit dem Syndrom litt an isolierter Schwerhörigkeit, welche gelegentlich mit unserem Syndrom ebenfalls gekoppelt ist. In den Familien unserer Kinder fand ich wiederholt bald auf väterlicher, bald auf mütterlicher Seite isolierte Adipositas ohne Augenstörungen oder Intelligenzdefekte.

*Pathologische Anatomie.* Da das Leiden nicht zum Tode führt, ist die pathologische Anatomie noch wenig erforscht. In einem Fall von VAN BOGAERT und BORREMANS wurden im Groß- und Kleinhirn und selbst in der Hypophyse keine sicheren pathologischen Veränderungen gefunden. Lediglich streifenartig angeordnete kernlose, hyaline Gewebsteile (Nekrosen) im Hypophysenstiel. Das ganze Syndrom lediglich auf einen Hydrocephalus zurückzuführen, besteht kein Anlaß.

*Therapie:* Die Adipositas ist als Mastfettsucht weitgehend durch Rohkostdiät in Schranken zu halten. Zuerst drei Wochen strenge Rohkost mit Salaten und Früchten, hernach Einschaltung von ein bis zwei wöchentlichen Rohkosttagen. Hypophysenpräparate, wie Preloban, Praephyson, zweimal täglich 1 Tablette, unterstützt durch Elytyran, täglich 1 Tablette, haben sich uns nützlich erwiesen. Zur Zeit der Pubertät ist bei Hypogonadismus an die Verabreichung von Sexualhormonen zu denken, wie z. B. Cyren B jeden vierten Tag eine Injektion, nach der sechsten Injektion Kombination mit Proluton (Corpus-luteum-Hormon), um einen Menstruationszyklus zu provozieren.



Abb. 94. Handröntgen bei Lawrence-Biedl, überzähliger Strahl am rechten Kleinfinger.

### 35. Vorlesung.

## Familiäre Dysostosis cleidocranialis Typ Scheuthauer-Marie.

Heute demonstriere ich ein siebenjähriges Mädchen. Die Geburt dauerte lange, weil das Kind ein Geburtsgewicht von 5000 g hatte. Es lernte mit 13 Monaten gehen. Die Zahnung war stark verzögert, die unteren Schneidezähne erschienen erst mit 1½ Jahren, es lernte mit 2½ Jahren sprechen. Bis zum dritten Jahr soll es normal an Größe zugenommen haben, von da an aber im Wachstum zurückgeblieben sein. Es bekam einen watschelnden Gang, der aber nach einigem

Gehen besser wird. Vor zwei Jahren war es wegen Wirbelsäulenverkrümmung mehrere Monate lang in chirurgisch-orthopädischer Behandlung, ohne daß anscheinend die wahre Natur der Krankheit erkannt wurde.

Wir sehen ein im Wachstum deutlich zurückgebliebenes Mädchen mit einer Körperlänge von nur 108 cm statt normal 114 cm. Der Minderwuchs ist auffallend dysproportioniert. Der Kopf ist ungewöhnlich groß und die Extremitäten im Verhältnis zu dem kurzen Rumpf erscheinen zu lang. Der große Kopf könnte an eine Chondrodystrophie erinnern. Kurzer Rumpf und lange Extremitäten erscheinen dagegen gerade umgekehrt wie bei der Chondrodystrophie.



Abb. 95. Hypertelorismus bei Dysostosis cleidocranialis.

Der Kopf zeigt einen großen, auffallend breiten und trotzdem dolichocephalen Hirnschädel. Das Hinterhaupt zeigt eine deutliche rundliche Vorwölbung. Die Pfeilnaht im Bereich der Stirn ist stark eingesenkt. Ihre beiden Ränder erheben sich wie Wülste daneben. Die Tubera frontalia und parietalia sind stark prominent. Die große Fontanelle ist immer noch offen.

Die Nasenwurzel ist außerordentlich breit und flach. Die Pupillendistanz beträgt 51 mm. Man nennt diese Erscheinung *Hypertelorismus*, wie er zuerst von GREGG 1924 beschrieben wurde. Er kann auch als solcher isoliert vorkommen, unabhängig von dieser Krankheit. Er ist häufig mit Epikanthus, Syndactylie, Kryptorchismus und vor allem mit mehr weniger ausgesprochenem Schwachsinn kombiniert.

Unser Kind hat deutlich blau gefärbte Scleren, ähnlich wie bei Osteopsathyrose. Das schwarze Retinapigment schimmert durch die bindegewebschwache Sclera bläulich hindurch.

Gegenüber dem großen Hirnschädel ist der Gesichtsschädel klein, der Unterkiefer ist prognath. Die Zähne des Unterkiefers stehen vor denen des Oberkiefers. Die unteren mittleren Schneidezähne befinden sich in Torsionsstellung, die oberen Schneidezähne sind auffallend klein (Mikrodontie). Die übrigen Zähne sind teilweise cariös. Deutlicher Spitzbogengauamen.

Die stark abfallenden Schultern hängen etwas nach vorn. Der laterale Teil der beiden Clavikeln fehlt. Das mediale Stück ist als Fragment erhalten. Zwischen ihm und dem Akromion ist eine deutliche Lücke tastbar. Infolge des Fehlens der Clavikeln lassen sich die beiden Schultern nach vorn vollkommen zusammenklappen.

Die Wirbelsäule steht in starker Lordose mit linksgerichteter Skoliose der Lendengegend. Die Extremitäten sind auffallend lang. Der Kleinfinger beiderseits ist sehr kurz. Ihre Endphalangen reichen nur bis zur Mitte der zweiten Phalanx der vierten Finger. An den Zehen sind nur die Nägel der Großzehen gut ausgebildet, an den übrigen Zehen sind sie zu winzigen Rudimenten verkümmert. Ellenbogengelenke, Handgelenke und Grundphalangengelenke der Finger lassen sich leicht überstrecken.

Die Intelligenzprüfung nach BINET-BOBERTAG hat ergeben, daß das Intelligenzalter dem Lebensalter vollkommen entspricht.

*Blutchemismus:* Blutkalkspiegel 12,8 mg%, Phosphor 6,2 mg%. Beide Werte liegen somit etwas über der Norm.

*Röntgen:* Schädel: Es fällt vor allem die Verlängerung der Schädelbasis auf, mit starker Vorwölbung und Aussackung des os occipitale nach hinten und unten. An Stelle der großen Fontanelle sieht man noch eine deutliche Spalte. Die Schädelkalotte ist auffallend dünn im Bereich der oberen Stirnbeine. Eine Kyphose des Basilartheils des os occipitale ist nicht vorhanden. Die Sella turcica ist 10 mm breit, 6 mm hoch, ist somit etwas erweitert und etwas abgeflacht. Der Sellaeingang ist weit offen.

*Thorax:* Es fällt auf, daß die lateralen Teile der Schlüsselbeine vollkommen fehlen. Die Thoraxwirbelsäule zeigt eine nach links convexe Skoliose.

*Becken:* Die Schambeinfugen sind unvollständig geschlossen. Beiderseits besteht eine Verkürzung des Schenkelhalses in Coxa vara-Stellung.



Abb. 96. Dysostosis cleidocranialis, zusammenklappende Schultern.

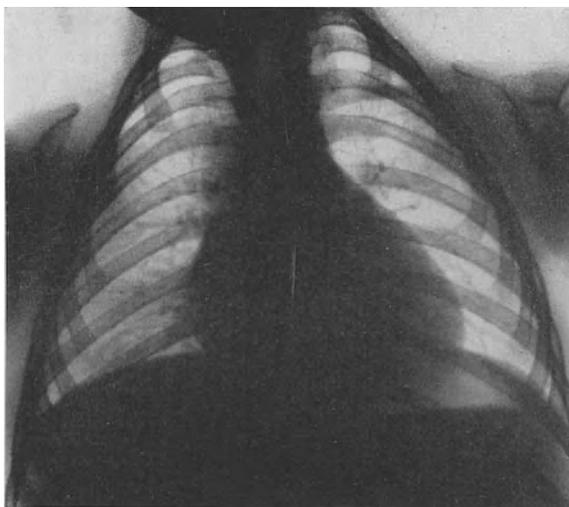


Abb. 97. Röntgen, Fehlen der Claviculae.

*Handwurzelknochen:* Rückstand der Knochenkerne. Der Entwicklungszustand entspricht einem  $4\frac{1}{2}$ jährigen anstatt einem 7jährigen Kind, indem die Kerne der Multangula und des Naviculare noch ganz rudimentär angelegt sind. Die proximalen und distalen Enden der Epiphysen fast aller Metakarpalia und Phalangen sind entweder noch nicht oder erst vor ganz kurzer Zeit mit den Epiphysen verwachsen. Ein ähnlicher Befund wurde von FRONTALI bei der sogenannten Arachnodactylie erhoben.

Wir stellen somit in unserem Fall die Diagnose auf eine Form von **Dysostosis cleidocranialis**, welche einige Eigentümlichkeiten zeigt. Sie ist kombiniert mit blauen Scleren, Hypertelorismus, Dolichocephalie, Vergrößerung der Sella turcica. Interessanterweise handelt es sich nicht nur um eine Schwäche des Mesenchyms, sondern auch das äußere Keimblatt ist mitbeteiligt. Wir sehen Mikrodontie und auffallend dystrophische Zehennägel.

Auch in unserem Fall handelt es sich um ein heredo-familiäres Leiden. Die Mutter des Kindes ist ebenfalls auffallend klein, und zeigt die gleiche Dysostosis cleidocranialis. Eine Schwester unserer Patientin zeigt dieselbe Anomalie, während eine andere Schwester davon frei ist.

Die Dysostosis cleidocranialis wurde zuerst von PIERRE MARIE und SAINTON

1897 beschrieben. Es handelt sich um eine kongenitale heredo-familiäre Dystrophie der Knochen mit dominantem Erbgang, wobei meist die Hälfte der Geschwister von der Anomalie betroffen werden. Die Vererbung ist nicht geschlechtsgebunden. Die Dysostosis betrifft vor allem die sogenannten Bindegewebsknochen, totale oder partielle Aplasie der Schlüsselbeine, Verzögerung der Entwicklung der Stirnbeine mit verspätetem Schluß der großen Fontanelle und Verbreiterung des Querdurchmessers des Schädels, insbesondere der kleinen Keilbeinflügel mit der Folge des Hypertelorismus, wie er in unserem Fall so deutlich hervortritt. Bemerkenswert ist auch die verspätete Zahnentwicklung in Verbindung mit Mikrodontie und Stellungsanomalien.



Abb. 98 Fehlen der Schambeine.

Der Name Dysostosis cleidocranialis bezieht sich auf die wichtigsten miteinander kombinierten Anomalien, nämlich:

1. *Aplasie der Schlüsselbeine.*

Sie ist gewöhnlich bilateral, total oder partiell. Die beiden ster-nalen und akromialen Fragmente werden durch eine bindegewebige Brücke miteinander verbunden. Man sieht, daß das Relief des Schlüsselbeines fehlt. Die Schulterwölbung ist abgeflacht und die Schultern etwas nach vorn gesunken. Bei totaler und bilateraler Aplasie kann man die Schultern an der Vorderfläche des Thorax miteinander in Berührung bringen. Die willkürlichen Bewegungen sind nicht gestört, eine Last kann jedoch nicht getragen werden.

2. *Schädelveränderungen.* Der Kopf ist groß, besonders ist der Transversaldurchmesser verbreitert, die Stirnhöcker und Parietalhöcker springen stark vor. In der Mitte des Scheitels findet sich eine Furche. Der Scheitel ist abgeplattet. Die große Fontanelle ist weit und schließt sich spät erst in der zweiten Kindheit oder bleibt selbst beim Erwachsenen offen. Das Gesicht erscheint wenig entwickelt unter dem voluminösen Hirnschädel. Oberkiefer und Nase sind eher verkürzt. Der Unterkiefer ragt vor (Prognathismus). Das Gaumengewölbe ist spitz, die Zahnung unregelmäßig und verspätet.

Im Röntgenbild bemerkt man im Gegensatz zu unserem Fall meistens Verkürzung und Kyphose der Schädelbasis. Das Hinterhauptloch geht schräg nach oben und vorn. Die Ossifikation ist oft unvollständig an der Schädelbasis sowohl wie am Schädelgewölbe. Es kommen manchmal viele Schaltknochen vor. Die Sinus sind wenig entwickelt. Der Schädelinhalt erscheint nicht verändert. die Intelligenz ist normal.

*Klinische Formen:* 1. *Formes frustes*, z. B. nur einseitiger Defekt eines Schlüsselbeines. 2. *Gekoppelte Formen:* Zu der Dysostosis cleidocranialis können sich wie in unserem Fall Entwicklungsstörungen der Beckenknochen hinzugesellen, besonders dem Schlüsselbein analoge Defekte des Schambeins und Coxa vara, oder

es finden sich gleichzeitig Verkürzungen der Phalangen und Endphalangen der Finger und Zehen. In unserem Fall sind die Dystrophien der Zehennägel bemerkenswert.

Seltener finden sich andere Mißbildungen, wie Muskelaplasien an Hals, Oberarm und Brust, Halsrippen, Abflachung des Thorax, Genu valgum, Klumpfüße, Syringomyelie, Spina bifida usw.

*Ätiologie:* Es handelt sich um ein heredo-familiäres Leiden mit einfach dominantem Erbgang. In unserem Fall wurde die Abartung von der Mutter direkt auf zwei Töchterchen übertragen, in anderen Familien kann der Vater Träger der Erbanomalie sein. Die Vererbung ist nicht geschlechtsgebunden, sowohl auf Knaben als auch auf Mädchen ist sie übertragbar.

Es handelt sich im wesentlichen um eine Ossifikationsstörung von Knochen, die bindegewebig angelegt sind, wie die Schädelknochen und die Schlüsselbeine. Die enchondrale Ossifikation ist ungestört. MURK JANSSEN führt die Mißbildung auf Enge des Amnions zurück, und zwar beim Fötus in der achten Woche, zu einer Zeit, wo die Frontalknochen, die Clavikeln, Phalangen und Endphalangen noch weich, bindegewebig oder kartilaginös sind. Die anderen Teile des Skelets sind zu dieser Zeit schon weiter entwickelt. Die Affektion wäre demnach verwandt der Chondrodystrophie. Sie würde eine späte und partielle Form derselben darstellen. In unserem Fall fanden wir, ähnlich wie EVENSEN, einen leicht erhöhten Blutkalk mit 12,8 mg% und leicht erhöhten Phosphorgehalt mit 6,2 mg%. Für eine Störung der inneren Sekretion finden sich keine sicheren Anhaltspunkte, aber es wäre besonders in unserem Fall mit der Erweiterung der Hypophysenloge denkbar, daß parahypophysäre Zwischenhirnzentren, welche die Entwicklung sowohl des Schädels als auch besonders der Extremitäten beherrschen, auch bei der Dysostosis cleidocranialis mitwirken könnten, ähnlich wie das von VIALLEFONT für andere Anomalien, wie die Dysostosis craniofacialis (CROUZON), die Akrocephalosyndactylie usw., angenommen wurde.

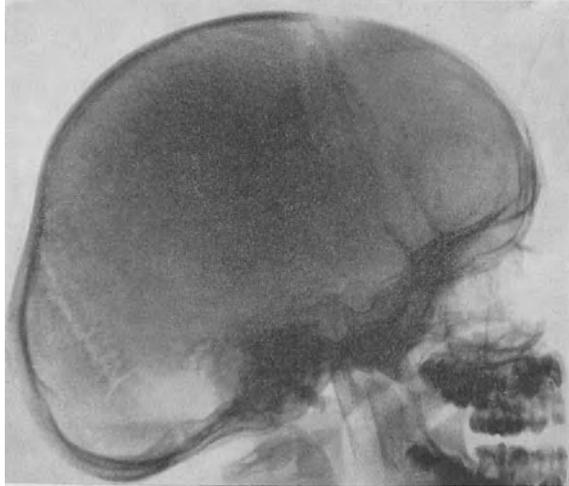


Abb. 99. Schädelröntgen bei Dysostosis cleidocranialis.

### 36. Vorlesung.

## Arachnodactylie und Brachydactylie.

Ich zeige zunächst ein elf Monate altes Mädchen mit einem auffallend grazilen, schmalen Körperbau. Es sieht aus, wie wenn es seitlich plattgedrückt worden wäre, wie ein im Herbarium eingelegtes Pflänzchen. Der Kopf ist schmal, ausgesprochen dolichocephal, der Hals kurz und schlank, der Thorax kielförmig, der

sagittale Durchmesser ist größer als der Breitendurchmesser, so daß das Sternum und die knorpeligen Rippen stark vorspringen. Der ganze Brustkorb ist in die Länge gezogen und asymmetrisch. Die linke Thoraxseite ist bedeutend flacher und schmaler als die rechte. Die Wirbelsäule zeigt eine breite Ausladung in kyphotischer Haltung nach hinten, so daß der Rumpf die Form einer Tonne annimmt. Die Extremitäten sind sehr grazil. Die Finger erscheinen auffallend lang, verbreitern sich etwas in den Mittelphalangen und spitzen sich nach vorn wieder zu. Die Hände erinnern mit ihren langen, in der Grundphalanx gestreckten und gespreizten, in der Mittel- und Endphalanx gebeugt gehaltenen Fingern an Spinnenfinger (Arachnodactylie). Die Füße sind lang, ganz schmal, das Fußgewölbe fehlt, wir sehen Hackenfußstellung mit deutlicher Prominenz des Calcaneus, auch die Zehen erscheinen sehr grazil.



Abb. 100. Arachnodactylie.

Die Muskulatur ist dürftig entwickelt, der Tonus ausgesprochen schlaff, die Weichteile sind schwammig, die Ligamente sind auffallend schlaff, besonders Hand- und Fußgelenke sind stark überdehnbar. So gelingt die Handbeugung bis  $180^\circ$ .

Es handelt sich um ein aufgeregtes, schreckhaftes Kind mit starker Neigung zum Schwitzen und zu subfebrilen Temperaturen. Patellar- und andere Sehnenreflexe sind lebhaft. Babinski beiderseits negativ.

Wir haben hier einen Vertreter des sogenannten *MARFANSchen Syndroms*, der *Dolichostenomelie*, vor uns. Diese Anomalie besteht in einem auffallenden Lang- und Schmalwuchs der Extremitätenknochen, am ausgesprochensten an den Fingern und Zehen, verbunden mit einer schwach entwickelten und hypotonischen Muskulatur, einem dünnen Fettpolster und einer auffallenden laxen Beschaffenheit der Gelenkbänder. Dazu gesellt

sich meist ein Hochwuchs, so daß die Kinder mit Dolichostenomelie eine extreme Variante des leptosomen Formentypus darstellen.

Der Ausdruck *Arachnodactylie* oder Spinnenhand wurde deshalb geprägt, weil durch eine gewisse Retraktion der Beugesehnen der langen Finger eine mehr weniger dauernd fixierte Stellung mit leichter Spreizung der Finger, Überstreckung der Grundphalanx und Beugung der Mittel- und Endphalanx zustande kommt.

Das Leiden kann familiär auftreten mit dominantem Erbgang und in den betreffenden Familien kommen neben den typischen Fällen auch fruste und atypische Formen vor.

Interessant ist die Koppelung mit anderen Anomalien, namentlich solchen des Auges, mit Ektopie und kongenitaler Subluxation der Linse. Ferner kommen vor Irisschlottern, Iridonesis und kongenitale Anomalien des Herzens. Verbindungen der Ohrmuscheln, Schwimnhautbildungen und Syndactylie an den Fingern, dysraphische Zustände, wie Wolfsrachen, doppeltes Halszäpfchen, Spina bifida.

Es wurden ferner Kombinationen mit FRIEDREICHscher Ataxie beobachtet, gelegentlich mit Schwachsinn oder anderen psychischen Anomalien.

Ein Gegenstück zu dieser Beobachtung bietet gewissermaßen der folgende Fall, den ich ebenfalls Gelegenheit habe, heute vorzustellen.

Dieser  $13\frac{3}{4}$  Jahre alte Knabe zeigt mit einem Wachstumsrückstand von 21 cm einen deutlichen Zwergwuchs. Vor allem fällt der große Kopf auf mit einem kastenförmigen, von unten nach oben ausladenden Hirnschädel. Die Stirnhöcker springen stark vor und das Hinterhaupt weicht stark nach hinten aus, so daß ebenfalls ein deutlich dolichocephaler Schädel vorliegt. Das ganze Gesicht ist etwas asymmetrisch, die linke Seite ist schwächer entwickelt als die rechte. Die



Abb. 101. Handröntgen bei Arachnodactylie.



Abb. 102. Zwergwuchs mit Brachydactylie.

Nase ist abgeplattet und leicht nach der linken Seite verschoben. Der Thorax ist breit, die Wirbelsäule zeigt deutlich lordotische Haltung. Das Abdomen steht vor. Die ganze rechte Seite bleibt stärker entwickelt, besonders das rechte Bein. Es ist diffus verdickt, der Fingerdruck hinterläßt eine geringe Delle (Trophödem Meige). Die Haut der Beine zeigt eine deutliche Marmorierung. Die Hände, besonders die Finger, sind sehr kurz. Die Fingergelenke sind verdickt und bieten das Bild einer Perlschnur. Der Daumen ist sehr kurz. Die Finger sind fast alle gleich lang. Die Haut an den Händen und Fingern zeigt eine starke Fältelung, ähnlich wie bei einem Greise. In analoger Weise zeigt der Knabe kleine Füße und kurze Zehen. Die rechte Kleinzehe steht deutlich abseits von den übrigen Zehen.

Das Röntgenbild des Schädels ergibt einen mächtigen Hydrocephalus, die Sella ist nur ganz seicht angedeutet und das Dorsum sellae ist fast ganz abge-

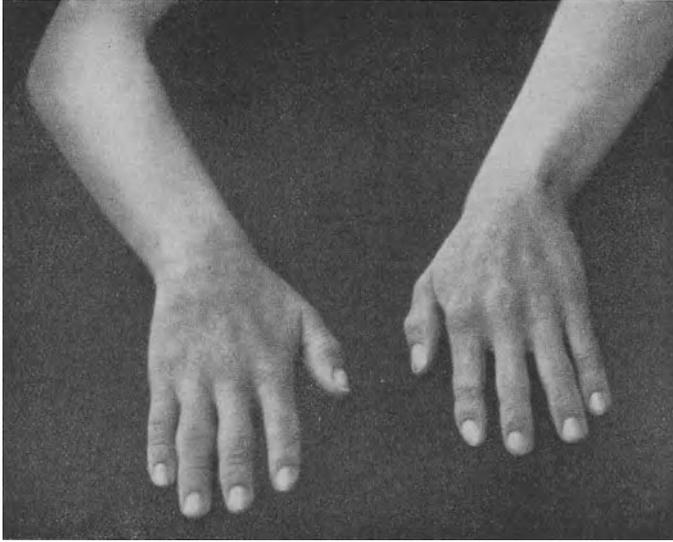


Abb. 103. Hände bei Brachydactylie.

nutscht. Der ganze Gesichtsschädel erscheint von vorn nach hinten plattgedrückt. Der Sinus frontalis ist auffallend groß, die Orbitae seicht, die Kiefer stark verkürzt.



Abb. 104. Röntgenbild des Schädels mit Hydrocephalus und Sellaveränderung bei Brachydactylie.

Das Skelet der Hände ist wie flachgedrückt. Phalangen und Metakarpalknochen sind im Wachstum zurückgeblieben, zeigen dagegen vermehrtes Dickenwachstum.

Die auffälligsten Veränderungen finden sich an den Zehen. Die Endphalangen sind zwar gut erhalten, ziemlich breit, zeigen keine Rückbildungserscheinungen. Dagegen sind die Mittelphalangen auffallend kurz, und man sieht besonders an den zweiten Zehen Rückbildungserscheinungen in Form von Knochenlücken, ja sogar Zerfall in mehrere Segmente. Am rechten Fuß findet sich ein überzähliger Metatarsalknochen, der mit dem Köpfchen des fünften Metatarsus in Verbindung

steht und schräg nach der Innenseite des Fußes verläuft. Er bedingt das eigentümliche Abseitsstehen der rechten kleinen Zehe.

Wir haben hier einen Fall von Akromikrie bzw. Brachydactylie, welcher mit anderen Anomalien gekoppelt ist, nämlich mit einem Hydrocephalus und einer Mißbildung am rechten Fuße im Sinne eines überzähligen Strahles des rechten Metatarsus und einem sogenannten Trophödem am ganzen rechten Beine. Man versteht darunter eine Verdickung der Weichteile mit einem ziemlich festen Ödem, so daß Fingerdruck eine Delle, das Strumpfband eine Marke hinterläßt. Das Ödem nimmt bei aufrechter Haltung etwas zu, bei horizontaler Lage geht es zurück, ohne jedoch je vollständig zu verschwinden.

MARCHESANI hat in neuester Zeit auf eine Koppelung der Brachydactylie, die ebenfalls mit Kleinwuchs einherging, mit einer ausgesprochenen Mikro- und Sphärophakie hingewiesen. Die Linse war im ganzen verkleinert, der sagittale Durchmesser aber vergrößert, so daß die Linse mehr Kugelform annahm und sogar zu chronischem Glaukom führte. Hochgradige Myopie.

Man könnte versucht sein, in unserem Falle die Akromikrie auf eine endokrine Störung, nämlich eine Hypophysenerkrankung, zurückzuführen. Bei einem

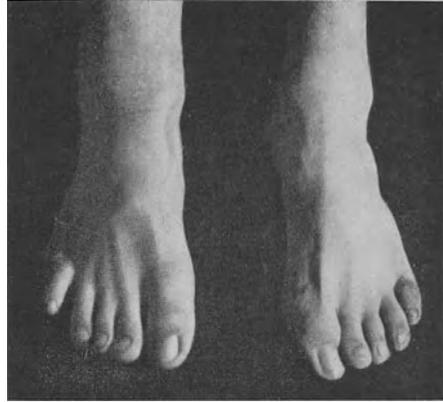


Abb. 105. Füße bei Brachydactylie.



Abb. 106. Röntgenbild der Füße bei Brachydactylie mit überzähligem Strahl rechts, Knochenlücken in den Mittelphalangen der Zehen.

solchen Hydrocephalus mit derart flacher Sella kann die Hypophyse zu einer dünnen Scheibe ausgewalzt sein. Gegen eine solche Auffassung, d. h. gegen eine hormonale Bedingtheit spricht, daß solcher Zwergwuchs mit Akromikrie auch ohne Hypophysenerkrankung beobachtet wird. Über den Rahmen einer rein endokrinen hypophysären Störung geht auch die Koppelung mit anderen Mißbildungen

z. B. einem rudimentären überzähligen Strahl im rechten Metatarsus, und das ausgesprochene Trophödem am rechten Bein hinaus. Arachnodactylie und Brachydactylie erwachsen beide auf dem Boden einer allgemeinen heredo-familiären Degeneration. Auch unser zweiter Fall stammt aus einer Familie, in welcher Kleinwuchs hereditär ist. Es handelt sich um dysplastische Typen, welche in einem Fall die schmalwüchsige oder leptosome Körperarchitektur, im anderen Falle die breitwüchsige oder euryosome bis ins Extrem verzerren. Beim eigentlich hypophysären Zwergwuchs ist von einer Heredität nichts bekannt. Arachnodactylie und Brachydactylie sind gemäß ihrem heredo-familiären Auftreten im wesentlichen chromosomal bedingt, d. h. durch krankhaft veränderte Gene ausgelöst.

Bei der Arachnodactylie überwiegt das Längenwachstum über das Dickenwachstum, bei der Brachydactylie das Dickenwachstum über das Längenwachstum. Arachnodactylie führt häufig zu Riesenwuchs, bei der Brachydactylie steht ihr der Zwergwuchs gegenüber.

Auch bei der Koppelung mit Augenleiden ergeben sich interessante Gegenüberstellungen: bei der Arachnodactylie haben wir eine Ektopia lentis, welche allerdings in unserem Falle fehlt, und ihr stellt MARCHESANI eine angeborene Kugellinse bei der Brachydactylie gegenüber. Bei der Arachnodactylie kommt es zu einer abnormen Spannung der Zonulafasern und sogar zu einem Einreißen derselben mit Linsenluxation. Bei der Brachydactylie wird durch eine sehr kräftige Entwicklung des Ciliarkörpers die Zonula entspannt im Sinne des in maximaler Akkommodation befindlichen Auges. Bei entspannter Zonula nimmt die Linse Kugelgestalt an und bleibt im Wachstum zurück.

### 37. Vorlesung.

## Diagnose des Scharlachs.

Bei vollausgeprägtem Krankheitsbild ist die Diagnose des Scharlachs im allgemeinen leicht. Plötzlicher Beginn mit Erbrechen, hohes Fieber, Angina mit Exanthem, nach 24 bis 36 Stunden typisches Scharlaxexanthem, dann Himbeerzunge und nachfolgende Hautdesquamation charakterisieren das Krankheitsbild mit voller Klarheit. Schwierigkeiten zeigen sich jedoch dann, wenn nur einzelne Symptome vorhanden sind, wie z. B. nur eine verdächtige Angina ohne Exanthem, oder wenn das Exanthem nur rudimentär oder atypisch entwickelt ist. Da gilt es dann vielfach „ex ungue leonem“ zu erkennen, oder man findet sich in der Lage eines Archäologen, der die Aufgabe hat, aus einzelnen Buchstaben die ganze Inschrift zu entziffern.

Im Invasionsstadium ist es kaum möglich, bereits eine sichere Diagnose zu stellen, aber man kann wenigstens einen Scharlach vermuten. Dafür spricht der plötzliche Beginn mit Erbrechen, das sich mehrmals wiederholen kann und oft unstillbar scheint. Das Fieber ist hoch, 39 bis 40°, der Puls beschleunigt, und zwar stärker als der Temperatur entspricht. Mitunter klagen die Kinder auch über Schmerzen im Abdomen. Ganz ähnlich kann unter Umständen eine Pneumonie oder eine akute Appendicitis beginnen, so daß derartige Fehldiagnosen vorkommen können. Vor ihnen schützt die genaue Inspektion des Rachens. Man sieht eine flammende Röte im Rachen und hinter dem Gaumensegel steigt schleimig-eitriges Sekret herab. Äußerst verdächtig für Scharlach ist das Exanthem, welches meist um einige Stunden der Hauteruption vorangeht. Man sieht auf dem Gaumensegel, auf den vorderen Gaumenbögen und besonders am

Halszäpfchen eine diffuse, auffallend dunkle Rötung, welche am Halszäpfchen ziemlich scharf nach oben begrenzt ist. Bei genauerem Zusehen bemerkt man, namentlich am oberen Gaumensegel, daß diese diffuse Röte aus der Konfluenz von zahlreichen kleinen roten Flecken hervorgegangen ist. Dieser Anblick des Rachens ist in höchstem Grade scharlachverdächtig, selbst wenn es in der Folge nicht zu einem eigentlichen Scharlachexanthem kommen sollte.

Die Tonsillen selber können nur Rötung und Schwellung zeigen, gar nicht selten kommt es aber zu einer lakunären oder follikulären Angina. In den Lakunen der Tonsillen beobachtet man weißlich-gelbliche Exsudate, und diese können schließlich zu Pseudomembranen zusammenfließen und dadurch das Vorliegen einer Diphtherie vortäuschen. Die Untersuchung des Rachenabstriches ergibt jedoch meist nur Streptokokken in Reinkultur, gelegentlich kann aber auch der Befund von Diphtheriebazillen zeigen, daß eine Komplikation mit echter Diphtherie vorliegt. Andererseits beweist dann eben das Erscheinen des klassischen Scharlachexanthems nach 24 bis 36 Stunden das Vorliegen eines Scharlachs neben der Diphtherie. Echte diphtherische Membranen sehen auffallend weiß und glänzend aus, sind schwerer abziehbar als die mehr schmierigen Beläge bei der reinen Scharlachangina.

Wenn das Exanthem erschienen ist, so sprechen folgende Momente für Scharlach: Das Exanthem beginnt am Rumpf, vorn auf der Brust, breitet sich sehr rasch über den ganzen Körper aus, macht allerdings am Halse halt, und die Wangen zeigen lediglich Fieberröte. Charakteristisch ist eine circumorale Blässe. Von weitem gesehen sieht das Kind so aus, wie wenn sein Körper mit Himbeersaft übergossen worden wäre. Bei näherer Betrachtung sieht man jedoch, daß sich die Scharlachröte aus zahlreichen kleinen roten und ganz leicht erhabenen Tüpfelchen zusammensetzt, welche außerordentlich nahe beieinander stehen. Die Haut fühlt sich deshalb etwas rau an, wie Chagrinleder. Auf den Tüpfelchen können gelegentlich ganz kleine Bläschen aufschließen (*Scarlatina miliaris*). Die Haut fühlt sich trocken und heiß an. Streicht man mit dem Nagel über das Exanthem, so zeigt sich ein ziemlich breiter weißer Streifen, die sogenannte *Raye blanche*. In der Mitte derselben erscheint zuerst ein dünner roter Strich, bevor die Rötung sich in dem weißen Streifen wieder einstellt. Besonders bei der *Scarlatina miliaris* werden durch das Bestreichen der Haut zahlreiche Schüppchen losgelöst und an der Haut kleben bleibend, können sie noch längere Zeit die Stelle markieren, an der die *Raye blanche* ausgelöst worden war. In den Achsel- und Inguinalfalten, in den Ellenbeugen ist das Exanthem meist besonders stark und man sieht hier auch nicht selten feinste Petechien (*PASTIAS* Zeichen). Legt man am Oberarm eine Stauungsbinde an, so schießen in der Ellenbeuge zahlreiche Petechien auf (*RUMPEL-LEEDESCHES* Zeichen).

Bei einem scharlachverdächtigen Exanthem unterlasse man nie die Inspektion des Rachens. Eine Angina in der obenerwähnten verschiedenen Ausprägung, vor allem kombiniert mit dem charakteristischen Enanthem, bestätigt die Diagnose.

Frühzeitige, oft erhebliche, ziemlich harte Schwellung der Halslymphdrüsen, welche bei gewöhnlichen Anginen nicht in dem Maße wie bei Scharlach ausgebildet ist und besonders die Kieferwinkeldrüsen betrifft, stützen die Diagnose. Namentlich bei jüngeren Kindern kommt es bei Scharlach oft zu einer geradezu generalisierten leichten Drüsenschwellung.

Die Zunge zeigt zuerst weißen Belag auf rotem Grunde, der sich nur an der Spitze und an den Rändern bemerkbar macht. Aber vom dritten bis vierten Krankheitstag an beginnt bereits an der Zunge eine Desquamation, zuerst an der Spitze und an den Rändern, und ergreift schließlich die ganze Oberfläche.

Es erscheint so die charakteristische Himbeerzunge, sie ist lebhaft rot und die Zungenpapillen springen stark vor, ähnlich wie die runden roten Höckerchen einer Himbeere. Die rote Zunge glänzt wie gefirnist und erst nach etwa 14 Tagen wird sie wieder normal.

Die Untersuchung des Urins ergibt beim Scharlach in den meisten Fällen auf Zusatz von einigen Tropfen Paradimethylaminobenzaldehyd (EHRLICH'S Reagens) eine deutliche Rotfärbung in der Kälte. Die Reaktion wird häufig erst am dritten Scharlachtage positiv und erreicht ihre größte Intensität am fünften Krankheitstag. Charakteristisch für Scharlach ist auch das frühzeitige Auftreten von Aceton im Urin (LANGESCHE Probe). Beim Scharlach bleibt die Reaktion oft fünf bis sechs Tage positiv, selbst bei reichlicher Kohlehydratzufuhr. Urobilinogenurie und Ketonurie weisen auf eine leichte Leberschädigung hin, welche sich auch in einem gelblichen Hautkolorit äußert, das zum Vorschein kommt, wenn man an einer Hautstelle die Scharlachröte durch Druck zum Verschwinden bringt.

Auch das Blutbild kann zur Stützung der Scharlachdiagnose mit Vorteil herangezogen werden. Es ergibt das Vorliegen einer deutlichen Leukocytose mit Neutrophilie und ausgesprochener Lymphopenie. Besonders charakteristisch für Scharlach im Unterschied zu den meisten anderen Infektionskrankheiten ist, daß trotz hochgradiger Neutrophilie, verbunden mit mehr minder starker Linksverschiebung, die Eosinophilen nicht fehlen. Bei fortlaufender Untersuchung finden wir eine Eosinophilie, die gewöhnlich schon am fünften Tag ihren Höhepunkt erreicht. Bei Färbung der mit Methylalkohol fixierten Blutausschläge mit Boraxmethylenblau während 3 Minuten erscheinen in den polynucleären Leukocyten blau gefärbte, rundliche, bikonvexe oder birnförmige Einschlüsse, die sogenannten DÖHLE-Körperchen. Finden sie sich in großer Zahl in den meisten polynucleären Leukocyten, so vermögen sie die Scharlachdiagnose wohl zu stützen. Sie kommen zwar auch bei anderen Infektionskrankheiten vor, aber nicht so zahlreich und regelmäßig wie beim Scharlach.

Bei der Differentialdiagnose des Exanthems kommen in erster Linie die sogenannten scarlatiniformen Exantheme in Betracht.

Sogenannte scarlatiniforme Rashes treffen wir z. B. vor der Eruption des Varicellen- oder Pockenexanthems (hier besonders im Schenkeldreieck und in den Axillen). Diese Erytheme zeigen eine diffuse Röte der glatten Haut. Das spätere Aufschließen der Varicellenbläschen oder der Variolablattern klärt dann die Diagnose. Diese Rashes sind in der Regel sehr flüchtig, es zeigt sich weder Desquamation der Zunge noch charakteristische Hautabschuppung. Man muß jedoch daran denken, daß gelegentlich auch Kombinationen von echtem Scharlach und Varicellen vorkommen können. So habe ich bei einem kleinen Mädchen zuerst auch an einen Rash bei beginnender Varicelleneruption gedacht. Die Inspektion des Rachens mit einer ausgesprochenen Angina und typischem Enanthem sprach jedoch für das Vorliegen eines echten Scharlachs; und in der Tat erkrankte nach acht Tagen die ältere Schwester dieses Kindes ebenfalls an einem echten Scharlach und bekam nach 14 Tagen in der Scharlachrekonvaleszenz auch noch das Varicellenexanthem. Weit häufiger kommt es vor, daß die Varicellenbläschen dem Scharlach eine Eintrittspforte eröffnen, so daß sich an das Varicellenexanthem ein Scharlach anschließt.

Scarlatiniforme Exantheme finden sich oft auch bei Typhus, Meningitis cerebrospinalis, Poliomyelitis und selbst im Prodromalstadium der Masern (WIELAND). Ganz besonders ist noch auf das Grippescarlatinoid hinzuweisen. Diese Rashes haben mehr den Charakter diffuser Erytheme, sind mehr rosarot im Gegensatz zu dem tiefen, leuchtenden Rot des Scharlachs, können nur stellen-

weise auftreten und sind morphologisch variabler als das Scharlachexanthem. Sie können morbilliformen Charakter annehmen oder mehr urticariell werden, können Sudamina vortäuschen oder mit Petechien vermischt sein. Septische und toxische Erytheme, z. B. bei Streptokokkenallgemeininfektionen, sind nicht immer deutlich von Scharlach zu unterscheiden.

Sehr schwierig wird mitunter die Differentialdiagnose gegenüber einem scarlatiniformen Serumexanthem. Gegen Scharlach spricht das Fehlen einer deutlichen Angina, sodann die negative Urobilinogenreaktion im Harn und der Blutbefund: Leukopenie mit relativer Lymphocytose und Eosinophilie. Interessanterweise kann das Auslöschphänomen gelegentlich auch beim Serumexanthem positiv sein (BESSAU). Tatsache der vorangegangenen Seruminjektion läßt ein solches Exanthem nicht ohne weiteres als ein Serumexanthem auffassen, da ja durch die Seruminjektion als solche dem Scharlach eine Eintrittspforte geschaffen werden konnte (Wundscharlach).

Häufig sind in der Praxis Verwechslungen des Scharlachs mit Arzneiexanthenen. So habe ich bei Überempfindlichkeit gegen Chinin Exantheme mit hohem Fieber auftreten gesehen, die von einem Scharlach nicht zu unterscheiden waren und später auch groblamellöse Schuppung zeigten. Im Blutbild dagegen bestand Leukopenie mit relativer Lymphocytose und Eosinophilie. Nirvanol macht in der Regel morbilliforme Ausschläge, seltener ein Scarlatinoid. Dagegen sieht man beim Luminal bei überempfindlichen Kindern, wenn auch sehr viel seltener als beim Nirvanol, ein Scarlatinoid. Scarlatinoide wurden auch beschrieben bei Überempfindlichkeit gegen Quecksilber, Pyramidon, Atophan, Atropin, Jodoform, Chrysarobin, seltener gegen Aspirin usw.

Von den übrigen exanthematischen Krankheiten führt das Erythema scarlatiniforme desquamativum recidivans zu Verwechslungen. Auf diese Diagnose werden wir jedoch gelenkt, wenn uns erklärt wird, der Patient mit Fieber und stark juckendem, scharlachähnlichem Exanthem habe diese Krankheit schon öfters gehabt. Angina und Himbeerzunge fehlen, dagegen hinterläßt das Exanthem eine ungewöhnlich starke Schuppung. Wahrscheinlich handelt es sich um eine idiosynkrasische Reaktion gegen Arznei- und Nahrungsmittel (Quecksilberpräparate, Austern und Hummer). Auch beim Scharlachexanthem kommt Juckreiz vor, er ist jedoch unkonstant und, wenn vorhanden, sehr wechselnd in seiner Intensität.

Licht- und Sonnenerytheme können zu Verwechslungen mit Scharlach Anlaß geben, zumal sie mitunter mit hohem Fieber einhergehen können. Doch fehlt der kleinsprüßlige Charakter des Exanthems und die Angina. Die bedeckten Körperstellen, z. B. am Schenkeldreieck, bleiben frei.

Verwechslungen von Scharlach und Röteln kommen nicht so selten vor, und ich habe heute Gelegenheit, einen solchen Fall vorzuweisen, der als Scharlach in die Klinik geschickt wurde. Stellenweise, besonders am Rumpf, ist das Exanthem mit seiner diffusen Röte ganz scharlachähnlich, aber an den Extremitäten sehen wir zwischen den manchmal leicht papulösen, roten Flecken doch zahlreichere weiße, ausgesparte Stellen. Der weiche Gaumen und das Zäpfchen zeigen jedoch nicht die düstere Scharlachröte. Bei dieser sogenannten **Rubeola scarlatinosa** kann sogar, wie auch in diesem Fall, eine Himbeerzunge vorkommen. Die generalisierten Drüsenanschwellungen, die sonst für Röteln charakteristisch sind (THEODORSches Zeichen), sieht man, namentlich bei Kleinkindern, gelegentlich auch beim Scharlach. Großer Wert kommt wiederum dem morphologischen Blutbefund zu. Auch dieser Fall von Rubeola scarlatinosa zeigt ein typisches Rötelnblutbild mit einer Leukopenie von 4500, eine relative Lymphocytose von 60% mit vielen pathologischen Lymphocyten und Plasmazellen. Eosinophilie

4,5%. Ich habe einmal einen Fall von Rubeola scarlatinosa beobachtet, der am fünften Krankheitstag 25% Plasmazellen im Blutbild hatte. Diese Blutbefunde sprechen dafür, daß es sich wirklich um Rubeolen handelt und nicht etwa um die sogenannte Vierte Krankheit von DUKES-FILATOW. Die Existenz dieser Krankheit ist überhaupt noch nicht bewiesen, es handelt sich teils um dieses Krankheitsbild der Rubeola scarlatinosa, teils um leichte Scharlachfälle.

Masern führen nur dann zu Verwechslung mit Scharlach, wenn das Exanthem stark konfluert ist. Die Vorgeschichte, die deutlichen Prodrôme, Katarrh mit Niesen, Husten, Conjunctivitis, das Befallensein des circumoralen Dreiecks sprechen für Masern. Wichtig ist der Nachweis von KOPLIKSchen Flecken. Das Blutbild zeigt bei Masern Leukopenie und meist Aneosinophilie. Es kann auch vorkommen, daß ein Scharlachexanthem für Masern gehalten wird, besonders wenn die einzelnen Flecken etwas größer und stärker papulös sind, im Sinne einer sogenannten *Scarlatina variegata*. Plötzlicher Beginn mit Fieber, Erbrechen, Angina, ein Blutbild mit neutrophiler Leukocytose und Eosinophilie lassen jedoch Masern ausschließen.

Das Erythema infectiosum, die Ringelröteln zeigen wirklich keine Ähnlichkeit mit Scharlach, da sie gewöhnlich im Gesicht beginnen und die Glieder befallen, während der Rumpf meist verschont bleibt. Der Verlauf ist in der Regel fieberlos und die Effloreszenzen zeigen an den Extremitäten die charakteristischen landkartenähnlichen Figuren.

Von sämtlichen akuten Exanthemen kann eigentlich nur die Rubeola scarlatinosa wirklich leicht mit einem Scharlach verwechselt werden.

**Bakteriologische und biologische Scharlachdiagnose.** Man untersucht den Rachenabstrich auf hämolytische Streptokokken, und der Nachweis von Streptokokken in Reinkultur mit den glasklaren hämolytischen Höfen auf der Blutagarplatte ist geeignet, die Scharlachdiagnose zu stützen. Auch beim Scharlach nach Verbrennungen und bei Wunden kann man im Wundsekret hämolytische Streptokokken nachweisen.

Für die biologische Scharlachdiagnose verwendet man das *direkte Auslöschphänomen* (SCHULTZ-CHARLTON). Man wird heutzutage das DICKSche antitoxische Scharlachserum dazu verwenden, indem man 0,1 bis 0,5 ccm an einer Stelle mit besonders intensivem Exanthem intracutan einspritzt und beobachtet, ob dieses Serum imstande ist, das Exanthem in der Umgebung nach einigen Stunden auszulöschen. In etwa 91% der Fälle von richtigem Scharlach ist das Auslöschphänomen positiv. Schwierigkeiten ergeben sich meist dann, wenn das Exanthem abnorm rasch abbläßt oder nirgends in genügender Stärke entwickelt ist. Statt des antitoxischen Pferdeserums kann man auch Scharlachrekonvaleszenten-serum oder Serum eines Erwachsenen mit negativem Dicktest verwenden.

Beim *indirekten Auslöschphänomen* nimmt man Serum vom Scharlachkranken selber vor dem siebenten Tag und injiziert es einem Patienten mit einem sicheren Scharlachexanthem. Löscht es dieses Exanthem nicht aus, so spricht das dafür, daß es von einem Scharlachkranken stammt. Dieser Schluß ist jedoch nur bedingt richtig, weil ein negatives indirektes Auslöschphänomen auch vom Serum vieler dickpositiver Individuen herrühren kann. Ist es positiv, so spricht das dafür, daß es sich bei dem Kind, welches das Serum lieferte, wohl nicht um Scharlach handeln kann.

Der *Dicktest* hat nur einen beschränkten diagnostischen Wert, wenn er im Beginn des Scharlachs positiv ist und im Verlauf von mehreren Tagen, namentlich nach Abklingen des Exanthems, negativ wird. Dann spricht dies retrospektiv für Scharlach, doch kommen zahlreiche Ausnahmen vor, negativer Dick schon im Beginn des Scharlachs und Wiederaufflammen in der Scharlachrekonvaleszenz.

Manche Kleinkinder behalten trotz des überstandenen Scharlachs eine positive Dickreaktion.

**Diagnose des Scharlachs im Intervall.** Oft setzt schon frühzeitig beim Ablassen des Exanthems, besonders im Gesicht, am Hals und an der Brust, eine kleinförmige Hautschuppung ein. Charakteristisch für den Scharlach ist jedoch die etwa nach 15 Tagen auftretende groblamellöse Schuppung, bei der sich die oberen Epidermisschichten in größeren Fetzen loslösen. Diese groblamellöse Schuppung findet sich an den Schenkeln, am Gesäß und am Rücken, ganz besonders aber an den Händen und Fußsohlen. An den Fingern können förmliche Handschuhe abgezogen werden. Ebenso kann sich fast die ganze Fußsohle loslösen. Diese Schuppung kann sich oft sehr in die Länge ziehen und vier bis sechs Wochen dauern, bis sie ganz vollendet ist. In leichten Fällen zeigt sich die Schuppung oft nur an Händen und Füßen; sozusagen nie fehlt sie an den Ohrmuscheln. Gelegentlich kann aber auch bei einem echten Scharlach eine deutliche Schuppung ausbleiben.

Die diagnostische Bedeutung der Abschuppung ist sehr groß, namentlich gestattet sie uns oft noch die retrospektive Diagnose bei einem vorher verkannten, vielleicht frühesten Scharlachexanthem.

Differentialdiagnostisch kommt die Desquamation bei der FEERSchen Krankheit (Akrodynie) in Frage. Sie kann sehr an Scharlachs Schuppung erinnern, so daß die Kinder ganze Lamellen von den Händen und Fußsohlen abziehen können. Für FEERSche Krankheit spricht der feuchtkalte Charakter, die rotcyanotische Verfärbung der Hände und Füße. Zuerst finden sich, z. B. zwischen den Fingern, an Dyshidrosis erinnernde feine Bläschen, die sich stellenweise zu größeren Blasen abheben, die Blasendecke wird rasch eingerissen und es kommt so zur lamellosen Desquamation. Beim Scharlach sehen wir dagegen weder Bläschen noch Blasenbildung.

**Diagnose des zweiten Krankseins.** Heutzutage verlaufen sehr viele Scharlachfälle ohne zweites Kranksein.

Die häufigste Erscheinung des zweiten Krankseins beim Scharlach ist die Lymphadenitis der Kieferwinkeldrüsen, entweder ein- oder häufiger doppelseitig. Diese Drüsenschwellungen entwickeln sich unabhängig von einer erneut auftretenden Angina. Die Drüsen fühlen sich auffallend hart an und sind schmerzhaft. Es kann unter Umständen zu eitriger Einschmelzung kommen. Diese Lymphadenitis tritt mit erneutem Fieberschub frühestens am elften Krankheitstag auf. Im Anschluß an die Lymphadenitis kann es auch zu einer sogenannten sekundären oder Ausscheidungsangina, ja gelegentlich zu einem neuen Exanthem und Exanthem kommen.

Mit oder ohne voraufgehende Lymphadenitis kann eine hämorrhagische Glomerulonephritis die HAUPTerscheinung des zweiten Krankseins darstellen. Jede diffuse hämorrhagische Glomerulonephritis, für die wir keine sonstige Ätiologie feststellen können, muß als scharlachverdächtig betrachtet werden, und wir müssen nach Hautabschuppung suchen, können dann nicht selten noch retrospektiv einen vorher verkannten Scharlach erschließen. Frühsymptome, welche auf eine beginnende Scharlachnephritis hindeuten, sind Ansteigen des Körpergewichts infolge Präödems mit leichter Dunsung in der Umgebung der Augen und Hinaufklettern des Blutdruckes. Mitunter kann eine eklamptische Urämie (Pseudourämie) sogar das erste Alarmsignal für eine eintretende hämorrhagische Nephritis sein. Die Nephritis verrät sich schon makroskopisch durch die Hämaturie. Charakteristisch für Scharlach ist das Auftreten der Nephritis in der dritten Woche, 19. Tag.

Weitere Erscheinungen des zweiten Krankseins sind die Spät rheumatoide

und das Scharlachherz. Wir sprechen von Spät rheumatoiden im Gegensatz zu den Früh rheumatoiden, die meist gegen Ende der ersten oder Anfang der zweiten Woche in Form von Gelenkschmerzen, besonders in den Handgelenken, seltener in Finger-, Fuß- und Zehngelenken, auftreten. Die Spät rheumatoide treten in der dritten bis vierten Woche, seltener noch in der fünften bis sechsten Woche auf. Sie unterscheiden sich von Gelenkrheumatismus dadurch, daß sie regelmäßiger verlaufen, gewöhnlich keine Exacerbationen und Schübe zeigen, ungefähr eine Woche, selten länger dauern, gutartig sind, insbesondere keine Endocarditis der Klappen nach sich ziehen.

Die auch beim Spät rheumatoid häufig nachweisbaren Erscheinungen des Scharlachherzens dürfen nicht mit einer echten Endocarditis verwechselt werden.

Das Scharlachherz zeigt nicht selten systolische Geräusche, die meist einen leisen, weichen, oft hauchenden Charakter haben, gewöhnlich verbunden mit einer Akzentuation des zweiten Pulmonaltones. Diese Geräusche sind außerordentlich variabel, können an einem Morgen da sein, abends wieder verschwinden und umgekehrt. Der Puls zeigt eine große Labilität mit raschem Wechsel von Bradycardie zu Tachycardie, namentlich bei geringer körperlicher Anstrengung. Im großen ganzen ist das Scharlachherz gutartig, plötzliche Todesfälle wie beim Diphtherieherz sind namentlich bei Kindern sehr selten.

Es kann aber auch vorkommen, daß der Scharlach einer richtigen rheumatischen Infektion eine Eintrittspforte eröffnet, und dann kann es zu Komplikationen mit echtem Gelenkrheumatismus und oft schwerer, sogar tödlich verlaufender akuter Endocarditis kommen, während die Erscheinungen des Scharlachherzens ohne Dauerschaden in wenigen Wochen verschwinden.

**Diagnose abnormer Scharlachformen.** a) *Scarlatina fulminans* oder der **blaue Scharlach**. Der maligne Scharlach kann so rasch verlaufen, daß er das Kind schon vor Erscheinen des Exanthems tötet. Man kann ihn dann nur vermuten aus epidemiologischen Gründen, wenn das Opfer von einem Scharlachkranken hat angesteckt werden können.

Wie vom Blitz getroffen, mitten aus anscheinender blühender Gesundheit, werden diese Kinder unter dem Zeichen schwerster cerebraler Vergiftung auf das Krankenlager geworfen. Das Fieber steigt unheimlich rasch und erreicht höchste Grade. Es wurden Temperaturen von 41 bis 42°, in einem Fall sogar 44° beobachtet. Ohne jeden Lungenbefund zeigt sich eine starke Dyspnoe mit beschleunigter und unregelmäßiger Atmung, die auch CHEYNE-STOKESSchen Charakter annehmen kann. Das Kind liegt meist delirös oder soporös röchelnd da, zeigt Fluchtversuche und Flockenlesen, Sehnenhüpfen, es wirft sich unruhig hin und her; mehrfaches unstillbares Erbrechen, gefolgt von stinkenden grünen Diarrhöen, stellt sich ein. Der Urin ist spärlich, enthält viel Eiweiß und manchmal Blut. Das Herz schlägt wild, zeigt 150 bis über 180 Pulse, der Blutdruck sinkt rasch. Purpura, Epistaxis, Melaena können sich einstellen und mit oder ohne vorausgehende Krämpfe (allgemeine Konvulsionen) stirbt das Kind im Koma, schon nach 24 bis 48 Stunden.

Kommt es überhaupt zur Entwicklung eines Exanthems, so nimmt dasselbe einen düsteren bis tiefblauen Farbenton an. In Finnland bezeichnet das Volk derartige Fälle treffend als den blauen Scharlach (VON BORMANN).

Charakteristisch für diese Fälle ist die Geringfügigkeit der objektiven Befunde beim Lebenden, eine leichte Schwellung der Tonsillen, meist ohne Beläge, nur selten ganz oberflächliche Nekrose, fehlendes oder nur geringes Anschwellen der tonsillären Lymphknoten. Die Zunge ist trocken und stark belegt.

Gelegentlich ist der Verlauf weniger rasch, der Beginn entspricht einem

mittelschweren Scharlach, aber am vierten Tag zeigt sich die schlimme Wendung zum foudroyant tödlichen Verlauf.

**b) Der septische Scharlach.** Bei der *Scarlatina fulminans* hat man keine Streptokokken aus dem Blut züchten können, die Kinder erliegen vielmehr einer reinen, aber stärksten Initialtoxikose.

Es gibt nun aber auch Fälle, bei denen die Streptokokken nicht nur durch ihre Toxine den Organismus vernichten, sondern selber in die Blutbahn eindringen, so daß es zu einer echten Scharlachsepsis kommt.

Diese verrät sich dadurch, daß die Temperatur nach dem dritten Tag weder kritisch noch lytisch zu sinken beginnt, sondern im Gegenteil fiebert der Kranke fortdauernd weiter, oft in einer hohen Continua. Auf das Scharlalexanthem können sich noch septische makulopapulöse Effloreszenzen, mitunter verbunden mit Petechien, aufpfropfen.

Aus der Nase rinnt wässrig-seröses, leicht blutiges oder giftiggelbes, schleimig-eitriges Sekret, welches die Haut wund macht. Es kommt zu Conjunctivitis, Dakryocystitis, selten Panophthalmie, zu Erkrankungen der Nebenhöhlen, besonders Ethmoiditis mit Erscheinungen der Orbitalphlegmone, Exophthalmus mit starker Schwellung des Oberlides, Otitis media nekroticans scarlatinosa mit rasch fortschreitender Nekrose des Mastoids.

Im Rachen zeigt sich eine Angina nekroticans mit Belägen, die rasch auf die Umgebung übergreifen und als Scharlachdiphtheroid bezeichnet werden. Es kann auch zu Peritonsillar- und Retropharyngealabscessen kommen. Nekrosen mit sekundärer Geschwürsbildung können auftreten auf den Tonsillen, am weichen Gaumen mit Perforation des Gaumensegels und an der Zunge (Stomatitis ulcero-nekroticans). Gelegentlich kommt es auch zu schwärzlicher Verfärbung der Mandeln, zu einer Tonsillitis gangraenosa.

Durch die Streptokokkeninvasion in die Drüsen kommt es zu eitriger Lymphadenitis; besonders gefürchtet ist die nekrotisierende Form, wobei sich in der Umgebung der nekrotischen Halsdrüsen eine Phlegmone entwickelt, die den Hals mit einem würgenden Kragen umschnürt. Die pestähnliche Form des Scharlachs wird auch **Angina Ludovici** genannt. Die nekrotisierende Phlegmone führt zu Einschmelzung der Haut und des gesamten Unterhautzellgewebes, so daß Muskeln und Gefäße bloßgelegt werden.

Die Streptokokken können auch den Darm infizieren, es entwickelt sich ein sogenanntes Scharlachtyphoid mit unstillbaren Diarrhöen und hohem Fieber, gelegentlich kommt es auch zu akuter Appendicitis und zu Vereiterung der Mesenterialdrüsen.

Weitere Komplikationen des septischen Scharlachs sind bösartige Streptokokkenempyeme, ferner eitrige Pericarditis, eitrige Peritonitis, eitrige Meningitis. Die Septicopyämie kann sich auch durch Abscesse im Unterhautzellgewebe und durch eitrige Arthritiden verraten.

Glücklicherweise sind die septischen Scharlachformen selten, man rechnet etwa 1%.<sup>o</sup>.

**Diagnose der *Scarlatina sine exanthemate* und des apyretischen Scharlachs.** In einzelnen Familienepidemien kann man beobachten, daß nur ein bis zwei Kinder an Scharlach mit den typischen, leicht erkennbaren Erscheinungen und wohl ausgebildetem Exanthem erkranken. Geschwister zeigen gleichzeitig Angina mit oder ohne Beläge und oft mächtige Drüenschwellungen, aber trotz peinlicher Beobachtung kommt ein Exanthem niemals zum Vorschein. Gleichwohl kann sich bei einer solchen *Scarlatina sine exanthemate* der Scharlachcharakter durch eine nachträgliche Schuppung oder durch eine tardive Albuminurie in der dritten bis vierten Woche verraten. Auf Scharlachangina verdächtig sind die Fälle,

bei denen sich eine intensive, nach oben scharf begrenzte Rötung des Zäpfchens zeigt, ferner wenn am Gaumensegel mehr oder weniger zahlreiche rötliche Flecken auftreten. Auch ohne Exanthem kann sich im weiteren Verlauf einer solchen Angina eine Himbeerzunge zeigen.

**Diagnose der Scarlatinella.** Es gibt auch abnorm leichte Scharlachfälle, die sogar fieberlos verlaufen können. Andere zeigen nur Eintagsfieber mit kritischem Temperaturabfall. Die Angina ist häufig kaum angedeutet, sogar das Exanthem kann fehlen. Das gleiche gilt von den Drüsenschwellungen. Das Exanthem erinnert oft mehr an ein Erythem, ist flüchtig, zart- oder hellrosa, wenig dicht. Manchmal beschränkt es sich auf einige Sprüselchen in den Hautfalten der Achsel, an der Innenseite der Oberarme, am Unterbauch und im Schenkeldreieck, während große Bezirke der übrigen Haut überhaupt kein Exanthem zeigen. Trotz eines solchen leichten initialen Verlaufes konnte namentlich früher ein dazu in keinem Verhältnis stehendes, schweres zweites Kranksein mit hämorrhagischer Nephritis beobachtet werden. Auch diese Fälle von Scarlatinella sind zu isolieren, da ein besonders empfängliches Kind von ihnen auch mit einem schweren Scharlach angesteckt werden kann.

### 38. Vorlesung.

## Diagnose und Differentialdiagnose der Diphtherie.

Die Diphtheriebazillen, die sich besonders auf der Nasenrachen- aber auch Kehlkopfschleimhaut, seltener auf Hautwunden ansiedeln, bedingen eine lokale Infektion. Sie sondern aber ein sehr gefährliches Toxin ab, welches lokal durch Exsudation von Fibrin die Bildung einer Pseudomembran verursacht. Das Toxin, das sich besonders bei malignen Fällen durch eine ganz außerordentliche Diffusibilität auszeichnet, bedingt durch Verankerungen in verschiedenen Organen, wie besonders im Myocard, in den Nieren und Nebennieren, im Nervensystem schwere Schäden, welche, auch wenn die lokalen Affektionen im Rachen abgeklungen sind, noch zum Exitus letalis führen können. Die Serumtherapie ist gegen diese einmal gesetzten Schäden machtlos, da es nicht möglich ist, das einmal verankerte Toxin durch das Antitoxin wieder loszureißen und unschädlich zu machen. Das Serum verhält sich nicht anders wie das Wasser bei einer Feuersbrunst. Das Wasser vermag das Feuer zu löschen, aber die Schäden, die es gesetzt hat, vermag es naturgemäß nicht zu reparieren. Es kommt daher alles darauf an, den Brand in seinen Anfängen zu ersticken. Dies ist nur möglich, wenn die Diagnose der Diphtherie möglichst frühzeitig gestellt und eine energische Serumtherapie eingeleitet wird.

Wir beobachteten jüngst folgenden Fall. Ein vierjähriges Mädchen erkrankte an einer Angina mit Belägen und weichen Drüsenschwellungen, welche beim handelnden Arzt sofort den Verdacht einer Diphtherie erweckten. Er machte einen Rachenabstrich zur Sicherung der Diagnose und injizierte vorläufig nur 2000 Einheiten Diphtherieserum, da er zuerst den Bericht des bakteriologischen Instituts abwarten wollte. Bis er diesen erhielt, verliefen zwei Tage, somit wertvollste Zeit. Die bakteriologische Diagnose war positiv und der Arzt machte daraufhin eine Injektion von 6000 Einheiten Diphtherieserum und wies das Kind in die Klinik ein. Wir gaben dem Kind nochmals 7000 Einheiten. Das Allgemeinbefinden besserte sich, das Fieber sank, die Beläge, die nicht nur beide Tonsillen bedeckt hatten, sondern auch auf die Gaumensegel und die Uvula übergriffen, sowie die weiche ödematöse Drüsenschwellung am Halse beiderseits bildeten sich zurück, aber schon am fünften Tag der Erkrankung zeigten sich Arrhythmien am Herzen und das Ekg. ergab einen

schwersten Myocardschaden, ein förmliches Delirium cordis, das schon am nächsten Tag zu ganz plötzlichem Exitus führte. Der maligne Charakter dieser Diphtherie verriet sich durch die große Ausdehnung der Pseudomembranen, durch die starke ödematöse Adenopathie und durch eine ziemlich massive Albuminurie von Anfang an. Hier wäre auf Grund der klinischen Diagnose allein, ohne den bakteriologischen Befund abzuwarten, eine energische Serumtherapie mit 15 000 bis 20 000 Einheiten angezeigt gewesen und hätte vielleicht den üblen Ausgang verhüten können.

Für die Diagnose der Diphtherie ist in allererster Linie und allein zunächst die Klinik zuständig, der bakteriologische Befund soll lediglich zur Stütze und Bestätigung der Diagnose herangezogen werden.

Charakteristisch für die Diphtherie des Rachens ist eine Angina mit Pseudomembranen und einer eigentümlichen Adenopathie.

Im Anfang können die Kieferwinkeldrüsen nur leicht geschwollen und kaum druckempfindlich sein und sich nur wenig unterscheiden von Adenopathien bei banalen Anginen. Bald aber macht sich der diphtherische Charakter geltend durch eine bilaterale Drüsenschwellung, wobei die Drüsen kaum mehr einzeln zu tasten sind, so sehr sind sie infolge einer Periadentitis in ein entzündliches Ödem der ganzen Gegend eingelagert. Die Franzosen sprechen bei einer solchen submentalen und laterocervicalen ödematösen Drüsenschwellung von einem Prokonsulens-Hals, weil dieser an den feisten Hals eines gemästeten römischen Prokonsuls erinnert. Je maligner die Diphtherie ist, um so ausgesprochener ist infolge der Toxinwirkung die ödematöse Periadentitis.

Schon auf Distanz verrät sich die Diphtherie oft durch einen faden, leimig-süßlichen, unangenehmen Geruch.

Am wichtigsten ist die Inspektion des Rachens, denn sie erlaubt das Vorhandensein von Pseudomembranen auf den Tonsillen oder am Gaumensegel festzustellen. Ganz im Anfang können diese Pseudomembranen von glänzendweißer oder gelblicher Farbe noch vereinzelt Plaques bilden von ovalärer Form und etwas an eine lakunäre Angina erinnern. Sehr bald aber erscheinen meist beide Tonsillen von einer Pseudomembran bedeckt, und diese hat die Tendenz, sich nicht auf die Tonsillen zu beschränken, sondern auf das Gaumensegel und auf das Zäpfchen überzugreifen, in Form eines dicken, weißen oder gelblichen Belages, besonders an den Rändern leicht aufgewulstet und ruhend auf einer etwas stärker als normal geröteten Schleimhaut. Schließlich kann der ganze Rachen von solchen Pseudomembranen austapeziert werden. Bei malignen Diphtherien nimmt der Belag infolge von frühzeitig auftretenden Blutungen rasch einen mehr gräulichen oder bräunlichen Charakter an. Kommt dazu noch der eigentümliche fötide Geruch, so kann die Diagnose der Diphtherie nicht mehr zweifelhaft sein.

Daß es sich wirklich um eine Pseudomembran handelt, welche für Diphtherie charakteristisch ist, können wir daran erkennen, daß diese Membran auf der Unterlage sehr fest haftet und sich nur unter Substanzverlust abstreifen läßt, ferner hängt diese Membran in sich fest zusammen und läßt sich nur schwer auseinanderreißen.

Im Beginn der Diphtherie, bevor einzelne Plaques zu einer größeren Pseudomembran zusammengeflossen sind, kommt differentialdiagnostisch vor allem eine *Angina lacunaris*, weniger eine *Angina follicularis* in Frage. Bei der *Angina lacunaris* finden sich ähnliche Plaques in den Lakunen der Tonsillen, aber diese lassen sich mit Leichtigkeit abstreifen und bilden keine zusammenhängende Pseudomembran.

Bei der *Angina follicularis* schwellen die Lymphfollikel auf den Tonsillen stark an und zeigen sich als graue, später gelbliche, runde, über die Oberfläche hervorragende Punkte. Sie sind somit kleiner als die lakunären Beläge. Sie

können auch eitrig zerfallen und auf diese Weise kleine oberflächliche Geschwürcchen bilden.

Angina follicularis und Angina lacunaris gehen häufig mit hohem Fieber, mit stark gestörtem Allgemeinbefinden einher, während bei der Diphtherie gewöhnlich die Temperatursteigerung nur mäßig ist. Immerhin gibt es auch Rachendiphtherien, welche mit 39 und 40° Fieber beginnen. Der Halsschmerz kann öfters fehlen, die Schluckschmerzen können gering sein.

Mit einer Diphtherie verwechselt werden kann die **phlegmonöse Angina**, die Angina mit Tonsillarabsceß, besonders wenn sie sich mit einer Pseudomembran auf den Tonsillen oder am Gaumensegel überzieht. Doch läßt sich dieser Belag leicht abstreifen. Die mächtige ödematöse Schwellung, welche auch frühzeitig zu einem Ödem des Halszäpfchens führen kann, der meist einseitige Sitz, die starken Schluckschmerzen, die Kiefersperre erlauben die Differentialdiagnose. Es ist jedoch zu bemerken, daß es allerdings bei Kindern selten auch eine pseudophlegmonöse diphtherische Angina gibt, bei der aber der Trismus fehlt. Es handelt sich bei dieser pseudophlegmonösen Form mit ausgedehntem Ödem der Rachenorgane in der Regel um maligne Fälle von Diphtherie.

Beläge auf den Tonsillen finden sich recht häufig auch bei der **Scharlach-angina**. Aber sie greifen nicht auf die Gaumensegel über. Am weichen Gaumen und am Zäpfchen beobachten wir die flammende Röte des Scharlachenantheims und das bald erscheinende Exanthem klärt die Diagnose auf. Der Belag läßt sich leicht abstreifen und man findet in ihm keine Diphtheriebazillen, sondern hämolytische Streptokokken. Kann man eine eigentliche Pseudomembran von den Tonsillen abstreifen, so ist daran zu denken, daß eine Kombination von Scharlach mit Diphtherie vorliegt.

Große Ähnlichkeit mit der diphtherischen Angina kann die diphtheroide Form der **Angina Plaut-Vincent** darbieten. Auf einer, selten auf beiden geröteten und geschwollenen Tonsillen finden wir diphtherieähnliche, schmierig-grauweiße zähe Pseudomembranen, die aber nicht so fest sitzen wie bei der Diphtherie und nur wenig Fibrin enthalten. Die Schluckbeschwerden sind gering, das Allgemeinbefinden wenig gestört, das Fieber niedrig, selten über 38°. Die Drüsen am Hals sind nicht oder nur wenig geschwollen. Im Abstrich von den Tonsillen findet man Spirochäten und fusiforme Stäbchen.

Bei der **Stomatitis aphthosa** können die Effloreszenzen in Gestalt vereinzelter Plaques auch auf den Tonsillen auftreten und schließlich zu grauen Belägen zusammenfließen, so daß sie manchmal den Verdacht auf Diphtherie erwecken. Der Nachweis der Aphthen auf der übrigen Mundschleimhaut, die für die Diphtherie ungewöhnliche Entzündung des Zahnfleisches ermöglichen die Differentialdiagnose. Immerhin kann gelegentlich ein Rachenabstrich den Beweis für eine Sekundärinfektion mit Diphtheriebazillen erbringen.

Leichter von der Diphtherie zu unterscheiden ist die **Angina herpetica**, wo sich kleine Bläschen oder Pusteln auf den Mandeln bilden. Die Blasendecke wird eröffnet und es entstehen rundliche, kleine Ulcerationen, welche konfluieren können. Sie sind dann zum Teil von einer kleinen, stark haftenden Plaque bedeckt, welche sich nur schwer ablösen läßt. Aber ihr plötzliches Erscheinen auf beiden Seiten, die größere Zahl der Effloreszenzen, ihre Form, die starke Dysphagie und das hohe Fieber ermöglichen die Differentialdiagnose.

Das **Erythema exudativum multifforme** kann auch bei Kindern zu diphtherieähnlichen Pseudomembranen auf den Tonsillen und auf der Mundschleimhaut Anlaß geben. Es kann das förmliche Bild einer Pseudodiphtherie entstehen mit ausgedehnten Belägen im Rachen, bei denen jedoch Diphtheriebazillen nicht nachgewiesen werden können. Die Differentialdiagnose wird erleichtert, wenn

gleichzeitig das typische Hautexanthem des Erythema exsudativum multiforme, besonders an den Streckseiten der Extremitäten, mit den Kokarden- und Girlandenfiguren, unter Umständen verbunden mit Blasenbildung, nachzuweisen ist. Aber es gibt Formen, bei denen die Hauteffloreszenzen gegenüber den mächtigen Schleimhautveränderungen ganz in den Hintergrund treten (Ectodermose érosive pluri-orificielle). Anaphylaktische Vorgänge, Überempfindlichkeit gegen Bienenhonig (FANCONI) oder andere noch unbekannt Substanzen können eine Rolle spielen.

Der **syphilitische Schanker** infolge erworbener Syphilis kommt bei Kindern nur ganz ausnahmsweise vor. Er ist einseitig und bedeckt sich mit einem dicken Belag, welcher nicht membranös ist. Die darunterliegende Ulceration ist induriert, die zugehörigen Drüsen sind gut voneinander abgrenzbar und zeigen nicht das mächtige periadenitische Ödem der Diphtherie.

In meiner Monographie über das **lymphämoide Drüsenfieber** habe ich darauf hingewiesen, daß nicht nur bei jugendlichen Erwachsenen, sondern auch bei Kindern so diphtherieähnliche Anginen vorkommen, daß diese Kinder unter der Diagnose Diphtherie in die Infektionsspitäler eingewiesen werden. Zuerst treten meist einige weißliche lakunäre Beläge mit glatter Oberfläche auf, später können diese lakunären Beläge zu einer zusammenhängenden Membran zusammenfließen, die an den Rändern etwas aufgewulstet erscheint, wie bei Diphtherie. Dieser Prozeß kann sich auf einer oder beiden Tonsillen abspielen. Das Zäpfchen ist häufig ödematös und kann auch Beläge zeigen, die sich nur schwer ablösen lassen. Der fötide Geruch kann ganz an Diphtherie erinnern. Auffällig ist die Drüsenanschwellung, die sogar der Angina vorausgehen kann. Die Kieferwinkeldrüsen können ein- oder beiderseitig große Pakete bilden, indem sie miteinander verbacken, wobei man aber noch die einzelnen Drüsen tasten kann. Im Unterschied zu Diphtherie ist die Drüsenanschwellung eine generalisierte. So finden wir Lymphknoten über den Warzenfortsätzen, am Hinterhaupt, hinter dem Sternocleido bis in die Supraclaviculargruben. Axillar- und Inguinaldrüsen sind oft bis zur Sichtbarkeit angeschwollen, die Leber ist vergrößert und die Milz läßt sich häufig als großer Tumor tasten. Das klinische Bild kann an eine Leukämie erinnern, dagegen spricht das gute Allgemeinbefinden, der normale Hämoglobingehalt, das Fehlen hämorrhagischer Diathese. Das Blutbild mit einer erheblichen Lymphomonocytose scheint den Verdacht auf eine leukämische Erkrankung auf den ersten Blick zu bestätigen, aber der außerordentlich bunte Charakter der Blutzellen spricht gegen diese Diagnose. Es finden sich charakteristische Drüsenfieberzellen. Diese sind größer als die gewöhnlichen Lymphocyten. Der Kern liegt oft etwas exzentrisch und ist nierenförmig eingebuchtet. Das Protoplasma zeigt eine verschieden stark ausgesprochene plasmazellige Verfärbung. Daneben kommen eigentliche Plasmazellen vor, ferner sogenannte Monocytoide, d. h. Monoblasten, die an große Monocyten erinnern, aber keine Azurgranula in ihrem ebenfalls mehr weniger basophilen Protoplasma enthalten.

Bei der **akuten Leukämie** kommen bei Kindern nicht selten diphtherieähnliche Anginen vor. Verdacht erwecken die schwere Anämie, die hämorrhagische Diathese, das auffallend schlechte Allgemeinbefinden, die generalisierten Drüsenanschwellungen; die tastbare Milz, der Blutbefund meist im Sinne einer Myeloblastenleukämie mit Hiatus leucaemicus klären die Diagnose auf.

Die **reine Agranulocytose vom Typus Schultz** ist bei Kindern sehr selten. In einer eigenen Beobachtung bei einem dreijährigen Mädchen entwickelten sich im Rachen riesige Ulcerationen, welche das Gaumensegel zerstörten. Die Ulcerationen sind weißlich-bröcklig belegt und zeigen geröteten Hof. Meist keine erheblichen Drüsenanschwellungen. Der Blutbefund ergibt eine extreme Leukopenie,

wobei besonders die Granulocyten bis auf wenige Procente oder sogar ganz aus dem peripheren Blut verschwinden.

Häufiger als die Agranulocytose ist bei Kindern die **Panhämocytophthi**se mit einem Schwund der roten und weißen Blutzellen und der Blutplättchen. Im Gegensatz zur Agranulocytose sind bei dieser Form Ulcerationen im Rachen auffallend selten. Immerhin sah ich die Panhämocytophthi se bei einem 3 $\frac{1}{2}$ -jährigen Knaben mit einer so diphtherieähnlichen Angina beginnen, daß der behandelnde Arzt sich veranlaßt sah, eine Seruminjektion zu machen.

Nicht mit Diphtherie zu verwechseln sind die weißlichen Beläge, die sich regelmäßig auf den Wunden nach *Tonsillektomie* oder *Tonsillotomie* entwickeln. Diese Beläge lassen sich leicht abstreifen, sie haben keine Neigung sich auszubreiten und gehen ohne Störung des Allgemeinbefindens einher.

Namentlich französische Autoren haben darauf hingewiesen, daß es auch vollkommen **okkulte Diphtherien** gibt, bei denen die Diphtheriebazillen nicht imstande sind, Pseudomembranen zu erzeugen. Diese okkulte Diphtherie findet sich namentlich bei Säuglingen und kann sich nur in auffälliger Dystrophie und Toxikose äußern. Wir haben jüngst einen solchen Fall beobachtet bei einem dystrophischen ekzematösen Säugling. Es fiel lediglich die tonlose Stimme des Kindes auf ohne Zeichen einer Respirationsstenose im Kehlkopf. Im Rachen keinerlei typische Beläge, nur terminal auf einer Tonsille ein kleiner weißer Fleck. Der Rachenabstrich ergab jedoch reichlich direkt und in der Kultur Diphtheriebazillen, und das Kind erlag trotz Serumtherapie einer unheimlich schweren Diphtherietoxikose mit Störungen von seiten des Herzens und des Zentralnervensystems.

Für die Diagnose der **Larynxdiphtherie** ist die schleichend zunehmende Respirationsstenose mit tonlos werdendem Husten und aphonischer Stimme charakteristisch, während der Pseudocroup meist ganz akut in der Nacht einsetzt mit bellendem Husten, Respirationsstenose, wobei jedoch die Stimme trotz einer gewissen Heiserkeit immer noch klangvoll bleibt.

Wichtig ist ferner die Erkennung der **Coryza diphtherica** namentlich bei Säuglingen. Sie kann in zwei Formen auftreten: 1. Seltener mit Pseudomembranen auf der Nasenschleimhaut, meist ohne solche nachweisbare Membranen. 2. Häufiger ist der einfache Schnupfen mit schleimig-eitrigem Ausfluß, meist einseitig, besonders verdächtig ist er, wenn er serös-blutig ist, und die Umgebung der Nasenlöcher anätzt. Der Abstrich ergibt dann fast regelmäßig Diphtheriebazillen.

Auch im Ohreiter kann man gelegentlich Diphtheriebazillen nachweisen.

Auf der Haut können mitunter Diphtheriebazillen nachgewiesen werden in der Gegend des Nabels, ferner auf Ekzemen, auf Impetigo, auf Brandwunden usw.

Für die bakteriologische Diagnose macht man einen Abstrich von dem Belag mit einem Watteträger oder einer Platinöse oder einem Platinlöffel. Oft erwischt man die Diphtheriebazillen nur, wenn man die tieferen Schichten der Pseudomembran abstreifen kann.

Beim direkten Ausstrich färbt man am besten nach GRAM, da die Diphtheriebazillen Gram-positiv sind. Charakteristisch ist die palisadenförmige Anordnung, ferner Verzweigungen oder auch fingerförmige Anordnung.

Der Rachenabstrich wird zur Kultur auf Nährböden von erstarrtem Rinderserum ausgestrichen. Hier wachsen die Diphtheriebazillen rascher als die anderen Keime und die Bazillen lassen sich oft schon nach 12 bis 24 Stunden in Form von kleinen transparenten Kolonien nachweisen. Man macht dann von den Kolonien einen Abstrich und macht die Färbung nach GRAM oder färbt auch die NEISSERschen Polkörperchen, welche für die Diphtheriebazillen sehr charakteristisch sind.

## 39. Vorlesung.

**Meningitis cerebrospinalis im Säuglings- und Kindesalter.****Genickstarre beim Säugling.**

Wir stehen heute mitten in einer Epidemie von Meningitis cerebrospinalis, welche als erste der Kriegsseuchen auch unser Vaterland, die Schweiz, in einem Ausmaß heimgesucht hat, wie wir es bisher niemals gekannt haben, wurden doch in der Zeit vom 1. Januar bis zum 20. April 1940 insgesamt 407 Fälle von Genickstarre zur Anzeige gebracht. Dabei handelt es sich nicht so sehr um das Auftreten eigentlicher Epidemieherde, sondern um eine außerordentliche Zunahme und ganz beträchtliche Streuung der sporadischen Fälle. Wir erhielten den Eindruck, daß daran die Verhältnisse der Mobilisationszeit eine entscheidende Rolle spielten. Unser erster schwerer Fall ereignete sich Anfang September 1939, als in dem betreffenden Dorf viele Truppen zur Mobilisation eingerückt waren. Unter diesen Truppen finden sich zunächst nur vereinzelte Keimträger, aber bei dem nahen Kontakt in den Kantonementen übertragen diese leicht ihre Meningokokken auf Kameraden und machen auch diese zu Keimträgern, ohne daß sie manifest erkranken. In der Anamnese der genickstarrekranken Kinder ergab sich fast mit Regelmäßigkeit, daß der Vater kurze Zeit vorher, ab und zu mit einem leichten Schnupfen behaftet, auf Urlaub heimgekehrt war, und bei dieser Gelegenheit sein Kind geküßt hat. Es ist dies unter Umständen ein sehr tragischer, ja geradezu ein Todeskuß. Ähnlich wie bei der epidemischen Kinderlähmung spielen die Keimträger weitaus die wichtigste Rolle bei der Übertragung der epidemischen Genickstarre, während die Kranken selber kaum mehr kontagiös sind. So haben wir, wie bei der Poliomyelitis, auch bei der Genickstarre niemals eine Spitalinfektion erlebt. Ein sehr empfindliches Reagens auf einen solchen aus dem Militärdienst in die Familie zurückkehrenden Keimträger ist besonders der Säugling und das Kleinkind. Nach unseren Erfahrungen ist der Säugling schon in den ersten Lebenswochen für Genickstarre empfänglich.

Ich kann heute verschiedene klinische Bilder demonstrieren, unter denen diese Krankheit im Säuglingsalter auftritt.

Zunächst einen klassischen Fall:

Dieser sieben Monate alte Säugling, ein Knabe, erkrankt eines Tages mit 39,7° Fieber, schreckt hie und da zusammen mit Umklammerungsreflex infolge gesteigerter Erregbarkeit. Das Kind leert die Flasche schlechter, einmal etwas Erbrechen. Bei der Spitalaufnahme macht der Säugling einen ziemlich benommenen Eindruck, die Augen werden halb geschlossen gehalten und nur zeitweise geöffnet. Das Kind bohrt den Nacken in das Kissen. Die Nickbewegung des Kopfes bei passiver sternaler Annäherung ist stark erschwert, bei relativ guter Rotationsfähigkeit. Die große Fontanelle ist deutlich vorgewölbt und stark gespannt. Das Abdomen ist nicht eingesunken. Die Reflexe an den unteren und oberen Extremitäten sind deutlich gesteigert. Die Beugung des Beines im Hüftgelenk bei gestrecktem Knie löst heftige Schmerzenschreie aus. Die Lumbalpunktion hat bei deutlich gesteigertem Druck einen trüben Liquor ergeben. Pandy ++, Zellen 14000/3, weit überwiegend Polynucleäre, spärlich Gram-negative semmelförmige Kokken in Diploform, intra- und extracellulär gelagert (Meningokokken).

Charakteristisch für das klassische Syndrom sind plötzlicher Beginn mit hohem Fieber, Erbrechen, leichterer oder stärkerer Benommenheit. Der Kopf wird hintenüber gebeugt in das Kissen gebohrt gehalten, er läßt sich nur schwer nach vorne bringen oder auf die Seite drehen, es besteht eine deutliche Nacken-

starre. Die große Fontanelle ist sichtlich vorgewölbt, bombiert oder wenigstens bei der Palpation stark gespannt. Der Muskeltonus ist erhöht, die Reflexe an den unteren und oberen Extremitäten sind deutlich gesteigert, es besteht eine allgemeine Hyperästhesie, welche schon der Mutter auffällt. Der Säugling hält die Beinchen immer gegen den Rumpf gezogen, und beim Versuch, diese beim Wickeln oder Anziehen der Strümpfe zu strecken oder zu spreizen, schreit das Kind stark auf. Das KERNIGSche Phänomen ist positiv ganz besonders ausgesprochen das LASÈGUESche Zeichen, das Erheben des gestreckten Beines löst einen Schmerzenschrei aus, ebenso das nachträgliche Strecken des Unterschenkels bei gebeugtem Hüftgelenk (BRAGARDSches Zeichen). Die Rückenstrecker zeigen eine erhöhte reflektorische Erregbarkeit. Die Wirbelsäule steht deshalb in Opisthotonusstellung, sie ist auf Druck schmerzhaft. Nicht selten kommt es von Zeit zu Zeit zu kurzen tonischen Krämpfen in den Ärmchen und Beinchen, gelegentlich auch zu allgemeinen Konvulsionen.

Die Diagnose einer Meningitis sollte bekanntlich beim Säugling eher leichter sein als beim größeren Kind, da ein einziger Griff an die große Fontanelle uns eine rasche Orientierung erlaubt, ob gesteigerter Hirndruck besteht, der sich in ihrer Bombierung und vermehrten Spannung verrät. Erfahrungsgemäß sind jedoch, wie wir noch sehen werden, die diagnostischen Schwierigkeiten bei der Meningitis cerebrospinalis beim Säugling deshalb besonders große, weil die klassischen Symptome völlig im Stich lassen können. Die Möglichkeit einer weit wirksameren Therapie durch die Sulfanilamide (besonders Sulfapyridin, Cibazol) legt dem Arzte heutzutage eine viel größere Verantwortung für eine rechtzeitige Diagnose auf, als vor kurzem noch die Serumtherapie. Gelingt es doch selbst beim Säugling, die schweren Folgen verschleppter Diagnose, die oft noch schlimmer sind als der Tod, wie Hydrocephalus, Idiotie, Erblindung, Taubheit usw. durch frühzeitige und richtig geleitete Chemotherapie weitgehend zu verhüten.

Die diagnostischen Schwierigkeiten will ich an den folgenden klinischen Bildern zeigen:

Dieses nahezu fünf Monate alte Mädchen erkrankte fünf Tage vor Spitaleintritt mit hohem Fieber. Am zweiten Tage hat es einen Schüttelfrost, zeigte einmal starkes Einziehen und wurde dabei leicht bläulich. Der einweisende Kinderarzt konnte zuerst nur eine leichte Rötung des Rachens und der Gaumenbogen finden, welche in keinem rechten Verhältnis stand zu dem hohen und vor allem über fünf Tage persistierenden Fieber. Er wies deshalb das Kind zur Beobachtung ein. Wir fanden keinerlei Nackenstarre, Fontanelle mittelweit, nicht bombiert, kaum merklich gespannt, es fiel lediglich ein etwas starrer Blick und monotones Schreien auf. Aus diagnostischen Gründen entschlossen wir uns zur Lumbalpunktion, und siehe da: Druck erhöht, Liquor stark trüb, etwas schleimig, Pandy und Nonne ++, Haine negativ, sehr reichlich polymorphkernige Leukocyten, spärlich intracelluläre und extracelluläre Gram-negative semmelförmige Diplokokken (Meningokokken).

Wir haben hier eine *latente Form* vor uns, bei der alle klassischen Zeichen, wie Nackenstarre, Bombierung und vermehrte Spannung der großen Fontanelle, aber auch sonst die so charakteristische Hyperästhesie fehlten. Einzig unerklärliches hohes Fieber veranlaßte eine Lumbalpunktion und klärte damit mit einem Schlage die Diagnose ab. Zu Epidemiezeiten ist bei ungeklärtem Fieber eine Lumbalpunktion indiziert, auch wenn jedes Verdachtssymptom sonst fehlt.

Die Diagnose der Genickstarre beim Säugling wird oft deshalb nicht gestellt, weil *katarrhalische Erscheinungen* im Vordergrund des klinischen Bildes stehen. Es kommt deshalb leicht zu den Fehldiagnosen Grippe, Kopfgrippe usw., da, was man nicht recht definieren kann, von vielen Ärzten gern in diesen Sammel-

topf geworfen wird. Gerade bei Säuglingen kann in der Tat ein solches grippales Stadium vorausgehen, das ein bis drei Wochen dauert, und erst als Zweiterkrankung erscheint dann die eigentliche Meningitis epidemica.

Ich zeige hier einen fünf Wochen alten Säugling, der wegen Fieber bis 38 bis 39° in ein Bezirksspital gebracht wurde, wo man starken Schnupfen und Katarrh feststellte, jedoch das Kind nach zwei Tagen wieder nach Hause entließ, da man offenbar nichts Auffälliges fand. Verdächtig war aber Erbrechen, häufiges Aufschreien und schließlich bemerkte die Mutter, daß das Kind den Kopf in den Nacken gebeugt hielt. Auch jetzt noch zeigt dieser Säugling nach der Aufnahme in die Klinik Rhinitis, Conjunctivitis mit leichter Verklebung der Lider und etwas Eiter in den Augenwinkeln. Das Kind liegt mit rückwärtsgeneigtem Kopf im Bettchen, die Beine stark hypertensisch, meist gegen den Bauch angezogen. Bei der geringsten Berührung schreit das Kind laut auf, so daß Kernig und Lasègue nicht gut beurteilbar sind, deutliche Nackenstarre. Die große Fontanelle ist fingerkuppengroß und erscheint nur leicht gespannt. Bei der Lumbalpunktion konnte heute nur ein einziger Tropfen dick-eitrigem Liquors abgelassen werden. Es war also schon nach acht Tagen zu einem Hydrocephalus Oclusivus gekommen und es mußte deshalb die Ventrikelpunktion gemacht werden. Hier konnte bei etwas erhöhtem Druck nur leichtgetrübler Liquor gewonnen werden. Pandy positiv, Nonne negativ. Zellen 180/3, meist polynucleäre, massenhaft Gram-negative, zum Teil intracelluläre semmelförmige Diplokokken (Meningokokken).

Die Prognose erscheint bei dem nur acht Tage verschleppten Fall bereits recht schlecht.

Bei dem neun Monate alten Säugling, den ich nun vorweise, ging ein länger dauerndes grippales Vorstadium mit Bronchitis und in Form von pneumonischen Herden voraus, bis eines Tages, nachdem das Kind bereits entfiebert war, mit einem erneuten Temperaturanstieg die epidemische Meningitis einsetzte. Rechtzeitige Behandlung mit Sulfapyridin führte zu rascher und folgenloser Heilung.

Bei dem fünf Monate alten Mädchen, das ich jetzt zeige, lenkte der Befund einer *Arthritis* im rechten Fußgelenk mit Verdacht auf Osteomyelitis von der richtigen Diagnose ab. Auch dieses Kind hatte ein grippales Vorstadium von zirka drei Wochen durchgemacht. Nach einem fieberfreien Intervall entwickelte sich allmählich eine sichtbare Schwellung im linken Fußgelenk und über dem unteren Ende der rechten Fibula. Gestern, am zweiten Tag des Spitalsaufenthaltes, fiel uns Nackenstarre auf, bei einer eher eingefallenen großen Fontanelle. Wir machten eine Lumbalpunktion. Der Druck war stark erhöht. Der Liquor trübe, die Zellen unzählbar, sehr zahlreiche Meningokokken.

Die Diagnose der epidemischen Meningitis beim Säugling kann auch deshalb schwierig sein, weil sie, ähnlich wie viele andere Infektionen in diesem frühen Lebensalter, unter dem uniformen Bilde einer *akuten Gastro-Enteritis* bzw. einer *Toxikose* verlaufen kann. Dieser fünf Wochen alte Säugling wurde uns wegen Verdacht auf Invagination in die Klinik gebracht. Er war ziemlich plötzlich erkrankt mit häufigen dünnen Stühlen mit Schleimpartikelchen und kleinen Blutflatschen. Häufiges Wimmern, leichtes Fieber. Abdomen überall weich, leicht aufgetrieben. Einzelne Darmschlingen sichtbar. Augenlider nur halb geschlossen, starrer Blick, Arme stets in gleicher Beugstellung gehalten, oft leichte Zuckungen. Manchmal Zusammenzucken mit plötzlichem Umklammerungsreflex und nachfolgendes Wimmern. Unregelmäßige, bald starke, bald schwache schnelle Atmung, welche zeitweise an die große und pausenlose Atmung bei Toxikose erinnern konnte. Die große Fontanelle nicht gespannt, eher eingesunken, keinerlei Nackenstarre. Stühle sehr dünn, schmierig, schleimig, grün, mit großem serösem Hof in den Windeln. Trotz einer 48stündigen Teepause trat keine Entgiftung ein. Die Temperatur stieg im Gegenteil wieder an, trotz-

dem der Durchfall ausgesetzt hatte, das Aussehen besser war. Dieses Verhalten sprach gegen eine alimentäre Toxikose. Da erweckten einige punktförmige Blutungen, welche an einzelnen Stellen, am Stamm und an den Extremitäten aufgetreten waren, den Verdacht auf eine Meningokokkeninfektion und veranlaßten eine Lumbalpunktion. Der Druck war nicht erhöht, langsam flossen wenige Tropfen dickgelblichtrüben Liquors ab mit reichlich polymorphkernigen Leukocyten und intra- und extracellulären zahlreichen Meningokokken.

Eine wieder andere Form zeigt dieses sechs Wochen alte Mädchen. Die Erkrankung begann drei Wochen vor Spitaleintritt mit Aufschreien nachts im Schlafe und Fieber bis 38°. Das Kind war tagsüber äußerst aufgeregt, wimmerte viel und hielt die Beine stets gegen den Leib gezogen. Ein Versuch, sie zu strecken, löste Schmerzensschreie aus. Der zugezogene Arzt wies das Kind ein mit der Diagnose „schmerzhafte Parese der unteren Extremitäten mit Verdacht auf spinale Kinderlähmung“. Auch in der Klinik konnten wir diese auffällige *Hyperästhesie* und außerordentliche Nervosität feststellen. Der Nacken war gut beweglich. Bewegungsversuche lösten jedoch Wimmern aus. Große Fontanelle nicht bombiert, war immerhin etwas gespannt. Auch hier ergab die Lumbalpunktion trüben Liquor mit 4800/3 Zellen, wobei jedoch Meningokokken im Liquor nicht mehr nachgewiesen werden konnten.

Einen neuen Typus beobachten wir bei diesem drei Monate alten Säugling, bei dem die Arme in tonischer Starre ausgestreckt gehalten werden. Die Beine sind wiederum in maximaler Beugstellung an den Leib gezogen, die Extremitätenmuskulatur zeigt fortdauernd kleine Zuckungen. Es besteht sehr ausgesprochene Nackenstarre, Opisthotonus und stark erhöhter Muskeltonus. Der nach hinten gebeugte Kopf, die stark nach vorne verbogene Wirbelsäule, das erhöhte Gesäß, mit den wieder nach vorne gebogenen Oberschenkeln erinnern an eine Gewehr-hahnstellung. Die Franzosen sprechen deshalb von einer „position en chien de fusil“. Auch hier gewannen wir einen milchigtrüben Liquor. Es bildete sich rasch ein Eitersediment. Vereinzelt Gram-negative intra- und extracellulär gelagerte Meningokokken. Bei diesem *Krampfotypus* kommt es nicht selten auch zu allgemeinen klonischen Konvulsionen nach Art eklamptischer Anfälle. Dabei sind Spasmophilie (Tetanie) häufige Fehldiagnosen.

Ein unheimliches Krankheitsbild sehen wir hier vor uns. Dieser elf Monate alte Knabe liegt immer völlig reglos und apathisch da, reagiert nicht auf die Umgebung. Der Blick ist immer starr ins Leere gerichtet, nur auf Geräusche blinzelt das Kind etwas. Die Pupillen sind weit und vollkommen regungslos. Lumbal- und selbst Ventrikelpunktion konnten vorgenommen werden, ohne daß das Kind irgendwie reagierte. Es ist beständig wie in tiefer Narkose. Dieser *Schlafsuchtstypus* erinnert an die Encephalitis lethargica. Er kommt bei der Meningitis cerebrospinalis sehr viel seltener vor als bei der tuberkulösen Meningitis.

Bei der Lumbalpunktion war der Druck nicht wesentlich gesteigert, Liquor trübe, 960/3 Zellen, reichlich Meningokokken. Trotz der Lumbalpunktion blieb die Fontanelle unverändert leicht vorgewölbt und gespannt. Die Bulbi zeigten bereits leichten hydrocephalen Blick. Es wurde deshalb eine Ventrikelpunktion vorgenommen, die klaren Liquor ergab mit 18/3 Zellen. Im Anschluß an die verkannte Meningitis ist es offenbar rasch durch arachnoidische Verklebung zu einem Hydrocephalus occlusus oder obstructivus gekommen, mit starker Erweiterung der Hirnventrikel. Es blieb bei der vorwiegenden Meningitis spinalis mit stark eitrigem Liquor, während die Ventrikelflüssigkeit nicht eitrig war, aber unter hohem Druck stand. Wahrscheinlich hat die Drucksteigerung besonders auch die Wandungen des dritten Ventrikels in Mitleidenschaft gezogen und die

Reizung der sogenannten Schlafzentren zu dem Encephalitis lethargica-ähnlichen Bilde Anlaß gegeben.

Am Boden des dritten Ventrikels finden sich aber auch die sogenannten trophischen Zentren, und im Gefolge einer prolongierten Meningitis cerebrospinalis mit Hydro- oder Pyocephalus kann es zu Schädigungen derselben kommen. Die Folgen sehen wir bei dem hier vorliegenden Krankheitsbild eines schweren Marasmus.

Dieses zehn Monate alte Mädchen erkrankte mit Fieber bis  $39,8^{\circ}$ . Der Hausarzt vermutete eine Pneumonie. Es stellten sich dann aber im weiteren Verlauf Bewußtlosigkeit und tonisch-klonische Krämpfe ein, welche zunächst unklaren Hirnsymptome

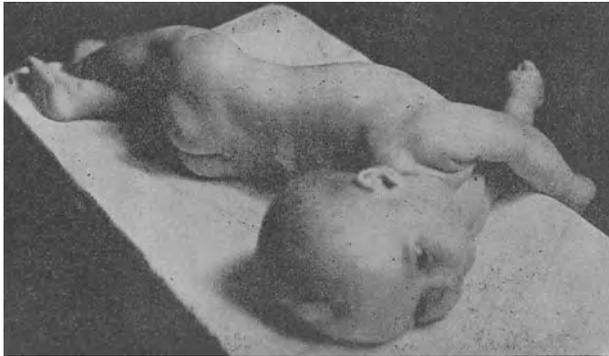


Abb. 107. Position en chien de fusil bei Meningitis cerebrospinalis des Säuglings.

erst acht Tage nach Krankheitsbeginn zur Einweisung in unsere Klinik führten. Die Lumbalpunktion ergab erhöhten Druck, dicktrüben Liquor mit reichlich Meningokokken; wiederholtes Erbrechen.

Das Kind zeigt „position en chien de fusil“ mit extremster Starre, eine tiefe Schwäche, eine wirkliche Kachexie. Fettgewebe und Muskulatur wurden sehr rasch eingeschmolzen, die Glieder wurden dünn. Der Bauch ist kahnförmig eingezogen, die Haut des Bauches und der Oberschenkel zeigt zahlreiche Runzeln wie bei schwerster Atrophie. Stellenweise sieht man erythematöse Flecken auf der Haut. Sie ist trocken, schuppig, hat ihre normale Elastizität verloren, ebenso wie ihren Turgor.

Psychisch finden wir einen gewissen Torpor, aber das Bewußtsein ist anscheinend erhalten.

Diese prolongierte kachektisierende Form kann sehr lange dauern, sich selbst über Monate hinziehen. Der Tod erfolgt in progressivem Marasmus, nachdem vorher noch unter Hyperthermie terminale Krämpfe aufgetreten sind. Aber auch allmähliche Heilung wird beobachtet, besonders wenn es gelingt, das cerebrale Erbrechen zu überwinden. Der Appetit kann dann bis zum Heißhunger gesteigert werden und der Fettansatz rasch wieder zunehmen.

Bei diesen prolongierten Formen findet man gelegentlich gelbe Verfärbung des Liquors, Zunahme des Eiweißgehaltes, Gerinnselbildung, seltener massive Koagulation (Syndrom de Froin) infolge von spinalem Block. Der Liquor bei der Lumbalpunktion kann klar oder nur noch leicht getrübt sein, keine Meningokokken mehr enthalten, trotzdem kann bei der Ventrikelpunktion noch ein stark trüber, meningokokkenhaltiger Liquor gewonnen werden.

In den Ferien beobachteten wir noch zwei weitere interessante Formen von Meningitis cerebrospinalis mit foudroyantem Verlauf und Purpura.

Ein einjähriger Knabe erkrankte plötzlich mit einem heftigen Schrei äußerster Unruhe. Am folgenden frühen Morgen ausgedehnte Aussaat von Purpuraflecken über den ganzen Körper. Trotz eingesunkener großer Fontanelle entleert sich unter hohem Druck trüber Liquor mit reichlich Meningokokken, foudroyanter Verlauf, Exitus schon am Abend des zweiten Krankheitstages.

Die Ursache für den rapid tödlichen Verlauf ist gelegentlich in einer *doppelseitigen Nebennierenapoplexie* bei der Autopsie zu finden. Ein solches Krankheitsbild, das dem *Syndrom von WATERHOUSE-FRIDRICHSEN* entsprach, sahen wir ebenfalls in den Ferien bei einem nicht ganz drei Monate alten Säugling. Plötzliche Erkrankung am Morgen mit Wimmern und Blässe des Gesichts, starrem Blick, leichten Zuckungen der rechten Gesichtshälfte, des rechten Armes und des rechten Beines. Große Fontanelle eingesunken, ohne Spannung. An den Beinen zahlreiche scharf begrenzte, stecknadelkopfgröße, bis 3 mm messende Hautblutungen. Eine Stunde nach Spitaleintritt die charakteristischen cyanotischen, sogenannten intravitale Totenflecken, Totenblumen auf der Haut des Lebenden. Lumbalpunktion ergibt gesteigerten Druck, Liquor leicht getrübt, geringe Pleocytose, aber zahlreiche Gram-negative, plumpe, kaffeebohnenartige Diplokokken, meist extra-, selten intracellulär. Exitus nach 24 Stunden. Bei der Autopsie ganz ähnlich wie in dem Fall von KAMBER aus unserer Klinik, neben beginnender Meningokokkenmeningitis das Bild der Hirnpurpura mit ringförmigen Blutungen namentlich in der Substanz der Großhirnhemisphären. Ganz ausgedehnte Blutungen im „abdominalen Gehirn“, im Mark beider Nebennieren, sogenannte Nebennierenapoplexie.

Nun kann ich noch ein 14 Monate altes Mädchen zum Abschluß der heutigen Vorlesung vorweisen, welches ein ganz ähnliches Bild darbot mit plötzlichem hohem Fieber, Schüttelfrösten, Zuckungen und Krämpfen, starrem Blick, Erbrechen und heftigen Durchfällen. Am Stamm und an den Extremitäten zahlreiche stecknadelkopfgröße Petechien und daneben in der Lendengegend, an der Streckseite der Beine und am Hinterkopf die ominösen intravitale Totenflecken. Liquordruck fast unternormal, Farbe klar, Pandy Spur positiv, Zellen 16/3. Blutbild für Waterhouse-Fridrichsen charakteristisch 36,5 neutrophile Stäbkerne, 32% Segmentkernige, 29% Lymphocyten, 0,5% große Monocyten. In den Neutrophilen außerordentlich zahlreiche Vacuolen, so daß die Zellen oft wie zerfressen aussehen, Vacuolen auch in Lymphocyten, vereinzelt Lymphocyten mit Doppelkernen und mit plasmazelliger Verfärbung, auch große Monocyten mit basophilem, zum Teil vacuolarem Protoplasma. Trotz des schweren Zustandes 1% Eosinophile. Meningokokken konnten weder im Blutbild noch im Liquor nachgewiesen werden. Blutdruck niedrig, 70/45. Puls 196, Atmung 50. Der Fall sah verzweifelt aus und doch führte folgende Therapie zur Heilung: Meningokokkenserum 20 ccm intramuskulär, Cibazol zweimal täglich 1 Ampulle (1,0 g Sulfathiazol in 5 ccm). Redoxon forte zweimal täglich 1 Ampulle und Percorten (Nebennierenrindenhormon) täglich 1 Ampulle.

Wir hatten in dieser Vorlesung Gelegenheit, die folgenden verschiedenen Formen der Meningitis cerebrospinalis beim Säugling kennenzulernen:

1. Das klassische Syndrom (der eigentlich seltene Lehrbuchtypus).
2. Die latente Form.
3. Die katarrhalischen Formen.
4. Arthritistypus.
5. Gastrointestinale Form (Toxikose).

6. Die hyperästhetische Form.
7. Krampftypus.
8. Den Schlafsuchttypus (Encephalitis).
9. Die prolongierte kachektisierende Form.
10. Die foudroyante Form.
11. Das Syndrom von WATERHOUSE-FRIDRICHSEN.

## 40. Vorlesung.

## Meningitis cerebrospinalis beim Kleinkind und Schulkind.

Diese 1 $\frac{1}{2}$ -jährige Knabe ist völlig bewußtlos und zeigt am Stamm, am Hals, an den Armen und Beinen eine große Zahl von punktförmigen bis linsengroßen, rotvioletten Hautblutungen, von denen die einen flach, die größeren leicht erhaben sind. Nackenstarre und Kernig sind vorhanden, ebenso hochgradige Hyperästhesie. Bei der Reflexprüfung zuckt der Knabe am ganzen Leib zusammen und weint. Die Lumbalpunktion hat stark erhöhten Druck ergeben. Zellen 806/3, Pandy Spur positiv, Nonne negativ, spärlich Gram-negative intra- und extracellulärgelagerte semmelförmige Diplokokken. In den Kulturen wuchsen Meningokokken.

Während bei den Säuglingen die Purpura häufig sorgfältig gesucht werden muß, weil nur einzelne weitverstreute Petechien von verschiedener Größe vorhanden sind, kommt es besonders bei Kleinkindern und auch noch im Schulkindesalter zu viel imposanteren Hautblutungen. Die diagnostische Bedeutung derselben ist bei den symptomlosen Formen außerordentlich groß. Meningitis fulminans wird wegen des hämorrhagischen Exanthems in der englischen volkstümlichen Benennung als „black death“ bezeichnet. Neben den Petechien können sich auch größere Ekchymosen zeigen und in einem Fall beobachteten wir im Anschluß an eine solche Ekchymose eine Nekrose des Unterhautzellgewebes. In den Purpuraflecken hat man gelegentlich Meningokokken nachweisen können. Es handelt sich offenbar um Kokkenembolien, in anderen Fällen werden die Kokken vermißt und die Purpura ist auf die gleiche Stufe zu stellen mit anderen Exanthemen wie wir sie bei der Meningokokkenmeningitis im Kindesalter ab und zu sehen in Form von blaßroten kleineren oder größeren Flecken, die an Masern oder Röteln erinnern. Die Purpura erscheint ähnlich wie diese Exantheme als ein anaphylaktoides oder Überempfindlichkeitsphänomen gegenüber der Meningokokkeninfektion. Wenn auch die Fälle von Meningitis cerebrospinalis mit Purpura im allgemeinen schwere sind und zu foudroyantem Verlauf neigen, so bedingt doch die Purpura an und für sich noch keine absolut schlechte Prognose. In der gegenwärtigen Epidemie beobachteten wir in gut einem Drittel der Fälle eine solche petechiale oder exanthematische Purpura.

Die Blutplättchen zeigen bei der Meningitis cerebrospinalis mit Purpura öfters eine leichte Verminderung bis etwa zur Hälfte der Norm. Die Blutungszeit ist meist etwas verlängert, gelegentlich verkürzt, die Gerinnungszeit normal. Die Retraktilität haben wir gelegentlich sehr gering oder mangelhaft angetroffen, wohl infolge einer toxischen Schädigung der Blutplättchen.

Bereits im Kleinkindesalter wird die Diagnose im allgemeinen leichter, weil die symptomarmen, septischen Fälle zurücktreten und meist bald das lokale Hirnleiden in den Vordergrund rückt.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten kann ein außerordentlich heftiges,

fast unstillbares Erbrechen bereiten, besonders, wenn zunächst, wie bei den zwei Geschwistern, die ich jetzt vorweise, die meningealen Symptome nicht deutlich hervortreten.

Dieses dreijährige Mädchen erkrankte vor zwei Tagen mit Appetitlosigkeit, abends Fieber bis  $39,5^{\circ}$ . Gestern Erbrechen von gelblichem Schleim, erbrach den ganzen Tag, selbst Tee, und in der Nacht kaffeesatzartige Massen. Heute morgen wieder galliges Erbrechen. Das Kind ist eigenartig verschlossen, apathisch blickt etwas starr und teilnahmslos vor sich hin. Nackenstarre und Kernig-Lasègue nur ganz leicht angedeutet, Aceton im Urin stark positiv. Ganz ähnlich war die Anamnese des vierjährigen Bruders. Plötzlich hohes Fieber und unstillbares Erbrechen mit starker Acetonurie. Bei beiden Fällen ergab die Lumbalpunktion einen trüben eitrigen Liquor mit massenhaft extracellulären und intercellulären Meningokokken.

Solche Fälle können um so eher an das Krankheitsbild des sogenannten *acetonämischen Erbrechens* erinnern, als es auch hier nach dem unstillbaren Erbrechen zu Somnolenz, Apathie, ja sogar zu meningoencephalitischen Erscheinungen kommen kann. Nur die Lumbalpunktion bringt dann die Entscheidung, daß in Wirklichkeit eine Meningitis epidemica vorliegt. Die Acetonurie und auch der Acetongeruch aus dem Mund sind allerdings beim acetonämischen Erbrechen meist stärker ausgesprochen. Sie treten frühzeitig auf, meist schon vor dem Erbrechen, während bei der Meningitis epidemica die Ketonurie erst im Anschluß an das heftige Erbrechen erscheint. Beim acetonämischen Erbrechen findet man alle Grade zwischen leichter Mattigkeit bis zu schwerer Prostration und einem wirklichen lethargischen Zustand. Aber diese Symptome gehen auf zweckmäßige Behandlung (Zucker!) meist von heut auf morgen zurück, während der meningitische Prozeß fortschreitet.

Ich zeige nun ein  $4\frac{1}{2}$ -jähriges Mädchen, das mit  $40^{\circ}$  Fieber und Halsschmerzen erkrankte, nachts sehr unruhig wurde, ebenfalls Erbrechen hatte und über Kopfweh klagte. Heute mittags verfiel es in Bewußtlosigkeit und zeigte bei der Aufnahme allgemeine Konvulsionen. Das Kind ist außerordentlich unruhig, völlig bewußtlos, die Augen sind offen, starr, geradeaus gerichtet, die Pupillen leicht erweitert. Hochgradige Nackenstarre, Hypertonie der gesamten Muskulatur. Die Haut ist mit zahlreichen Petechien übersät, die Lumbalpunktion ergibt den Befund einer Meningokokkenmeningitis.

Allgemeine *Krämpfe, Konvulsionen mit Hypertonie* der gesamten Muskulatur im Intervall kommen bei der Genickstarre des Kleinkindes nicht selten vor. Bei dem vorliegenden Fall mit der ausgedehnten Hautpurpura sind wir geneigt, die Konvulsionen auf eine Hirnpurpura zurückzuführen.

Bei dem nächsten Fall beobachten wir bei dem dreijährigen Kinde eine Abducenslähmung links, welche schon im Frühstadium einer Meningitis cerebrospinalis aufgetreten ist. Beim Blick nach links bleibt das linke Auge in Geradeausstellung stecken. Diese Abducenslähmung ist wohl auf das basale Exsudat zurückzuführen.

Wir können beim Krankheitsbild der Meningitis cerebrospinalis mehr oder weniger deutlich zwei Stadien unterscheiden:

1. Das Generalisationsstadium mit Allgemeinerscheinungen, Fieber, Schüttelfrost, Purpura und anderen Exanthenen.
2. Organmanifestationen von seiten des Zentralnervensystems im Sinne einer lokalen Infektion mit gewöhnlich eitriger Entzündung, Meningitis purulenta cerebrospinalis.

Die Generalisation, d. h. die voraufgehende Meningokokkensepsis, muß wohl als gesetzmäßig angenommen werden, da die Ansiedlung im Lumbalkanal kaum

auf anderem Wege stattfinden kann als durch Infektion auf dem Blutwege. Der Beweis, daß die Infektion stets durch die Plexus chorioidei erfolge (LEWKOWITSCH), erscheint mir nicht vollkommen sicher erbracht, denn der Lumbaliquor kann stark eitrig sein, während der Ventrikelliquor noch fast unverändert ist! Eine lymphogene Infektion von Nasen-Rachenraum vielleicht auf dem Wege des Ductus craniopharyngeus oder über die Keilbeinhöhle in die Sella turcica kann wohl gelegentlich vorkommen.

Bei der Säuglingsmeningitis ist das lange Generalisationsstadium charakteristisch. Beim Kleinkind wird das Generalisationsstadium meist schon stark verkürzt, indem es sehr rasch durch Lokalisation der Kokken in den Meningen zur manifesten lokalen Organerkrankung führt.

Die *Meningitis cerebrospinalis beim Kleinkind* beginnt meist plötzlich mit Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, das sich häufig wiederholt, zunächst Schlaf-

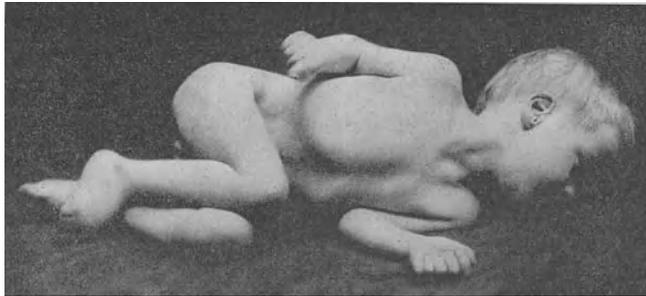


Abb. 108. Meningitis cerebrospinalis mit Kahnbauch.

sucht, dann Übergang in Bewußtseinstäubung bis zu vollkommenem Bewußtseinsverlust, mitunter verbunden mit ausgesprochener Cyanose und allgemeinen Konvulsionen. Es gibt aber auch Fälle, wo die Benommenheit nur ganz leicht ist, und die Kinder nur etwas desorientiert erscheinen, gelegentlich kann aber auch selbst die leichteste Bewußtseinstäubung fehlen. Gleichzeitig mit dem Auftreten der cerebralen Erscheinungen finden wir in allen Fällen Nackenstarre, im einzelnen in verschiedener Ausprägung, von der leichtesten Andeutung bis zur schwersten Genickstarre mit Hineinbohren des stark hintenüber gebeugten Kopfes in die Kissen und Opisthotonusstellung der Rückenmuskulatur; häufig gesellt sich auch eine ausgesprochene Hypertonie der Extremitätenmuskulatur hinzu. Kernig und Lasègue sind positiv. Die cerebralen Erscheinungen, insbesondere die Nackenstarre, Bewußtseinstäubung usw., sind bei den Kleinkindern meist viel ausgeprägter als bei den Säuglingen, so daß die Diagnose im allgemeinen keine großen Schwierigkeiten macht.

Die Symptomatologie der epidemischen Meningitis bei *Schulkindern* nähert sich schon weitgehend derjenigen bei Erwachsenen. Der Beginn ist plötzlich oder schnell, fast gleichzeitig mit den Zeichen einer Infektion treten auch schon die meningealen Symptome auf. Eine Rhinopharyngitis kann vorausgehen oder auch fehlen, das Kind bekommt Fieber. Die Temperatur steigt rasch auf 39 bis 40°, Erbrechen, gewöhnlich zuerst Nahrungsreste, dann schleimig-gallig auf nüchternem Magen ohne Nausea, wie es für die cerebrale Form üblich ist. Das Erbrechen wiederholt sich gewöhnlich öfters. Obstipation tritt bei der Meningitis epidemica nicht so häufig auf wie bei anderen Meningiten. Bald schreit und stöhnt das Kind vor Schmerzen im Kopf, im Nacken, im Rücken, gelegentlich auch in

den Gliedern, oder es ist im Gegenteil auffallend müde, matt, niedergeschlagen, hat ein abnormes Schlafbedürfnis, das Bewußtsein trübt sich; von der leichtesten Desorientierung bis zum schwersten Koma finden sich alle Übergänge. Andererseits gibt es bei Schulkindern Fälle von Genickstarre, bei denen das Bewußtsein kaum oder gar nicht getrübt ist. So haben wir ein 13jähriges Mädchen beobachtet, das sich noch aufgerafft hatte, trotz der beginnenden Meningitis cerebrospinalis drei Tage lang die Schule zu besuchen. Ein neunjähriger Knabe erwachte morgens mit Kopfschmerzen, ging aber gleichwohl noch zur Schule, mußte aber dort erbrechen und wurde von der Lehrerin nach Hause geschickt. Auf dem Heimweg von der Schule konnte er schon nicht mehr gehen und mußte heimgetragen werden, aber das Bewußtsein war vollständig erhalten (*Bewußtseinstypus*). Der Kopf wird nach hinten gehalten, die Wirbelsäule steht in Opisthotonusstellung, die Beine sind oft im Hüftgelenk gebeugt und an den Leib gezogen, es kommt zu „position en chien de fusil“, selbst bei Schulkindern, ähnlich wie wir das schon bei den Säuglingen kennengelernt haben.

Ich habe nun Gelegenheit, heute zwei Fälle einer mehr encephalitischen Form vorzuweisen. Diese Fälle zeigen beständige motorische Unruhe, Delirien und mehr weniger tiefe Bewußtseinsstörungen.

Dieses siebenjährige Mädchen hält den Kopf stark nach hinten in die Kissen gebohrt, zeigt Opisthotonus, Kernig, Lasègue. Das Kind ist sehr unruhig, schlägt mit den Armen um sich, ist dauernd verwirrt, redet unverständliche Worte, die Augen sind weit offen, liegen tief in den Höhlen, die von blauen Schatten umrandet sind, der Blick ist starr, die Gesichtszüge eingefallen. Stecknadelkopfgroße, scharf begrenzte, blutigrote Petechien von runder oder etwas eckiger Form, disseminiert am Hals und am Thorax und an den Extremitäten. Bei der Lumbalpunktion völlig trüber Liquor, spärlich Gram-negative Diplokokken intracellulär. Im Ausstrich eines Purpurafleckens konnten intracelluläre und extracelluläre Diplokokken nachgewiesen werden.

Ähnlich der andere Fall. Dieses neunjährige Mädchen kehrte nachmittags von der Schule zurück und fühlte sich müde. In der Nacht hohes Fieber, gegen Mittag des folgenden Tages Bewußtseinsverlust und Kollaps. Ich wurde von dem behandelnden Arzt zu dem schwerkranken Kinde gerufen. Es war stark benommen, mit fieberhaft gerötetem Kopf, beständiger motorischer Unruhe, sprach unzusammenhängende Sachen, beschäftigte sich in seinem Delirium mit seinem Kätzchen und verbreitete starken Acetongeruch um sich. Über den ganzen Körper ausgesät fand ich punktförmige bis stecknadelkopfgroße, braunrote, nichterhabene Petechien. Im inneren Winkel des linken Auges eine flächenhafte, fast zum Cornealrand reichende Blutung. Auf Grund dieses petechialen Exanthems vermutete ich sofort eine Meningitis cerebrospinalis und machte die Lumbalpunktion, welche unter stark erhöhtem Druck eitriggetrübten Liquor mit Meningokokken ergab. Auf kombinierte Serum- und Dagéanbehandlung ist jetzt das Kind entfiebert. Bewußtlosigkeit und Delirien sind verschwunden, und es ist ein rascher Umschwung des Allgemeinbefindens eingetreten.

In einem anderen Fall mit ähnlichen Erscheinungen beobachteten wir zwar auch prompten Temperaturabfall, aber die schwere Bewußtlosigkeit blieb bestehen und das Kind starb unter schwerer Cyanose im unbeeinflussbaren Koma. Es gibt offenbar Fälle von Meningitis cerebrospinalis, bei denen besonders auch die Hirnrinde vergiftet erscheint, ohne daß man, wie in dem erwähnten Fall, Veränderungen an den Ganglienzellen oder Infiltrate in der Hirnrinde nachweisen konnte.

Ich demonstriere ferner ein zehnjähriges Mädchen mit **Herpes** im Anschluß an Meningitis cerebrospinalis. Charakteristisch ist bei diesem Fall die außer-

ordentlich große Ausdehnung des Herpes, ausgehend von der Nase im Bereich der Oberlippe, an den Nasenflügeln und am ganzen Kinn, sogar noch etwas auf die Wangen übergreifend. Herpes wird bei der Meningitis cerebrospinalis im Säuglingsalter nicht beobachtet. Bei Kleinkindern kommt er schon etwas häufiger vor, war aber bei unserer Epidemie keineswegs so oft anzutreffen, wie man nach der Literatur hätte erwarten können. Gelegentlich sieht man auch Herpesbläschen an weit entfernten Stellen, z. B. am Rumpf oder sogar an den Oberschenkeln.

Betrachten wir in unseren Fällen die Temperaturkurven, so sehen wir, daß es unter der gegenwärtigen Behandlung mit Dagénan in der Regel zu einer kritischen Entfieberung schon am zweiten, dritten Krankheitstag kommt. Diese Ent-

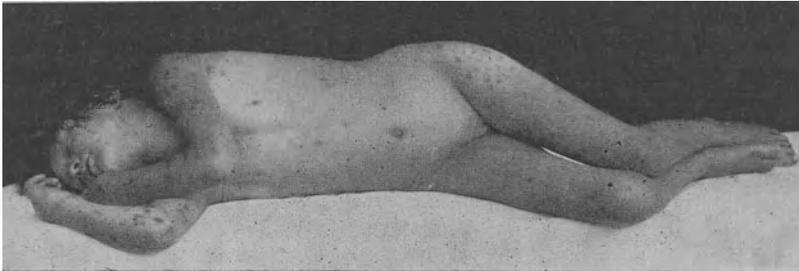


Abb. 109. Meningitis cerebrospinalis mit Purpura beim Kleinkind.

fieberung ist jedoch nicht immer eine definitive. Nicht selten kommt es nach einer kurzen fieberfreien Periode zu einem nochmaligen eintägigen Fieberanstieg, der sogenannten Nachzacke. Auf diese merkwürdige Eigenart der Meningitis epidemica hat in jüngster Zeit auch HOESCH hingewiesen.

Schon beim Säugling kann, wie die vorgelegte Fieberkurve zeigt, ein völliger Stellungskrieg sich entwickeln mit wiederholten Fieberschüben nach kürzerem oder längerem fieberfreiem Intervall. Und selbst nach längerer fieberfreier Periode kann noch plötzlich ein tödliches Rezidiv auftreten.

Ein Rezidiv bei einem dreijährigen Kind habe ich in Konsultation in einer auswärtigen Stadt beobachtet. Das Kind hatte sehr gut auf die Dagénanbehandlung angesprochen, der Liquor war vollkommen klar geworden und das Kind bereits einige Tage fieberfrei. Dann aber war plötzlich wieder Fieber aufgetreten. Das Kind zeigte erneut starke Nackenstarre, Opisthotonus, Hyperästhesie und die Lumbalpunktion ergab wiederum eitrigem Liquor mit Meningokokken. In diesem Fall war das Rezidiv ohne weiteres aus dem klinischen Bild zu diagnostizieren. In einem anderen Fall erinnerte dagegen nichts im klinischen Bilde bei einem achtjährigen Mädchen an ein Rezidiv. Das Kind war seit einigen Wochen nach einer schweren Meningitis cerebrospinalis mit Purpura durch Dagénan geheilt, fieberfrei, Liquor klar. Da trat plötzlich hohes Fieber auf, ohne jede Nackenstarre, ein Fieber, für das man auch bei gründlichster Untersuchung keine Erklärung finden konnte. Die Lumbalpunktion ergab jedoch wiederum eitrigem Liquor mit Meningokokken. Auch dieses Rezidiv reagierte prompt, und diesmal nachhaltig, auf einen erneuten Dagénanstoß.

Es gibt Fälle von Genickstarre, die völlig dem gewohnten klinischen Bild entsprechen, bei der Lumbalpunktion einen trüben eitrigem Liquor ergeben, aber weder im direkten Ausstrich noch in den Kulturen können jemals Meningokokken nachgewiesen werden. Hier ist der Liquor offenbar so arm an Meningokokken, daß sie dem Nachweis entgehen.

Noch interessanter sind Fälle, bei denen statt des erwarteten trüben eitrigen Liquors eine wasserklare Lumbalflüssigkeit gefunden wird. Wir haben im Verlauf der Epidemie zur gleichen Jahreszeit und in der Umgebung von typischen Genickstarrefällen acht derartige Fälle gesehen. Sie boten somit das Bild einer **Meningitis serosa**. Gegen eine Virusmeningitis, z. B. Heine-Medin-Meningitis, sprach außer dem Vorkommen in den Winter- und Frühlingsmonaten und den epidemiologischen Verhältnissen die nachgewiesene hohe Leukocytose mit Kernverschiebung nach links und die beschleunigte Blutsenkungsreaktion, z. B. 56/76 mm 55/73 mm. Es handelt sich offenbar um Abortivformen der Meningitis cerebrospinalis. Sämtliche acht Fälle sind auf Dagénan prompt entfiebert und geheilt, während die Virusmeningiten nicht auf Sulfanilamide reagieren.

Einer der schlimmsten Dauerschäden bei den früheren Beobachtungen von Genickstarre war die vollständige und dauernde Ertaubung durch Übergreifen der Meningitis cerebrospinalis auf das Labyrinth. Unter dem Einfluß der neuen Sulfanilamidtherapie sahen wir in einem Fall eine solche Ertaubung, aber zu unserer Freude kehrte das Gehör nach einigen Tagen wieder zurück. Bei einem sechsjährigen Knaben, einem sehr schweren Fall mit ausgedehnter Purpura, Benommenheit, starker Cyanose, gelang es nur durch eine Bluttransfusion das Leben zu retten. In der Folge zeigte sich eine hochgradige Untererregbarkeit des Akusticus und Vestibularis, die nur geringe Verschiedenheiten in bezug auf die einzelnen Seiten zeigte. Aber wenigstens auf der rechten Seite konnten in der Folge noch erhebliche Hörreste gerettet werden. Es ist dies einer der schönsten Triumphe der modernen Sulfanilamidtherapie, denn die frühere vollständige Ertaubung nach Meningitis cerebrospinalis führte bei den Kindern sehr rasch zu Sprachverlust und Taubstummheit.

Ein Wort noch über die *Therapie*. Die frühere intralumbale Serumtherapie mit Meningokokkenserum hat nicht befriedigt. Wir sind deshalb von den intralumbalen Seruminjektionen abgekommen und injizieren nur noch in den ersten Tagen zwei- bis dreimal Meningokokkenserum intramuskulär. Ganz haben wir auf das Serum nicht verzichtet, weil wir wissen, daß die einen Meningokokkenstämme besser auf Serum reagieren, andere werden eher durch die Chemotherapie vernichtet, dann gibt es wiederum Stämme, welche gleich empfindlich sind auf Serum wie auf Sulfanilamide. In vielen Fällen scheinen sich die Serumtherapie und Chemotherapie sehr wirksam zu ergänzen, so daß man bei kombinierter Anwendung eine Heilwirkung erreichen kann, wie man sie sonst weder durch Serum noch durch Sulfanilamide allein erlangen könnte.

In der Epidemie von 1940 behandelten wir noch mit Sulfapyridin oder Dagénan, bei Säuglingen alle 4 Stunden  $\frac{1}{4}$  Tablette, bei Kleinkindern alle 4 Stunden  $\frac{1}{2}$  Tablette und bei Schulkindern alle 4 Stunden 1 bis 2 Tabletten. Diese Dosen können in den ersten Tagen ruhig überschritten werden, sie müssen aber nach dem Fieberabfall und der Klärung des Liquors allmählich abgebaut werden. Leider beobachteten wir beim Dagénan eine Reihe von Nebenwirkungen, wie Exantheme, Nierenreizungen mit Hämaturie, in einem Fall kam es zu schweren Ureterenkoliken und Anurie, die durch Trinken großer Mengen destillierten Wassers erfolgreich behandelt wurden. Andere Nebenwirkungen sind schwere Anämie, die wir bei einem Säugling beobachtet haben, und tödliche Agranulocytose bei einem Kleinkind.

Wir haben heute das Dagénan (Sulfapyridin) verlassen und sind zum Sulfathiazol (Cibazol) übergegangen, welches noch besser wirkte als das Sulfapyridin und eine größere Verträglichkeit zeigte, so daß wir weder Erbrechen noch sonstige Nebenwirkungen bisher beobachten konnten, obschon solche nach Berichten der Literatur gelegentlich auch vorkommen können.

Die Dosierung ist die gleiche wie beim Dagénan. Bei bewußtlosen Kindern gaben wir Cibazol intramuskulär, z. B. alle 8 Stunden  $\frac{1}{2}$  bis 1 Ampulle zu 5 ccm, somit 0,5 bis 1,0 Cibazol. Leider können auch nach intramuskulären Cibazol-injektionen Hautnekrosen auftreten, welche bei Dagénaninjektionen noch häufiger und unangenehmer sind. Wir machten ferner bei bewußtlosen Kindern Gebrauch von Dagénansuppositorien bzw. Cibazolsuppositorien (0,5 bis 1,0 Sulfapyridin bzw. Sulfathiazol), gingen aber, sobald es der Zustand erlaubte, zur wirksameren peroralen Behandlung über.

Die früher so infauste Prognose der Meningitis cerebrospinalis hat sich durch die ausgezeichnete Wirksamkeit der Sulfanilamide ganz erheblich gebessert, so daß wir von einem Triumph der Chemotherapie sprechen können. Während von 30 Fällen in den Jahren 1921 bis 1938 bei bester Serumtherapie nur 12 geheilt werden konnten, starben in der Epidemie 1939 bis 1941 von 68 nur 15, davon waren 7 foudroyante oder verschleppte Fälle, namentlich bei Säuglingen, die innert 24 Stunden, 3 Fälle, die innert 48 Stunden nach der Spitalsaufnahme zugrunde gingen. Nur 5 Fälle starben trotz längerer Behandlung, meist wegen verschleppter Diagnose zu spät in die Klinik eingewiesen. Vielleicht hätten wir den einen oder anderen Fall gleichwohl noch retten können, wenn uns das Cibazol früher zur Verfügung gestanden wäre.

Über die Sulfanilamidtherapie in der Kinderheilkunde werde ich einmal in einer besonderen Vorlesung zusammenfassend sprechen.

#### 41. Vorlesung.

### Keuchhusten.

Der Keuchhusten wird fast nur durch Anhusten, d. h. durch Tröpfcheninfektion, übertragen. Es erscheint jedoch möglich, daß die bloße Exspirationsluft ebenfalls den Keim vermitteln kann. Übertragung durch Drittpersonen kann erfolgen, wenn die Kleidungsstücke frisch mit Sputum befleckt wurden.

Die Übertragung erfolgt am leichtesten im Stadium katarrhale, zu einer Zeit, wo die Diagnose noch recht unsicher ist. Dann nimmt die Kontagiosität mehr und mehr ab, die Ansteckung ist jedoch so lange möglich, als die Kinder husten.

Schon das Neugeborene ist für Keuchhusten empfänglich und erkrankt in oft sehr schwerer Form. Der Keuchhusten ist aber nächst dem Scharlach die häufigste Kinderkrankheit, welche noch beim Erwachsenen auftreten kann. Ich habe selbst 70jährige Großväter sich noch an ihren keuchhustenkranken Enkelkindern infizieren sehen. Beim Erwachsenen unterscheidet SCHLACK drei Formen von Keuchhusten: 1. Typische heftige Anfälle, mit dem Gefühl starker Bedrängung und Erstickung verbunden; 2. starker Reizhusten ohne Reprise und Erbrechen; 3. uncharakteristischer heftiger Husten. Es ist klar, welche große Rolle der nicht-erkannte Keuchhusten des Erwachsenen bei der Übertragung dieser Krankheit auf Kinder spielen kann.

Der Keuchhusten tritt epidemienweise auf. In größeren Städten bleibt er endemisch. Die Keuchhustenepidemien schließen sich gern an Masern- und Grippeepidemien an.

Das Überstehen des Keuchhustens hinterläßt eine lang dauernde Immunität. Bis der Keuchhusten ganz erloschen ist, kann er jedoch längere Zeit Rezidive machen. Solche Rezidive treten besonders gern im Anschluß an interkurrente Krankheiten, wie Grippe, Masern usw., wieder auf. Es ist nicht ganz sicher, daß es sich um echte Rezidive handelt, häufig ist es bloß so, daß, weil die Husten-

bahnen durch den Keuchhusten so stark eingeschliffen sind, ein Husten aus anderer Ätiologie wieder keuchhustenähnlichen Charakter annimmt. So ist es wohl zu verstehen, was POSPISCHILL gesagt hat, der Wiener Keuchhusten dauere sieben Jahre.

Die Inkubation des Keuchhustens beträgt meist 7 bis 14 Tage, in anderen Fällen wieder, namentlich bei Säuglingen, dauert sie länger, bis zu drei bis fünf Wochen.

Wir unterscheiden beim Verlauf des Keuchhustens drei Stadien:

1. Das Prodromalstadium oder Stadium katarrhale.
2. Das konvulsive oder spastische Stadium.
3. Das Stadium der Rekonvaleszenz oder Stadium decrementi.

Das *Prodromalstadium* dauert ein bis zwei Wochen. Es beginnt wie eine gewöhnliche Rhinopharyngitis, Bronchitis; gelegentlich habe ich auch einen deutlichen Pseudocroup (Laryngitis acuta) im Beginn gesehen. Trotz des starken Hustens ist der Lungenbefund meist negativ. Gelegentlich kann man aber in diesem Stadium eine diffuse Bronchitis nachweisen. Der Husten unterscheidet sich zunächst gar nicht von einem gewöhnlichen Reizhusten. Verdacht auf Keuchhusten erregt in diesem Stadium häufig das Mißverhältnis zwischen dem starken Husten und dem sehr geringen oder fehlenden objektiven Befund. Der Verdacht wird noch mehr bestärkt, wenn der Husten besonders nachts auftritt und allen gewöhnlichen Mitteln trotz, im Gegenteil zunehmend stärker wird. Es zeigt sich dann bald eine gewisse Dunsung der Stirn und der Gegend um die Augenlider, mitunter verbunden mit Conjunctivitis oder gar Conjunctivalblutungen.

Die frühzeitige Diagnose des Keuchhustens wäre sehr wichtig, namentlich um andere Kinder vor der Infektion schützen zu können. Anerkanntermaßen ist sie jedoch im katarrhalischen Stadium sehr schwierig. Am häufigsten wird der Beginn des Keuchhustens verwechselt mit einer banalen Rhinopharyngitis oder einer leichten Grippe und der Arzt beruhigt die Mutter, aber nach einigen Tagen wird er wieder gerufen, weil ein typischer Keuchhustenanfall aufgetreten ist. Andererseits wird besonders zu Epidemiezeiten schon bei jedem spastischen Husten die Diagnose Keuchhusten gestellt und die Fehldiagnose geht daraus hervor, daß der Husten in wenigen Tagen abheilt. In beiden Fällen, wenn er die Entwicklung des Keuchhustens übersieht, oder wenn er zu Unrecht die Diagnose Keuchhusten stellt, ist der Kinderarzt blamiert.

Für die Frühdiagnose kann man den direkten Nachweis des Keuchhustenerregers benutzen, den BORDET-GENGOURSchen Bacillus (*B. Haemophilus pertussis*). Man findet im Sputum kleinste ovoide Stäbchen von der Gestalt einer Null, deren Pole stärker gefärbt erscheinen. Sie sind häufig gruppenartig angeordnet, extracellulär oder auch intracellulär in den Leukocyten, Gram-negativ und unbeweglich. Ähnlich wie die Influenzabazillen wächst der Bordet-Gangou-Bacillus nur auf Nährböden, welche bis zu 50% Blut enthalten. Für die Frühdiagnose kann man solche bluthaltige Hustenplatten verwenden. Man läßt die Kinder am besten während eines provozierten Anfalles in 10 cm Distanz vom Munde gegen eine solche Platte husten; ungefähr drei bis vier Hustenstöße gegen eine erste, sechs gegen eine zweite und zehn gegen eine dritte Platte.

Die Kulturplatten werden im Brutschrank bebrütet, es zeigen sich nach dem zweiten bis dritten Tag unter anderen Kolonien diejenigen von Keuchhustenbazillen. Man erkennt sie an folgenden Merkmalen: Sie sind halbkugelig, von 1 mm Durchmesser mit regelmäßigen Rändern, glänzend wie Quecksilbertröpfchen. Sie können weiter identifiziert werden durch mikroskopische Untersuchung, durch Überimpfung auf Blutgelatine und später auf Ascitesgelatine und durch die Agglutination durch ein Immunserum. Nach der Agglutination kann man zwei verschiedene Typen A und B

unterscheiden. Der Keuchhustenbazillus enthält Endotoxine, welche bei der Zerkümmerung der Bazillenleiber frei werden. Die Toxinbildung in Bouillon durch lebende Bazillen erscheint nach den bisherigen Forschungen nur schwach und wenig gesichert zu sein.

Durch dieses bakteriologische Verfahren konnten einzelne Autoren bis zu 99% die Keuchhustendiagnose stellen, andere brachten es nur auf 50%, und zwar auch in Fällen, die *formes frustes* bleiben. Nach drei Wochen gelingt der Nachweis nur noch in 45% der Fälle und noch später kaum in einem Zehntel der Fälle von der fünften Woche ab.

Für die Frühdiagnose kann ferner das Blutbild verwertet werden. Es besteht nämlich beim Keuchhusten von allem Anfang an eine absolute Lymphocytose (meist über 10000 Lymphocyten, relativ über 70%). In schweren Fällen der Pertussis kann selbst ein leukämieähnliches Blutbild entstehen mit Leukocytenzahlen bis 100000. Komplikationen bewirken öfters neutrophile Leukocytose.

Im Gegensatz zu anderen katarrhalischen Erkrankungen findet man beim Keuchhusten meist eine normale oder sogar verlangsamte Blutsenkung, aber es gibt nicht so seltene Ausnahmen.

Unmerklich geht das Stadium katarrhale in das *konvulsive* Stadium über. Das Hauptsymptom in diesem Stadium ist der sich immer wiederholende Keuchhustenanfall. Der Keuchhusten nimmt mehr und mehr den Charakter eines cerebralen Hustens an. Es handelt sich nicht mehr um einen einfachen Hustenreflex, sondern um einen Husten mit cerebralen Zutaten, die ihn zu einem charakteristischen Anfall werden lassen. Dem Anfall geht häufig eine deutliche Aura voraus, vergleichbar der Aura beim epileptischen Anfall. Sie äußert sich in Unruhe, Angst, allgemeinem unbehaglichem Gefühl, Kitzeln in der Kehle, unter dem Brustbein und oft hörbarem Rasseln in der Trachea. Nun kommen ein paar kurze Hustenstöße, unterbrochen von einer kleinen Pause, eine tiefere, schon etwas tönende Inspiration und dann bricht das Maschinengewehrfeuer der rasch hintereinanderfolgenden kurzen Hustenstöße los. Während bei einem gewöhnlichen Husten beim Kind durch das Emporhusten und Verschlucken von Sputum der Reiz nachläßt, ist der keuchhustenkranke Patient nicht imstande, auch durch dieses Maschinengewehrfeuer von Husten das Keuchhustensputum hochzubringen. Er muß die Kraft noch mehr verstärken, indem er bei nur halb geöffneter Glottis tief einatmet. Bei nur schwach geöffneter Glottis entsteht so eine laute, ziehende oder krähende Inspiration, die sogenannte Reprise. Es kommt nun nach dieser ersten Reprise eine zweite Hustenstoßreihe, nach der zweiten die dritte, und so kann vier-, fünfmal hintereinander eine nach wiederholter Reprise sich steigernde Anstrengung verbraucht werden, um das an der Bifurkation oder an der Rima glottidis posterior festsitzende Sekret nach oben zu befördern. Schließlich wird das zähe, glasig-helle Sputum durch die wiederholten Anstrengungen hochgebracht und kommt in Form von langen Schleimfäden neben reichlich abgesondertem Speichel aus dem Mund zum Vorschein. Oft gelingt das Hochbringen des Keuchhustensputums nur durch Würgen und schließliches Brechen, wobei sich die Glottis weit öffnet und das zähe Sekret herausbefördert wird. Bei den heftigen und erschöpfenden Anstrengungen wird das Blut infolge des erhöhten intrathorakalen Druckes gestaut, die oberflächlichen Halsvenen schwellen gewaltig an, das Gesicht wird rot, dann blau, Stirn und Lippen verdicken sich, die Augen tränen, Schweiß bricht an der Stirn und im Gesicht aus. Das Herz schlägt wild, der Puls rast und wird oft etwas unregelmäßig. Namentlich bei Säuglingen blitzen auch einige Zuckungen im Gesicht und in den Gliedern in das Ungewitter des Keuchhustenanfalles hinein und verstärken dadurch den gewaltigen Eindruck des cerebralen Hustens.

Nach der großen Hustenanstrengung ist wohl das Kind in den ersten Momenten etwas erschöpft, aber nicht sehr lange, es erholt sich ziemlich rasch und kehrt, als ob nichts passiert wäre, wieder zu seinem Spiel zurück.

Die Zahl der Anfälle ist in den einzelnen Fällen sehr verschieden. Es gibt Kinder, die im Tag nur zwei, vier bis sechs Anfälle haben, andere wieder zeigen 30, 40 und mehr Anfälle. Der Keuchhusten ist um so leichter, je weniger Anfälle auftreten. Aufregungen führen beim Keuchhusten sehr leicht zu einem Anfall. So kann man oft schon früh bei der Inspektion der Mundhöhle, beim Herunterdrücken der Zunge mit einem Spatel einen Anfall auslösen. Charakteristisch ist ferner, daß die Anfälle besonders gern in der Nacht auftreten. Zwischen den Anfällen befinden sich die Kinder, sofern nicht Komplikationen vorliegen, meist wieder ganz wohl.

Das konvulsive Stadium steigt an, bis eine gewisse Akme erreicht ist, bleibt dann einige Wochen auf dieser Höhe, um schließlich in das Stadium decrementi überzugehen. Die Anfälle lassen an Intensität nach. Es kommt weniger zu Einziehen, die Anfälle werden weniger typisch und es kommt häufig zu katarrhalischen Erscheinungen. Bei Witterungswechsel, bei Erkältungen usw. kann es allerdings wieder zu einem neuen Aufflackern typischen Krampfhustens kommen.

Ein Keuchhusten mittleren Grades dauert sechs bis acht Wochen. Von dieser Zeit fallen ein bis zwei Wochen auf das Stadium prodromorum, zwei bis sechs auf das Stadium convulsivum und zwei bis vier Wochen auf das Stadium decrementi.

Neben diesem typisch verlaufendem Keuchhusten gibt es während einer Epidemie auch viele atypische Fälle. Gar nicht selten sind sogenannte *Abortivformen*, sogenannte *Coqueluchette*. Es kommt dabei gar nicht oder nur ganz vereinzelt zu typischen Keuchhustenanfällen. Die ganze Zeit besteht nur ein anscheinend gewöhnlicher, aber hartnäckiger Husten, dann sehr häufig verbunden mit einer lange Zeit stationär bleibenden trockenen Bronchitis. An solchen atypischen Fällen können sich jedoch andere Kinder einen typischen Keuchhusten holen.

Ganz besonders beim Säugling findet man an Stelle der typischen Reprise nur ein eigentümliches, oft etwas schmerzliches Krächzen. Säuglinge und Kleinkinder können sich bei schweren Anfällen auch leicht verkeuchen, so daß es nach einigen schnappenden Atemzügen zu Apnoe kommt. Das Kind wird cyanotisch, die Augen zeigen einen merkwürdig stieren Ausdruck, die Zunge wird vorgestreckt, die Venen am Halse sind mächtig gestaut und erst nach einigen bangen Augenblicken setzt wieder eine langgezogene krähende Inspiration ein. Bei spasmophilen Säuglingen kann es auch zu sehr gefährlichen Glottiskrämpfen im Anschluß an die Keuchhustenanfälle kommen.

Der Keuchhustenanfall kann auch durch krampfhaftes Niesen eingeleitet werden, oder es können an Stelle der Keuchhustenanfälle vikariierend Nies- oder unter Umständen auch Brechattacken auftreten, indem die Erregung vom Husten- auf das Nies- bzw. Brechzentrum überspringt.

Im späteren Verlauf der Pertussis werden mit der Zeit die Hustenbahnen so eingeschliffen, daß die Anfälle mehr und mehr einen neuropsychischen Tic-Charakter annehmen (Tic-Coqueluchoid). Äußere Reize, rasches Treppensteigen, Luftwechsel, Affekte lösen dann Anfälle aus. Oft ahmen die Kinder, wenn sie ein anderes Kind husten hören, den Keuchhusten nach. In diesem Stadium ist der Keuchhusten einer psychischen suggestiven Behandlung besonders zugänglich.

Von objektiven Zeichen des Keuchhustens haben wir bereits erwähnt die Dunsung der Stirn, der Augenlider, der Oberlippen, die subconjunctivalen

Blutungen, und es bleibt uns noch hinzuweisen auf das sublinguale Geschwürchen, das dadurch zustande kommt, daß das Zungenbändchen bei dem Vorstrecken der Zunge an den unteren mittleren Schneidezähnen eingerissen wird.

Die wichtigsten *Komplikationen* der Pertussis betreffen folgende Gebiete:

1. *Pertussislunge*. Der Lungenbefund kann während des ganzen Keuchhustens, abgesehen von einer gewissen Lungenblähung, die man am hypersonoren Schall, Tiefstand der Lungengrenze und Überlagerung der Herzdämpfung erkennen kann, auskultatorisch gänzlich negativ bleiben. Nicht selten hört man aber mehr oder weniger ausgebreitete Rhonchi oder einzelne Rasselgeräusche, besonders an der Basis. Eine Prädilektionsstelle findet man in Bestätigung von POSPISCHILL in der Gegend des linken unteren Schulterblattwinkels. Man hört hier halb klingende, mittel- bis feinblasige Rasselgeräusche besonders häufig. Die Komplikation mit der Pertussislunge gibt sich am ehesten durch die Veränderung des Keuchhustensputums zu erkennen. Das vorher glasige, hellgelbliche Sputum wird trübe und eitrig, gelblich oder grünlich. Ich habe auch pertussiskranke Kinder gesehen, welche wochenlang blutiges Sputum zutage förderten. Eitriges oder blutiges Sputum kann auch nur Ausdruck einer Tracheitis sein, bei negativem Lungenbefund. Der Prozeß deszendiert jedoch gerne und es kommt zu Bronchitis, welche beim Keuchhusten sehr bald von einer Peribronchitis und auch kleinknotigen peribronchialen Herdpneumonie begleitet wird. Es kommt zu Fieber. Die Hustenanfälle nehmen plötzlich an Intensität ab, ändern ihren Charakter, aber die Kinder zeigen Dyspnoe, Nasenflügelatmen, Cyanose, Pulsbeschleunigung, diffuses oder circumscriptes kleinblasiges Rasseln.

Plötzlich einsetzende sehr starke Atemnot bei geringen oder ausgebreiteten giemenden oder zischenden Rhonchi deutet auf eine Capillärbronchitis hin. Interessant sind plötzlich auftretende akute Lungenkongestionen beim Keuchhusten. Es kommt zu einem unerwarteten hohen Fieberanstieg und man findet über einem Lungenlappen eine plötzlich aufgetretene leichte Dämpfung, leises Bronchialatmen. Nach ein bis drei Tagen ist dieser Befund wieder spurlos verschwunden.

Der Keuchhusten ist mit seiner deformierenden Peribronchitis eine der häufigsten Ursachen erworbener Bronchiektasenbildung bei Kindern mit oder ohne Indurativpneumonie.

Im Röntgenbild sieht man häufig, aber nicht immer, symmetrische Vergrößerung der Hilusschatten mit dreieckförmiger Vermehrung und Verstärkung der basalen Lungenzeichnung durch verdickte basale Bronchialäste (Peribronchitis) und kleine streifige Infiltrate um die Bronchialverzweigungen herum, medial nahe dem Herz-Zwerchfellwinkel und dorsal hinter dem Herzen. Kleinere basale Anschoppungsherde von Pertussispneumonie werden recht häufig beobachtet. Sie sind sehr hartnäckig und bilden sich meist erst im Verlauf von Monaten zurück, oft mit Bronchiektasenbildung. Klinisch äußern sie sich durch konstantes, halb konsonierendes, kleinblasiges Rasseln an bestimmten Stellen mit Neigung zu häufigem Aufflackern der Herde.

Pertussis kann gelegentlich aktivierend wirken auf eine Bronchialdrüsentuberkulose, und ich habe schon beobachtet, wie sich auf der Höhe des Keuchhustens eine Miliartuberkulose oder eine tuberkulöse Meningitis entwickelt hat. In anderen Fällen wieder erscheint die Tuberkulose von der Pertussis gänzlich unbeeinflusst.

2. *Pertussisgehirn*. Es handelt sich im wesentlichen um eine Schädigung der Hirngefäße durch ein pertussisspezifisches Endotoxin mit oder ohne Angiospasmen, welche krampfauslösend wirken können. Die geschädigten Gefäße werden durchlässig, es kommt zu Ödem, die Gefäßwand wird zerreiblich, so daß an verschiedenen Stellen Blutungen auftreten können, z. B. subconjunctivale

Blutungen, Petechien im Gebiet der oberen Hohlvene, Hirnblutungen. Drucksteigerungen durch die Hustenanfälle wirken nur auslösend. Die Blutungen treten manchmal sehr früh auf, bevor die Hustenanfälle ihren Höhepunkt erreicht haben, und andererseits zeigen sich die cerebralen Komplikationen sogar meistens erst dann, wenn die Hustenanfälle schon im Abflauen begriffen und bereits nur ganz schwach sind. Ödem und Hyperämie des Gehirns infolge der Endotoxinvergiftung bilden mit Angiospasmen die Grundlage für die cerebralen Erscheinungen. Schon der gewöhnliche Keuchhustenanfall ist, wie wir gesehen haben, ein cerebrales Ereignis mit Aura, Krampfhusten, endend in Apnoe oder Glottiskrampf oder cerebralem Erbrechen. Am häufigsten äußert sich das Pertussisgehirn in allgemeinen Krämpfen, denen nur eine Meningitis simplex sive serosa zugrunde liegt bei normalem Liquor. Gelegentlich treten aber Herdsymptome auf im Sinne einer Encephalitis mit Augenmuskellähmungen, Ptosis, Abducenslähmung, Mydriasis, Anisokorie, Amaurose, bulbäre und cerebellare Erscheinungen, Monoplegie und Hemiplegie. Wir werden in einer späteren Vorlesung auf die nervösen Komplikationen der Pertussis eingehen.

Andere Gefäßschädigungen zeigen sich in Sinusthrombosen und Thrombose der Hirnvenen.

3. *Pyämie.* Es treten im Anschluß an Keuchhusten verschiedene eitrige Metastasen auf, z. B. in den Gelenken, Hautphlegmonen, in den Meningen usw.

4. *Herz und Kreislauf.* Das Pertussisgift schädigt Herz und Kreislauf im allgemeinen nicht nennenswert. Die schweren Hustenanfälle bedingen eine starke Stauung im Lungenkreislauf und können den ganzen Kreislauf mehr weniger stark in Mitleidenschaft ziehen. Im Verein mit toxischer Schädigung kann es zu exzentrischer Hypertrophie des linken Ventrikels, aber auch Dilatation der linken Herzkammer, Erschlaffung und Degeneration des Herzmuskels kommen, mit gelegentlichem plötzlichem Herztod. In einem Fall habe ich bei Keuchhusten auch eine exsudative Pericarditis beobachtet.

5. *Abdominalorgane.* Die Keuchhustenkinder klagen häufig über Bauchschmerzen. Diese sind meist muskulär bedingt, eine Folge der heftigen Muskelanstrengung beim Husten und Erbrechen, aber auch Vergiftung der Muskulatur erscheint mir nicht ausgeschlossen. Bei einem fünf Monate alten pertussiskranken Säugling habe ich eine Invagination beobachtet. Weitere Komplikationen sind Mastdarmvorfal, Nabel- und Inguinalhernien. Wiederholt habe ich bei Keuchhustenkindern Incarceration von Hernien gesehen.

Auf Grund der Kenntnis des Keuchhustenerregers hat man besonders im letzten Jahrzehnt versucht, neuere wirksame Verfahren der Prophylaxe und Therapie spezifischer Natur aufzubauen. Man hat Kulturaufschwemmungen hergestellt, die Keuchhustenbazillen abgetötet und die so erhaltenen Präparate als Vaccine für Prophylaxe und Therapie verwendet. Es wird über bessere Erfolge berichtet, nachdem man hochkonzentrierte Vaccinen gebraucht.

*Prophylaxe.* Man kann einmal unterscheiden die Impfung in gesunden Tagen zum Schutz gegen eventuelle spätere Keuchhusteninfektionen zu epidemiefreien Zeiten. Man injiziert alle zwei Tage eine Ampulle der unten erwähnten Vaccinen, im ganzen drei Ampullen. Der Impfschutz soll nach E. THOMAS nicht vor drei bis vier Monaten eintreten und dürfte sich auf einige Jahre erstrecken.

Von dieser Art der Prophylaxe zu unterscheiden ist die prophylaktische Impfung von Kindern oder anderen Personen in der unmittelbaren Umgebung von Keuchhustenkranken. Hier kann mit einem verlässlichen Schutz natürlich nicht gerechnet werden und die prophylaktische Impfung wächst sich mehr zu einer Abortivbehandlung des Keuchhustens aus, der dann häufig einen deutlich gemilderten Verlauf zeigt. Die Injektionen müssen fortgesetzt werden, wenn die

Kinder wirklich an Keuchhusten erkranken. Die Prophylaxe geht so unmittelbar in die Therapie über.

*Vaccinetherapie:* Häufiger werden diese Vaccinen heutzutage zur Therapie des Keuchhustens herangezogen. Die Vaccinebehandlung soll besonders im Inkubations- und katarrhalischen Stadium, spätestens sofort nach dem ersten Keuchhustenanfall einsetzen. Die intramuskulären Injektionen werden jeden dritten Tag vorgenommen. Bei günstigem Verlauf lassen schon nach der dritten Einspritzung Zahl und Stärke der Anfälle auffallend nach. Öfters müssen aber die Vaccineinjektionen für die Behandlung noch längere Zeit fortgesetzt werden, bis die Kraft des Keuchhustens gebrochen erscheint. Nach den Injektionen kommt es öfters zu leichten Temperatursteigerungen und schmerzhaften Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, die jedoch schnell und ohne nachteilige Folgen abklingen. Empfehlenswerte Präparate sind:

1. *Petein* (Schering) aus 60 einzelnen Bordet-Gengou-Stämmen der letzten Jahre zu 5, 10, 15, 20 Milliarden Keimen. In Abständen von zwei Tagen werden vier Injektionen intramuskulär (intraglutäal) verabfolgt, erste Dose 0,25, zweite Dose 0,5, dritte Dose 0,75, vierte Dose 1 ccm.

2. *Phytosan* (Behring) in Packungen mit vier Ampullen zu 1 ccm mit 4, 6 und je 8 Milliarden Keimen, jeden dritten Tag 1 Ampulle intramuskulär. Bei ungenügendem Erfolg nach vier Injektionen soll die Vakzinebehandlung noch weiter fortgesetzt werden. Die gleiche Dose kann für Erwachsene, Kinder und Säuglinge verwendet werden.

3. *Neo-Dmètys*. Ein französischer Vaccin polyvalent zu 500 Millionen Bordet-Bazillen in physiologischer Kochsalzlösung unter Zusatz von Fluor natrium und Phenol. Der Impfstoff ist praktisch frei von Nebenwirkungen. Er kommt in Schachteln mit sechs Ampullen zu je 500 Millionen Bordet-Bazillen im Kubikzentimeter verschiedener Stämme in den Handel. Drei Ampullen mit roter, drei mit blauer Etikette. Man injiziert abwechselnd alle zwei Tage eine Ampulle mit blauem und eine mit rotem Schild. In der Mehrzahl der Fälle läßt sich eine sehr deutliche Herabsetzung der Zahl der Anfälle nach fünf bis zehn Injektionen, also nach 10 bis 20 Behandlungstagen, erzielen. Die Resultate sind um so günstiger, je früher die Kinder zur Behandlung kommen. Da nimmt der Keuchhusten dann schon nach drei bis vier Einspritzungen einen sehr gutartigen Verlauf. Bei hartnäckigen Fällen ist man genötigt, die Durchschnittszahl von sechs bis zehn Injektionen bis zum Erfolg zu überschreiten.

Es wird auch angegeben, daß man durch intradermale Injektion von 0,1 ccm Neo-Dmètys in die Deltoidesgegend eine spezifische Lokalreaktion im katarrhalischen Stadium der Pertussis erhalten kann, welche bei keuchhustenfrenen Kindern stets negativ ist.

4. *Original Pertussis-Vaccine Berna* des Schweizerischen Serum- und Impfstiftutes in Bern. Die Vaccine ist aus folgenden Bakterienarten zusammengesetzt:

Bac. Bordet-Gengou (Pertussis Bacillus)	Microc. catarrhalis
Staph. aureus haemolyticus	Bac. influenzae
Strept. haemol. und viridans	Pneumococcus I, II

Zur Prophylaxe gelangt Serie III zur Verwendung, bestehend aus 3 Ampullen. Ampulle 1 1 ccm Vaccine mit 1000, Ampulle 2 mit 1750, Ampulle 3 mit 2500 Millionen Keimen von obiger Zusammensetzung.

Es wird ferner auch eine reine Bordet-Gengou-Pertussis-Vaccine geliefert als Serie IV, bestehend ausschließlich aus Bacillus Bordet-Gengou. Eine Schachtel enthält 3 Ampullen zu je 1 ccm mit 4000, 6000 und 8000 Millionen Keimen. Indikationen: Keuchhustenprophylaxe in der Umgebung der Kranken, Keuchhustentherapie des ersten Stadiums.

Zur Therapie werden die Mischvaccinen von Serie I und Serie II empfohlen.

Serie I: 6 Ampullen mit steigender Keimzahl, beginnend mit 1000, 1750, 2500, 3250, 4000 und 5000 Millionen Keimen. Oft wird schon nach drei bis vier Injektionen ein genügender Erfolg erzielt.

Serie II: 4 Ampullen mit je 5000 Millionen Keimen im Kubikzentimeter. Sie machen häufig geringe Temperatursteigerungen bis  $38^{\circ}$ , meist kommt man mit drei Injektionen aus. Die Injektionen werden intramuskulär jeden dritten Tag vorgenommen. Kommt es zu einer Reaktion, so muß ihr völliges Abklingen abgewartet werden, was in der Regel innert 24 Stunden der Fall ist. Hierauf Injektion der nächsthöheren Dosis. Die Dosierung ist unabhängig vom Lebensalter.

### Vitaminbehandlung des Keuchhustens.

a) *Vitamin C*. Der Japaner OTANI fand, daß Vitamin-C-Zusatz zu verschiedenen pathogenen Bakterien in soliden Nährböden bei einem  $p_{\text{H}}$  von 7,0 nur die Keuchhustenbazillen in der Entwicklung hemmt, während die anderen Bakterien fast unbeeinflusst bleiben. Ferner fand OTANI, daß das Keuchhustenendotoxin durch Vitamin C entgiftet wird.

Wir haben in schweren Fällen, namentlich auch bei Pertussislunge und Pertussisgehirn, von anfangs täglichen Injektionen von großen Stoßdosen von Redoxon forte (ROCHE) 500 mg Ascorbinsäure intramuskulär ausgezeichnete Erfolge gesehen. Schon nach der zweiten bis dritten Stoßdosis ganz auffällige Besserung des Allgemeinbefindens und erstaunliche Abnahme der Hustenanfälle nach Zahl und Intensität, rascher Rückgang des Fiebers und der Komplikationen.

In leichteren Fällen und in der Hauspraxis empfehlen wir die orale Therapie nach folgendem Schema:

	1. Tag	350 mg = 7 Tabletten	Redoxon	
2. und 3.	„	250 „ = 5	„	„
4. „	5. „	200 „ = 4	„	„
6. „	7. „	150 „ = 3	„	„
8. „	9. „	125 „ = $3\frac{1}{2}$	„	„
	ab 10. „	100 „ = 2	„	„

bis zur völligen Beschwerdefreiheit.

Auch mit dieser Methode haben wir recht günstige Resultate erzielen können, nur verhältnismäßig wenig Kinder sprechen auf die Vitamin-C-Therapie überhaupt nicht an.

b) *Vitamin-D-Therapie*. Schon lange wurden beim Keuchhusten Quarzlampebestrahlungen verwendet, die nicht nur Rachitis und Spasmophilie der Keuchhustenkinder günstig beeinflussen, sondern vielleicht auch auf die geschwollenen Bronchialdrüsen einwirken und allgemein roborieren.

Mittelschwere und schwere Rachitis mit Pertussis und Pneumonie geben die Indikation zu einem Vitamin-D<sub>2</sub>-Stoß. Verwendet wird ein konzentriertes Vigantol, oder Vi-De Dr. Wander, welches in 1 ccm 15 mg des reinen kristallisierten Vitamins D<sub>2</sub> enthält (600000 E.). Man gibt dem Kind zunächst die Hälfte der Mahlzeit, dann werden 10 bis 20 Tropfen in einem Teelöffel Milch gegeben und die zweite Hälfte der Milchmahlzeit nachgefüttert. CZERNY hat zuerst an der Düsseldorfer Klinik über die sehr günstigen Resultate der Vitamin-D-Behandlung der Keuchhustenpneumonie bei Rachitikern berichtet.

Auch nach unseren Erfahrungen spricht die Keuchhustenpneumonie im allgemeinen günstig auf die Cibazol- (Sulfathiazol-, Eleudrin-) Behandlung an. Die Resultate sind meist besser als mit Sulfapyridin (Dagénan, Eubasin).

Wichtig ist die Freiluftbehandlung, namentlich bei Pertussislunge. Die frische Luft wirkt wie ein Narcoticum. Bei notwendigem Zimmeraufenthalt lasse man wenigstens die Fenster tagsüber und möglichst auch nachts offen bei entsprechend wärmerer Kleidung, sofern es die klimatischen Bedingungen gestatten.

Es ist daran zu denken, daß das keuchhustenkranke Kind schonungsbedürftig ist, ähnlich wie ein grippekrankes und bei schlechtem Wetter nicht ausgehen soll.

Die Höhenflugbehandlung ist vermutlich nur suggestiv wirksam, zudem bei Kreislaufstörungen, Ohrenleiden usw. nicht ganz ungefährlich. Unterdruck und Klimakammern, Unterbringung der Kinder in der Nähe von Gasanstalten haben kaum einen Wert. Von Vaporindämpfen haben wir keine deutliche Einwirkung gesehen.

Günstig wirken oft am Abend warme oder heiße Bäder mit Zusatz von Fichten-nadelextrakt.

Narcotica sollen tagsüber in der Regel nicht gegeben werden. Wir gebrauchen, um dem Kinde etwas Nachtruhe zu verschaffen, Cardiazol-dicodid. Wir geben bei Säuglingen 3 bis 6 Tropfen in 3 Teelöffel Zuckerwasser und reichen dieselben am Abend, in der Nacht und gegen Morgen (1 bis 2 Tropfen pro dosi). Größere Kinder bekommen dreimal so viele Tropfen Cardiazol-dicodid am Abend und in der Nacht als sie Jahre zählen. Bei größeren Kindern mit häufigen nächtlichen Anfällen verordnen wir am Abend mit Vorteil 0,03 bis 0,05 Luminal (Phenobarbital) oder Gardénal.

Bei häufigem Erbrechen empfiehlt sich Darreichung der Nahrung in Breiform schon bei Säuglingen, da diese weniger zum Husten reizt. Es können ferner zur Bekämpfung des Brechreizes Nautisan-Baby-Suppositorien versucht werden. Sie enthalten 0,05 Chloreton und 0,015 Coffein. natriobenzoicum. Bei Säuglingen und auch bei älteren Kindern in der Rekonvaleszenz empfiehlt sich Extr. Malticum Brom. Ammon (Dr. Wander) zwei- bis dreimal täglich 1 bis 2 Teelöffel.

Zur Abkürzung der Rekonvaleszenz empfiehlt sich ein Klimawechsel, doch ist in der Regel ein mildes Schonklima am See oder in waldiger Gegend zu empfehlen, während im Hochgebirge die Kinder oft gerne wieder stärker zu husten beginnen.

Eine wirksame Prophylaxe und Therapie ist um so wünschenswerter, als viele Ärzte und Laien nicht wissen, daß der Keuchhusten unter den kindlichen Infektionskrankheiten bezüglich der Kindersterblichkeit immer noch an erster Stelle steht. Nach einer amerikanischen Statistik starben in den USA. 2595 Kinder an Scharlach, 7690 an Masern, 8150 an Diphtherie und 9000 an Keuchhusten. 1928 starben in den Vereinigten Staaten 6000 Kinder unter fünf Jahren an Keuchhusten. Im Jahre 1940 starben in der Schweiz 28 Kinder an Scharlach, 81 an Masern, 41 an Diphtherie, aber 136 an Keuchhusten.

#### 42. Vorlesung.

## Typhus abdominalis und typhusartige Erkrankungen.

Manche ältere Kliniker pflegten gewöhnlich ihre Vorlesungen mit der Besprechung des Typhus abdominalis als einer Infektionskrankheit katexochen zu eröffnen. Heute können das die Kliniker meist nicht mehr, da der Typhus abdominalis zu selten geworden ist. Auch die Praktiker haben es ganz verlernt, den Typhus in ihre diagnostischen Erwägungen bei einer fieberhaften Krankheit und gar beim Kinde einzubeziehen. Wenn nicht daran gedacht wird, wird dann eben auch meist die richtige Diagnose zum Schaden des Kranken und der Umgebung versäumt. Heute habe ich zufällig die Möglichkeit, die selten gewordene Gelegenheit, einen Kindertyphus vorzustellen.

Wir hatten bei diesem zwölfjährigen Knaben zunächst ein hochfebriles Krankheitsbild. Es gelang nicht ohne weiteres festzustellen, woher dieses hohe

Fieber kam. Was kommen hier für differentialdiagnostische Überlegungen in Betracht? Klassisch war früher der alte Diagnosekonflikt *Typhus*, *Sepsis*, *Miliartuberkulose*. Heutzutage haben sich noch weitere Krankheiten angeschlossen. Sehr häufig kommt eine Verwechslung vor mit der *Influenza oder Grippe*. Sie ist ein Schmerzenskind der Diagnostik, und alles, was man nicht recht definieren kann, wird in diesen großen Sammeltopf geworfen. Unkritische Ärzte sprechen dann noch von einer Kopfgrippe, von einer Drüsengrippe, von einer Brust- und Bauchgrippe usw. Zu Epidemiezeiten mag ja diese Diagnose Grippe oder Influenza am nächsten liegen, aber gelegentlich kann sich doch darunter eine typhöse Erkrankung verbergen. Ganz besonders außerhalb der Epidemiezeiten bereitet jedoch diese Diagnose Unbehagen, insbesondere bei längerer Dauer des Fiebers ohne deutliche Symptome der Hyperämie und Entzündung der Luftwege. Eine Verwechslung von Influenza mit Typhus könnte auch das Blutbild herbeiführen. Bei beiden Krankheiten treffen wir Leukopenie mit relativer Lymphocytose und ein Fehlen der Eosinophilen.

Auch das sogenannte **lymphämoide Drüsenerfieber** kann mit Typhus verwechselt werden. Fehlt im Anfang die Angina und tritt die Milzschwellung mehr hervor als die generalisierten Drüsenschwellungen, so kann man tatsächlich anfangs einen Typhus in Betracht ziehen. Doch besteht beim Drüsenerfieber oft nur im Anfang eine Leukopenie, welche gewöhnlich in eine ausgesprochene Leukocytose mit außerordentlich zahlreichen pathologischen plasmazelligen Lymphocytoiden und Monocytoiden übergeht.

Ferner ist zu denken an eine **Banginfektion**, ganz besonders beim Kindertyphus, bei dem das Allgemeinbefinden trotz hohen Fiebers oft ähnlich wenig gestört ist wie beim Bang. Der Beginn mit Unbehagen, Kopfweh, dazu Milztumor oft erheblichen Grades, positive Diazoreaktion im Urin, Leukopenie mit Lymphocytose können sehr ähnlich sein wie beim Typhus. Es fehlen jedoch die Roseolen und die Entscheidung bringt die Vidalreaktion des Serums auf Bangbazillen, während sie auf Typhus und Paratyphus negativ ausfällt. Das Fieber ist bei der Banginfektion remittierend und undulierend im Gegensatz zur Continua continens des Typhus.

Differentialdiagnostisch kommen ferner drei Blutkrankheiten in Betracht, das **Lymphogranulom**, die **akute Leukämie** und die **Agranulocytose**. Ich habe selber einen Fall von Lymphogranulom bei einem Knaben beobachtet, bei dem ich wegen des hohen Fiebers, des Milztumors und der Leukopenie bei fehlenden Drüsenschwellungen zuerst an einen Typhus dachte. Beim Lymphogranulom haben wir ein sogenanntes rezidivierendes Rückfallfieber (PEL-EPSTEIN) und im Blutbild zeigt sich eine fortschreitende Lymphopenie, beim Typhus zunehmende Lymphocytose. Während beim Typhus die Eosinophilen verschwinden, treffen wir bei der Lymphogranulomatose nicht so selten starke Eosinophilie.

Bei der **akuten Leukämie** haben wir hohes Fieber, schnellen Kräfteverfall, Neigung zu nekrotisierenden Anginen und anderen Geschwürsbildungen, hämorrhagische Diathese mit Nasen-, Zahnfleisch-Hautblutungen. Entscheidend ist das Blutbild mit überwiegend unreifen Zellen (Myeloblasten, Paramyeloblasten) und Hiatus leukaemicus.

Bei der sogenannten **Agranulocytose** SCHULTZ haben wir eine viel stärkere Leukopenie als beim Typhus, meist sogar unter 1000, und keine oder fast gar keine polynucleären Elemente mehr trotz hohen Fiebers.

Die Diagnose der **Miliartuberkulose** ist heute bedeutend leichter als früher. Wir können bald die miliaren Tuberkel im Röntgenbild der Lungen erkennen. Bei der Miliartuberkulose zeigt das Blutbild entweder leichte Leukocytose oder normale Leukocytenzahlen, seltener Leukopenie, im Gegensatz zu Typhus über-

wiegen die Granulocyten, ja es besteht nicht so selten eine gewisse Lymphopenie. Die schwerste Form der Tuberkelbazillensepsis ist die sogenannte *Typhobacillose* von LANDOUZY. Die Krankheit verläuft wie ein schwerer Typhus, das Blut wird massenhaft mit Tuberkelbazillen überschwemmt, es kommt in allen Organen zur Ausbildung kleiner Nekroseherde, ohne daß der Organismus noch die Kraft aufbrächte, Tuberkel zu bilden. Auch die sogenannten epituberkulösen Infiltrate, ferner die Frühinfiltrate entwickeln sich bisweilen so akut unter hohem Fieber ohne irgendwelche physikalischen Erscheinungen, daß nur die Röntgenaufnahme die Entscheidung bringen kann.

Sepsis, z. B. Colisepsis, kann ein ähnliches Bild bieten, nur zeigt die Fieberkurve meist starke Remission, das Sensorium ist selten benommen und der Puls beschleunigt. Im Blut findet man gewöhnlich eine polynucleäre Leukocytose mit starker Linksverschiebung.

Unser Knabe zeigte eine für Typhus charakteristische *Fieberkurve*, d. h. eine Continua continens, im Anfang um  $40^{\circ}$  herum, später mit geringen Schwankungen zwischen  $39$  und  $40^{\circ}$ . Dieses Fieber dauerte zirka drei Wochen. Ein Umstand zeichnet die Fieberkurven des Kindertyphus aus, das ist die Neigung, auf verhältnismäßig geringe Einwirkungen, z. B. auf eine Dosis Pyramidon oder Chinin, fast zur Norm abzufallen. Dieser Abfall, den wir auch bei unserem Fall nachweisen konnten, kann mitunter 24 bis 36 Stunden dauern.

Der *Puls* pflegt auch bei Kindern gewöhnlich nicht ganz entsprechend der Temperatur zu steigen. Bei unserem Fall beobachteten wir bei  $40^{\circ}$  130 Puls. Die beim Typhus der Erwachsenen so charakteristische Bradycardie ist bei Kindertyphus wenigstens im Anfang oft nicht so ausgesprochen. Dagegen beobachten wir auch bei Kindern etwa von der zweiten Woche an den schnellenden Charakter des Pulses mit Dikrotie, d. h. man fühlt einen doppelten Anschlag. Es beruht dies auf einer gewissen Schwäche der Vasomotoren, auf einer Entspannung der Gefäßwand. Dikrotie fehlt bei unserem Fall. Auf eine leichte Lähmung der Gefäßnerven deutet auch die düstere, umschriebene Röte der Gesichtshaut hin. Das Herz wird nicht so rasch und stark in Mitleidenschaft gezogen wie beim Erwachsenen. In unserem Fall hörten wir allerdings ein deutlich hauchendes, systolisches Geräusch über der Mitralis, das wahrscheinlich auf die im Laufe des Typhus entstandene Anämie zurückzuführen war.

Unser Fall hatte im Anfang eine ausgesprochene *Angina catarrhalis* mit Rötung und Schwellung im Rachen. Mitunter kann ein Typhus bei Kindern auch mit einer richtigen lakunären Tonsillitis einsetzen. Der Knabe zeigte auch eine charakteristische Zunge, rot an der Spitze und an den Rändern zweistreifig belegt. Auf der Höhe der Krankheit wurde sie trocken, dick, borkig belegt, rissig, ebenso wie die Lippen.

Der *Leib* war leicht aufgetrieben. Über Leibschmerzen wurde im Anfang geklagt, besonders in der Ileocökalgegend. In der ersten Woche war der Stuhl eher angehalten, erst in der zweiten Woche traten diarrhöische, flüssige, erbsenbrühenartige Stühle mit doppelter Schichtung im Glase auf. Die Zahl der Stühle 3 bis 6 entsprach ungefähr dem üblichen Verhalten. Zuweilen können aber auch 10 bis 20 Stühle im Tag abgesetzt werden. Der Typhus kann auch gleich mit Diarrhöen beginnen.

Wir sahen auf der Haut des Abdomens mehrere typische linsengroße, kreisrunde, blaßrote *Roseolaflecken*. Diese Roseolen finden sich etwa in der Hälfte der Fälle, besonders am Unterleib, aber auch im Rücken, im Epigastrium und den unteren Thoraxpartien.

Wir fanden eine perkussorisch deutlich vergrößerte *Milz*, die jedoch nicht sicher zu tasten war. Gerade bei schweren Typhusfällen mit stärkerem Meteoris-

mus gelingt die Palpation der Milz oft nicht. In anderen Fällen ist der Milztumor von der zweiten Woche an, selten schon früher palpabel.

Das *Nervensystem* war bei unserem Fall nicht schwer betroffen. Das Sensorium war ziemlich frei, nur zeitweise zeigte sich eine leichte Somnolenz. Für typhuskranke Kinder ist charakteristisch, daß sie sich trotz des hohen Fiebers eher apathisch oder doch ruhig verhalten. Oft war die Stimmung ausgesprochen weinerlich. In anderen Fällen ist der Status typhosus sehr viel deutlicher, indem sich etwa vom vierten bis fünften Tag an heftige und lebhaftes Delirien, Halluzinationen, selbst maniakalische Erregungszustände zeigen, besonders in der Nacht, während tagsüber Apathie und Somnolenz vorherrschen. In schweren Fällen kann es auch zu Nackenstarre, Steifigkeit der gesamten Rückenmuskulatur kommen, so daß fälschlicherweise z. B. eine Heine-Medin-Meningitis angenommen wird. Die Lumbalpunktion ergibt bei erhöhtem Druck meist vollkommen normalen Liquor. Mitunter können die Kinder bei einem Typhus vorübergehend die Sprache verlieren, auch Amaurose wurde beobachtet, große Muskelschwäche bleibt oft bis weit in die Rekonvaleszenz hinein bestehen.

Über den *Lungen* hörten wir in unserem Fall besonders in der Hilusgegend vereinzelt Knacken und grobblasiges Rasseln. Eine solche Beteiligung der Respirationsorgane findet sich regelmäßig bei allen schwereren Fällen.

Auf eine Erkrankung mit Sitz im Abdomen führten folgende Symptome hin: Meteorismus, leichte Druckempfindlichkeit in der Ileocökalgegend ohne Spannungsschmerz und dünne, stinkende Stühle, etwa fünf bis sechs im Tag, von erbsenbreiartigem Charakter. Bei manchen Kindertyphen kann während der ganzen Erkrankung eher Obstipation bestehen.

Im *Urin* fanden wir  $0,4\frac{0}{100}$  Albumen, im Sediment vereinzelte Erythrocyten und Leukocyten. Es ging also dieser Befund etwas über die gewöhnlich vorliegenden febrilen Veränderungen heraus und stellte einen Übergang dar zu den Fällen von Typhus mit ausgesprochener Nephritis (sogenannter Nephro-Typhus). Unser Fall zeigte im Urin auch eine deutliche Diazoreaktion mit Rotfärbung des Schüttelschaumes, wie sie für Typhus charakteristisch ist. In leichteren Fällen kann sie allerdings undeutlich sein. An Stelle der Diazoreaktion wird für die Praxis auch die sogenannte Urochromogenreaktion nach WEISS empfohlen. Der dreifach mit Wasser verdünnte Harn wird mit 2 Tropfen 1%iger Kaliumpermanganatlösung versetzt, Gelbfärbung zeigt Urochromogen an. Die Reaktion kann auch bei Sepsis positiv sein.

Für die *Frühdiagnose* des Typhus spielt die Blutuntersuchung eine große Rolle. Schon in den ersten Tagen läßt sich aus dem Blut, das man in Bouillon oder Galle aufgefangen hat, der Typhusbacillus züchten. Etwa in der zweiten Woche wird dann auch die WIDALSche Reaktion positiv, aber es gibt sichere Typhusfälle, bei denen das Serum keine Agglutination der Typhusbazillen zeigt. Wichtig sind ferner die morphologischen Blutbefunde, und zwar darf man an der Diagnose zweifeln, wenn das typische Blutbild vermißt wird. Man findet eine Leukopenie, völliges Fehlen der Eosinophilen, relative und absolute Lymphocytose, wobei die Lymphocytenkurve die Neutrophilenkurve kreuzt. Die Neutrophilen zeigen nur geringe Linksverschiebung, keine ausgesprochene toxische Degeneration von Protoplasma und Granulationen. Stark nimmt das Hämoglobin ab, weniger sinken die Erythrocyten, so daß sich eine chlorotische Anämie zeigt. Es kommt ferner öfters zu Thrombopenie. Der Plättchenmangel kann so hohe Grade erreichen, daß ein Werlhof-artiges Krankheitsbild zustande kommt. FRANK hat angenommen, daß beim Typhus eine schwere Knochenmarkssperre eine toxische Hemmung der Knochenmarkstätigkeit durch den typhösen Milztumor und die Infektion der Mesenterialdrüsen zustande komme. Nach der Anschauung SCHOTT-

MÜLLERS soll dagegen dieses eigentümliche Verhalten darauf beruhen, daß die Typhusbazillen auf die Polynucleären negativ chemotaktisch einwirken. Trotz des Typhus kann das Knochenmark auf die Infektion mit Eitererregern mit Polynucleose und Eiterung reagieren, wobei allerdings die pyogenen Kokken auch nicht immer imstande sind, die toxische Knochenmarkssperre beim Typhus zu sprengen.

Es gibt bei Kindern, namentlich auch bei Säuglingen, außerordentlich leichte Typhen, die gewissermaßen nur als ein gastrisches Fieber verlaufen, und nur im Zusammenhang mit einer Epidemie und nach den Seroreaktionen erkannt werden können. Eine zweite Form weicht von dem vom Erwachsenen her geläufigen Bilde nur wenig ab.

Im großen ganzen bietet die Krankheit in den ersten Jahren das Bild einer gutartigen fieberhaften Allgemeininfektion. Auch bei hohem Fieber ist das Befinden oft wenig gestört. Gewöhnlich sind die Stühle diarrhöisch, selbst schon vom Krankheitsbeginn an, doch sind Durchfälle bei Kindern etwas so Häufiges, daß man deswegen nicht gleich den Verdacht auf einen Typhus schöpfen wird. Stutzig müssen wir werden, wenn das Fieber kontinuierlich andauert, sich Anfang der zweiten Woche Roseolen, Milzschwellung und positive Diazoreaktion zeigen. Dann müssen wir die Seroreaktion vornehmen lassen. Die Bazillenkultur aus dem Blut gelingt häufig schon in den ersten Fiebertagen, während die Stuhluntersuchung öfters im Stich läßt. Bei jedem Fieber, das ohne weitere Ursache mehr als drei bis fünf Tage dauert, muß man auch den Typhus neben Pyelitis, Grippe, Otitis, zentraler Pneumonie, Bronchialdrüsen- oder Miliartuberkulose, Sepsis usw. in Erwägung ziehen.

Die *Infektion* mit Typhusbazillen kann erfolgen durch verunreinigtes Wasser oder durch Früchte, Gemüse, usw., hauptsächlich in Haushaltungen, bei denen es an der notwendigen Reinlichkeit mangelt. Es gibt auch gesunde Bazillenträger, Erwachsene, welche früher einen Typhus durchgemacht hatten, dann Typhusbazillen noch in der Gallenblase beherbergen und mit dem Stuhl ausscheiden. In unserem Fall haben wir vernommen, daß die Mutter des Knaben vor einigen Jahren in Spanien einen Typhus durchgemacht hat und seither offenbar Bazillenträgerin geblieben ist.

Bei den Infektionen mit Typhusbazillen gelangen diese mitunter von den Tonsillen, weit häufiger aber vom Magen-Darmkanal aus in die Lymphwege des Mesenteriums und in die Mesenterialdrüsen. In diesen entwickelt sich ein eigentlicher Sepsisherd, von dem aus auf dem Weg über den Ductus thoracicus immer wieder Bazillen in das Blut eingeschwemmt werden. Solange das Fieber andauert, haben wir es mit einer solchen Typhusbazillensepsis zu tun. Wir können deshalb bei der Autopsie in den verschiedensten Organen, in der Milz, Leber und Gallenblase, in den Lungen und selbst im Gehirn, Typhusbazillen nachweisen. In all den genannten Organen kann es zu umschriebenen Lymphomen kommen. Die Roseolen entstehen durch Verschleppung der Typhusbazillen auf dem Lymphwege in die Haut. Aus den Roseolen lassen sich deshalb Typhusbazillen züchten. Die für den Typhus als charakteristisch angesehenen Darmveränderungen mit markiger Schwellung, Nekrose und Geschwürsbildung sind im allgemeinen bei Kindern weniger schwer und tiefgreifend als beim Erwachsenen. Es kommt deshalb bei Kindern seltener zu Darmblutungen und Perforationen. Doch habe ich auch schon eine Perforationsperitonitis bei einem Kindertyphus erlebt. Die Infektion des lymphatischen Apparats des Darmes erfolgt von den Mesenterialdrüsen aus, indem sich die Bazillen entgegen dem Lymphstrom in den PEYERschen Plaques im Ileum ansiedeln. Die Infektion kann auch auf dem Blutwege zustande kommen, indem die Bazillen in den Darm ausgeschieden werden. Die

Auffassung des Typhus als einer Sepsis macht es verständlich, daß gelegentlich die sonst so charakteristischen Darmveränderungen gerade auch bei Kindern fehlen können.

Für die *Behandlung* ist die *Ernährung* sehr wichtig. Während des Fieberstadiums nur flüssige Kost, am besten häufig, etwa alle 2 Stunden, in kleinen Mengen Schleim- und Mehlsuppen, Gemüsesuppen mit Zusatz von Eigelb. Am besten bewährt hat sich uns das Apfelpulver Aplona in 8%iger Lösung, ferner gaben wir Kephir an Stelle der gewöhnlichen Milch, den wir uns selber bereiteten. Wir brachten zunächst rohe Milch in eine gut verschließbare Bierflasche, welche kühl und horizontal gelagert wird. Die Milch enthält immer Keime, welche den Milchzucker vergären, Milchsäure und unter anaëroben Bedingungen auch reichlich Kohlensäure bilden. Interessanterweise fanden wir in dieser Kephir Milch, welche ein moussierendes und erfrischendes Getränk darstellt, keine Hefezellen, keine langen Milchsäurestäbchen, sondern nur Diplokokken aus der Gruppe der Milchsäurekokken. Hat man einmal Kephir gewonnen, so braucht man nur einen kleinen Rest in der Flasche zu lassen, um auch aus gekochter Milch Kephir gewinnen zu können.

Mit der Besserung der Darmerscheinungen gingen wir über zu breiiger Kost, Breie von Mehl, Grieß, Maizena, gerappte rohe Äpfel, Kartoffelpüree, Fleischgelee, Fleischsaft und Fruchtsäfte. In der Rekonvaleszenz gaben wir auch feingewiegtes Fleisch, Gemüsebreie aus Spinat und Karotten. Erst zwei bis drei Wochen nach der Entfieberung allmählicher Übergang zur Normalkost. Unser Junge hat in der Rekonvaleszenz einen mächtigen Appetit entwickelt und sein Körpergewicht ist im Verlauf von 20 Tagen von 26,5 kg auf 29,4 kg angestiegen.

Die *Hydrotherapie* dient in erster Linie der Hautpflege und der Anregung des Sensoriums, weniger der Herabsetzung der Körpertemperatur. Man gibt zwei- bis dreimal täglich laue Bäder von 34 bis 35° C während 5 bis 10 Minuten Dauer. Bei starker Benommenheit oder Delirien wendet man mit Vorteil auch kühle Übergießungen mit Wasser von 28° an. Vor dem Bad gibt man etwas starken Kaffee oder 1 Kaffeelöffel Rotwein.

*Medikamentös* wirken hohe Pyramidondosen refracta dosi sehr günstig, z. B. vier- bis achtmal 0,15 Pyramidon. Andere wieder verwenden Chinin hydrochloricum 0,3 bis 0,6 pro Tag. In unserem Fall haben wir das von SAHLI für die Typhusbekämpfung empfohlene Jod-Chininwismut Quimby versucht, eine komplexe Verbindung, welche in jeder Ampulle zirka 0,09 Wismut, 0,15 Jod und bloß 0,05 Chinin enthält. Das Präparat ist eine zinoberröte ölige Emulsion (0,3 g Substanz in 3 ccm Emulsion). Wir gaben eine Zeitlang jeden zweiten Tag den dritten Teil einer Erwachsenen-dose, nämlich 1 ccm intramuskulär. Das Präparat wurde gut vertragen. Nach der dritten Injektion begann das Fieber deutlich zu sinken, und nach der vierten sahen wir kritische Entfieberung.

Die Herztätigkeit ist dauernd zu überwachen. Bei Anzeichen von Herzschwäche Coffein, Coramin oder Cardiazol, bei Herzinsuffizienz Digitalispräparate.

Aufstehen ist erst zwei bis drei Wochen nach der Entfieberung zu gestatten, anfangs nur stundenweise.

Zur *Prophylaxe* soll man in Typhuszeiten kein ungekochtes Wasser, keine rohe Milch, kein ungeschältes oder ungewaschenes rohes Obst zu sich nehmen. Die Kranken werden isoliert, die Stühle durch Zusatz der gleichen Menge Kalkmilch desinfiziert. Die Kalkmilch wird bereitet, indem zu je 1 l Kalkpulver allmählich unter stetem Rühren 3 l Wasser zugezogen werden. Die Kalkmilch ist vor dem Gebrauch umzuschütteln oder umzurühren. Bei der Chlorkalkmilch, die stets frisch zubereitet werden soll, wird 1 l Chlorkalk allmählich unter stetem Rühren mit 5 l Wasser versetzt. Die Wäsche wird in 5%ige Lysol- oder 2%ige

Sublimatlösung eingelegt und dann ausgekocht. Sorgfältiges Händewaschen nach jeder Berührung des Kranken. In der Rekonvaleszenz müssen Stuhl und Urin dreimal in Intervallen von zwei bis drei Tagen auf Typhusbazillen geprüft werden. Erst bei negativem Ausfall darf die Isolierung aufgehoben werden. Bazillenträger dürfen nicht in Küchenbetrieben, in der Kinderpflege usw. beschäftigt werden.

#### 43. Vorlesung.

### Paratyphus B im Kindesalter.

In einer Familie erkrankte dieser einjährige Knabe, den ich heute vorweise, ziemlich plötzlich mit hohem Fieber, welches während der ersten Woche eine etwas unregelmäßige Kontinua zwischen 39 und 40° innehielt. Während der ganzen Zeit bestanden erbsbrühenartige Durchfälle. In der zweiten Woche zeigte sich ein fast über den ganzen Körper ausgedehnte Eruption von kleinen roten Flecken, so daß die Eltern glaubten, das Kind würde Windpocken bekommen. Es entwickelten sich aber auf den roten Flecken keine Bläschen. Das Fieber fiel in dieser zweiten Woche ganz allmählich lytisch ab.

Nach etwa 14 Tagen erkrankte die siebenjährige Schwester dieses Knaben ebenfalls plötzlich mit hohem Fieber, das während der ganzen ersten Woche mehr weniger kontinuierlich anhielt und zeitweise sogar bis über 41° anstieg. Als sich dann Kopfschmerzen, Bewußtseinstörung und Nackenstarre einstellten, wurde das Kind in unsere Klinik eingewiesen. Die Lumbalpunktion ergab deutlich erhöhten Druck, bei sonst vollkommen normalem Liquor. Am Abdomen entdeckte ich diskrete Roseolen und ein Griff nach der Milz ergab einen tastbaren, etwas derben Tumor. Damit war schon fast die Diagnose einer typhusartigen Erkrankung gesichert. Im gleichen Sinne sprach eine Leukopenie und Aneosinophilie im Blut und eine positive Diazoreaktion im Urin. In der Tat ließen sich nun aus dem Blute dieses Mädchens Paratyphus-B-Bazillen züchten, ebenso aus dem Stuhl beider Geschwister. Das Serum beider Kinder agglutinierte Paratyphus-B-Bazillen noch in einer Verdünnung von 1:1600. Die Diagnose Paratyphus B (SCHOTTMÜLLER) ist somit lückenlos gesichert. Wir haben vernommen, daß in den letzten Tagen nun auch die Mutter von dieser Familienepidemie ergriffen und in die medizinische Klinik eingeliefert wurde.

Der Paratyphus abdominalis B verläuft im allgemeinen wie ein leichter bis mittelschwerer Typhus, doch ergeben sich im einzelnen genügend Unterscheidungsmerkmale, die schon eine klinische Abgrenzung gegen den echten Typhus abdominalis gestatten. Die Inkubationszeit ist meist wesentlich kürzer, beträgt etwa fünf Tage. Der Beginn ist viel plötzlicher als beim Typhus, meist mit Erbrechen, Schüttelfrost und raschem Anstieg der Temperatur. Bei Kindern sind Fieberkrämpfe durchaus nicht selten. Ein Herpes labialis wurde bei unseren Kranken vermißt, soll aber sonst beim Paratyphus häufiger vorkommen als beim echten Typhus. Meist besteht frühzeitig starker Durchfall von üblem, fauligem Geruch, oft mit reichlicher Beimengung von Schleim, so daß an Ruhr gedacht wird. Ziemlich frühzeitig tritt, allerdings nicht in allen Fällen, eine oft recht derbe Milzschwellung auf. Die Temperaturkurve ist im allgemeinen ähnlich der des Typhus, aber mit steilerem Anstieg und oft plötzlichem Abfall, meist auch kürzer und unregelmäßiger. Roseolen erscheinen meist schon gegen Ende der ersten Woche, oft ungewöhnlich reichlich, exanthemartig, klein und flohstichähnlich, wie bei unserem kleinen Knaben, oder in geringerer Zahl und dann mitunter auffallend groß. Nervöse Störungen pflegen geringer entwickelt zu sein als beim

Typhus. Daß sie jedoch nicht fehlen, beweist die Meningitis serosa bei unserem siebenjährigen Mädchen. Leukopenie und Aneosinophilie, positive Diazoreaktion finden wir ähnlich wie beim Typhus. Die Prognose des Paratyphus abdominalis B ist im allgemeinen günstig zu bezeichnen. Nur ausnahmsweise gibt es auch im Kindesalter schwere, selbst letale Fälle.

In seltenen Fällen bewirkt der Bacillus Paratyphus B das Krankheitsbild einer Gastroenteritis acuta paratyphosa, für deren stürmische Verlaufsformen auch der nicht sehr glücklich gewählte Name *Cholera nostras* gebraucht wird. Möglicherweise handelt es sich hier nicht um Kontaktinfektionen wie beim gewöhnlichen Paratyphus abdominalis B, sondern um Infektion durch Lebensmittel, in welchen durch Entwicklung der Paratyphus-B-Bazillen bereits Toxine gebildet wurden, so daß durch ein spezifisches Gift das Bild der Lebensmittelvergiftung ausgelöst wird: heftige Durchfälle, Erbrechen Singultus, Austrocknung des Körpers, Wadenkrämpfe, Vergiftung des Zentralnervensystems. An dieses erste stürmische gastroenteritische Stadium kann sich einige Tage später unter neuem Fieberanstieg ein echter Paratyphus B anschließen.

Bei dem Kinder-Paratyphus können wir folgende vier Typen unterscheiden:

1. *Typhöse Formen* mit mehr weniger starker Beteiligung des Nervensystems, eklamptische Anfälle, Delirien, Meningismus bis zu Meningitis, wie in dem einen vorgestellten Fall. Milztumor, oft reichlich Roseolen, Diarrhöen. Das Fieber beginnt oft ganz plötzlich, oft treten schon nach wenigen Tagen starke Remissionen auf.

2. *Gastroenteritische Form*: Fieberhafte Gastroenteritis, Erbrechen, Durchfälle, Bauchschmerzen, reichlich Roseolen.

3. *Dysenterische Form*, hauptsächlich Erkrankung des Dickdarms, schleimig-blutig-eitrige Entleerungen mit Tenesmen, gelegentlich auffallend schneller Verfall.

4. *Paratyphussepsis der Neugeborenen* durch diaplacentare Infektion.

Bei allen diesen Krankheitsbildern muß man an Paratyphus denken und die bakteriologischen Untersuchungen veranlassen, welche allein die richtige Diagnose zu stellen erlauben.

Die Diagnose hat vor allem Typhus auszuschließen, dann ferner Paratyphus A. Infektionen mit Paratyphus A sind bei uns außerordentlich selten, sie sind stärker verbreitet in südlichen Ländern. Paratyphus A zeigt eine Inkubation von zwei bis drei Wochen, raschen Fieberanstieg im Unterschied zum Typhus, geringere nervöse Symptome, dichtere kleinfleckige, rein makulöse Roseola. Milztumor, Diazoreaktion, Blutbefund, Komplikationen sind ganz ähnlich wie beim Typhus. Der Verlauf dauert kürzer, zirka zwei Wochen. Die Differenzierung erfolgt durch die Agglutination und durch den Nachweis der Paratyphusbazillen aus dem Blut oder Stuhl auf den Nährböden. Aus dem Stuhl lassen sich Paratyphusbazillen meist ohne Schwierigkeiten züchten, während dies aus dem Blut nicht immer gelingt. Die Agglutination ergibt meist erst in der zweiten Woche ein positives Resultat. Die Ausscheidung der Paratyphusbazillen im Stuhl erfolgt oft noch lange in der Rekonvaleszenz. Man rechnet etwa 4% Dauerausscheider. Paratyphus A und B müssen ferner abgegrenzt werden gegenüber Lebensmittelvergiftungen (Fleisch-, Fisch- und Wurstvergiftungen) unter dem Bilde einer Gastroenteritis. Diese werden sehr viel häufiger als durch Bacillus Paratyphus B durch Bakterien aus der Gruppe der Enteritisbazillen (Gärtner, Breslau, Suipestifer usw.), gelegentlich auch durch Proteus und Koli hervorgerufen. Die Diagnose wird durch den kulturellen Nachweis und entsprechende Agglutinine im Serum gesichert. Fast alle diese Keime werden vom kranken Tier auf den Menschen übertragen, vor allem bei Gelegenheit von Notschlachtungen, aber

auch durch die Milch kranker Kühe oder durch postmortale Infektionen an sich gesunden Fleisches.

*Therapie:* Flüssig-breiige Diät, Kephir usw. ähnlich wie bei Typhus. Auch bei Paratyphus haben sich uns hohe Pyramidondosen, z. B. drei- bis fünfmal 0,3 Pyramidon, als sehr wirksam erwiesen. Bei unserem Mädchen mit Paratyphus B trat auf die Pyramidontherapie kritische Entfieberung ein.

#### 44. Vorlesung.

### Röteln, Rubeolen.

Ich habe Gelegenheit, heute einen 14jährigen Jungen vorzustellen, bei dem ohne Prodrome, ohne jedes Fieber und Krankheitsgefühl seit gestern ein akutes Exanthem aufgetreten ist. Zuerst zeigte sich eine flammende Gesichtsröte, dann erschienen zartrote Flecken hinter den Ohren, auf der Stirn und auf den Wangen, und schon in einem halben Tag breitete sich der Ausschlag über den Rumpf und die Extremitäten aus. Er erinnert an leichte Masern, und setzt sich zusammen aus rundlichen oder ovalen rosenroten Flecken, die mehr oder weniger reichlich unveränderte Haut zwischen sich lassen.

Beim Betasten fühlt man leicht schmerzhaft, derbe Drüsen über der Hinterhauptschuppe auf beiden Seiten, ferner über den Warzenfortsätzen und hinter dem Sternocleido sind einzelne Drüsen sogar so stark geschwollen, daß sie schon bei der Betrachtung sichtbar sind. Ganze Pakete von Drüsen, die sich gut voneinander verschieben lassen, finden sich in den Axillen und in der Inguinalgegend. Sogar die Kubitaldrüsen sind beiderseits tastbar im Sulcus bicipitalis.

Ein Blick in die Mundhöhle zeigt, daß KOPLIK'sche Flecken fehlen, dagegen sieht man auf dem weichen Gaumen ein Enanthem, das sich ebenfalls aus kleinen rundlichen Flecken zusammensetzt.

Das Blutbild zeigt eine leichte Leukopenie von 4900 mit einer Lymphocytose von 55%, leichte Eosinophilie (6%) und 5% Plasmazellen.

Bei oberflächlicher Betrachtung des Exanthems könnte man an leichte Masern denken. Dagegen spricht das Auftreten ohne Prodrome, ohne Kopliks, ohne Fieber und ohne entzündliche Erscheinungen von seiten der Schleimhäute. Bei den Masern sind die Flecken makulopapulös, konfluieren häufig und sind stärker dunkelrot. Der Masernausschlag braucht oft mehrere Tage, bis er die gleiche Ausbreitung erreicht hat wie das Rötelnexanthem.

Das ganze Krankheitsbild, Exanthem, Drüsenschwellungen und Blutveränderungen, läßt uns mit Sicherheit die Diagnose Rubeolen stellen.

Drüsenschwellungen kommen zwar bei Masern auch vor, sie sind jedoch meist weicher und bescheidener und betreffen nicht in so ausgesprochenem Maße die Nackendrüsen. Auch das Blutbild kann differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Wohl haben wir in der Regel bei den Masern Leukopenie mit Neutrophilie, bei den Röteln Leukopenie mit ausgesprochener pathologischer Lymphocytose und vielen Plasmazellen, aber in seltenen Fällen können die Plasmazellen bei den Röteln fehlen oder unbedeutend sein, und andererseits habe ich auch in der Rekonvaleszenz von sicheren Masern Lymphocytose und Vermehrung der Plasmazellen gefunden.

In dem vorliegenden Fall wurde unsere Röteldiagnose noch dadurch bestätigt, daß wir nachträglich erfahren haben, in der Schulklasse des Knaben seien vor drei Wochen typische Röteln bei einigen Mitschülern aufgetreten. Im Gegensatz zu der streng normierten Inkubationszeit von zehn Tagen bei den Masern haben

wir bei den Röteln längere, dreiwöchige Inkubationszeiten (17 bis 23 Tage).

Nicht immer treten die Röteln ganz ohne Prodrome und ohne Fieber auf. Das Fieber kann sogar am ersten Tag 39°, seltener 40° erreichen, um dann rasch abzufallen, andererseits gibt es Fälle, die mit 38° beginnen, mitunter bis 39° und mehr steigen, um dann fast kritisch abzufallen. Die meisten Fälle zeigen nur geringes Fieber, 38 bis 38,5°. Länger dauernde hohe Fieber sind ungewöhnlich.

Die Prodrome können sich in katarrhalischen Erscheinungen von seiten der Schleimhäute und leichter Conjunctivitis mit Lichtscheu, Niesen, zuweilen Nasenbluten, Schlingbeschwerden und Halsschmerzen und manchmal auch stärkerem Kopfweh äußern und an die Vorläufererscheinungen der Masern erinnern, aber im Gegensatz zu dem drei-, gelegentlich sogar achttägigen Prodromalstadium der Masern folgt bei den Röteln die Eruption sehr rasch, schon am ersten bis zweiten Tag.

Nicht so selten gibt es Fälle mit rudimentärem Exanthem. Der Ausschlag kann im Gesicht beginnen wie in den typischen Fällen, auf den Hals und die Brust herabsteigen, dann aber plötzlich haltmachen in einer halbmondförmig begrenzten, kragenartigen Linie. Ganz selten tritt der Ausschlag nur im Gesicht auf. Diese Fälle mit rudimentärem Exanthem bilden einen Übergang zu den Rubeolen sine exanthemate. Drüsenschwellungen und Blutbefund sind gleichwohl ganz typisch.

Im Gegensatz zu den rudimentär entwickelten Rötelnexanthemen steht der scarlatinöse Typus der Röteln, auf den wir schon beim Scharlach hingewiesen haben. Hier kommt es zu einer so dichten Eruption der Rötelflecken, daß ein Scharlachexanthem vorgetäuscht wird. Vor Verwechslung schützen die generalisierten Drüsenschwellungen und das typische Blutbild.

Der Rötelausschlag ist manchmal von Brennen und Jucken begleitet. Die Dauer der Eruption beträgt kaum zwei bis drei Tage, selten länger. Doch sind Fälle mit Nachschüben beschrieben worden. Manchmal hinterlassen die Roseolen bräunliche Flecken und sehr geringe staubförmige Abschilferung.

Die Röteln sind eine Viruskrankheit. Japanischen Autoren, HIRO und TASAKA, ist es gelungen, mit Rachenschleim, der im exanthematischen Stadium abgenommen, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, mit Berkefeldfilter W filtriert wurde, die Krankheit auf andere Kinder durch subcutane Einspritzung zu übertragen.

Die Rubeolen zeigen eine nahe Verwandtschaft zum lymphämoiden Drüsenfieber. Es handelt sich bei beiden Affektionen um eine Viruskrankheit, welche besonders den lymphatischen Apparat befällt. Auch bei den Röteln kommt es häufig zu perkutorischer Vergrößerung der Milz, seltener zu tastbaren Milztumoren. Andererseits beobachtet man beim lymphämoiden Drüsenfieber gelegentlich rötelnähnliche Exantheme. Selbst die sogenannte lymphatische Reaktion im Blutbild kann ähnlich sein, nur treten in den typischen Fällen von Röteln Radkernplasmazellen häufiger auf, 5 bis 20%, in einem Fall meiner Beobachtung sogar 40%. Ihre Zahl ist gewöhnlich am größten am vierten bis fünften Tag der Erkrankung. Am ersten Krankheitstag können sie noch fehlen. Die Drüsenfieberzellen entwickeln sich meist nicht bis zu den typischen Radkernplasmazellen mit den zahlreichen Vacuolen in tiefblauem Plasma, sondern zeigen alle Übergangsformen zwischen großen Lymphocyten, Lymphoblasten und Plasmazellen, indem nur die Ränder eine stärkere basophile blaue Verfärbung zeigen.

Der Verlauf der Röteln ist meist gutartig und ohne Komplikationen, nur gelegentlich kann es zu Angina mit lakunären Belägen, ferner ab und zu zu Otitis media kommen. Bronchitis ist viel seltener als bei Masern, Bronchopneumonie nach Röteln sah ich bei einem zweijährigen Kinde. Rötelnrheumatis-

mus fand ich fast nur bei Erwachsenen. Es scheint, daß auch nach Rubeolen in seltenen Fällen eine latente Bronchialdrüsentuberkulose aktiviert werden kann. Wie bei anderen Viruskrankheiten, sind vereinzelt auch Erscheinungen von Meningoencephalitis nach Röteln beschrieben worden.

Isolierung ist angezeigt in Schulen, Heimen und Krippen. Die Kinder sollen etwa acht Tage der Schule fernbleiben.

#### 45. Vorlesung.

## Das Dreitagefieberexanthem der kleinen Kinder. Exanthema subitum.

Dieser neun Monate alte, gut entwickelte und bisher stets gesunde Knabe wurde wegen eines eklamptischen Anfalles unter hohem Fieber bis über 40° in die Klinik eingeliefert. Kein klinischer Befund konnte dieses hohe Fieber erklären. Kein Schnupfen, keine Rachenröte, kein besonderer Lungenbefund, kein Husten, Stuhl normal, Urin o. B. Das Kind war etwas matt, äußerst verdrießlich, schlaflos, wimmerte zeitweise, wie wenn es Schmerzen hätte, aber die Otoskopie ergab keinen besonderen Befund. Das Allgemeinbefinden war, abgesehen von einer gewissen Appetitlosigkeit, sonst nicht schlecht und der Eindruck nicht besorgniserregend. Da ich dieses Krankheitsbild aus hundertfacher klinischer Erfahrung gut kannte, sagte ich voraus, daß nach dem dritten Tag das Fieber kritisch absinken werde und mit dem Fieberabfall ein Exanthem zum Vorschein komme.

Dieses Exanthem sehen wir heute. Es hat einen masernähnlichen Charakter. Der Ausschlag erschien zuerst am Stamm und wie gewöhnlich am Rücken in Form von 2 mm bis zu  $\frac{1}{2}$  cm großen zartrosa Flecken. Er hat sich jetzt auch auf Brust, Bauch und die Extremitäten ausgedehnt, ferner auf den Nacken, die behaarte Kopfhaut, die Stirn und die Schläfen, während das Gesicht nahezu frei ist. Nur zu beiden Seiten der Nasenflügel bemerken wir einen kleinen roten Fleck. Das Exanthem sieht zum Verwechseln masernähnlich aus, nur sind die Flecken heller rot als bei den Masern und weniger papulös. Die Flecken sind häufig von einer blaßweißen Areola umgeben.

Zur Stütze der Diagnose haben wir auch gleich ein Blutbild auszählen lassen. Es findet sich eine Leukopenie von 4500 und folgende Leukocytenformel: Neutrophile Stabkernige 0,5%, Segmentkernige 6,5%, Lymphocyten 88%, Plasmazellen 3%, Monocyten 2%. Unter den Lymphocyten finden sich auch vereinzelt Lymphoblasten und andere jugendliche Lymphocyten mit etwas dunkelblauerem Protoplasma. Das Blutbild ist höchst auffällig und erinnert mit einer Mononucleose von 93% an eine Agranulocytose, machen doch die Granulocyten nur noch 7%, absolut nur noch 315, pro Kubikmillimeter aus. Aber das Kind ist fieberfrei (36,6°) und das Allgemeinbefinden so gut, wie wenn nichts geschehen wäre.

Es handelt sich hier um einen typischen Fall von Dreitagefieberexanthem bei einem neun Monate alten Säugling.

Es ist dies ein Krankheitsbild, mit dem die Spitalärzte wenig vertraut sind, da die Fälle nicht in die Kliniken eingewiesen werden. Der Praktiker hat weit mehr Gelegenheit, solche Fälle zu sehen, und ich habe auch dieses Krankheitsbild in Europa zuerst bewußt gesehen, als ich noch in der Praxis stand. Die Praktiker müssen hier ein gewichtigeres Wort sprechen als gewisse Kliniker, welche, wie wir noch sehen werden, falsche Lehren verbreiten. ZISCHINSKY ist wenigstens so ehrlich, zu gestehen, daß er das Krankheitsbild nicht gesehen hat.

Unser Fall wurde nur deshalb in die Klinik eingewiesen, weil er im Beginn des hohen Fiebers eklamptische Anfälle hatte.

Charakteristisch ist der Fieberverlauf, ein dreitägiges hohes Fieber mit einem kritischen Abfall, ohne nachfolgende erneute Temperatursteigerung. Nur selten ist die Fieberdauer kürzer oder länger.

In unserem Fall konnten wir gar keinen objektiven Befund für die Erklärung des hohen Fiebers erheben. In anderen Fällen finden sich leichte katarrhalische Erscheinungen, geringe Rachenröte, selten eine ganz leichte Angina, selbst mit Stippchenbelägen, etwas Schnupfen, Räuspern und gelegentlich pharyngealer Stridor. Husten ist auffallend selten (nur etwa 4 bis 8% der Fälle). Ein bronchitischer Befund ist ganz ungewöhnlich, und Bronchopneumonien wurden bisher nie beobachtet.

Namentlich bei Säuglingen treten gelegentlich auch etwas dünnere Stühle auf.

Die Fälle sind wenig kontagiös. Immerhin habe ich Häufung sporadischer Fälle, namentlich im Sommer und Herbst (September und Oktober) beobachtet zu Zeiten, wo von Grippeepidemien unter Erwachsenen auch nicht das geringste bekannt war. Geschwistererkrankungen habe ich ebenfalls gesehen. Sie sind deshalb so selten, weil sich nicht oft gerade zwei Kinder im gleichen empfänglichen Alter von ein bis zwei Jahren in der gleichen Familie vorfinden. Wo dies der Fall ist, wie in gewissen Säuglings- und Kinderheimen, wurde, namentlich in Amerika, auch richtiges epidemisches Auftreten beschrieben.

Die Krankheit hinterläßt eine dauernde Immunität. Zweiterkrankungen kommen fast gar nicht vor. Es scheint, daß die empfänglichen Kinder sich eben in den beiden ersten Lebensjahren immunisieren und dann jenseits dieses Alters nicht mehr erkranken.

Es wurde versucht, dieses klare Krankheitsbild zu verwässern und in einen Topf mit der Grippe oder Influenza zu werfen. Es kommen ja zweifellos bei Grippe und Influenza ähnliche Krankheitsbilder mit dreitägigem Fieber und nachfolgendem Exanthem vor. Dieses ist aber häufiger scarlatiniform als morbilliform. Aus den Beschreibungen von RIETSCHEL und ABB kann man ohne weiteres entnehmen, daß es sich um wirkliche Grippeexantheme, aber nicht um Exanthema subitum gehandelt hat, z. B. kommt die zweigipfelige Fieberkurve, wie sie für die Grippe charakteristisch ist, beim Exanthema subitum nicht vor. Schlechtes Allgemeinbefinden zur Zeit des Exanthemausbruchs spricht gegen Dreitagefieberexanthem, ebenso bronchitische (ORITZ) oder gar bronchopneumonische Befunde. Nur selten erreicht bei der Grippe die Leukopenie und insbesondere die Neutropenie und die entsprechende Lymphocytose so hohe Grade wie beim Dreitagefieberexanthem. Lymphocytosen unter 80% sprechen daher ohne weiteres gegen die Diagnose Exanthema subitum. Für dieses ist charakteristisch und geradezu gesetzmäßig eine Lymphocytose von 80 bis über 90%. Ich habe selbst einen Fall mit bis 98% mononucleären Zellen beschrieben. Dieses an Agranulocytose erinnernde Blutbild ist höchst auffällig. Ich pflege meine Assistenten, ohne etwas über den klinischen Befund zu sagen, Blutaussstriche von solchen Fällen auszählen zu lassen und jedesmal zeigen sie sich erstaunt über den eigentümlichen Blutbefund, den sie bei den banalen, so häufigen grippalen Infekten eben nicht feststellen können.

In neuester Zeit haben BARENBERG und GREENSPAN der Differentialdiagnose von Exanthema subitum und Grippe besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Sie machten 58 Differentialzählungen bei 21 Kindern mit Exanthema subitum. Sie fanden am vierten Krankheitstag, also an dem Tag, an welchem das Exanthem zu erscheinen pflegt, in 100% jene hohe Lymphocytose und Leukopenie in 64%. Die Lymphocytose dauerte in einigen Fällen bis zum elften Tag. Diese Blut-

befunde, verbunden mit dem klinischen Verlauf, wurden als charakteristisch für die Krankheit angesehen. 16 Kinder, welche während der Epidemie von Exanthema subitum an einer grippalen Infektion litten, dienten als Kontrollen. Der klinische Verlauf unterschied sich völlig von dem des Exanthema subitum, indem die Temperatur während sechs bis neun Tagen hoch blieb. Ein Kind, welches ein Exanthema subitum hatte mit dem typischen Blutbefund, bekam etwas später eine Grippe. Das Blut zeigte zu dieser Zeit keine Lymphocytose und Leukopenie. Bei den 16 Kontrollfällen mit Grippe wurde keine so hochgradige Lymphocytose gefunden wie beim Exanthema subitum, nur drei Fälle machten eine Ausnahme, und es liegt hier die Vermutung nahe, daß es sich bei diesen Fällen, ähnlich wie bei WILLI, um Exanthema subitum sine exanthemate gehandelt hat.

ROSENBUSCH und ZIEGLER, zwei Schweizer praktische Kinderärzte, haben in ihrer Praxis an Hunderten von Fällen meine Lehre bestätigen können, daß es sich beim Exanthema subitum nicht um eine grippale Infektion, sondern um eine besondere autonome, neue exanthematische Kinderkrankheit handelt.

Im Gegensatz zu der in diesem zarten Alter wegen ihres langwierigen und meist komplikationsreichen Verlaufes gefürchteten grippalen Infektion, hat das Exanthema subitum eine absolut günstige Prognose, abgesehen von rasch vorübergehender Otitis in einzelnen Fällen, ist die Entfieberung eine definitive. Weitere Komplikationen sind nicht zu befürchten, und es ist eine Wohltat für den Kinderarzt, wenn er trotz des stürmischen Beginnes, wie in unserem Fall mit Konvulsionen, die Eltern mit Sicherheit beruhigen kann.

Der Ausdruck Exanthema subitum wird zwei Eigentümlichkeiten des Krankheitsbildes gerecht: 1. Dem plötzlichen, unerwarteten Erscheinen des Exanthems, im Gegensatz zu Masern nach der Entfieberung; 2. seinem raschen Verschwinden schon nach 48 Stunden.

#### 46. Vorlesung.

### Erythema infectiosum.

Bei diesen beiden Schwestern, die fast gleichzeitig nach ganz kurzen Prodromen mit Unbehagen, Mattigkeit, Kopfschmerzen und leichtem Fieber erkrankt sind, beobachten wir ein eigentümliches Exanthem im Gesicht, welches schmetterlingsflügelartig sich über die Wangen verbreitert. Bei oberflächlicher Betrachtung könnte es an ein Erysipel erinnern. Die Lippen und die knorpelige Nase sind frei. Wir beobachten wie beim Scharlach ein sogenanntes blasses Dreieck, dessen Basis am Kinn und dessen Spitze auf dem Nasenrücken liegt. Das Exanthem schneidet eben scharf, fast wallartig an der Nasolabialfalte ab. Gegen das Ohr und den Hals zu zeigt das Exanthem einige zackige Ausläufer. Welsche Familien in Bern nannten diese Krankheit wegen der charakteristischen Schmetterlingsfigur im Gesicht „le papillon“ (Strooss). Beim Betasten fühlt sich die gerötete Haut auffallend heiß, prall gespannt, von vermehrter Konsistenz und gegenüber der übrigen Haut leicht erhaben an.

Bei dem einen Mädchen ist der Stamm frei und das Exanthem lokalisiert sich vor allem an den Extremitäten. Besonders sind die Streckseiten des Oberarms und Vorderarms befallen. Einzelne Ausläufer des Ausschlags gehen jedoch auch auf die Beugeseite über. Auch die Handrücken zeigen noch einige rote Flecken, während an den Grundphalangen der Finger der Ausschlag kaum mehr wahrnehmbar ist. An den Handgelenken zeigt der Ausschlag ein glänzendes Rot.

Die Grundeffloreszenz ist ein kleiner, leicht papulöser, stecknadelkopf- bis

linsengroßer Erythemherd. Diese Herde dehnen sich sehr rasch aus und haben große Neigung zu Konfluenz. Das Zentrum blaßt ab und nimmt eine blaßlivide, manchmal etwas gelbliche Verfärbung an. Die Ränder der Flecken dagegen sind leuchtend rot gefärbt und in beständiger Veränderung begriffen. Es entstehen auf diese Weise eigentümliche landkartenähnliche Gebilde. Die roten, oft etwas wallartigen Zonen des Exanthems erinnern an eine durch vorgeschobene Landzungen und Inseln vielgestaltige Küste, während die freigebliebenen hellen Hautflächen dem Meer entsprechen würden.

Besonders schön ist bei beiden Geschwistern diese landkartenartige Gestaltung des Exanthems an der Außenseite der Oberschenkel wahrzunehmen, mit einzelnen Ausläufern nach der Adduktorengegend. Die Kniegelenke sind mehr oder weniger verschont und die Unterschenkel sind nur gering befallen. Handteller und Fußsohlen sind frei.

Bei beiden Schwestern sehen wir auch die Glutäalgegend betroffen. Sie ist intensiv rot und gefleckt und diese fleckige Röte erstreckt sich von da langsam abnehmend auf die Beugeseite der Oberschenkel.

Bei der jüngeren Schwester sieht man auch am Rumpf ziemlich weit auseinanderstehende, zart rosarote, masernähnliche Flecken, ohne daß es hier zur Konfluenz und zu den eigentümlichen Rückbildungsfiguren wie an den Extremitäten gekommen wäre. Bei der anderen Schwester ist der Stamm vollkommen frei von Exanthem.

Wir haben hier das charakteristische Krankheitsbild des **Erythema infectiosum**. Es wurde ursprünglich als eine Abart von Röteln aufgefaßt und wegen der ringförmigen Gestaltung der Effloreszenzen auch als Ringelröteln bezeichnet. Andere Namen sind Kinderrotlauf, Megalerythema epidemicum, Fünfte Krankheit.

Die Geschwisterfälle wie hier weisen darauf hin, daß die Krankheit kontagiös ist. Die Kontagiosität ist jedoch viel geringer als bei den Röteln oder gar bei den Masern.

Die Krankheit wird meist in kleinen Epidemien bei Geschwistern, in Schulen, Kindergärten usw. beobachtet, nur selten werden ganze Familien befallen. Diese Epidemien treten besonders gern im Frühjahr bei sonnigem, warmem Wetter auf, aber interessanterweise oft nur in jahrzehntelangen Intervallen, z. B. in der Schweiz 1903 bis 1905 (FEER, STOOS), 1918 sah ich eine größere Epidemie in Bern, und dann wieder im Frühjahr 1925 ein stärkeres Auftreten. Dann kann es wieder jahrelang gehen, bis man erneut epidemisches Auftreten erleben kann.

Die Inkubation dauert im allgemeinen 6 bis 14 Tage, aber auch 17 als höchste Zeitspanne wurde ähnlich wie bei den Röteln beobachtet.

Häufig fehlen Prodromalsymptome ganz und die flammende Gesichtsröte ist das erste Krankheitszeichen. Manchmal klagen oft größere Kinder und auch Erwachsene über leichtes Unwohlsein, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, leichte Magen-Darmstörungen, Lichtscheu, Schnupfen, Stiche in den Ohren und leichte Gelenkschmerzen.

Die Temperatur ist meist gar nicht oder nur ein bis zwei Tage lang leicht erhöht, bis gegen 38°. In zwei Fällen sah ich Eintagsfieber bis 39 und 40°.

Eine leichte Conjunctivitis, etwas Schnupfen, selten Bronchitis treten mitunter im Verlauf des Erythema infectiosum auf.

Der charakteristische Ausschlag, bei dem das Jucken fehlt oder nur gering ist, dauert 3 bis 21 Tage, im Durchschnitt etwa 11 Tage. Zeitweise verblaßt er, flackert aber spontan oder auf kleine Hautreize wieder auf, und zeigt von neuem sein reizvolles Figuren- und Farbenspiel.

Ein charakteristisches Blutbild besteht nicht. Mitunter Eosinophilie von

5 bis 15%, relative oder absolute mäßige Lymphocytose mit nur vereinzelt Plasmazellen. Meist besteht keine Leukocytose.

Die Prognose ist günstig.

Die größte Ähnlichkeit hat die Krankheit mit dem Erythema exsudativum multiforme, welches wir in der nächsten Vorlesung näher kennenlernen werden. Bei diesem sind die Flecken viel stärker papulös, neigen mitunter zu Bläschen- und Blasenbildung und heilen unter Pigmentierung ab. Das Erythema exsudativum verläuft ab und zu unter schwereren Krankheitserscheinungen mit hohem Fieber, starkem Juckreiz und Komplikationen von seiten der Schleimhäute (Pseudodiphtherie). Es tritt nicht epidemisch auf.

Außerordentlich Erythema infectiosum-ähnlich können gewisse Arznei-exantheme, z. B. nach Quecksilber (Calomel in Wurmschokolade), aussehen (JENNY).

Eine eigentliche Behandlung bedarf die Krankheit nicht. Es wird sich jedoch empfehlen, einige Tage Bettruhe anzuordnen, eine milde abführende Behandlung und leichte Diät sind wohl angebracht. Für die Therapie des Exanthems empfehlen sich Essigabwaschungen und nachfolgendes Einpudern.

#### 47. Vorlesung.

## Das Erythema exsudativum multiforme und Ectodermose érosive pluriorificielle im Kindesalter, Dermatostomatitis.

Das siebenjährige Mädchen, das ich heute vorstelle, hatte vor drei Wochen eine leichte Angina. Gestern erkrankte es wieder mit roten Flecken an den Handrücken und Vorderarmen mit etwas Juckreiz. Es zeigten sich ferner Flecken auf der Streckseite der Unterschenkel und es traten nun an den befallenen Körperpartien, besonders an den dem Licht ausgesetzten, zahlreiche kleinere und vor allem auch große Blasen auf, so auch im Gesicht, am Hals, an Handrücken und Vorderarmen.

Das Kind hat kein Jod bekommen; es hatte am linken Daumen ein Panaritium subcutaneum, das mit Silbernitratsalbe behandelt worden war.

Das Mädchen in relativ gutem Allgemein- und Ernährungszustand sieht akut krank, fieberhaft aus. Es hat 38,3° Fieber. Gesicht, Hals, Schultern, Streckseiten der Vorderarme, Dorsum der Hände, Streck- und Beugeseite der Unterschenkel sind von einem maculopapulo-bullösem Exanthem befallen. Die Grundeffloreszenzen bestehen aus hellroten, ganz leicht erhabenen, rundlichen Papeln von Linsen- bis Fünffrankenstückgröße. Diese Papeln confluieren in größerer Ausdehnung miteinander, so daß unregelmäßige polyzyklische Figuren mit leuchtend zinnroten Rändern entstehen. Auf einzelnen dieser roten Flecken sitzen eine bis mehrere mit klarer, seröser Flüssigkeit gefüllte Blasen



Abb. 110. Erythema exsudativum multiforme mit ungewöhnlich starker Blasenbildung.

von sehr variabler Größe, welche zwischen der einer Erbse und einer Kastanie schwankt.

*Lokalisation des Exanthems.* Im Gesicht sind befallen: die Stirn, Wangen, Kinn und die Umgebung der Nase. Es finden sich hier vereinzelte linsen- bis zehnrappenstückgroße rote Flecken isoliert, zum Teil confluierend, von zahlreichen erbsengroßen Bläschen besetzt. An Hals und Schultern wenige isolierte, zweifrankenstückgroße Flecken. Nur vereinzelt Blasenbildung.

Streckseiten der Vorderarme, Handrücken klein- bis großfleckiges, größtenteils confluierendes Exanthem mit gyrierten Rändern und mit zahlreichen braunen Blasen sehr verschiedener Größe und Form bedeckt.

Rumpf und Abdomen: Rücken frei. Am Abdomen zwei isolierte, große Flecken, keine Blasen.

Oberschenkel: Vereinzelte ein- bis zweifrankenstückgroße rote Flecken ohne Blasen.

Unterschenkel: An Streck- sowie Beugeseiten größere Zahl ziemlich großer (Ein- bis Fünffrankenstück) roter Flecken, keine Blasen. Das Zentrum der Flecken ist weißlich, der Rand rot.

Die Füße sind frei.

Auffallend ist die symmetrische Lokalisation und die Bevorzugung der dem Licht ausgesetzten Körperteile.

Keine Gelenk- und Muskelschmerzen, abgesehen von Fieber relativ gutes Allgemeinbefinden. Die Schleimhäute sind frei.

Das Blutbild zeigt 13400 Weiße, 2,5% neutrophile Stabkernige, 56% Segmentkernige, 5% Eosinophile, 33% Lymphocyten, 2% große Monocyten.

Das Krankheitsbild erinnert an eine akute Infektionskrankheit und das Verhalten der Effloreszenzen läßt die Diagnose eines **Erythema exsudativum multiforme** stellen.

Dafür spricht die Morphe der Grundeffloreszenz, welche eine scharfbegrenzte, wenig erhabene, flache, ziemlich stark infiltrierte Papel von  $\frac{1}{2}$  cm Durchmesser von meist hellroter oder auch bräunlicher Farbe darstellt. Charakteristisch ist auch die erste Lokalisation an den Handrücken und an den Vorderarmen. Die Weiterentwicklung der Grundeffloreszenz entspricht ebenfalls einem Erythema exsudativum multiforme, indem sich die Flecken vergrößern, unter Abblassen im Zentrum zu einem bläulichgrauen Farbenton, während die Ränder leicht erhaben sind und eine hellzinnoberrote Farbe bewahren. In diesem Stadium der Kreisbildung mit bereits mattem Zentrum und geröteten Rändern spricht man von einem Erythema circinatum. Wo die Effloreszenzen dichter stehen, besonders an Handrücken und Vorderarmen, confluieren die Kreise und löschen ihre Tangenten aus und es bleiben nur die polyzyklischen, leuchtend roten Ränder bestehen. Man spricht dann von einem Erythema gyratum oder marginatum, wie man es bei diesem Fall in schöner Ausbildung an den Vorderarmen wahrnehmen kann. Ein sogenanntes Erythema Iris fehlt hier. Es entsteht dadurch, daß im Zentrum, das bereits abgeblaßt ist, eine neue Effloreszenz zum Vorschein kommt. Die Ränder der alten und der neuen Effloreszenz bilden konzentrische Kreise, welche an die Iris des Auges erinnern.

Dagegen ist in diesem Fall im Kindesalter ganz ungewöhnlich, daß so zahlreiche, kleinere und vor allem auch größere Blasen im Zentrum der Effloreszenzen aufgetreten sind. Meist kommt es sonst bei Kindern nur zu einem zentralen Ödem mit leichtester Abhebung der Epidermis durch die Exsudation, aber nicht zu solcher ausgedehnter Blasenbildung.

Wir müssen uns deshalb fragen, handelt es sich hier nicht um eine **Dermatitis herpetiformis** (DUHRING'sche Krankheit), welche als sogenannte Hydroa puerorum

auch schon bei Kindern vorkommt? Sie ist charakterisiert durch das akute Auftreten von Flecken, Quaddeln, Papeln, Bläschen, Blasen, Pusteln und Krusten. Im Vordergrund steht aber gerade die Blasenbildung. Der Verlauf ist aber mehr chronisch, mit lang dauernden Remissionen und Exazerbationen, und oft stark schmerzhaft. Die symmetrische Lokalisation an den Extremitäten kommt auch bei der Dermatitis herpetiformis vor. Aber bei dieser Krankheit fehlt meist das Fieber.

In den Effloreszenzen bei der Dermatitis herpetiformis findet man im Blaseninhalt ganz überwiegend eosinophile Zellen. Auch im Blut sind diese oft außerordentlich zahlreich. In unserem Fall fanden sich fast ausschließlich Lymphocyten, nur sehr vereinzelte Neutrophile und erst nach längerem Suchen zwei Eosinophile und keine Mikroorganismen im Blaseninhalt.

Für die Dermatitis herpetiformis ist charakteristisch eine auffallende Überempfindlichkeit der Kranken gegen Jodpräparate und in etwas geringerem Grade gegen Brom. Hautproben mit Jod und Bromkaliumvaseline (10 bis 50% sehr sorgfältig zu verreiben) geben bei den meisten Patienten eine erythematöse und besonders auch vesiculöse und bullöse Reizung. Auch bei interner Darreichung von Jod- oder Brompräparaten kommt diese Sensibilisierung zum Vorschein.

Wir haben bei unserem Mädchen Hautproben angestellt mit Jodkalisalbe 5%, Bromkalisalbe 5%, weiße Präzipitatsalbe 5% (Quecksilber). Trotz sorgfältiger Einreibung in die Haut ließ sich damit nicht die geringste Reaktion auslösen.

Dieser negative Befund spricht gegen die Diagnose Dermatitis herpetiformis, und wir müssen deshalb ein Erythema exsudativum multiforme mit einer für das Kindesalter ganz ungewöhnlichen Blasenbildung annehmen.

Ganz auffallend ist in unserem Fall die Bevorzugung der Lokalisation an den dem Licht ausgesetzten Körperteilen, namentlich was die Blasenbildung anbelangt: Gesicht und besonders Handrücken und freigetragene Vorderarme. Wir haben deshalb nach einem Sensibilisator gesucht, und in der Tat erstmals bei diesem Leiden im Urin eine Ausscheidung von Porphyrinen nachweisen können.

Herpesvirus ließ sich weder durch Verimpfung des Materials auf die Kaninchenkornea noch durch intracerebrale Injektion bei Kaninchen nachweisen.

Versuche mit der Quarzlampe am Unterarm nach 5 Minuten Bestrahlung bei 1 m Lampendistanz ergaben lediglich ein Erythem, aber keine Blasenbildung.

Tuberkulinreaktionen selbst nach Mantoux negativ, Blutkörperchensenkung  $\frac{1}{2}$  Stunde 2 mm, 1 Stunde 6 mm, 2 Stunden 20 mm normal. Dieser Befund spricht, wie auch die Abwesenheit von Gelenkschmerzen und Herzkomplikationen, gegen einen Zusammenhang mit einer rheumatischen Infektion.

Die Infektionskrankheit Erythema exsudativum multiforme, wie sie offenbar hier vorliegt, muß abgegrenzt werden von einer zweiten großen Gruppe von symptomatischen Exanthemen von exsudativ multiformem Charakter, Reaktionen auf Infekte und Intoxikationen verschiedener Art (z. B. Arzneiexantheme nach Quecksilber, Antipyrin, Arsen, Serumexantheme, anaphylaktoide Purpura,



Abb. 111. Erythema Iris an der Stirn rechts.

Sepsis, Diphtherie, Grippe, postvaccinale Exantheme usw.). Für eine solche Ätiologie liegt bei unserem Fall nicht der geringste Anhaltspunkt vor.

Während bei dem zuerst vorgestellten Mädchen jegliche Schleimhautlokalisierung fehlte, kann ich von einem anderen Fall berichten, bei dem schließlich die Lokalisation auf der Schleimhaut des Rachens und des Kehlkopfes ein pseudodiphtherieartiges Krankheitsbild bedingte.

Ein zweijähriges Mädchen erkrankte an einem Ausschlag von rötlicher Farbe in Fleckenform angeblich nach Einnahme eines Wurmmittels, das vielleicht Calomel enthielt. Der Ausschlag dehnte sich dann auf den ganzen Körper aus und nach etwa 14 Tagen waren die Augenlider etwas gedunsen und auch Hände und Füße auf der Dorsalseite stark angeschwollen. Hände und Füße nahmen eine blaurote Farbe an. Starker Juckreiz. In späterer Folge allgemeine Schuppung ähnlich wie bei einem Ekzem.

Im weiteren Verlauf trat dann unter hohem Fieber von 39,5° eine ulceröse Stomatitis auf, verbunden mit Angina. Die Tonsillen waren mit weißen Belägen bedeckt, so daß an Diphtherie gedacht und 1000 Einheiten Diphtherieserum prophylaktisch in einem auswärtigen Spital gegeben wurden. Der Rachenabstrich ließ jedoch keine Diphtheriebazillen erkennen, die Kultur war negativ. Die Stimme wurde vollständig tonlos, ähnlich wie bei einem Croup.

Das Kind kam dann in unsere Klinik mit folgendem Befund: Auf der Haut ließen sich noch einzelne Erythemflecken mit leichter Schuppen- und Krustenbildung nachweisen.

Die Schleimhaut der Mundhöhle zeigte an der Innenseite der Unterlippe und am Frenulum der Oberlippe einige oberflächliche Geschwürchen. Zunge feucht, mit hellweißlichem Belag. Rachenschleimhaut stark diffus gerötet, mit einem Belag auf den Tonsillen, den Gaumenbögen und am Halszäpfchen, der sich nicht abwischen ließ, und durchaus an Diphtherie erinnerte. Der Rachen sah aus, wie wenn er von Lauge verätzt worden sei. Es bestehen Zeichen von einer Respirationsstenose im Kehlkopf mit hörbarem In- und Exspirium und tonloser Stimme. Offenbar ist auch die Kehlkopfschleimhaut von der Belagbildung in Mitleidenschaft gezogen worden.

Blutbild: Weiße 12900, neutrophile Stabkernige 2%, Segmentkernige 49,5%, Eosinophile 0,5%, Basophile 0,5%, Lymphocyten 38%, große Monocyten 9%, Plasmazellen 0,5%.

Wir haben hier bei diesem zweijährigen Kinde mit einem etwas atypischen Erythema exsudativum multiforme eine hartnäckige, sekundäre pseudodiphtherieartige Erkrankung vor uns mit Lokalisationen auf der Mundschleimhaut, auf Tonsillen, Rachen und Kehlkopf. Es bilden sich zuerst rundliche, umschriebene Herde, leicht erhaben, mit hellem, rotem Hof. Das Epithel, anfangs gequollen und trüb, wird später durch Maceration abgescheuert, und stärkere entzündliche Exsudation führt zur Bildung von grauen oder gelblichen, in unserem Fall mehr weißlichen, festhaftenden und nur unter Blutung loszulösenden Belägen, die durchaus an eine Diphtherie erinnern. Die Lokalisation im Kehlkopf in unserem Fall mit Erscheinungen von Larynxstenose, Stridor und Aphonie macht das Krankheitsbild noch diphtherieähnlicher. Aber Diphtheriebazillen konnten niemals nachgewiesen werden. Das Allgemeinbefinden war verhältnismäßig gut bei mehr chronischem Verlauf und ohne spezifische Zeichen einer Diphtherieerkrankung, wie Nephrose, Myocardschaden oder Lähmungen. In anderen Fällen kann es auch zu einer hämorrhagisch pseudomembranösen Conjunctivitis oder auch einer Balanitis pseudomembranacea kommen. FANCONI berichtet über einen Fall mit solchen Symptomen, der einen riesigen zusammenhängenden pseudomembranösen Trachealabguß aushustete. Er denkt mit Recht an anaphylaktische

Vorgänge und konnte bei dem Knaben nachweisen, daß er eine Idiosynkrasie gegen Bienenhonig hatte und auf Darreichung von Honig Mundblasen bekam. Bei Einreibung von unverändertem Bienenhonig in die Haut trat sofort eine starke Rötung mit urticarieller Schwellung auf, nach 12 Stunden ein akutes Ekzem, das nach zehn Tagen noch sichtbar war. Cutanprobe mit 10%iger weißer Präzipitatsalbe und dem zur Zahnfüllung benutzten Silberamalgam fielen negativ aus. Trotzdem glaubt FANCONI, daß die Zahnplombierung nach der klinischen Beobachtung irgendwie auslösend gewirkt hat.

Wir möchten wie FANCONI auch unseren zweiten Fall zur großen Gruppe des Erythema exsudativum multiforme rechnen, weniger zu der idiopathischen als zu der mehr symptomatischen Form als Toxikodermie, und zwar zu den Ectodermoses érosives pluriorificielles FIESSINGERS. Wir haben in unserem Fall einen Mischtypus zuerst mit Haut-, dann besonders hartnäckigen diphtheroiden Schleimhautlokalisationen. Große Schwierigkeiten können diejenigen Fälle machen, bei denen jegliche Hautmanifestation fehlt und nur die Schleimhäute befallen sind. Dann imponiert das Krankheitsbild als schwer deutbare reine Pseudodiphtherie.

In unserem zweiten Fall ließ sich keine Überempfindlichkeit gegen Bienenhonig nachweisen. Wahrscheinlicher ist eine Überempfindlichkeitsreaktion auf das vielleicht calomelhaltige Wurmmittel, das dem Kinde gegeben worden war.

Zusammenfassend möchte ich hier noch das vereinfachte differentialdiagnostische Schema von MACH, BABEL und NAVILLE anführen (Helvetica Medica Acta 1941, S. 557), welches auch FANCONI zitiert.

#### Erythema exsudativum multiforme.

	Klassischer Typus	Ectodermose érosive pluriorificielle	
		Typus I	Typus II
Haut.....	+++	+	—
Schleimhäute.....	(±)	++	+++
Augen.....	(±)	+	++
Fieber.....	wenig	hoch	hoch
Dauer.....	2 bis 5 Wochen	2 bis 5 Wochen	2 bis 5 Wochen
Rezidive.....	häufig	selten	selten

Therapie: Unseren ersten Fall haben wir behandelt mit dreimal 0,1 Pyramidon, Umschläge mit essigsaurer Tonerde (10%) später Einpudern mit Menthol 0,1, Zinkoxyd Talc ana 50,0. An infizierten Stellen Trockenpinselung mit Rivanol 0,4, Zinkoxydat-Talc, Glycerin, Aqua dest. ana 10,0.

Bei dem Fall von Pseudodiphtherie haben wir eine Eiskrawatte gegeben und Bronchitiskessel verordnet, gegen die Schluckbeschwerden dreimal  $\frac{1}{2}$  Tablette Targophagin vor den Mahlzeiten, Injektionen von Redoxon forte, kombiniert mit Nicotinsäureamid zur Hebung der allgemeinen Resistenz und zur Bekämpfung des allergischen Zustandes. Pinselung der Läsionen abwechselnd mit Borax-glycerin und Methylenblau.

#### 48. Vorlesung.

### Parotitis epidemica.

Bei dem sechsjährigen Jungen, den ich vorstelle, ist vor einigen Tagen fast ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und ohne Fieber eine Schwellung vor und unter dem linken Ohr aufgetreten und nach zwei Tagen eine ebensolche

Schwellung auf der rechten Seite. Das Gesicht hat deshalb ein etwas komisches Aussehen bekommen, welches dazu Anlaß gegeben hat, daß auch die Krankheit verschiedene niedliche Bezeichnungen erhalten hat; wie z. B. Mumps, Ohrenmüggeli, Bauerntölpel, Ziegenpeter, russisch Swinka, d. h. Schweinchen, weil das Kind einen Kopf bekommt wie ein Schweinchen. Es handelt sich um eine entzündliche Schwellung der Ohrspeicheldrüsen, welche auf Druck leicht schmerzhaft ist, und auch beim Kauen empfindet das Kind Schmerzen, die in den Gehörgang ausstrahlen. Bei der Inspektion der Mundhöhle sehen wir eine belegte Zunge, die ganze Mundschleimhaut zeigt eine leichte Stomatitis. Betrachten wir die seitliche Wangengegend, so sehen wir an der Stelle der Einmündung des Ductus stenonianus, des Ausführungsganges der Ohrspeicheldrüse gegenüber den oberen Backenzähnen einen roten Punkt mit leichter entzündlicher Schwellung in der Umgebung.

Nicht in allen Fällen haben wir einen solch fast fieberlosen Verlauf wie hier. Meistens beginnt die Krankheit mit Übelkeit, Fieber bis 38, sogar 39°, welches schon nach zwei Tagen abfällt, oder bei der Beteiligung der zweiten Parotis wieder ansteigt. Selten kann eine ziemlich lange Continua bestehen. Gelegentlich treffen wir eine Schwellung der submaxillaren Speicheldrüsen, ein- oder doppelseitig, seltener der sublingualen Speicheldrüsen mit gleichzeitiger Parotitis. Es kann aber auch vorkommen, daß sich die Krankheit nur in den Submaxillar- und den Sublingualdrüsen lokalisiert. Die einseitige Erkrankung klingt in etwa sechs Tagen ab, die doppelseitige nach 8 bis 14 Tagen. Es gibt abnorm leichte und abnorm schwere Fälle, welche letztere mit hohem Fieber, Benommenheit, Durchfällen, Leibschmerzen einhergehen und selbst den Verdacht auf eine typhöse Erkrankung erwecken können. Nicht selten sind auch die Lymphdrüsen am Halse, namentlich die hinteren Cervicaldrüsen, leicht angeschwollen.

Im Unterschied zu entzündlichen Lymphknotenschwellungen, welche meist am Unterkieferwinkel sitzen, findet sich die Schwellung bei der Parotitis sichtbar und fühlbar vor und unter dem Ohr, so daß das Ohrfläppchen in charakteristischer Weise abgehoben wird. Wie wichtig diese Unterscheidung ist, geht daraus hervor, daß ZISCHINSKY angibt, er habe sterbende Diphtherien zu Gesicht bekommen, die als Mumps mit Angina behandelt worden waren. Anlaß zu dieser Verwechslung gab die ödematöse Periadentitis, welche die Drüenschwellungen am Halse bei der malignen Diphtherie begleitet. Ähnliche Bilder kann man auch beim lymphämoiden Drüsenfieber zu Gesicht bekommen, bei dem es allerdings gelegentlich auch zu wirklicher Parotisschwellung kommen kann. Doch führen die generalisierten Drüenschwellungen, z. B. in den Axillen, in der Inguinalgegend, der Milztumor, der häufiger ist als bei der Parotitis, sowie das charakteristische Blutbild mit den zahlreichen „Drüsenfieberzellen“ zur richtigen Diagnose. Die Parulis oder die von meist cariösen Zähnen ausgehende Periostitis alveolaris kann nur dann leicht mit Parotitis verwechselt werden, wenn sie mit einer ausgedehnteren ödematösen Schwellung einhergeht. Man findet jedoch in der Tiefe die derbe, stark schmerzhaftige Schwellung am Kiefer, welche auch von der Mundhöhle aus sichtbar und tastbar ist.

Die Parotitis epidemica ist nicht zu verwechseln mit sekundärer metastatischer Parotitis bei Typhus, Scharlach, Sepsis, Fleckfieber usw. Ferner mit der toxischen Parotitis durch Jod, Quecksilber, Blei. Bei der akuten Leukämie habe ich wiederholt beidseitige, unzweifelhafte Parotisschwellungen gesehen, offenbar bedingt durch leukämische Infiltrate. Parotisschwellung als Teilerscheinung des MIKULICZSchen Syndroms traf ich gelegentlich beim malignen Lymphogranulom, aber auch bei der benignen Granulomatose von BESNIER-BOECK-SCHAUMANN (HEERFORDScher Symptomenkomplex, Mitbeteiligung der Regenbogenhaut des

Auges, Febris uveo-parotidea). Chronische Parotisschwellungen können beruhen auf Tuberkulose, Lues, Aktinomykose, Neubildungen.

Der Erreger der Parotitis epidemica ist ein filtrierbares, spezifisches Virus, das im Blut und im Nervensystem nachgewiesen werden konnte und durch die Speicheldrüsen im Speichel ausgeschieden wird. Das Virus konnte auf Katzen und Affen übertragen werden.

Klinisch finden wir gewisse Züge, welche die Parotitis mit anderen Viruskrankheiten gemeinsam hat, eine lange Inkubationszeit, ähnlich wie bei Rubeolen, im allgemeinen genau 18 Tage, im Blutbild eine Leukopenie mit relativer Lymphocytose und Monocytose und eine meist nur wenig beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit, ähnlich wie bei Poliomyelitis.

Die Ansteckung erfolgt meist durch Tröpfcheninfektion, nur selten indirekt durch Gegenstände. Am empfänglichsten sind Kinder von 8 bis 15 Jahren. Es kann zu Schulepidemien kommen, welche in der kalten Jahreszeit häufiger auftreten als im Sommer.

Als weitere Lokalisation des Mumpsvirus außer in den Mundspeicheldrüsen kommen in Betracht solche in der Bauchspeicheldrüse, in den Hoden und im Nervensystem.

Die akute Pankreatitis durch Mumpsvirus macht Schmerzen im Epigastrium, Erbrechen, Durchfälle, ganz selten Glykosurie. Ich habe schon Diabetes im Anschluß an Mumps auftreten sehen.

Die Orchitis nach Parotitis tritt nicht bei Kindern, sondern fast ausschließlich bei jungen Leuten nach der Pubertät auf. Sie erscheint meist am achten bis zehnten Tag mit neuem Temperaturanstieg, oft verbunden mit Erbrechen, Kopfschmerzen und Delirien. Die Hoden sind stark geschwollen und druckempfindlich. Bei 20 bis 25% der erwachsenen Mumpskranken kommt es zu Orchitis. Etwa in der Hälfte der Fälle endet sie in Atrophie. Oophoritis wird nur selten beobachtet.

Von besonderem Interesse sind die Metastasen des Mumpsvirus im Nervensystem.

Es gibt eine autonome Form von Mumps-Meningo-Encephalitis im Verlauf von Mumpsepidemien, wobei diese Erkrankung die einzige Lokalisation des Mumpsvirus darstellt.

Bei der prodromalen Meningo-Encephalitis bildet die Erkrankung des Nervensystems die Vorläufererscheinung, welche zur Fehldiagnose einer tuberkulösen Meningitis führen kann, bis dann das Auftreten der typischen Parotisschwellungen die Sachlage klärt und die Prognose von Grund aus ändert.

Bei der parainfektösen Form kann man oft nur durch Liquoruntersuchungen eine sonst inapparante Mitbeteiligung des Nervensystems nachweisen, in anderen Fällen besteht deutliche Nackenstarre, Opisthotonus, Reflexsteigerung usw.

Am häufigsten ist die postinfektöse Form. Nach Rückgang der Speicheldrüenschwellungen meist um den achten bis zehnten Tag zeigen sich Zeichen einer Meningitis mit Fieber, Nackenstarre, Opisthotonus usw. Der Liquor ist klar, der Zellgehalt vermehrt. Die Zellen bestehen fast ausschließlich aus Lymphocyten. Etwas seltener ist die Meningo-Encephalitis mit Augenmuskellähmungen, Neuritis optica, Hemiplegie usw.

Eine sehr gefürchtete Komplikation ist die Entzündung des Labyrinths mit Schwindel und nachfolgender Taubheit.

Sehr selten sind die Myelitis und die Neuritiden nach Mumps.

In der Rekonvaleszenz von Mumps, meist um den achten bis zehnten Tag, können auch Überempfindlichkeitserscheinungen auftreten, gewissermaßen als zweites Kranksein mit multiformen Erythemen, Gelenkschmerzen, anaphylak-

toider Purpura und hämorrhagischer Glomerulonephritis, welche meist gutartig ist.

Die Prognose der Parotitis epidemica ist meist günstig. Todesfälle erfolgen bei Kindern am ehesten noch nach Meningo-Encephalitis. Autoptisch findet man, besonders in der weißen Substanz, Hyperämie mit perivasculären Blutungen, Lymphocyten- und Plasmazelleninfiltraten und Markscheidenausfälle (WEGELIN, DONOHUE). Bei Erwachsenen kann die Orchitis gefährlich werden.

Für die Prophylaxe empfiehlt sich die Isolierung der Kranken. Bei schweren Erkrankungen Schutzimpfung mit Rekonvaleszentenserum, das am 25. oder 30. Tag nach der Entfieberung von mehreren Rekonvaleszenten entnommen, gemischt, auf Sterilität und Wassermann geprüft und in einer Menge von etwa 10 bis 20 ccm intramuskulär injiziert wird. Wenn auch der Mumps nicht ganz vermieden werden kann, so soll doch die Häufigkeit der Komplikationen außerordentlich vermindert werden.

Für die Behandlung empfehlen wir Mundspülungen mit Salbeitee und einem Teelöffel reinen Glycerins. Silargetten, Einreibungen der geschwollenen Drüsen mit Salenöl, Einpacken mit warmer Watte oder Schafwolle, leichte Diät, Pyramidon. Bei meningealen Komplikationen Lumbalpunktion. Bei schweren Epidemien Rekonvaleszentenserum.

#### 49. Vorlesung.

### Spitze Blattern, Windpocken, Varicellen.

Ich zeige hier einen vierjährigen Knaben mit einem über den ganzen Körper ausgebreiteten Exanthem. Befallen ist das Gesicht und besonders auch der behaarte Kopf, dann der Rumpf und etwas weniger die Extremitäten; namentlich nach der Peripherie zu nimmt die Dichte der Eruption ab.

Die Effloreszenzen zeigen eine regellose Anordnung und sehr verschiedene Größe, so daß besonders am Rumpf das Bild einer Sternkarte nach HEUBNER wahrzunehmen ist mit Sternen erster, zweiter, dritter Größe. Die jüngsten Effloreszenzen sind stecknadelkopf- bis höchstens linsengroße rote Flecken und Knötchen, teils rund, teils oval oder elliptisch, wobei der größere Durchmesser jeweils in die Spaltrichtung der Haut zu liegen kommt. Die nächste Entwicklungsstufe sehen wir darin, daß sich im Zentrum der Flecken und Knötchen Bläschen entwickeln mit einer dünnen Decke und wasserklarem Inhalt. Nicht alle Effloreszenzen machen die Entwicklung zur Bläschenbildung durch. Einzelne bleiben im Stadium der Roseolen- oder Knötchenbildung stehen, und ich habe schon Epidemien beobachtet, bei welchen eine solche Entwicklungshemmung des Exanthems fast zur Regel gehörte. Nur an einzelnen Stellen haben die Bläschen größere Dimensionen angenommen und können dann auch eine zentrale Delle zeigen, welche an einen sogenannten Pockennabel erinnert. Das Volk meint dann häufig, daß es sich wohl um Windpocken oder Spitze Blattern handle, daß aber unter den Blattern sich auch einzelne echte, d. h. Variolaefloreszenzen befinden, die bei der Abheilung eine Narbenbildung hinterlassen. Diese Anschauung ist natürlich unbegründet. An einzelnen Stellen ist der Bläscheninhalt bereits trübe und eitrig geworden, so daß Pusteln entstanden sind mit einem stärker infiltrierten und geröteten Hof. Diese Pusteln platzen und bilden bräunlichgelbliche, an Impetigo erinnernde derbere Krusten, während die nicht vereiterten Varicellenbläschen nur mit kleinen bräunlichen Borken eintrocknen. Für das Exanthem ist charakteristisch, daß wir neben alt eingetrockneten bräun-

lichen oder impetiginisierten Krusten sehr häufig frische Effloreszenzen sehen, welche in wiederholten Nachschüben erscheinen. Die Zahl der Effloreszenzen ist in dem vorgestellten Fall eine sehr große, wir zählten bis über 600, in anderen Fällen können nur einzelne, bis etwa zehn Effloreszenzen auftreten. Wenn nur ganz wenige Effloreszenzen vorhanden sind, so kann die Krankheit leicht der Diagnose entgehen.

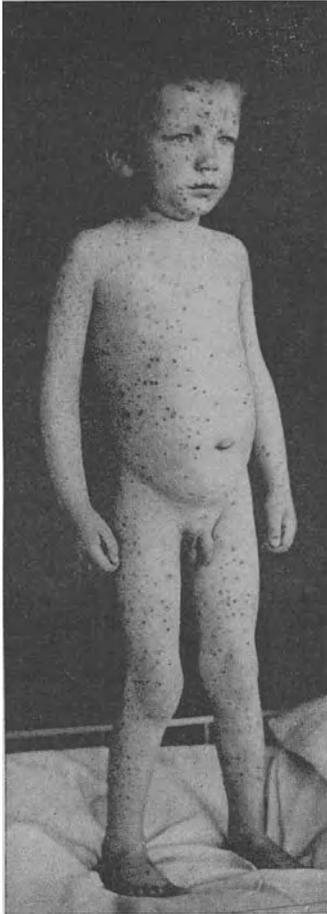


Abb. 112. Varicellen.



Abb. 113. Varicellen.

Betrachten wir den Rachen des Patienten, so sehen wir am weichen Gaumen zwei kleine Bläschen und daneben noch eine Effloreszenz, bei der das Bläschen offenbar rasch maceriert wurde und in eine ganz oberflächliche Erosion übergegangen ist.

Bei dem Knaben hat die Krankheit ohne deutliche Prodrome sofort mit Fieber bis  $38^{\circ}$  begonnen ohne schwerere Allgemeinerscheinungen und fast gleichzeitig ist das Exanthem erschienen.

Wir stellen die Diagnose auf **Windpocken** oder **Varicellen**.

Am häufigsten werden die Varicellen mit dem **Strophulus infantum** (Lichen urticatus) verwechselt. Beim Strophulus bleibt vor allem die behaarte Kopf-

haut frei, welche bei Varicellen regelmäßig befallen ist. Im Gesicht tritt Strophulus fast niemals auf. Er zeigt sich hauptsächlich am Rumpf und an der Außenseite der Extremitäten und verursacht starken Juckreiz. Nicht so selten kann



Abb. 114. Pocken, Variola.

Dieser Rash wird häufig mit Scharlach verwechselt. Solche Kinder werden sogar auf Scharlachabteilungen eingeliefert und schleppen dann dort Varicellen ein. Gegen Scharlach spricht der diffuse, glatte Charakter des Erythems, das

sich nicht wie der Scharlach aus lauter kleinen Tüpfelchen zusammensetzt; es fehlt das Enanthem am weichen Gaumen sowie die Angina.



Abb. 115. Pustulosis varioliformis bei Säuglingsekzem.

Praktisch am wichtigsten und mitunter am schwierigsten ist die Differentialdiagnose zwischen Varicellen und Variola. Während der Schweizer Epidemien 1922 bis 1925 waren die beiden Exantheme besonders bei den mildereren Pockenformen (Alastrim) einander so ähnlich, daß manchmal selbst für den Geübten eine sichere Unterscheidung nicht immer möglich war. Folgende Punkte müssen hauptsächlich berücksichtigt werden:

1. Handelt es sich um einen Erwachsenen, so spricht die vorliegende Krankheit eher für Variola bzw. Variolois (Variola bei Geimpften), da Varicellen bei Erwachsenen selten sind. Man ergreife deshalb lieber alle Vorsichtsmaßnahmen, welche bei Variola geboten sind.

der Strophulus große, prallgefüllte Blasen, z. B. an den Zehen und Füßen, erzeugen, welche mit den Varicellenbläschen keine Ähnlichkeit haben.

Die Roseolen und Knötchen im ersten Stadium der Varicelleneruption können unter Umständen mit *Typhus*- oder *Paratyphusroseolen* verwechselt werden, das umgekehrte ist häufiger, daß die Exantheme bei Typhus oder Paratyphus für beginnende Varicellen angesehen werden. Auch kleinpapulöse Tuberkulide, die aber einen weniger frischroten, sondern mehr lividen Farbenton zeigen, kommen gelegentlich in Frage.

Bei dem folgenden Fall, einem dreijährigen Mädchen, sehen wir eine diffuse Rötung zwischen den Varicellenflecken, Knötchen und Bläschen. Es handelt sich hier um einen sogenannten Rash, d. h. ein flüchtiges Erythem, welches nicht so selten der Varicelleneruption vorangeht oder sie begleitet.

2. Bei Variola gehen der Eruption des Ausschlages mehrere (meist drei) Tage schwerer allgemeiner Symptome mit hohem Fieber und Kreuzschmerzen voraus, dann sinkt das Fieber kritisch ab und erst nach dem Fieberabfall und in den Schweizer Epidemien manchmal erst nach mehreren (sogar bis acht) Tagen nachher erfolgt die Eruption. Bei den Varicellen fehlt ein derart ausgesprochenes fieberhaftes mehrtägiges Prodromalstadium und die Eruption selber ist meist mit geringerem oder höherem Fieber begleitet, das während derselben ansteigt.

3. Die Anordnung der Effloreszenzen ist bei den Varicellen eine mehr zentripetale, d. h. es werden Kopf und Rumpf stärker befallen als die Extremitäten. Bei Variola eine mehr zentrifugale, indem besonders stark auch die Extremitäten, z. B. Hand- und Fußrücken, von Blättern besetzt werden.

4. Die Dauer der Entwicklung der Papeln zu Bläschen beträgt bei der Variola ein paar Tage, bei den Varicellen in der Regel nur ein paar Stunden.

5. Die Epidermisdecke der Varicellenbläschen ist dünner als diejenige der Variolablättern. Letztere haben ein sehr viel solideres Aussehen, so daß sie oft einen perlmutterartigen Glanz zeigen und nicht so durchsichtig sind wie die Varicellenbläschen, die ihren gelblichen Inhalt klar durchschimmern lassen.

6. Bei der Variola erfolgen nicht in dem Maße Nachschübe des Exanthems wie bei den Varicellen, so daß an einer Körperregion alle Bläschen gleichaltrig sind und deshalb fast genau gleich aussehen, während wir bei den Varicellen die verschiedensten Entwicklungsstadien nebeneinander beobachten, so daß das Bild der Sternkarte zustande kommt mit Roseolen, Papelchen, Vesikeln, Pusteln, Krusten.

7. Bei der Variola vera ist die Eruption besonders im Gesicht und an den Extremitäten eine sehr viel dichtere als bei den Varicellen, so daß nur wenig unveränderte Haut zwischen den Bläschen bestehen bleibt. Doch gibt es auch Ausnahmen. So habe ich einen Fall von Alastrim beobachtet, der trotz eines typischen dreitägigen hoch fieberhaften Prodromalstadiums nur zwei Pockenpusteln nach dem Fieberabfall hervorbrachte.

8. Man forsche in der Anamnese nach, ob bei dem Erkrankten in den letzten Jahren eine erfolgreiche Pockenimpfung vorgenommen worden war, auch ob derselbe schon Varicellen gehabt hat; handelt es sich um ein vor wenigen Jahren



Abb. 116. Pustulosis varioliformis bei Säuglings-ekzem (Pockennabel).



Abb. 117. Varicellen mit Ekthyma.

mit Erfolg geimpftes Kind, das Varicellen noch nicht gehabt hat, so spricht dies von vornherein für Varicellen. Man kann auch bei bestehendem Exanthem zur Differentialdiagnose die Vaccination versuchen. Haftet die Vaccine, so spricht dies für Varizellen, haftet sie nicht trotz wiederholter Impfung, so kann dies unter Umständen für Variola sprechen. Gerade bei den Schweizer Epidemien hat jedoch diese Unterscheidung sehr häufig im Stich gelassen, indem die Varicellenfälle vielfach eine Anergie gegen die Pockenimpfung zeigten, während sie trotz eines Variolaexanthems angehen konnte.



Abb. 118a. Herpes zoster.



Abb. 118b. Herpes zoster.



Abb. 118c.

9. Es ist zweckmäßig, im Zweifelsfall den PAULSchen Versuch anzustellen, indem man den verdächtigen Bläscheninhalt auf die Hornhaut von Kaninchenaugen überimpfen läßt und dann histologisch nach den GUARNIERISchen Körperchen in den Hornhautepithelien sucht. Ihr Vorhandensein spricht für Pocken.

10. Ausstriche von jungen Varicellenbläschen enthalten meist sehr zahlreiche Riesenzellen. In der echten Pocke sind die PASCHENSchen Körperchen, welche jetzt als Erreger der Variola angesehen werden, zu finden.

Differentialdiagnostisch kommt auch die sogenannte *Pustulosis vacciniiformis* in Frage, eine Eruption von dichtstehenden Bläschen, oft mit einer an Pocken nabel erinnernden Delle auf Ekzemflächen im Gesicht bei Säuglingen. Es tritt dabei sehr hohes Fieber auf und das Gesicht eines solchen Kindes kann aussehen wie das eines von schwarzen Blattern Befallenen. Hier ist zu bemerken, daß die Varicellenbläschen keine Vorliebe für Ekzemflächen haben, im Gegenteil die ekzematöse Haut eher meiden. Wir haben in unserem Fall den PAULSchen Versuch angestellt. Er fiel makroskopisch positiv aus, aber die histologische Untersuchung ergab keine Guarnierkörperchen. Die Ätiologie der *Pustulosis varioliiformis* oder *vacciniiformis* ist somit noch nicht geklärt.

Nächst den Masern gehören die Varicellen zu den *ansteckendsten Krankheiten*, die es gibt. Die Übertragung kann sogar durch größere Entfernung durch die Luft erfolgen. Die Varicellen sind deshalb selbst in den modernsten Kinder Spitälern gefürchtet, weil sich Übertragungen nur sehr schwer vermeiden lassen.

Die *Disposition* ist eine fast allgemeine, und während bei den Masern die Säuglinge im ersten Halbjahr noch eine angeborene Immunität genießen, trifft dies bei den Varicellen nicht zu. Ich habe schon öfters Säuglinge in den ersten Lebensmonaten erkranken sehen.

Die *Komplikationen* der Varicellen schließen sich meist an Sekundärinfektionen der Bläschen an. Es kann von den Varicellenbläschen aus zu Abscessen, Furunkeln, Phlegmonen, Erysipel und sogar zu allgemeiner Septicopyämie kommen. Bei einem drei Monate alten Säugling schloß sich an eine solche Phlegmone eine Osteomyelitis an, welche durch septische Lungeninfektion zum Exitus führte. Bekannt sind auch die *Varicellae gangraenosae*. Wir haben einen solchen Fall bei einem durch Keuchhusten heruntergekommenen Kind erlebt. Der Blasen Grund wurde in größerem Umfang gangränös, und es entstanden besonders am Kopf multiple, wie mit dem Locheisen ausgestanzte ekthymaartige Geschwüre. Das Kind ging an Sepsis zugrunde.

Ich will hier nur ganz kurz hinweisen auf die relativ seltenen *nervösen Komplikationen*, die nach einer bestimmten Reaktionszeit von 5 bis 15 Tagen auftreten. Es zeigen sich verschiedene Formen, wie Meningitis varicellosa, Großhirnenzephalitis mit Hemiplegie, Ophthalmoplegia externa, akuter cerebraler Tremor, cerebellare Ataxie, Neuritis optica, Myelitis usw.

Im Gegensatz zu ZISCHINSKY habe ich wie v. BOKAY wiederholt feststellen können, daß Erwachsene mit einem typischen *Herpes zoster* die Kinder in ihrer Umgebung mit Varicellen infizieren können.

Die *Inkubationszeit* der Varicellen beträgt mit großer Regelmäßigkeit 14 Tage, doch ist es wichtig zu wissen, daß man vor Ablauf des 21. Tages nicht sicher sein kann, daß es noch zu einer Varicelleneruption kommt. So lange müssen die Kinder aus der Umgebung von Varicellenkranken isoliert werden, bevor sie in eine allgemeine Kinderabteilung aufgenommen werden können.

*Therapie:* Bettruhe bis zur Beendigung der Eruption. Die Haut wird dreimal täglich mit Essigwasser ganz leicht abgewaschen und, wenn sie noch feucht ist, ausgiebig mit folgendem Puder bestreut:

Menthol . . . . . 0,05 bis 0,1  
Zinc. Oxyd.  
Talc ana. . . . . 25,0

Das Menthol lindert den Juckreiz, wirkt leicht desinfizierend und hemmt deutlich die Bläschenbildung. Schon vorhandene Bläschen trocknen rasch ein.

Die Bläschen müssen sorgfältig überwacht werden. Zur Verhütung von Sekundärinfektionen empfiehlt sich Bepinselung mit Leukolid, Desogentinktur, 1% Kalium permanganat. Bei impetiginisierten Varicellenbläschen Betupfen mit Rivanolschüttelmixtur (Rivanol 0,4 bis 0,8, Zinc. oxyd., Talc, Glycerin, Aqua dest. ana 10,0).

Zur Mundpflege häufiges Spülen mit Salbeitee mit Zusatz von einem Teelöffel Glycerin auf ein Glas. Bei stärkeren schmerzhaften Erosionen auf der Mundschleimhaut Pinselung mit 2% Anesonlösung oder Bestreuen mit Anästhesin, Sacch. albi ana 10,0, eine Messerspitze jeweilen vor der Nahrungsaufnahme.

Bei vereiterten Bläschen mit starkem Ödem an den Augenlidern Kompressen mit 3%iger Borsäurelösung. Für die Nacht werden Lappchen mit Borsalbe aufgelegt.

Bei Erosionen an der Innenseite der Labien Umschläge mit Kamillen oder Alsol (Al. aceticum-tartaricum 1,0 bis 3,0 auf 100 Wasser). Für die Nacht Salbenverband mit Eulenin, Bor- oder 5%ige Dermatolsalbe.

## 50. Vorlesung.

**Einteilung der Encephalitis im Kindesalter.****Encephalitis lethargica und Postencephalitis.**

Nach ätiologischen Gesichtspunkten können wir die Encephalitiden im Kindesalter in folgende Formen einteilen:

**I. Ultravirus-Encephaliten.**

1. *Primäre oder selbständige Formen.*
  - a) Encephalitis lethargica epidemica et sporadica (Encephalitis A).  
Akute Form.  
Postencephalitis.
  - b) Epidemische und sporadische Meningo-Encephalitis disseminata (Encephalitis B, E. japonica, E. St. Louis, Meningomyelo-Encephalitis disseminata).
  - c) Die encephalitische Form der HEINE-MEDINSchen Krankheit.
2. Sekundäre Formen der Meningo-encephalomyelitis disseminata.
  - a) Nach Vaccination.
  - b) Nach Varicellen.
  - c) Nach Masern.
  - d) Nach Röteln und anderen Virusinfektionen (Mumps).

**II. Encephaliten bei bakteriellen Infektionen.**

1. Encephalitis concomitans bei:
  - a) Meningitis cerebrospinalis epidemica.
  - b) Bei Meningitis tuberculosa.
  - c) Bei Meningitis luetica.
2. Metastatische Herdencephalitis.
3. Toxische Encephalitis bei akuten bakteriellen Infektionen (Encephalosen).
  - a) Pneumonie.
  - b) Pertussis.
  - c) Grippe.
  - d) Typhus.
  - e) Andere Infektionen (bei Ruhr, auch E-Ruhr).

**III. Toxische Encephalitis bei Vergiftungen.**

1. Vergiftungen durch Arsen (Spirocid, Blei usw.).
2. Nahrungsmittelvergiftungen (Fleisch- und Wurstvergiftungen usw.).

**IV. Physikalisch bedingte Encephaliten.**

1. Encephalitis nach Schädeltrauma.
2. Insolationencephalitis.

Wir wollen heute kurz besprechen die Encephalitis epidemica oder lethargica, wie sie zuerst besonders von ECONOMO in den Jahren 1917 bis 1918 in Wien beobachtet und beschrieben wurde. Man muß unterscheiden zwischen der akuten Encephalitis lethargica und der sogenannten Postencephalitis. Man hat im akuten Stadium folgende verschiedene Formen beobachten können:

1. *Klassische, oculolethargische Formen.* Die Hauptsymptome sind Fieber, Lethargie (Schlafsucht) und Augenstörungen. Das Fieber bewegt sich um 39° und ist verbunden mit allgemeinem Unwohlsein. Die Schlafsucht ist oft unterbrochen von leichten Delirien. Das Kind läßt sich ziemlich leicht wecken und ist fast vollkommen klar, verfällt aber sehr bald wieder in Schlaf, der unüberwind-

bar ist und den ganzen Tag andauert. In der Nacht zeigen dagegen die Kinder häufig Unruhe und Schlaflosigkeit (sogenannte Schlafumkehr). Myoklonische Muskelzuckungen und einige choreatische Bewegungen werden häufig beobachtet. Die Augensymptome äußern sich in Ptosis, Strabismus, Doppelsehen und beruhen mehr auf Paresen der Augenmuskeln als auf richtigen Lähmungen. Der Pupillenreflex ist häufig träge. Diese klassische Form der Encephalitis lethargica dauert 10 bis 20 Tage mit allmählichem Temperaturabfall, Rückgang der Schlafsucht und der Augenstörungen. Gewöhnlich tritt anscheinend vollständige Heilung ein, aber die Krankheit ist sehr heimtückisch, nach freiem Intervall kann sich nicht selten eine sogenannte Postencephalitis entwickeln.

2. *Schwere, rasch tödlich verlaufende Formen.*

3. *Formes frustes.* Anscheinend leichte fieberhafte Grippe, aber später doch Postencephalitis.

4. *Meningeale Form.* Kopfschmerz, Nackenstarre, Kernig usw. Liquor zeigt leichte Eiweißvermehrung, mäßige Lymphocytose (80 bis 100 Lymphocyten), welche rasch zurückgeht. Der Zucker ist bald normal, bald hoch (75 bis 100 mg%) (Hyperglykorhachie).

5. *Choreatische Form.* Mehr weniger schwere Chorea, nie Herzkomplicationen, außer Tachycardie und Arrhythmie.

6. *Formen mit Hemiplegie, mit Epilepsie, mit schlaffer und atrophischer Lähmung der Beine.* Lähmung vereinzelter Hirnnerven, z. B. Facialis. Mentale Formen mit Geistesstörungen von Anfang an.

### Postencephalitis.

Die wichtigsten klinischen Folgezustände der verschiedenen Formen der Encephalitis lethargica sind:

1. *Parkinson.* Er kann sich zeigen seit der Phase der akuten Encephalitis oder im Verlauf derselben, oder erst lange Zeit nach anscheinender Heilung. Die Encephalitis kann sehr deutlich gewesen sein oder im Gegenteil so unscheinbar, daß das initiale Stadium nicht selten übersehen wird.

Klinisch unterscheidet sich der Parkinson beim Kind kaum von demjenigen des Erwachsenen. Die Kardinalsymptome sind: Akinesie; Akinesie + Hypertonie; Akinesie, Hypertonie und Tremor.

Das Gesicht zeigt keine oder herabgesetzte Mimik (Maskengesicht). Kopf und Oberkörper sind vornübergebeugt, die Arme in halber Flexion und unbeweglich. Gang mit kleinen Schritten, wobei die Mitbewegungen der Arme beim Gehen fehlen. Die Sprache ist langsam, monoton; Zittern zeigt sich in Händen und Fingern. Psychische Veränderungen äußern sich besonders in einer gewissen Antriebschwäche.

2. *Torsionsspasmus.* Er kann sich erstrecken auf einzelne Extremitäten, welche merkwürdige Verdrehungen zeigen, oder auf den ganzen Körper, so daß solche Kinder unter Umständen genötigt sind, sich beständig im Sinne des Uhrzeigers um ihre eigene Achse zu drehen.

3. *Trophische Störungen,* postencephalitische Fettsucht vom Typus adiposogenitalis, seltener gewisse Pubertas praecox mit Hypergenitalismus, Salbengesicht usw.

4. *Psychische Veränderungen.* Schlaflosigkeit und Hypomanie, nächtliche Erregungszustände, die zu ganz bestimmter Stunde beginnen, z. B. um 19 Uhr oder 20 Uhr. Konstante Erregung tagsüber mit Charakterveränderungen im Sinne eines ungehemmten Bewegungs- und Beschäftigungsdranges. Die Stimmung ist entweder leicht gehoben, unbekümmert, mit lebhaftem Bewegungs- und Rede-

drang, oder es besteht häufiger eine Neigung zu depressiven Affekten, wie Wein- ausbrüchen, gewisser Gereiztheit und zornmütigen Erregungen. Die Kinder verlieren die Scheu, die sie sonst im Verkehr mit unbekanntem Erwachsenen zeigen, sie werden vorlaut, dreist, frech, ungeniert, sehr aufdringlich und behandeln die Erwachsenen als ihresgleichen. Häufig sind diese postencephalitischen Kinder mürrisch, verdrossen, nörglerisch, äußerst unverträglich, manchmal explosiv zornmütig. Es kann zu sinnlosen Gewalttätigkeiten kommen. Die Kinder spucken anderen ins Gesicht oder schlagen andere Kinder. Neigung zu sinnloser Lärmproduktion, gegenstandsloses, monotones Schwatzen (Logorrhoe), Pfeifen, Singen, Schreien. Triebhaftes Lügen und Stehlen, ungehemmte sexuelle Betätigung vervollständigen das Bild einer gewissen erworbenen „Moral Insanity“.

Mit der Zeit, oft erst nach zwei bis drei Jahren, tritt eine gewisse Besserung ein. Das dranghafte Geschehen tritt etwas zurück, so daß an Stelle der ständigen krankhaften Erregung nur noch deutlich abgesetzte Perioden vermehrter Unruhe oder kurz dauernde Attacken treten, die an Häufigkeit und Heftigkeit allmählich abnehmen.

Die psychische Enthemmung ist die Folge einer Störung der Verbindung übergeordneter kortikaler und subkortikaler Zentren, also der stammesgeschichtlich jüngeren Anteile der Hirnrinde und des Neostriatums zu den älteren Anteilen im Paläostriatum und im Hirnstamm überhaupt. Die Triebe werden nicht mehr gehemmt, und es kommt zu einer allgemeinen Steigerung der Triebhaftigkeit aller Gebiete und ihrer affektiven Grundlagen, nicht nur zu einer gesteigerten Motorik. Zugrunde liegt eine Schädigung des thalamischen Gebietes. Diese Enthemmung wird bei Kindern und Jugendlichen besonders begünstigt, weil das Gehirn noch unreif ist, weil die Hemmungen sich erst vor kurzem angebahnt haben und noch nicht so eingeschliffen sind wie beim Erwachsenen.

*Pathologische Anatomie.* Die hauptsächlichsten Veränderungen bei der Encephalitis lethargica betreffen die graue Substanz in der Wand des dritten Ventrikels, des Aquaeductus Sylvii und der zentralen grauen Kerne, besonders Thalamus und Hypothalamus, und in der Substantia nigra.

*Therapie:* Urotropin per os oder intravenös 0,5 in 2 ccm Aqua dest. im akuten Stadium. Intravenöse Injektionen hypertonischer Traubenzuckerlösung zur Entquellung des ödematösen Gehirns. Nach Prüfung auf Jodempfindlichkeit große Joddosen, ein- bis zweimal täglich 5 bis 10 ccm einer Lösung von Kalii jodati 10 auf 100 Aqua dest. Intramuskuläre Injektionen von Pharmetan. Nach dem akuten Stadium, besonders bei großer Unruhe, Fiebertherapie, am besten durch Milchinjektionen, intramuskulär, oder auch Pyrifin intravenös. Wir empfehlen mit Narkoticis zurückzuhalten. Am ehesten zu empfehlen ist das Luminal 0,05 bis 0,1 intramuskulär oder Chloralhydrat im Klysma zu 1 g.

Für die Behandlung der Postencephalitis eignen sich ebenfalls Milchinjektionen, zwei- bis dreimal wöchentlich, Pyrifin intravenös zur Fiebertherapie, ferner Belladonna-Wurzelpräparate, wie Bulgakur, in vorsichtig ansteigenden Tropfendosen. Ferner heilpädagogische Erziehungsmaßnahmen in geschlossenen Anstalten.

*Ätiologie.* Das Virus der Encephalitis epidemica gehört zu den ausgesprochen neurotrophen Virusarten, wie das der Poliomyelitis, der Lyssa und der BORNA-schen Krankheit der Pferde. Namentlich DOERR und seine Mitarbeiter haben auf die Beziehungen von Herpes und Encephalitis in experimentellen Arbeiten hingewiesen.

1. Der Herpes Corneae des Menschen läßt sich mit dem Sekret der Hornhautgeschwüre auf das Kaninchenaugäpchen übertragen und von Kaninchen zu Kaninchen in längeren Passagereihen verimpfen (GRÜTTER 1912).

2. Das gleiche Virus läßt sich von Herpesbläschen auf der Haut und Schleimhaut des Menschen gewinnen, sowohl vom idiopathischen als auch vom symptomatischen und auch vom provozierten Herpes.

3. Nach Ablauf der experimentellen Keratitis ist die Hornhaut gegenüber Impfungen mit Herpesmaterial beliebiger Herkunft refraktär.

4. Mit Herpesvirus cornealinfiizierte Kaninchen zeigen gelegentlich Erscheinungen einer typischen, rasch tödlich verlaufenden Encephalitis mit Speichelfluß, Manègebewegungen, tonisch-klonische Krämpfe, Paresen, Paraplegien (DOERR, LEVADITI).

Die aus menschlichem encephalitischem Material isolierten Virusstämme zeigen alle Eigenschaften des aus herpetischen Erscheinungen von Haut und Cornea des Menschen isolierten Virus. Zwischen den Stämmen herpetischer und denen encephalitischer Provenienz besteht ausgesprochen gekreuzte Immunität.

Die Auffassung der Encephalitis epidemica als einer herpetischen Infektion trägt trotz dieser überzeugenden Tatsachen der experimentellen Forschung noch hypothetischen Charakter.

#### 51. Vorlesung.

## Sporadische Meningo-Encephalomyelitis disseminata und die encephalitische Form der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit (Encephalitis B).

Der siebenjährige Knabe mit LITTLESCHER Krankheit, den ich heute vorweise, machte im Juli 1938 einen Tetanus in unserer Klinik durch. Am 26. März 1939 wurde der Knabe vom Arzt in die Klinik gebracht, weil er unter hohem Fieber (bis 40,2°) Krämpfe bekommen und das Bewußtsein verloren habe.

Der Knabe ist, wie man sieht, bewußtlos, reagiert nicht auf Anruf, er zeigt andauernd kurze Zuckungen, vor allem im rechten Arm und rechten Bein. Das Gesicht ist stark gerötet, die Augen sind nur halb geöffnet, die Pupillen reagieren prompt auf Lichteinfall. Der Mund steht halb offen, der Unterkiefer läßt sich schwer bewegen. Bei jeder Zuckung seufzendes Geräusch. Der Kopf des Knaben ist nach der rechten Seite gedreht, keine Nackenstarre, Brudzinski negativ, Rücken leicht opisthotonisch. Kernig negativ. Die Augen schauen dauernd nach rechts, durch Licht sind sie nicht nach links ablenkbar. Die Pupillen sind im Anfall weit, reagieren aber auf Licht gut. Die Reflexe sind alle stark gesteigert, kein deutlicher Babinski. Die Bauchdeckenreflexe fehlen, starker, lang dauernder Dermographismus, keine Hyperästhesie. Leichte Rötung im Rachen.

Lumbalpunktion: Pandy negativ, Nonne negativ, Haine (Liquorzucker) positiv, Tryptophan negativ, Zellen 4/3. Druck nicht erhöht, keine Häutchenbildung beim Stehen.

Die Fieberkurve zeigt einen stark wechselnden Fieberverlauf. Während zweier Tage 38,7 bis 39°, dann wieder Abfall bis 37,8, 37,0°, hernach wiederum Anstieg bis 39,2°. Am zehnten Krankheitstag Anstieg bis 40,1° und dann kritische Entfieberung.

Während der ganzen Zeit ist der Knabe ohne Bewußtsein in einem schlafähnlichen Zustand. Er konnte im Anfang kaum ernährt werden, hernach ließ er sich immer wieder soweit wecken, daß er Flüssigkeit zu sich nehmen konnte. Dauernd Anfälle mit Zuckungen der Glieder, oft plötzliches Aufsitzen und in die

Hände Klatschen. Von Zeit zu Zeit wildes tierisches Aufschreien (Cri encéphalique).

Zusammenfassend haben wir hier einen plötzlichen Beginn mit hohem Fieber, seit mehreren Tagen andauernder Bewußtlosigkeit, andauernd schmerzhaft Muskelzuckungen mit cri encéphalique, dabei fehlen klinisch alle meningitischen Zeichen und auch der Liquor ergibt, abgesehen von leichter Zuckersteigerung (84 mg%), normalen Befund. Irgendeine andere Krankheit ist nicht vorausgegangen.

Wir haben hier das Krankheitsbild einer reinen sporadischen Encephalitis vor uns, welches noch einigermaßen an die Encephalitis lethargica erinnert, und da der Fall vollkommen isoliert auftrat, eine sporadische Form derselben darstellen könnte. Der weitere Verlauf kann die Diagnose erst entscheiden, es wird besonders darauf ankommen, ob sich im direkten Anschluß oder nach freiem Intervall eine Postencephalitis anschließt. Irgendeine vorausgehende Infektionskrankheit ist bei diesem Fall nicht nachzuweisen.

Als Gegenstück zu dieser reinen Encephalitis kann ich ein ähnliches Krankheitsbild zeigen, bei dem, und dies ist für die sogenannte Encephalitis B im Gegensatz zur Encephalitis A (von ECONOMO) in vielen Fällen charakteristisch, meningitische Zeichen eine wichtige Rolle im Krankheitsbilde spielen.



Abb. 119. Sporadische Meningo-Encephalitis

Dieses  $4\frac{1}{2}$ jährige Mädchen, das vorher vollkommen gesund war, erkrankte mit Kopfschmerzen, starker Müdigkeit, Schläfrigkeit und fühlte sich warm an. Wiederholtes Erbrechen, selbst auf nüchternen Magen, von wenig gelbgrüner Flüssigkeit. Stuhl angehalten. Die Schläfrigkeit ging allmählich in Bewußtlosigkeit über. Es treten eines Mittags plötzlich Krämpfe auf, besonders im rechten Arm und im rechten Bein, Schaum vor dem Mund, und Cyanose. Die Krämpfe dauern etwa drei Stunden an, bis zur Spitaleinlieferung. In der Umgebung sind keine ähnlichen Krankheitsfälle bekannt.

Wir sehen ein  $4\frac{1}{2}$ jähriges Mädchen in gutem Ernährungszustand. Es hat in den Extremitäten, besonders im rechten Arm und Bein, kurz dauernde, häufige Zuckungen und ist dabei bewußtlos. Das Kind hat die Augen geschlossen und läßt nur von Zeit zu Zeit ein leises Wimmern hören. Die Wangen sind hochrot, mit leichtbläulichem Beiton. Der Blick ist ziemlich andauernd nach links gerichtet. Pupillenreaktion auf Licht im Anfall sehr gering, außerhalb der Krampfanfälle gut.

Kopf leicht beweglich, fällt beim Hochheben unter den Armen hintenüber. Keine Nackenstarre, kein Brudzinski, kein Kernig, kein Kahnbauch. Alle Reflexe mit Einschluß der Bauchdeckenreflexe erloschen.

Lumbalpunktion: Druck deutlich gesteigert 310 mm Wasser, Pandy positiv, Nonne negativ, Haine ++, nach Hagedorn Jensen 285 mg%, Zellen 176/3, Liquor wasserhell, durchsichtig.

Im Gegensatz zu dem vorhergehenden Fall, bei dem wir jede meningeale Reaktion im Liquor vermißten, finden wir hier trotz Fehlen der Nackenstarre deutliche Eiweiß- und Zellvermehrung im Liquor, verbunden mit Steigerung des Liquorzuckers (Hyperglykorhachie), wie sie für Encephalitis charakteristisch ist.

Die Halbseitenkrämpfe sind hier wohl als die Vorläufer einer dauernden Hemiplegie anzusehen.

Wir haben vor zwei Jahren einen ganz ähnlichen Fall beobachtet bei einem fünfjährigen Mädchen, bei dem sich dann im Anschluß an solche krampfartige Zuckungen eine linksseitige Facialisparesie und Hemiplegie entwickelte, welche einen Dauerschaden hinterließ und spastisch wurde.

Wir haben hier zwei typische Fälle von sporadischer Meningo-Encephalitis mit Ausgang in cerebrale Kinderlähmung in Form einer Hemiplegie.

Im Beginn bemerken wir infektiöse Allgemeinerscheinungen, die mit mehr oder weniger hohem Fieber einhergehen.

Am häufigsten ist der akute Beginn mit mäßigem Fieber von 38 bis 39°. Die Fieberkurve ist unregelmäßig. Das Kind zeigt die Symptome einer anscheinenden Magenstörung, Appetitlosigkeit, belegte Zunge, Erbrechen, gelegentlich etwas Durchfall, roten Hals, oder Katarrh der oberen Luftwege. Der Beginn kann auch hyperakut sein, mit ganz plötzlichem hohem Fieber bis 40° und darüber Kopfschmerz, Erbrechen und Krämpfen. In wieder anderen Fällen beginnt die Krankheit schleichend, das Fieber fehlt zunächst oder ist nur leicht, das Kind ist müde, appetitlos und traurig verstimmt. Mitten in diesem infektiösen Zustand erscheinen nun die nervösen Symptome.

Die Kardinalsymptome der Encephalitis B sind: 1. der infektiös febrile Zustand, 2. die Schlagsucht bis zum Koma (Hypersomnie), 3. Krämpfe, 4. Lähmungen.

Die Somnolenz, die Schlagsucht, ist ein sehr charakteristisches Symptom nicht nur bei der Encephalitis lethargica epidemica von ECONOMO, sondern auch in manchen Fällen von sporadischer Encephalitis B. Diese Schlagsucht stellt sich mehr oder weniger rasch ein. Das Kind schläft ein, sobald man es nicht mehr weckt. Nach wenigen Tagen wird die Somnolenz dauernd, aber der Schlaf ist nicht sehr tief. Wenn man es weckt, so kann es wieder klar antworten, sofort aber verfällt das Kind wieder in Schlaf. Bei unseren Fällen von Encephalitis B ist die Lethargie bereits in ein Koma übergegangen. Lethargie bedeutet eigentlich Scheintod. Mit diesem Wort bezeichnen wir einen tiefen und kontinuierlichen Schlaf. Der Kranke spricht, wenn man ihn aus seiner Betäubung herausreißen kann, er kommt nur für einen Augenblick wieder zu sich, verfällt dann aber sofort wieder in seinen lethargischen Zustand. Beim Koma ist der Schlaf so tief, daß man das Kind daraus nicht mehr erwecken kann. Die Sensibilität, die willkürliche Motilität und selbst, wie wir bei unserem Kinde sehen, alle Reflexe sind erloschen. Es ist ein von den gewöhnlichen Schlafzuständen verschiedener Zustand, den man am ehesten mit einer tiefen Narkose vergleichen kann.

Im Gegensatz zur Encephalitis lethargica bilden Krämpfe bei der sporadischen Encephalitis B, wie wir bei unseren Fällen gesehen haben, ein sehr wichtiges Symptom. Es handelt sich um epileptiforme Anfälle mit Zuckungen im Gesicht, in den Extremitäten, oft nur auf einer Seite lokalisiert, oft verbunden mit *dévi-ation conjuguée*, wobei das Kind nach dem mutmaßlichen Hirnherd hinsieht,



Abb. 120. Head-drop bei sporadischer Meningo-Encephalitis.

also bei rechtsseitigen Krämpfen sind die Augen nach links abgelenkt. Diese Krämpfe treten entweder in kurzen Anfällen auf, oder es wird der Körper, wie bei den hier vorgestellten Fällen, fast beständig von Zuckungen erschüttert.

Bei der Großhirnencephalitis kommt es nach häufig halbseitigen Krampfanfällen zu Hemiplegien; bei rechtsseitiger Hemiplegie meist verbunden mit motorischer Aphasie und zu einer später spastisch werdenden cerebralen Kinderlähmung, wie ich es bei dem dritten Fall erwähnt habe. Es kann aber auch das extrapyramidale System beteiligt werden. Es zeigen sich dann Chorea, Athetose, Ataxie usw.

Bei der sporadischen Encephalitis B kann es auch zu mehr weniger schweren, aber glücklicherweise meist rascher vorübergehenden psychischen Störungen kommen, im Sinne einer Hemmungslosigkeit, motorischer Instabilität, läppischem Wesen, Ausstoßen von obszönen Wörtern (Kakolalie) usw.

Diese Fälle von akuter Meningo-Encephalitis haben klinisch und anatomisch eine ziemliche Ähnlichkeit mit den Erkrankungen, die in epidemischer Form in Japan (Encephalitis B japonica) und in Amerika (St. Louis) beobachtet worden sind. Sie lassen sich weitgehend von der Economo-Encephalitis A unterscheiden. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist das häufige Vorkommen meningitischer Erscheinungen, die das Krankheitsbild beherrschen können. Die Symptome der Encephalitis B bestehen in Somnolenz bis zum Koma, in Krämpfen und Zuckungen und Lähmungen. Dagegen fehlen die für die Encephalitis A so charakteristischen Augenmuskellähmungen. Der Ausgang ist die cerebrale Kinderlähmung mit spastischen Zuständen ohne oder mit Ergriffensein des extrapyramidalen Systems. Dagegen kommt es nicht, wie bei der Economo-Encephalitis, zur Postencephalitis, z. B. zum Parkinsonismus.

Die anatomischen Kennzeichen sind: Diffuse Veränderungen im Gehirn, sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz, mit Gliaknötchen, unter Umständen Erweichung, Infiltratbildung der Meningen, daher auch die Bezeichnung **Panencephalitis**. Im Gegensatz zur Encephalitis A bleiben Substantia nigra, Pallidum, Höhlengrau weitgehend verschont. Charakteristisch ist die perivasculäre Anordnung, insbesondere die diffuse, perivenöse Herdencephalitis oder Porencephalitis, mit stellenweisem Verlust der Markscheidenfärbung.

Ätiologisch handelt es sich wohl um Infektionen durch ein besonderes neurotropes Virus, welches sowohl von dem Virus der Encephalitis epidemica als auch der Poliomyelitis abzutrennen ist. Wie oben erwähnt, wurden in Japan mehrfach epidemische Encephalitiden beschrieben. Besonders bekannt wurde eine größere Encephalitisepidemie in St. Louis in Amerika (1933), welche gleichzeitig mit Choriomeningitis auftrat. Bei einer japanischen Sommerencephalitis als auch bei der Encephalitis St. Louis wurde das auf Mäuse übertragbare Virus der Choriomeningitis gefunden, während bei unseren sporadischen Fällen ein solches, auf kleine Laboratoriumstiere übertragbares Virus bisher nicht nachgewiesen werden konnte.

Bekanntlich hat STRÜMPELL die Encephalitis, welche zu dem charakteristischen Bilde der cerebralen Kinderlähmung führt, auf eine Infektion mit Poliomyelitissergergen zurückführen wollen, und hat deshalb in Analogie zur Poliomyelitis von einer **Polioencephalitis** gesprochen. Die neueren Erfahrungen haben jedoch gezeigt, daß diese Anschauung nicht zutrifft, so daß diese Fälle von spastischer cerebraler Kinderlähmung von der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit abgetrennt werden müssen. Die Encephalitis B ist epidemiologisch in keinem Zusammenhang mit der Poliomyelitis und zur Zeit von Poliomyelitisepidemien wird sie nur höchst selten beobachtet.

Entgegen PETTE und in Übereinstimmung mit PETERS ist jedoch nicht daran

zu zweifeln, daß es eine *encephalitische Form von HEINE-MEDINScher Krankheit* gibt. Namentlich zur Zeit der modernen Verdichtungswellen der HEINE-MEDINSchen Krankheit erreicht das Virus eine solche Virulenz, daß es nicht nur das besonders disponierte Rückenmark befällt, sondern eine Kopfwanderung zeigt und Gehirnabschnitte befällt, welche sonst gegen die Poliomyelitisinfektion resistent sind.

Wir beobachteten 1935 einen fünfjährigen Knaben, der mit hohem Fieber und vorübergehender leichter Benommenheit erkrankte. Als das Bewußtsein wiederkehrte, war seine Sprache ganz unverständlich und schließlich zeigte sich eine fast völlige motorische Aphasie. Keine Facialislähmung, aber schlaffe Parese im rechten Arm und rechten Bein, ohne Steigerung der Sehnenreflexe, Babinski jedoch rechts positiv, Hautreflexe normal. Lumbalpunktion: Druck etwas erhöht, Liquor klar, Pandy positiv, Nonne negativ, Zellen 368/3. Somit Veränderungen, wie sie bei der Poliomyelitis üblich sind. Eine Schwester des Patienten war kurz vorher an Poliomyelitis gestorben. Die Aphasie und schlaffe Hemiplegie heilten restlos aus. Es bestand somit kein Übergang in eine cerebrale spastische Kinderlähmung wie bei der Encephalitis B.

Dieser Fall ist außerordentlich interessant. Wir haben es hier mit einer kortikalen Form der HEINE-MEDINSchen Krankheit zu tun, bei der das Poliomyelitisvirus in elektiver Weise die motorischen Hirnregionen der linken Seite, also besonders das Gebiet des Gyrus centralis anterior und das motorische Sprachzentrum befallen hat. Für die Poliomyelitisinfektion spricht das epidemiologische Moment der sogar tödlichen Geschwisterinfektion, ferner stimmen dazu die allgemeinen klinischen Symptome, wie Fieber, Nacken- und Rückensteifigkeit, kurze Bewußtseinstörung, die Liquor- und Blutveränderungen usw. Neurologisch ist dieses Krankheitsbild ganz besonders im Sinne der Arbeit von KISS und FÉNYES charakterisiert durch ein ausschließliches Befallensein motorischer Regionen der Großhirnrinde. Trotzdem es sich um eine cerebrale Hemiplegie handelte, fehlte eine Reflexsteigerung auf der befallenen Seite und der Babinski war nur vorübergehend positiv. Es weist dies darauf hin, daß offenbar in elektiver Weise nur die sogenannte Lamina ganglionaris, die bewegungswirkende Ursprungsstelle der Pyramidenbahn betroffen war, welche nur eine schlaffe Hemiparese bewirkte. Nur wenn die Schicht drei der Ganglienzellen der Rinde miterkrankt ist, kommt es zu der spastischen Hemiplegie mit Steigerung der Reflexe und Erhöhung des Tonus (KISS und FÉNYES). Unser Fall ist besonders bemerkenswert durch die Kombination von kortikaler Hemiparese mit motorischer Aphasie, welche KISS und FÉNYES bei ihren Fällen nicht beobachtet haben. Im Gegensatz zu den spinalen Lokalisationen des Poliomyelitisvirus zeichnen sich diese kortikalen Lähmungen durch ihre Gutartigkeit und ihre Tendenz zu völliger Ausheilung aus. Die Pyramidenschädigung, die sich auch durch den positiven rechtsseitigen Babinski verriet, führte hier offenbar wegen des kortikalen Ursprungs in der Lamina ganglionaris zu einer schlaffen Lähmung, welche nicht mit den schlaffen spinalen Lähmungen verwechselt werden darf. Wir haben vor einiger Zeit in unserer Klinik auch eine Hemiplegie mit vorwiegender Armbeteiligung beobachtet. Das Kind starb an einer tuberkulösen Meningitis und die Autopsie brachte die Erklärung dafür, weshalb auch diese Hemiplegie einen schlaffen Charakter hatte. Es fand sich ein Solitärtuberkel in der Rinde des entsprechenden Gyrus centralis anterior.

In Übereinstimmung mit KISS und FÉNYES zeigte auch unser Fall von kortikaler encephalitischer Form des Heine-Medin, daß diese Fälle deutlich zu unterscheiden sind von der Hemiplegia spastica infantilis, der sogenannten Polioencephalitis acuta von STRÜMPELL und MARIE, deren Zugehörigkeit zur Polio-

myelitis nicht bewiesen ist. Es handelt sich hier bei dieser cerebralen Kinderlähmung um eine ätiologisch ganz anders geartete Encephalitis, bei der vor allem die perivaskuläre Infiltration und die starke Mitbeteiligung der weißen Substanz eine bedeutsame Rolle spielt.

Entweder heilt, wie bei dem genannten Beispiel, die encephalitische Form der HEINE-MEDINSchen Krankheit restlos aus, so daß es nicht zu spastischer Hemiplegie kommt, oder aber sie verläuft wegen ihrer Schwere in kurzer Zeit tödlich.

Die encephalitische Form des Heine-Medin kann als solche einsetzen, mit zunehmender Bewußtseinstrübung bis zum Koma, in welchem schließlich der Exitus erfolgt, noch bevor sich Extremitätenlähmungen zeigen, die übrigens bei dem tiefkomatösen Zustand schwer festzustellen sind. Auch Krämpfe haben wir beobachtet. In einem Fall wurden die Fäuste ganz plötzlich fest geschlossen und waren nur gewaltsam zu öffnen. Dabei fand sich das rechte Bein gleichzeitig in tonischer Streckstellung. Auch Trismus wurde beobachtet, Sprechen bei ganz unbewegten Lippen und geschlossenem Mund. Maskengesicht und vorübergehende Parkinson-ähnliche Erscheinungen können im Verein mit Hirnnervenlähmungen (Facialis, Hypoglossus, Glossopharyngeus) auch bei der encephalitischen Form der HEINE-MEDINSchen Krankheit zur Beobachtung kommen.

Bei einem zwölfjährigen Knaben mit Spondylitis tuberculosa stellten sich zur Zeit einer Kinderlähmungsepidemie Kopfschmerzen und leichte meningeale Symptome ein. Im Verlauf weniger Tage kommt es zu schlaffer Lähmung beider Arme und Beine, die sich in der Folge wieder etwas zurückbildet. Am 25. Tag nach Beginn der Erkrankung kommt es zu foudroyanter Encephalitis: ohne Prodrome wird der Knabe benommen, ist kurz darauf bewußtlos. Er zeigt Déviation conjugué nach rechts, starke tonisch-klonische Zuckungen in der rechten Gesichtshälfte, im rechten Arm und Bein. Nach einer Stunde treten starke Cyanose, Dyspnoe und Kreislaufinsuffizienz ein und in weiteren zwei Stunden kommt das Kind ad exitum.

Bei der Autopsie fand Prof. WALTHARD im Lumbal-, Thorakal- und Cervicalmark die für Poliomyelitis typischen Veränderungen: Hyperämie, perivaskuläre Infiltrate, Schwellung und Zerstörung von Ganglienzellen, Neuronophagie. In Medulla oblongata, Kleinhirn, Thalamus und Vierhügelregion sind dieselben Erscheinungen in geringerem Ausmaß ebenfalls vorhanden, im Bereich der Stammganglien und im Großhirn starke Hyperämie. In Übereinstimmung mit PETERS und anderen war die Substantia nigra im Vergleich zu den krankhaften Veränderungen im übrigen Gehirn nur wenig befallen.

Wir haben hier somit ein Beispiel für ein sekundäres Auftreten einer encephalitischen Lokalisation des Poliomyelitisvirus, nachdem das Rückenmark in großer Ausdehnung erkrankt war.

Für die Behandlung der Meningo-Encephalitis B und der encephalitischen Form des Heine-Medin empfehlen sich wiederholte Lumbalpunktionen und hohe Pyramidondosen, ferner intravenös hypertonische Traubenzuckerinfusionen, Magnesiumsulfat 25% in Dauertropfeinlauf oder als Klyσμα. Zur Behandlung der Krämpfe Injektionen von Luminal natrium drei bis fünf Teilstriche der 20%igen Ampulle, Chloralhydrat als Klyσμα, bei Heine-Medin-Encephalitis Rekonvaleszenten- oder Kontaktserum, wenn kein solches zur Verfügung steht Petit-Serum intramuskulär.

## 52. Vorlesung.

## Primäre Meningo-Encephalomyelitis disseminata. Transversale Myelitis.

Der neunjährige Knabe ist akut erkrankt mit lanzinierenden Schmerzen am linken Mittelfinger. Am folgenden Morgen Übelkeit, Brechreiz, Temperatur 37,8°. An den folgenden Tagen ansteigendes Fieber, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Stechen in den Füßen, Rückenschmerzen entlang der Wirbelsäule, in die Arme ausstrahlend, niemals Bewußtseinstörung, Stuhl- und Urinverhaltung.

Wir sehen den schlanken, gut gebauten Knaben in schwerem Allgemeinzustand. Er klagt über Schmerzen im Rücken, im Nacken und im Kopf, welche schußweise in die Schultern und die Arme ausstrahlen. Sehr starke Nackenstarre und Steifigkeit sowie Schmerzhaftigkeit der Wirbelsäule; Brudzinski, Kernig und Lasègue stark positiv; Patellar- und Achillessehnenreflexe gesteigert, Babinski negativ, Bauchdecken- und Kremasterreflexe erloschen. Die rohe Kraft der Beine und des rechten Armes ist stark herabgesetzt, die Beine können nicht mehr von der Unterlage gehoben werden.

*Sensibilitätsstörungen:* Die Schmerzempfindung ist von einer horizontal an der oberen Brusthälfte verlaufenden Linie ab stark herabgesetzt. Die Temperaturempfindung im Bereich des Abdomens und der Beine gestört, Berührungsempfindlichkeit normal.

Der Knabe klagt über Schmerzen in der Blasengegend und kann keinen Urin lassen. Die Blase ist als prall gespannter Tumor palpierbar. Es muß zur Blasenentleerung ein Dauerkatheter eingelegt werden, da aus der prall gespannten Blase sich nur tropfenweise etwas Urin entleert.

*Lumbalpunktion:* Druck erhöht, Liquor ganz klar, Pandy positiv, Nonne Spur, Liquorzucker 61 mg% (Hagedorn-Jensen), Zellen 175/3. Lymphocyten 86%, Neutrophile 14%, mikroskopisch und in der Kultur keine Keime.

*Urin:* Spur Albumen, Spur Zucker, Aceton stark positiv, Urobilinogen negativ, Chloride normal, Nitritreaktion negativ. Sediment o. B.

*Blutbild:* Hämoglobin 99/80, Rote 5,45, Leukocyten 12700, Metamyelocyten 1%, Stabkernige 7%, Segmentkernige 76%, Eosinophile 0%, Lymphocyten 10,5%, Monocyten 5,5%, intensiv toxische Granulation der Neutrophilen.

Wir haben hier das Krankheitsbild einer *disseminierten Meningo-Encephalomyelitis* vor uns, welche die klinischen Erscheinungen einer akuten transversalen Myelitis macht. Die Krankheit ist hier primär aufgetreten, d. h. irgendeine andere Infektionskrankheit ist nicht vorausgegangen.

Bei dieser primären Myelitis bestehen meist ausgeprägte *Prodromalerscheinungen*, wie sie auch hier festgestellt wurden, wie Mattigkeit, mäßiges Fieber, Schmerzen im Kreuz, im Rücken, in den Gliedern, zwischen den Schultern, Parästhesien usw. Die Intensität dieser Symptome ist aber für die Prognose des weiteren Verlaufes ohne besondere Bedeutung. Das Fieber hält sich zunächst unter 39°, gelegentlich kann jede Temperatursteigerung fehlen. In einzelnen Fällen werden Prodrome überhaupt vermißt.

*Meningitische Zeichen:* Kopfschmerzen, Nackenstarre, Erbrechen, Obstipation.

*Lähmungen:* Sie setzen meist ziemlich akut ein, erreichen aber erst in mehreren Tagen ihre volle Intensität. Selten vergehen Wochen, bis sie im ganzen Umfang ausgeprägt sind.

Die Lähmungen hängen im einzelnen von der Lokalisation des Prozesses im Rückenmark ab. Meist ergibt sich dabei das Bild einer mehr oder weniger vollständigen Querschnittsläsion. Man muß sich dabei jedoch im klaren sein, daß gleichwohl die Sektion dieser Fälle fast stets das Vorhandensein diffuser oder

disseminierter Prozesse nachweist. Die transversale Myelitis ist also nur ein rein klinisch bestimmter Sonderfall der Meningo-Encephalomyelitis disseminata.

Die Lähmungen sind in der Regel beidseitig. Im Beginn wird BROWN-SEQUARDSche Halbseitenläsion meist nur vorübergehend beobachtet, gewöhnlich schließt sich auch eine Lähmung der anderen Seite an. Im Anfang sinkt der Muskeltonus auch bei der Unterbrechung der kortikospinalen Leitungsbahn. Erst später entwickeln sich Hypertonie und Spasmen bei Schädigung der Pyramidenbahn.

*Sensibilitätsstörungen:* Zu den motorischen Lähmungen gesellen sich nun auch mehr oder weniger sensible Ausfallserscheinungen. Am häufigsten ist das Lagegefühl, die Temperatur- und Schmerzempfindung geschädigt. Man kann wie in dem vorgestellten Fall eine scharf horizontal verlaufende Grenze der Empfindungsstörungen feststellen. Diese Grenze der Anästhesie ist für die einzelnen Empfindungsqualitäten häufig etwas verschieden, die Störung der Temperaturempfindung z. B. reicht in der Regel weiter hinauf als die der Berührungsempfindung. An der oberen Grenze der Empfindungslähmung findet man häufig eine hyperästhetische Zone. In dieser wird gelegentlich auch spontan ein schmerzhaftes Gürtelgefühl angegeben.

*Reflexe:* Die Sehnenreflexe sind, wie bei dem vorgestellten Fall, gesteigert. Es gelingt oft, Fuß- oder Patellarklonus hervorzurufen. Babinski, Oppenheim sind in unserem Fall negativ, in anderen Fällen positiv, ebenso wie Mendel-Bechterew, Rossolimo.

*Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktionen:* Sie finden sich bei jeder Lokalisation der Entzündungsherde und äußern sich zunächst in Urinretention bzw. Obstipation. Später stellt sich bei der Blase und beim Mastdarm Inkontinenz ein, z. B. Harnträufeln bei prall gefüllter Blase. Automatische Entleerungen sind erst etwa von der vierten Krankheitswoche an zu erwarten.

*Trophische Störungen:* Störungen der Vasomotoren äußern sich in erhöhtem Dermographismus, den wir auch bei unserem Kranken feststellen können. In anderen Fällen treffen wir Veränderungen der Schweißsekretion, Hyperhidrosis oder Anhidrosis, Ödeme, Urticaria usw. Es besteht Gefahr des Dekubitus. Die Muskulatur wird nur dort atrophisch, wo die zugehörigen Vorderhornzellen im Gebiete der Entzündungsherde liegen.

Bei kompletter Querschnittsläsion verschwinden die Sehnenreflexe auch in den unterhalb der Entzündungsherde liegenden Segmenten. Es kommt dann zu einer schlaffen Lähmung mit Areflexie.

Je nach der Lokalisation der Querschnittsläsion kann man unterscheiden eine obere und untere cervikale, eine dorsale und eine lumbosakrale Form. Die dorsale Form ist die häufigste.

Bei der Lokalisation in den dorsalen Segmenten zeigt sich eine spastische Paraplegie der Beine und eine schlaffe atrophische Lähmung der in ihren Kerngebieten geschädigten Muskulatur. Die Bauchreflexe sind bei Erkrankungen der Segmente D 8 bis 12, wie in unserem Fall, einseitig oder doppelseitig aufgehoben. Die obere Grenze der sensiblen Störungen richtet sich nach dem Sitz der Herde. Wenn z. B. die entzündliche Herde D 2 erreichen, so schneiden sie mit der Hals-Rumpf-Grenze ab. Häufig ist bei sonst allgemein ausgebreiteter Anästhesie ein Gebiet in den unteren Sakralsegmenten ausgespart, in denen die Empfindung erhalten bleibt. In unserem Fall fällt auch eine gewisse Hyperästhesie der Fußsohlen auf.

Bei hoher Lokalisation kommt zuweilen spontan oder durch Reize beim Katheterismus Priapismus zustande.

Sitzt die Läsion in den unteren Cervikalsegmenten, so kommt es zu atrophischen

sehen Lähmungen der Arm- und Schultermuskulatur. Die Sensibilitätsstörung greift auch auf die Arme über. Spastische Paraparese der Beine. Bei Läsionen von C 8 und D 1 kommt es zu oculopupillären Symptomen (Enophthalmus mit Pupillenverengung, Miosis, Horner). Auch Anhidrosis und Hyperhidrosis im Gesicht werden beobachtet. Sind die oberen Cervikalsegmente betroffen, so finden wir Lähmung des Zwerchfells (Phrenicus), der Hals- und Nackenmuskulatur, teils des Cucullaris. Die Sensibilitätsstörung kann dann den ganzen Körper mit Ausnahme des Kopfes ergreifen, zuerst schlaffe, später spastische Tetraplegie. Die Entzündung kann auch auf den Bulbus übergreifen.

Bei lumbosakraler Myelitis finden wir atrophische Lähmung der Beine. Die Atrophien sind verschieden, je nach der Größe der Herde: sind die Herde klein, so können die Patellarreflexe erhalten oder selbst gesteigert sein, während nur die Achillessehnenreflexe fehlen, oder umgekehrt. Bei Erkrankung des ersten oder zweiten Sakralsegments ist der Fußsohlenreflex nicht auszulösen. Eine isolierte Erkrankung der untersten Sakralsegmente ist bisher nicht beobachtet worden.

Die Lumbalpunktion ergibt, wie in unserem Fall, meist erhöhten Druck, in einigen Fällen vermehrten Eiweißgehalt und erhöhten Zellgehalt, entweder Lympho- oder Leukocytose.

Mitunter kann die Krankheit apoplektiform beginnen und foudroyant tödlich verlaufen. In anderen Fällen tritt das Leiden schubweise auf. Zwischen den Schüben finden sich Remissionen. Es gibt auch eine Myelitis migrans, welche im Lumbosakralmark beginnt, weiter in die Höhe steigt, während die zuerst befallenen Gebiete abheilen.

Die Prognose der akuten transversalen Myelitis ist zweifelhaft. Namentlich bei Kindern, und wir wollen hoffen auch bei unserem Fall, kann es zu vollständiger Heilung kommen. Prognostisch ungünstig sind hohe cervikale Lokalisation, ebenso Herde im Lumbosakralmark mit starken Blasen- und Mastdarmstörungen, akutes Einsetzen scheint eher für einen leichteren Verlauf zu sprechen.

Differentialdiagnostisch kommen in Betracht Rückenmarkstumoren, Spondylitis, Wirbelmalacie. Rückenmarkstumoren machen das Kompressionssyndrom nach FROIN: Xanthochromie des Liquors mit massiver Coagulation. Das Röntgenbild läßt extra- und intramedulläre Tumoren feststellen, eventuell mit Hilfe Lipojodolstops.

Es ist hier noch die Frage zu erörtern, ob eine disseminierte Encephalomyelitis in eine multiple Sklerose übergehen kann. Schon LEYDEN hat diese Ansicht vertreten. Die Narbenbildung nach Ablauf der Encephalomyelitis kann völlig der Herdbildung bei multipler Sklerose entsprechen. Die Differentialdiagnose kann sehr schwierig sein, wenn es sich um den ersten Schub einer multiplen Sklerose handelt. Fieberhafter Verlauf und Auftreten im Anschluß an eine Infektionskrankheit spricht mehr für eine Myelitis. Die Bauchreflexe können bei beiden Erkrankungen fehlen. Nystagmus, bitemporale Abblassung des Sehnerven, zentrale Skotome finden sich nicht bei der hier besprochenen Form der Myelitis. Gegen multiple Sklerose sprechen Sensibilitätsstörungen und Muskelatrophien.

Bei der Polyneuritis treffen wir ausgesprochene Druckschmerzhaftigkeit der Muskeln und Nerven und ferner periphere Verteilung der Lähmungen und der sensiblen Störungen. Blasen- und Mastdarmstörungen werden bei Polyneuritis vermißt.

Gegen Poliomyelitis spricht die symmetrische Lokalisation der Lähmungen, ferner sind Sensibilitätsstörungen dieses Charakters bei Poliomyelitis kaum je zu sehen, auch Blasen- und Mastdarmlähmungen sind bei Poliomyelitis ungewöhnlich.

*Therapie:* Vermeidung des Dekubitus durch Lagerung auf einem Luftring. Dauerkatheter, Urotropin, Amphotropin, Salol zur Bekämpfung der Infektion der Harnwege, aber auch zur Allgemeinbehandlung. Gegen die Schmerzen Antineuralgica. Um die Glieder warme Wickel, gute Lagerung zur Vermeidung von Kontrakturen, frühzeitige Massage und Übungstherapie. Injektionen von Benerva täglich (Aneurin, Vitamin B<sub>1</sub>).

*Nachtrag:* Dieser Fall konnte nach sieben Wochen praktisch geheilt entlassen werden.

### 53. Vorlesung.

## Die sekundären Formen der Meningo-Encephalomyelitis disseminata. (Vaccine-Meningo-Encephalomyelitis.)

Es ist eine auffallende Tatsache, daß seit den Zwanzigerjahren dieses Jahrhunderts mehr weniger gutartige Meningo-Encephalomyelitiden von zahlreichen Beobachtern viel häufiger festgestellt und mitgeteilt wurden als früher. Es scheint, wie wenn sich ein neues ultravisibles, neurotropes Virus weit verbreitet hätte.

Diese Meningo-Encephalomyelitis disseminata kann, wie wir in der vorhergehenden Vorlesung gesehen haben, ohne jede andere begleitende oder vorausgehende Krankheit primär auftreten, oder aber sekundär para- oder meistens postinfektiös im Anschluß an andere Viruserkrankungen, wie die Vaccination oder Pockenimpfung, an Varicellen, an Masern, Rubeolen, Mumps usw. Viele Autoren nehmen nun an, daß es sich um das gleiche neurotrope Virus handle, welches auch die primäre Meningo-Encephalomyelitis erzeuge. Dieses Virus existiere unter gewöhnlichen Verhältnissen nur saprophytisch im Organismus, mache keinerlei Symptome, es werde jedoch im Anschluß an die genannten Krankheiten virulent und erzeuge dann eine sekundäre Form der Meningo-Encephalomyelitis disseminata.

Wir wollen heute diese sekundäre Form der Meningo-Encephalomyelitis an Hand von drei Beispielen von Vaccine-Encephalitis, die wir in unserer Klinik beobachtet haben, studieren.

Ein zehnjähriger Knabe wurde am zehnten Tage nach der Pockenimpfung in bewußtlosem Zustande in unsere Klinik eingeliefert. Er zeigte starke Zuckungen und wilde Bewegungen der Arme und Beine, die von Zeit zu Zeit an Stärke abnehmen, um hernach wieder zuzunehmen. Die Beine werden meist maximal angezogen, die Arme sind gestreckt, der Kopf nach rückwärts gebeugt. Es ist nur eine leichte Andeutung von Nackenstarre festzustellen. Die Pupillen sind weit offen, reagieren kaum auf Lichteinfall. Lasègue und Kernig positiv, Reflexe schwer auszulösen, dann aber eher lebhaft, keine pathologischen Reflexe, kein deutlicher Kahnbauch.

*Lumbalpunktion:* Druck nicht erhöht. Liquor leicht blutig, Pandy positiv, Nonne negativ, Haine stark positiv, Zellen 74/3.

Auf wiederholte Injektionen von Pharmetan 10 ccm intravenös, später 5 ccm intramuskulär allmählicher Rückgang der Erscheinungen und Heilung.

Wir haben hier eine *encephalitisch-soporöse Form der Vaccine-Encephalitis* vor uns. Führendes Symptom ist die Schlagsucht, Somnolenz bis zum tiefen Koma, verbunden mit allgemeinen Konvulsionen. Geringe meningeale Reaktion auch im Liquor.

Der zweite Fall betraf einen achtjährigen Knaben, welcher laut Impfschein am

23. September 1940 geimpft wurde. Am 17. Oktober 1940 trat leichtes Fieber, Halsweh und ein tetanusähnlicher Anfall ohne Bewußtseinsverlust auf. In den darauffolgenden Nächten wiederholten sich diese tetanusartigen Anfälle, und namentlich seit vier Tagen verschlimmerte sich der Zustand, indem eine allgemeine Starre auftrat, so daß der Knabe nicht mehr stehen und gehen konnte und über Kopf- und Bauchschmerzen klagte. Am zehnten Tag der Pockenimpfung hatte er eine starke Lokalreaktion und Fieber bis 38° gezeigt. Die neurologischen Symptome sind am 24. Tage nach der Pockenimpfung aufgetreten.

Der Gesichtsausdruck des Knaben erinnert an einen Tetanus mit Risus sardonicus. Die Stirn ist gerunzelt, die Lider sind zugekniffen, der Lidschlag ist selten, die Mimik ist steif, der Mund ist fest geschlossen und kann kaum geöffnet werden (Trismus). Die Muskulatur des ganzen Körpers zeigt zeitweise eine sehr hochgradige Starre. Nackenstarre läßt sich nicht nachweisen, ebensowenig Kernig und Lasègue. Die Reflexe sind bis auf Patellar- und Fußklonus beiderseits normal.

Die Bauchmuskulatur ist zeitweise bretthart gespannt, mit deutlicher Muskelzeichnung.

*Lumbalpunktion:* Druck normal, sehr rasch absinkend, Farbe klar, Pandy negativ, Nonne negativ, Haine positiv, Zellen 2/3. Nach der Punktion sehr starke Kopfschmerzen.

LUCKSCH hat zuerst eine solche tetanusartige Form der Vaccine-Encephalitis beschrieben, bei der namentlich der Trismus und der Rigor der Extremitäten oft mit Steigerung der Reflexe die bedeutendsten Merkmale darstellen. Trismus findet sich nicht selten bei sehr schweren Formen.

Einen andersartigen Typus der Vaccine-Encephalomyelitis zeigt der folgende Fall, den ich heute vorstellen kann.

Der 14jährige Knabe wurde am 20. Mai 1940 gegen Pocken geimpft. Am 27. Mai klagte er über anfallsweise Schmerzen im Kreuz und in den Oberschenkeln. Es stellte sich eine allmählich zunehmende Schwäche in den Beinen ein, so daß Stehen und Gehen unmöglich wurden. Die Temperatur war nur mäßig erhöht, aber die lokale Impfreaktion war ziemlich stark, mit Anschwellung und Schmerzhaftigkeit der axillaren Drüsen.

Wir sehen einen 14jährigen, großen Knaben von starkem Körperbau und gut entwickelter Muskulatur vor uns. Er kann weder aufsitzen, geschweige denn stehen oder gehen. Die Arme können frei in allen Richtungen bewegt werden, aber die rohe Kraft ist deutlich herabgesetzt. Dynamometer rechts 10, links 15. Die kleinen Handmuskeln sind beiderseits etwas atrophisch. Eine Opposition des Daumens und des Kleinfingers gelingt nicht völlig, ebenso können die Finger nicht ganz gestreckt werden. Die Beine können fast nicht bewegt werden. Eine Hebung der Beine von der Unterlage ist ausgeschlossen. Das einzige, was der Knabe kann, ist ein In-die-Höhe-ziehen der Ferse bis zu einem Kniebeugewinkel rechts von 40, links von 60°. Eher etwas Hypotonus. Rohe Kraft stark herabgesetzt, rechts stärker als links, jedoch ist der Unterschied unbedeutend. Bis jetzt keinerlei Atrophie feststellbar. Der Kopf kann ohne Schwierigkeit nach der Seite gedreht werden. Beugung nach vorn ruft Kreuzschmerzen hervor, ebenso bei Auslösung von Lasègue oder Kernig.

*Reflexe:* Biceps rechts und links positiv, Triceps beiderseits schwach, Radialisreflex fehlt beiderseits, Patellarreflexe vorhanden, Achillessehnenreflexe beiderseits erloschen. Babinski, Gordon, Oppenheim beiderseits negativ. Fußsohlenreflexe abgeschwächt. Kremaster- und Bauchdeckenreflexe vorhanden. Sensibilität völlig intakt.

Bei elektrischer Prüfung ist eine Entartungsreaktion nicht vorhanden, aber die elektrische Erregbarkeit ist herabgesetzt.

Innere Organe o. B.

*Lumbalpunktion:* Druck normal, Liquor klar, Pandy positiv, Nonne Spur, Haine positiv, Zellen 89/3.

Wir haben hier eine myelitisch-paretische Form vor uns mit schlaffen Lähmungen der Beine und Schwäche in den Armen, besonders in den kleinen Finger-

muskeln. Auch in den Beinen handelt es sich mehr um eine dynamische Schwäche als um eine eigentliche Lähmung. Die Patellarreflexe sind hier noch erhalten, dagegen sind die Achillessehnenreflexe erloschen. In anderen Fällen fehlen anfänglich die Patellarreflexe, treten aber bald wieder auf. Das völlige Ausbleiben sensibler Störungen spricht nicht gegen Vaccinomyelitis, denn solche sind nicht immer nachweisbar. Ähnliches gilt auch von den Blasenlähmungen, die sonst sehr verdächtig auf Vaccinomyelitis sind. Eine reine Myelitis ist selten, meist handelt es sich um eine Meningo-Encephalomyelitis disseminata. Auf eine Beteiligung der Meningen weist der Liquorbefund mit leichter Eiweißvermehrung und Pleocytose hin.

Differentialdiagnostisch käme hier noch eine Poliomyelitis in Frage, welche vielleicht durch die Pockenimpfung nur ausgelöst wurde. Dagegen spricht die nahezu völlig symmetrische Lokalisation der mehr diffusen und dynamischen Muskelschwächen ohne lokalisierte atrophische, schlaffe Lähmungen einzelner Muskeln, wenn wir von den Verhältnissen an den Daumenballenmuskeln absehen. Die Vaccinomyelitis braucht durchaus nicht immer die Form einer Querschnittsmyelitis anzunehmen, wie wir sie in der vorhergehenden Vorlesung an Hand eines Falles von primärer Encephalomyelitis disseminata geschildert haben.

Es gibt bei der Vaccine-Meningo-Encephalitis noch zwei andere Formen, nämlich bulbäre und meningitische Typen.

Von den bulbären Formen sind nur wenige Fälle bekannt. Es kommt zu Schluckbeschwerden, Sprachstörungen, erschwertem Aushusten, schließlich Atemlähmung, manchmal findet man ebenfalls Trismus.

Meningitische Formen habe ich öfters beobachtet. Sie verlaufen unter dem Bilde der Meningitis serosa mit Kopfschmerz, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit, Kernig, Brudzinski, Schmerzen bei Bewegung des Kopfes und der Wirbelsäule, eingezogenem Bauch, Steifheit der Beine und Reflexsteigerung, erhöhtem Liquordruck und oft Zellvermehrung. Eine Verwechslung mit tuberkulöser Meningitis liegt oft sehr nahe.

Die Vaccine-Meningo-Encephalitis hat eine normierte Inkubationszeit von 5 bis 15 Tagen. Die längsten beobachteten Inkubationszeiten sind 18 bis 24 Tage. Durchschnittlich beträgt dieselbe 10,8 Tage vom Impftermin an gerechnet. In der Tat häufen sich die Fälle meist um den zehnten bis elften Tag.

Steht die Schwere der Krankheit mit der Dauer der Inkubationszeit in Beziehung? Das läßt sich nicht behaupten, obschon man im allgemeinen den Eindruck hat, daß bei kürzerer Inkubation mehr Todesfälle auftreten.

In unseren hier erwähnten Fällen beobachteten wir Inkubationszeiten von 10, 24 und 7 Tagen, was somit der allgemeinen Regel entspricht, mit Ausnahme der ungewöhnlich langen Inkubation des zweiten Falles.

Eine Beziehung zur Vaccine generalisata ließ sich nicht feststellen. In der Tat treffen wir nicht selten bei virulenten Vaccinen Vaccinebläschen an verschiedenen Körperstellen, ohne daß sich eine Metastase im Zentralnervensystem entwickelt.

*Initialsymptome* sind Erbrechen, meist einige Male wiederholt, Appetitlosigkeit, Nahrungsverweigerung, häufig Obstipation, selten Durchfälle, mitunter Bauchschmerzen, sogar mit Appendicitisverdacht. Der Bauch ist oft eingesunken. Zuweilen Schluckbeschwerden als Ausdruck einer bulbären Störung oder auch einer sogenannten Ausscheidungsangina, welche sich auf der Höhe oder kurz nach der lokalen Impfreaktion einstellt, und bei der es auch uns gelang, im Tonsillenexsudat Vaccinevirus nachzuweisen. Selten Singultus, zuweilen Nasenbluten.

Der *Kopfschmerz* ist besonders bei meningealen Formen heftig, quälend, und fehlt nur bei spinalen und bulbären Typen. Auch sonst werden häufig Schmerzen

im Rücken, besonders im Kreuz und in Beinen und Armen geklagt. Manchmal findet man Hauthyperästhesie mit Druckempfindlichkeit der Nervenstämme, ferner Dermographismus.

Besonders bei der meningealen Form kann man Nackensteifigkeit, positiven Brudzinski, positiven Kernig feststellen.

Im Vordergrund steht meist die Störung des Bewußtseins mit *Schlafsucht*, *Sopor*, *Koma*. Die Schlafsucht kann als erstes Symptom auftreten. In tiefem Schlaf darniederliegende Fälle erinnern an Encephalitis lethargica, doch fehlen die charakteristischen Augenmuskelstörungen. Der Schlafzustand dauert meist kürzer, nur wenige Tage. Es kann zu tiefem Koma kommen mit völligem Erlöschen der Reaktionsfähigkeit, aus dem die Kranken nicht mehr erwachen. Delirien und Unruhe. Bisweilen leitet ein Ohnmachtsanfall das Fieber und die Krankheit ein. Ein sehr eindrucksvolles Frühsymptom nicht nur bei Kleinkindern, sondern auch bei Schulkindern, sind allgemeine Konvulsionen mit nicht ohne weiteres ungünstiger Prognose.

*Myoklonische Zuckungen*, auch fibrilläre Zuckungen in der ganzen Körpermuskulatur oder nur in einzelnen Muskelgruppen, finden sich ähnlich wie bei der Encephalitis epidemica.

Es kann zu *Lähmungen* der Extremitäten kommen, namentlich zu einer mehr diffusen, schlaffen Parese der Beine ohne lokalisierte Lähmungen und Atrophien einzelner Muskeln. Die Reflexe sind in den betroffenen Bezirken erloschen, z. B. Patellar- oder Achillessehnenreflexe oder beide, aber nicht so konstant und vollständig wie bei der Poliomyelitis. Die Befunde schwanken stärker. Reflexe in den Armen verhalten sich ebenfalls unregelmäßig. Sie können bei allgemeinen Spasmen gesteigert sein. Die Bauchdeckenreflexe sind oft erloschen. Babinski ist recht häufig positiv und kann oft lange bestehen bleiben, selbst bei schlaffen Lähmungen.

Spastische Lähmungen trifft man häufiger bei meningealen Fällen. Hemiplegien sind selten und können wieder völlig zurückgehen.

An den Armen sind ausgesprochene Lähmungen weniger häufig, sie können selbst bei deutlichen Beinlähmungen verschont bleiben. Vereinzelt kommen Lähmungen peripheren Charakters, z. B. symmetrische Radialislähmung mit Fallhand oder Lähmung der kleinen Handmuskeln, wie in einem unserer Fälle, vor.

*Hirnnervenlähmungen* sind seltener als bei anderen Encephalitiden. Vereinzelt kommen Augenmuskellähmungen, wie besonders Abducensparese mit Doppelbildern, Facialislähmungen, bulbäre Störungen, Schluckbeschwerden, Sprachschwierigkeiten, Aphonie usw., vor. Atemlähmung kann bald zum Tode führen.

Als ein ernstes Symptom muß oft der *Trismus* angesehen werden, der schon in den ersten Beobachtungen von LUCKSCH aufgefallen ist. Er ist ein Begleitsymptom schwerer cerebraler Erkrankungsformen und kann auch gleichzeitig mit anderen bulbären Symptomen vergesellschaftet sein. Mit Tetanus hat dieser Trismus nichts zu tun. In Amerika wurden allerdings wirkliche Tetanusfälle infolge zufälliger Tetanusinfektion der Impfstriche beobachtet.

*Blasenstörungen* mit Retentio urinae, welche das Einlegen eines Dauerkatheters erforderlich machen und leicht zu sekundärer Cystitis Anlaß geben, sind häufig, aber nicht obligat.

*Liquorbefunde*: Der Liquor ist wasserklar, manchmal stäubchenartig getrübt. Pandy und Nonne positiv. Zuckergehalt meist normal, selten etwas vermindert. Leukocyten meist gering, nur zuweilen stark vermehrt, vorwiegend Lymphocyten. Liquordruck meist nur schwach gesteigert, gelegentlich Spinnwebserinnsel, ähnlich wie bei tuberkulöser Meningitis (KAISER und ZAPPERT).

Meistens besteht *Fieber*, aber es gibt auch fieberlose Fälle, oder nur subfebrile Temperaturen. Zuweilen schubweises Fieber mit freien Intervallen. Das Fieber dauert oft nur kurz, zwei bis drei Tage. Fieber bis 39 und 40°, sogar Hyperpyrexien bis 41°. Im Beginn nicht selten Schüttelfröste, hier und da Herpesbläschen. Art und Verlauf des Fiebers erlauben keine prognostischen Schlüsse.

Das *Blutbild* ist nicht charakteristisch. Sowohl Leukocytose und Leukopenie kommen vor. Bald Vermehrung der Neutrophilen, wie in zwei unserer Fälle, z. B. 13800 mit 79,5% Neutrophilen, 7900 mit 77,5% Neutrophilen. In anderen Fällen können die Lymphocyten vermehrt sein.

Der Allgemeineindruck ist bei soporösen Formen sehr schwer, recht beunruhigend. Glücklicherweise ändert sich das schwere Krankheitsbild oft unter kritischer Entfieberung sehr rasch, wie wir dies gelegentlich auch bei primärer Encephalitis gesehen haben, und ein noch vor kurzem in tiefer Bewußtlosigkeit darniederliegendes Kind zeigt ganz vergnügtes gesundes Aussehen und wünscht wieder zu spielen, wie wenn nichts geschehen wäre.

Die Vaccine-Encephalitis dauert in der Regel sieben bis zwölf Tage. Die Letalität ist leider erschreckend hoch, 30, sogar bis 70%.

Glücklicherweise bleiben nur sehr selten ernste Folgen zurück, wie dauernde spastische cerebrale Kinderlähmung, die ich ebenfalls nach der Vaccination in einem Falle von STROSS beobachtet habe. Meistens erfolgt, wie in unseren Fällen, restlose Heilung. Eine Postencephalitis im Sinne eines Parkinsonismus wird im Gegensatz zur Encephalitis lethargica nicht gesehen.

*Pathologische Anatomie:* Gliöse Zellwucherungen, hauptsächlich perivenös, umsäumen oft mantelförmig die kleinen Gefäße. Lymphocyten und Leukocyten treten in diesen Infiltraten zurück. Recht charakteristisch ist ein herdweiser Markscheidenzerfall (Demyelinisation). Blutgefäße stark gefüllt. Eine Neuronophagie im Rückenmark wie bei Heine-Medin fehlt, da es zu keiner starken Zerstörung großer Ganglienzellen kommt. Die Infiltrate finden sich disseminiert in der weißen und grauen Substanz, hauptsächlich in der weißen. Stammganglien und Kleinhirn sind weniger befallen.

*Prophylaxe:* Da die Vaccine-Encephalitis hauptsächlich bei Kleinkindern und älteren Erstimpflingen vorkommt, empfiehlt sich die Impfung womöglich im ersten Lebensjahr.

*Therapie:* Injektionen von Blut frisch geimpfter Erwachsener oder von Serum geimpfter Tiere, außerdem Bluttransfusionen von geimpften Personen. Es können ferner versucht werden Urotropin, Cylotropin, Tryptoflavin, Tetraphan, Omnadin, Herzmittel, wiederholte Lumbalpunktionen usw. Bei den Lähmungen warme Umschläge, frühzeitige Massage, Übungs- und Bädetherapie.

Ähnlich wie nach der Pockenimpfung wurden auch nach *Varicellen* mit einer normierten Inkubationszeit von 5 bis 15 Tagen, mit einem Maximum um den zehnten Tag, verschiedene Formen von nervösen Komplikationen beobachtet, wie Meningitis, Großhirnencephalitis, cerebellare Ataxie usw. Für die Variola selber scheint die gleiche Gesetzmäßigkeit zu gelten.

Während viele Autoren der Ansicht sind, daß diese Meningo-Encephalomyelitiden nach der Pockenimpfung, nach Varicellen, Masern, Rubeolen usw. durch die Aktivierung des noch unbekanntes, aber offenbar weit verbreiteten Encephalitis-Virus B entstehen, vertreten andere die Anschauung, daß auch die sekundären Encephalitiden durch das Virus der betreffenden Infektionskrankheiten selber hervorgerufen werden. Dabei haben sich folgende Tatsachen ergeben, welche für diese zweite Anschauung sprechen:

1. Jede dieser sekundären Encephalitiden hat eine besondere Inkubationszeit, je nach dem Charakter der vorausgehenden Krankheit. Besonders gut ist diese

normiert bei Vaccine und Varicellen mit 5 bis 15 Tagen mit einem Maximum um den zehnten Tag. Bei den Masern tritt die Encephalitis meist im Anschluß an das Abblassen des Exanthems auf.

2. Jede dieser sekundären Encephaliden hat je nach der vorausgehenden Krankheit eine verschiedene Prognose. Sie ist besonders schlimm bei der Vaccine, wie wir gesehen haben, mit einer Letalität von 30 bis 70%, bei den nervösen Komplikationen der Masern rechnen wir mit einer Letalität von nur etwa 10% und noch geringer ist sie beim Mumps und bei den Varicellen.

3. Die sekundären Encephaliden zeigen sich besonders in der zweiten Kindheit, während die Säuglinge meist verschont bleiben.

4. Die nervösen Komplikationen nach akuten Exanthemen treten besonders dann auf, wenn das Exanthem oft nur schwach entwickelt war. Es bestehen offenbar Wechselbeziehungen zwischen Haut und Nervensystem, den beiden Abkömmlingen des Ektoderms. Reagiert die Haut nur schwach, erzeugt sie nur eine ungenügende Immunität, so ist es möglich, daß auch das Nervensystem zur Antikörperbildung herangezogen wird und nun in einem zweiten Kranksein selber erkrankt, indem zurückgebliebene Reste des Virusantigens mit dem Antikörperschub im Nervensystem reagieren.

5. Die mangelhafte Antikörperbildung in der Haut ist nicht selten eine familiäre Eigentümlichkeit und so hat man beobachtet, daß sowohl das gleiche Individuum nach verschiedenen Exanthemen immer wieder nervöse Komplikationen zeigte als auch Geschwistererkrankungen vorkamen.

6. Wiederholt wurde ferner gesehen, daß tuberkulinpositive Kinder mit ihrer besonders starken Allergie für solche postinfektiöse Meningiten und Encephaliten disponiert sind. So habe ich eine solche sekundäre Meningitis nach Rubeolen beobachtet bei einem Kind, das eine sehr starke positive Tuberkulinreaktion hatte. Es würde sich dabei um eine Art Parallergie handeln, d. h. die Allergie ist nicht nur streng spezifisch gegenüber dem Tuberkelbacillus und seinen Giften, sondern der betreffende Organismus ist auch geneigt, auf andere Reize allergisch zu reagieren.

Ich habe deshalb an Beispielen der nervösen Komplikationen der Variellen, Variola und Vaccine die Lehre entwickelt, daß diese postinfektiösen Meningo-Encephaliden als anaphylaktische Vorgänge zu betrachten sind, welche sich im Nervensystem abspielen. Die primäre Krankheit heilt wohl ab, aber sie hat das Virus nicht vollständig zu vernichten vermocht, und auch keine völlige Immunität hinterlassen, besonders was das Zentralnervensystem betrifft. Setzt nun in diesem eine kräftige Antikörperproduktion ein und treffen diese Antikörper mit dem noch vorhandenen Virus zusammen, so kommt es zu den postinfektiösen nervösen Komplikationen.

Diese Auffassung erklärt vor allem die normierte Inkubationszeit, welche wir besonders deutlich bei den nervösen Komplikationen der Vaccine und der Variellen beobachtet haben. Diese Inkubationszeit entspricht eben dem Termin, bis zu welchem genügend Antikörper gebildet sind, damit die Reaktion im Nervensystem sich abspielen kann.

DOERR hat gegen diese Lehre eingewendet, daß diese Situation sich nicht selten vorfinden könnte, aber im Widerspruch stehe zu der Seltenheit und lokalen Verschiedenheit, mit der diese nervösen Komplikationen zum Ausbruch gelangen. Dem können wir entgegenhalten, daß solche Reaktionen wohl häufiger sind, sich aber nur in unbedeutenden klinischen Symptomen, wie vorübergehenden Kopfschmerzen, Nackensteife usw., zu äußern brauchen, oder überhaupt unter der Schwelle der klinischen Wahrnehmbarkeit verlaufen, vielleicht nur in vorübergehenden Liquorveränderungen zu fassen sind. Sehr lehrreiche Beispiele in dieser

Hinsicht liefern die nervösen Komplikationen beim Mumps (Parotitis epidemica).

Gerade die nervösen Komplikationen bei Parotitis epidemica sprechen, wie ich zuerst dargetan habe, dafür, daß sie durch das Mumpsvirus selber und nicht durch irgendein anderes Encephalitisvirus bedingt sind. Denn die nervösen Komplikationen beim Mumps können autonom auftreten ohne Speicheldrüsenschwellungen, sie können der Parotitis vorausgehen, sie begleiten, oder erst postinfektiös, meist ebenfalls mit einer Inkubation von zehn Tagen, auftreten.

Für meine Lehre spricht ferner der Umstand, daß der pathologisch-anatomische Befund bei der Encephalitis nach der Vaccination, nach Varicellen, Masern, nach Mumps in allen Fällen ziemlich der gleiche ist. Es zeigt sich eine rundzellige Infiltration, z. B. in den Meningen, ganz besonders aber in der weißen Substanz um die kleinen Venen herum, während im Gegensatz zur Encephalitis lethargica epidemica das Höhlengrau im dritten Ventrikel verschont bleibt.

Entweder führen diese postinfektiösen Encephaliden im akuten Stadium zum Tode oder sie heilen rasch und folgenlos oder mit nur geringen Residuen aus. Eine Postencephalitis mit charakteristischen Schlafstörungen, sekundärem Parkinsonismus zeigt sich nicht.

#### 54. Vorlesung.

## Encephaliten bei bakteriellen Infektionen.

### (Akute cerebrale Ataxie nach Pneumonie.)

Ich erwähne hier zunächst nur kurz *encephalitische Syndrome bei der Meningokokkenmeningitis*, auf welche in neuester Zeit HOESCH bei Erwachsenen hingewiesen hat, welche aber, wie aus den Vorlesungen über Meningitis cerebrospinalis, auf die ich hier verweise, hervorgeht, auch schon bei Kindern vorkommen. Sie treten bei Kindern hauptsächlich in zwei Formen auf:

1. *Akute delirant hyperkinetische Zustandsbilder* mit beständiger motorischer Unruhe, Tremor, anhaltendem Brüllen und meist zunehmender schwerer Bewußtlosigkeit. Die Kinder gehen im Koma zugrunde, selbst wenn, nach den Liquorveränderungen zu urteilen, die Meningitis cerebrospinalis als solche durch Sulfanilamidpräparate, wie Sulfathiazol, günstig beeinflußt wurde und die Temperatur absank.

2. *Schlafsuchtstypus*, wie wir ihn beim Säugling beschrieben haben, erinnert an das Bild der echten epidemischen Encephalitis mit geringer Mimik, Hypokinase, Schweißausbruch, Cyanose, Unregelmäßigkeit der Atmung usw.

In diesen Fällen kommt es zu einer schweren Vergiftung der Hirnrinde mit dem anatomischen Substrat der Hirnschwellung und Schädigung von Ganglienzellen, oder auch ohne solches.

Bei der *Meningo-Encephalitis tuberculosa* finden wir neben den tuberkulösen Veränderungen an den Meningen infiltrative Prozesse im perivascularären Lymphraum der arteriellen Gefäße der Großhirnrinde, aber auch des Markes und der Stammganglien. An der Konvexität der Großhirnrinde sieht man Epitheloidzelltuberkel mit Riesenzellen und zentraler Verkäsung. Das klinische Bild ist dementsprechend bald mehr das einer tuberkulösen Meningitis, bald mehr das einer Encephalitis (W. KELLER).

*Metastatische Herdencephalitis* kann im Verlauf zahlreicher bakterieller Allgemeininfektionen auftreten, z. B. bei Strepto- und Staphylokokken-Pneumokokken-Typhus; Coli-Sepsis. Bekannt sind die metastatischen Abscesse (En-

cephalitis purulenta) nach Lungenabsceß, Lungengangrän, Bronchiektasen und Empyemen.

Heute kann ich einen Fall von *toxischer Encephalitis nach Pneumonie* vorstellen.

Es ist viel zu wenig bekannt, daß auch nach Pneumonien und Bronchopneumonien nicht nur eitrige Pneumokokkenmeningitis, sondern auch seröse heilbare Meningiten und auch Encephaliten vorkommen können. Diese Encephaliten können im Verlauf von Pneumonien und Bronchopneumonien zu außerordentlich verschiedenen Zeiten auftreten, oft schon ganz im Beginn, so daß sie vollständig das klinische Bild beherrschen und bei nicht gründlicher Untersuchung der zugrunde liegende pneumonische Prozeß übersehen werden kann, häufiger erst nach der Deferveszenz. Befallen werden Kinder im Alter von zwei Monaten bis zu zwölf Jahren.

Die Formen der Encephalitis nach Pneumonie sind sehr verschieden. Sie beginnen am häufigsten mit Konvulsionen. So haben wir ein Kind mit einer Pneumonie im rechten Unterlappen beobachtet, welches Konvulsionen, Agitation und Delirien zeigte. Am sechsten Tag Fieberabfall, hernach erneut Konvulsionen, Temperaturanstieg mit Ausbildung eines neuen Lungenherdes auf der anderen Seite. Nach den Konvulsionen kam es zu vorübergehender Amaurose, vollständiger Aphasie, Inkontinenz ohne jedes meningeale Zeichen. Dieses Kind wurde geheilt. Die Sprache kehrte nach der Deferveszenz des zweiten Herdes acht Tage später wieder zurück.

Konvulsionen und Koma können das klinische Bild vollkommen beherrschen und entweder rasch zum Tode führen oder allmählich in Heilung übergehen.

Wie bei anderen Encephaliten, habe ich auch schon bei Bronchopneumonien rasch vorübergehende oder bleibende Hemiplegien auftreten sehen.

In anderen Fällen erscheint mehr das extrapyramidale System befallen, es kommt zu Athetose und extrapyramidaler Starre.

Auch psychische Folgezustände, Stupor bis Amentia, können nach der Krise einer Pneumonie auftreten.

In dem Fall eines dreijährigen Mädchens, das ich heute vorweisen kann, traten schon im Beginn der Pneumonie schwere Konvulsionen auf. Ferner Nystagmus und unkoordinierte Bewegungen. Nach der Deferveszenz zeigt das Kind jetzt vor allem eine Störung der statischen Funktionen. Das Kind kann sich nicht im Gleichgewicht halten, kann weder aufrecht sitzen noch stehen noch gehen. Wir stellen ROMBERGSches Schwanken, Retro- und Lateropulsion fest. Versucht das Kind mit Unterstützung zu gehen, so zeigt der Gang deutliche Ataxie. Alle willkürlichen Bewegungen sind möglich, aber sie sind, über das Ziel hinausschießend, oft unkoordiniert, es findet sich Adiadochokinese und Asynergie, ferner Intentionszittern.

Wir können ferner eine auffällige allgemeine Muskelhypotonie feststellen. Beim Hochheben unter den Armen ist das Kind nicht imstande, die Schultern zu versteifen, der Kopf baumelt nur so herab. Es zeigen sich ferner Augenstörungen in Form von Nystagmus.

Die Reflexe sind intakt, ebenso die tiefe und oberflächliche Sensibilität. Wir können keinerlei Lähmungen feststellen. Die Sphinkteren funktionieren, keine trophischen Störungen. Das Gehör ist vorhanden, es bestehen keinerlei Zeichen einer Läsion des Vestibularapparats. Sehschärfe und Augenhintergrund sind normal.

Die Lumbalpunktion ergab vollkommen normalen Liquor cerebrospinalis.

Es handelt sich hier um das Krankheitsbild der sogenannten *akuten cerebralen Ataxie*, bei einem Kleinkind nach Pneumonie. Dieses erinnert sehr an den

sogenannten FOERSTERSchen Typus der cerebralen Kinderlähmung, der sich wohl auch erworben, d. h. nicht kongenital auf dem Boden einer Encephalitis entwickeln kann.

In den einzelnen Fällen können die verschiedenen Symptome sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Zu den cerebellaren Zeichen können sich gelegentlich Steigerung der Sehnenreflexe und ein positiver Babinski hinzugesellen. Auch die Sprache kann betroffen sein. Im Anfang kann sich eine motorische Aphasie einstellen, später ist die Sprache langsam, undeutlich, skandiert, zögernd, monoton. Bei größeren Kindern ist die Schrift in ähnlicher Weise gestört. Das Denken ist oft auffällig verlangsamt. Es besteht oft noch länger leichte Benommenheit oder Negativismus. Gelegentlich findet man Drucksteigerung des Liquor cerebrospinalis mit vermehrtem Zuckergehalt.

#### 55. Vorlesung.

### Toxische Meningo-Encephalomyelitis bei Keuchhusten.

Die nervösen Komplikationen beim Keuchhusten nehmen besonders in neuerer Zeit einen immer größeren Platz ein in der Klinik der Pertussis. Die älteren Kliniker sahen die Encephalitis besonders in solchen Fällen von Pertussis auftreten, bei denen sehr starke und sehr häufige Hustenanfälle vorhanden waren. Sie nahmen deshalb eine Beziehung an zwischen der Heftigkeit des Hustens und dem Erscheinen der nervösen Phänomene, insbesondere dachten sie, daß die heftigen Hustenanfälle zu Blutungen im Gehirn führen, welche eine genügende Erklärung für die Konvulsionen und andere nervöse Komplikationen abgeben. Aber in neuerer Zeit hat man, besonders auf Grund eingehender pathologisch-anatomischer Untersuchungen die Rolle der Blutungen mehr und mehr einschränken müssen. Nur ausnahmsweise trifft man beim Keuchhusten Hirnblutungen als Ursache der Konvulsionen, eine viel größere Rolle spielt die Encephalitis.

Betrifft der Keuchhusten ein Kind mit latenter Tetanie, so kann dieser Zustand für die Keuchhustenkrämpfe gelegentlich verantwortlich gemacht werden. Es kann in derartigen Fällen auch sehr schwerer Laryngospasmus auftreten. Beruhen die Keuchhustenkrämpfe auf Tetanie, so sind sie einer Behandlung der letzteren mit Kalkpräparaten, Salmiak und bestrahltem Ergosterin sehr wohl zugänglich.

Die Konvulsionen bei der Pertussis werden begünstigt durch die Hyperämie, die Rindenschwellung infolge der starken Hustenanfälle. Dem widerspricht jedoch die Beobachtung, daß sich die nervösen Komplikationen der Pertussis gewöhnlich erst zu einer Zeit zeigen, wo die Stärke der Hustenanfälle bereits ihren Höhepunkt überschritten hat, also etwa in der fünften bis sechsten Woche.

Am häufigsten und am schwersten betroffen werden die jüngsten Kinder, oft schon Säuglinge von zwei Monaten bis zu Kindern von etwa sechs Jahren. Da in dieser ersten Lebenszeit das Gehirn eine besondere Krampfneigung hat, so erklärt sich leicht das häufige Auftreten von Konvulsionen.

Gewöhnlich haben die Kinder mit „Pertussisgehirn“ auch eine „Pertussislunge“ (POSPISCHILL), d. h. meist Keuchhustenbronchopneumonien, und man kann leicht verstehen, daß unter diesen Umständen die Keuchhustenencephalitis eine besonders schwere Komplikation bedeutet. Die Verbindung einer Lungenskomplizierung mit einem schweren krampfhaften, nervösen Syndrom bei Kindern, die durch eine akute Infektionskrankheit mit sehr häufigen schweren Keuchhustenanfällen mit Erbrechen und Schwierigkeiten der Ernährung geschwächt sind, bedingt oft eine sehr düstere Prognose.

Die Keuchhustenkonvulsionen entsprechen mehr weniger vollkommen sogenannten eklampptischen Anfällen. Nicht selten sehen wir, namentlich bei Säuglingen, eine heftige Hustenattacke von blitzartig auftretenden Konvulsionen im Gesicht und den Extremitäten begleitet. Die Konvulsionen sind meistens generalisiert, selten auf die eine oder die andere Extremität lokalisiert. Sie werden oft von mächtigem Fieberanstieg begleitet, und gehen gewöhnlich in ein Koma über. Nicht selten zeigen sich auch Augensymptome, Pupillenstarre, Ungleichheit der Pupillen auf beiden Seiten, besonders charakteristisch ist die konjugierte Ablenkung des Kopfes und der Augen nach einer Seite.

Diese Keuchhustenkonvulsionen können sehr rasch in ein bis zwei Tagen, mitunter auch schon in wenigen Stunden, zum Tode führen.

Vor kurzem haben wir ein sechs Monate altes, blaß aussehendes, gut genährtes Mädchen beobachtet, das in der dritten Keuchhustenwoche Konvulsionen bekam. Der Verlauf des Keuchhustens war schwer und die Konvulsionen traten zu einer Zeit auf, als die Keuchhustenanfälle besonders heftig wurden und von einem Laryngospasmus begleitet waren. Rechts basal bestand ein kleiner bronchopneumonischer Herd. Die Krämpfe waren von einem mächtigen Temperaturanstieg begleitet. Bei der Aufnahme in die Klinik war das Sensorium bemerkenswerterweise nicht getrübt, doch bestand große Müdigkeit. 1½ Stunden nach einem besonders schweren Keuchhustenanfall starb das Kind unter tonischen Krämpfen infolge Versagens des Kreislaufes. Der Tod erfolgte in diesem Falle schon 24 Stunden nach dem Auftreten der ersten Konvulsion. Das hohe Fieber und die Bronchopneumonie mögen zu dem ungünstigen Ausgang beigetragen haben.

Glücklicherweise nehmen nicht alle Keuchhustenkrämpfe einen so schweren Verlauf. Sie können oft auch nur durch eine *Meningitis serosa* ausgelöst sein. Die Lumbalpunktion ergibt einen stark gesteigerten Druck und führt zu schlagartigem Schwinden der Krämpfe und meningealen Erscheinungen.

Mit oder ohne vorausgehende Konvulsionen hat man beim Keuchhusten verschiedene *Lähmungszustände* beobachtet, so sahen wir vor kurzem bei einem zweijährigen Kind eine rasch vorübergehende Hemiplegie. In anderen Fällen bleibt die Hemiplegie als cerebrale Kinderlähmung bestehen. Diese Hemiplegien treten entweder langsam oder ganz plötzlich auf. Bei einem vierjährigen Mädchen sah ich einmal eine schlaffe Paraplegie nach Keuchhusten, welche vollständig ausgeheilt ist. Häufiger sind die Paraplegien spastischer Art und hinterlassen oft bleibende Kontrakturen. Die Keuchhustenencephalitis kann vollständig abheilen, es werden jedoch auch mehr weniger schwere Folgezustände beobachtet, wie epileptiforme Anfälle, bleibende Lähmungen, psychische Veränderungen (Debilität bis zur Idiotie) usw. Seltener sieht man nach Pertussis choreiforme und athetotische Bewegungen. Es wurden ferner beobachtet vorübergehende oder bleibende Amaurose, Taubheit, isolierte Aphasie. Auch die akute cerebrale Ataxie wurde gesehen, sie ist jedoch selten.

Ich kann für die cerebralen Komplikationen der Pertussis über die folgenden drei Beispiele aus unserer Klinik berichten.

Ein zehn Monate altes Mädchen erkrankte im Alter von sieben Monaten an einem schweren Keuchhusten. Erst drei Monate nach Beginn des Keuchhustens bekam das Kind Krämpfe. Es hustete zu dieser Zeit nur noch wenig, so daß sich ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen dem Auftreten der Hustenanfälle und dem Ausbruch der Krämpfe nicht nachweisen läßt. Die Krämpfe dauerten mit Intermissionen gut 14 Tage. Sie wechselten dauernd. Klonische Krämpfe lösten tonische ab, und umgekehrt. Bald war mehr die rechte, bald mehr die linke Körperhälfte von den Krämpfen betroffen. Am hartnäckigsten war ein Streckkrampf des rechten Armes, welcher über zwei Wochen ununterbrochen anhielt. Eine Beziehung zu Temperatursteigerung ließ sich nicht feststellen. Das Bewußtsein war während der Dauer der Krämpfe

mehr oder weniger getrübt. Wegen dieser Bewußtseinstrübung war die Entscheidung schwierig, ob das Kind eine Seh- oder Hörstörung hatte. Erst als das Kind wieder bei vollem Bewußtsein war, konnte eine Amaurose bei normalem Hörvermögen festgestellt werden. Während der ganzen Dauer der Erkrankung zeigten die Augen in unverminderter Stärke eine *Déviation conjuguéé* nach links. Das Kind lag meist regungslos in seinem Bett und führte erst in den letzten Tagen seines klinischen Aufenthaltes mit dem linken Arm stereotype Bewegungen aus. Es bestand ein meningitischer Symptomenkomplex, Nackensteife, Opisthotonus, positiver Kernig, Dermographismus nur während der ersten Zeit. Dagegen war eine gewisse Starre des Körpers fast dauernd festzustellen. Das Kind kam mit dem Leben davon, hatte jedoch eine rechtsseitige spastische Hemiplegie. Besonders die rechte Hand war davon betroffen und ließ sich wegen der Spasmen nur schwer öffnen.



Abb. 121. Bulbäre Form der Keuchhustenencephalitis.

Bemerkenswert ist in diesem Falle wiederum das Auftreten der cerebralen Komplikationen, zu einer Zeit, da die Hustenanfälle schon stark zurückgegangen waren, die lange Dauer der Krämpfe, die vorübergehende Amaurose und der Ausgang in die hemiplegische Form der cerebralen Kinderlähmung.

Eine *bulbäre Form der Keuchhustenencephalitis* bot ein  $3\frac{1}{2}$  Jahre alter Knabe. Er war vor elf Monaten an Keuchhusten erkrankt und vor acht Monaten war der Keuchhusten von neuem aufgeflackert. An dieses Rezidiv schlossen sich unmittelbar nervöse Störungen an. Am auffälligsten war eine rechtsseitige Facialislähmung aller Äste, eine Abducensparese rechts und eine *Déviation conjuguéé* nach links. Dazu kam eine schwere Ataxie, welche Arm und Bein, besonders der linken Seite, betraf und sich beim Stehen in einer Falltendenz nach links äußerte. Ferner spastisch-ataktischer Gang und Intentionstremor.

Weiter war eine Schluck-, Kau- und Sprachstörung nachzuweisen.

Die Psyche des Kindes war während der gesamten klinischen Beobachtungszeit verändert. Der Knabe war teilnahmslos, depressiv gestimmt, später traten Wut-anfälle auf, es bestand ein geringer Grad von geistiger Deбилität.

Sämtliche Symptome dieser Keuchhustenencephalitis können durch ziemlich eng beieinander liegende Herde im unteren Ende des Pons und oberen Ende der Medulla oblongata erklärt werden. Die Läsion im Abducens- und Facialis-kern auf der rechten Seite führten zu der Lähmung der rechten Gesichtsmuskulatur und des Rectus lateralis. Durch Schädigung des mit dem rechten Abducens-kern durch das hintere Längsbündel eng verbundenen, rechten pontinen Blickzentrum kam es zu einer *Déviation conjuguéé* nach links; entsprechend dieser Lokalisation sah eben das Kind von dem Krankheitsherd weg. Kau-, Schluck- und Sprachstörung finden ihre Erklärung in einer Läsion der entsprechenden Hirnnervenkerne, besonders des Glosso-pharyngeus und Trigemini. Die ihrem Charakter nach cerebellare Ataxie können wir gleichfalls in die Medulla oblongata lokalisieren: Läsion der Trakti spino-cerebellares besonders links. Der Intention-

tremor paßt auch in diesen Rahmen. Die Spasmen der Extremitätenmuskulatur links sind die Folgen einer Schädigung der Pyramidenbahn noch vor der Kreuzung. Die gekreuzte Lähmung der Hirnnerven auf der einen Seite, der Extremitäten auf der anderen Seite ist gerade für pontine Herde charakteristisch.

Bei dem folgenden Fall, einem 3 $\frac{1}{2}$  jährigen Mädchen, trat nach der vierten Woche des Keuchhustens ein schweres cerebrales Krankheitsbild auf. Ich sah das Kind damals konsultativ und beobachtete mit Sicherheit eine Amaurose, die dann aber wieder zurückging. Das Kind wurde apathisch, schrie Tag und Nacht, erbrach häufig. Keine Krämpfe oder Lähmungserscheinungen, aber vollständiger Verlust der statischen Funktionen. Während sechs Wochen konnte das Kind seine Eltern nicht mehr erkennen.

Bei der Beobachtung in der Klinik nach Ablauf der akuten Erscheinungen und der Amaurose zeigte das Kind eine hochgradige Ataxie mit Störungen der höheren Koordination. Das Kind schwankte beim Sitzen, verlor bei freiem Stehen sofort das Körpergleichgewicht und war nicht in der Lage, ohne Unterstützung auch nur einen Schritt zu gehen.

Wir haben somit hier nach einer schweren Keuchhustenencephalitis das Bild einer *akuten cerebralen Ataxie* mit Verlust der statischen Funktionen, ausfahrenden Bewegungen, das an den FOERSTERSchen Typ der cerebralen Kinderlähmung erinnert und auf eine Erkrankung des extrapyramidalen Systems zurückzuführen ist. Durch Übungsbehandlung konnte etwelche Besserung erreicht werden.

*Pathologisch-anatomisch* findet man nicht selten eine gewisse meningeale Reaktion mit Leukocyteninfiltration, eine Kongestion der Gefäße mit perivascularer Infiltration mit Polynucleären, ferner gelegentlich Hämorrhagien und Hirnödem. HUSLER und SPATZ gelang es bei Keuchhustenencephalitis allersewerste nekrobiotische Veränderungen der Ganglienzellen (Homogenisierung) nachzuweisen (SPIELMEYER). Besonders betroffen waren die Stirnhirnrinde und die Inselrinde, weitaus am meisten gelitten hatte die Rinde des Ammonshorns. Auch die Stammganglien und zum Teil auch die Purkinje-Zellen des Kleinhirns und der Nucleus dentatus konnten Schädigungen zeigen.

*Ätiologie und Pathogenese:* Belgische Autoren, wie DUBOIS, LEY, FONTEYNE, DAGNÉLIE, haben experimentelle Untersuchungen angestellt. Kulturen mit Hirn von Kindern, die an Keuchhustenencephalitis gestorben waren, enthielten nie irgendwelche nachweisbare Krankheitserreger. In das Gehirn von Meerschweinchen injizierte Keuchhustenbazillen blieben 24 bis 48 Stunden am Leben, ohne sich zu vermehren. Aber diese Injektionen töteten die Meerschweinchen in 15 bis 30 Stunden unter Lähmungserscheinungen und heftigen Konvulsionen. In gleicher Weise wirken Injektionen von Keuchhustenendotoxinen. Kontrollinjektionen mit der gleichen Technik, aber mit einem erhitzten Toxin lösten bei den Versuchstieren keinerlei Erscheinungen aus. Das Erscheinen der Keuchhustenencephalitis ist somit nicht auf eine Infektion des Gehirns mit Keuchhustenbazillen zurückzuführen, sondern auf die Diffusion des Endotoxins. In neuester Zeit ist man wieder mehr geneigt, einer Vergiftung des Gefäßsystems im Gehirn durch das Endotoxin das Primat zuzuerkennen und die Veränderungen der Ganglienzellen, die Blutungen usw. auf solche toxische Ernährungsstörungen zurückzuführen (SINGER, SPIELMEYER), besonders auch auf Gefäßspasmen.

## 56. Vorlesung.

## Die idiopathische abakterielle mononucleäre Meningitis.

Dieses 13 Monate alte Mädchen erkrankte vor zwei Tagen aus voller Gesundheit heraus mit Brechen und Fieber bis  $38,2^{\circ}$ , abends  $39,2^{\circ}$ . Krampfanfall ohne Zuckungen mit starrem Blick, Dauer zirka 10 Minuten. Nach dem Anfall Müdigkeit. Nachts unruhig bei hohen Temperaturen. Heute wieder  $39,8^{\circ}$  Fieber, häufige Stuhlentleerungen, leichtes Schwitzen, Temperatur abends  $40,2^{\circ}$ , wieder Verdrehen der Augen und Zuckungen der Augenmuskeln nach oben. Heute kein Erbrechen mehr. Das Mädchen ist das einzige Kind aus gesunder Familie, in der Umgebung sind keine Infektionskrankheiten bekannt.

Das Kind macht bei der Aufnahme keinen sehr kranken Eindruck. Es zeigte deutliche Nackenstarre. Nahm man es bei den Schultern auf, so sank der Kopf nicht nach hinten. Spine und Amoss sign nicht prüfbar, Kernig und Lasègue beiderseits deutlich positiv, leichter Dermographismus. Reflexe alle normal auslösbar, mit Ausnahme der Bauchdeckenreflexe lebhaft, keine pathologischen Reflexe, große Fontanelle noch fingerkuppengroß, nicht bombiert, eher etwas eingesunken, aber doch deutlich gespannt. An den übrigen Organen kein besonderer Befund.

Blut: Weiße 24600, neutrophile Stabkernige 1,5, Segmentkernige 40,5, Eosinophile 0,5, Lymphocyten 54, große Monocyten 3, Plasmazellen 0,5.

Lumbalpunktion: Druck mäßig gesteigert, Liquor ganz wenig getrübt, Pandynegativ, Nonne negativ, Zellen 3200/3. Reichlich Lymphocyten. Keine Mikroorganismen. Kultur nach 48 Stunden steril.

Am dritten Tag ist die Temperatur abgesunken, das Kind zeigt keinerlei Schwächen oder Lähmungen, blickt munter umher und gedeiht, die meningitischen Zeichen sind geringer.

Lumbalpunktion: Druck leicht erhöht, Liquor leicht getrübt, Pandyn positiv, Nonne negativ, Haine normal. Zellen 3900/3, weit überwiegend Lymphocyten. Keine Mikroorganismen. Wassermann im Liquor negativ.

In wenigen Tagen klinische Heilung der Meningitis. Eine erneute Lumbalpunktion ergibt normalen Druck, Liquor klar, Pandyn positiv, Nonne negativ, Haine normal, Zellen 75/3, fast ausschließlich Lymphocyten.

Dieser Fall ist ein Schulbeispiel für die sogenannte aseptisch-eitrige Meningitis, oder, wie sie IBRAHIM neuerdings nennt, die idiopathische abakterielle mononucleäre Meningitis. WALLGREN, der erste Beschreiber dieser anscheinend neuen Krankheit, hat das Krankheitsbild folgendermaßen begrenzt:

1. Akuter Beginn mit deutlichen meningitischen Symptomen, wie er hier vorlag.

2. Meningitische Veränderungen des Liquors. Schwanken zwischen nur unbedeutender Vermehrung der einkernigen Zellelemente bei klar bleibendem Liquor (Meningitis serosa) bis zur deutlichen eitrigem Trübung (sogenannte aseptisch eitrige Meningitis). In unserem Fall ist die Lymphocytose des Liquors sehr deutlich.

3. Steriler Liquor sowohl bei direkter Untersuchung als auch bei Kultivierung (aseptische oder besser abakterielle Meningitis). Auch dieses Kriterium trifft in unserem Falle zu.

4. Relativ kurzer Verlauf, gutartig, ohne sekundäre Komplikationen.

5. Fehlen einer nachweisbaren Ätiologie, sowohl in Form von lokalen Affektionen (Otitis, Sinusitis, Trauma usw.) als auch in Form einer Allgemeinerkrankung (akute oder chronische Infektionskrankheiten).

6. Fehlen von epidemiologischen Beziehungen zu einer Meningitis erzeugenden Infektionskrankheit.

In unserem Fall ist bemerkenswert, daß nicht nur der Liquor, sondern auch das Blut bei hoher Leukocytose ohne Kernverschiebung der Neutrophilen eine auffallend lymphocytäre Reaktion gezeigt hat.

Das Auftreten der Krankheit ist an keine besondere Jahreszeit gebunden.

Die Krankheit steht mit der Lymphocytose des Liquors der sogenannten **Chorio-Meningitis** von ARMSTRONG sehr nahe. Aber während bei der Chorio-Meningitis es ohne weiteres gelang, ein Virus im Mäuseversuch nachzuweisen, haben sowohl wir als auch andere Autoren dies bisher vergeblich versucht.

Die Chorio-Meningitis scheint engere Beziehungen zu haben zu der sogenannten Encephalitis von St. Louis, wenigstens trat sie zur Zeit der Encephalitisepidemie ebenfalls gehäuft auf.

Vorübergehende flüchtige Lähmungen, namentlich der Augenmuskeln, des Facialis, selten der Extremitäten, welche wir auch bei früheren Fällen beobachtet haben, dürften auf Beziehungen zu encephalitischen Prozessen hinweisen (Meningo-Encephalitis).

Meines Erachtens geht es nicht an, die idiopathische abakterielle mononucleäre Meningitis ohne weiteres in einen Topf zu werfen mit der Heine-Medin-Meningitis, obschon naturgemäß Verwechslungen vorkommen können. Die Gründe sind folgende:

1. Die idiopathische abakterielle mononucleäre Meningitis ist an keine besondere Jahreszeit gebunden. FANCONI hat allerdings die Hypothese aufgestellt, daß der Erreger der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit im Winter und Frühjahr fast nur inapparente, gelegentlich einige meningitische und nur ganz selten paralytische Formen erzeuge. Diese Erklärung stimmt jedoch nicht mit unseren klinischen Erfahrungen überein, haben wir doch in den letzten Jahren selbst mitten im Winter und im Frühjahr ganz klassische Fälle von Heine-Medin beobachtet.

2. Die idiopathische abakterielle Meningitis kommt schon bei Säuglingen und Kleinkindern vor, bei denen die meningitische Form des Heine-Medin eher selten ist, und die klassischen paralytischen Formen weit überwiegen.

3. Das Auftreten von Konvulsionen wie in unserem Fall ist bei der gegenwärtigen Heine-Medin-Meningitis zum mindesten ungewöhnlich. Zu Zeiten HEINES scheint es allerdings anders gewesen zu sein.

4. Der rasche günstige Verlauf steht im Gegenastz zu der oft recht langwierigen Heine-Medin-Meningitis. Sehr merkwürdig ist das völlige Ausbleiben oder der sehr flüchtige Charakter von Lähmungen. Dies springt ganz besonders in die Augen, wenn die Krankheit epidemisch auftritt und alle Patienten bei akutem Beginn innerhalb weniger Tage zur Heilung gelangen. Eine Heine-Medin-Epidemie ist doch viel polymorpher und neben den nicht seltenen meningitischen Formen treffen wir doch heute immer wieder noch klassische paralytische Fälle, die an der Diagnose der Heine-Medin-Meningitis keinen Zweifel lassen.

5. Der Liquor ist häufiger trübe als bei der Heine-Medin-Meningitis, entsprechend einer beträchtlicheren Zellvermehrung von lymphocytärem Charakter. Leider ist auch bei der idiopathischen abakteriellen Meningitis dieses Kriterium nicht absolut eindeutig, so wenig wie die Blutlymphocytose, indem namentlich im Beginn ausnahmsweise auch eine Polynucleose im Liquor und Blut festgestellt werden kann. Wir fanden im Gegensatz zu anderen eitrigen bakteriellen Meningiten den Liquorzucker normal. Bei eitrigem Liquor ist die Tryptophanreaktion zur Unterscheidung von der tuberkulösen Meningitis leider nicht zu verwerten.

6. Die Krankheit tritt ganz unabhängig von Heine-Medin-Epidemien auf.

Aus allen diesen Gründen halten wir es für berechtigt, an der Existenz dieses besonderen Krankheitsbildes der idiopathischen abakteriellen mononucleären Meningitis (WALLGREN, IBRAHIM), welche vermutlich durch ein besonderes

neurotropes Virus ausgelöst wird, festzuhalten. Ihr Charakterbild schwankt allerdings noch etwas und die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen die vielen verschiedenen Formen von abakteriellen Meningitiden kann, wie FANCONI gezeigt hat, schwierig sein. Insbesondere möchte ich noch darauf hinweisen, daß es zur Zeit von Epidemien von Meningitis cerebros spinalis Fälle mit eitrigem, aber gelegentlich auch mit klarem Liquor gibt, welche sowohl direkt als auch in der Kultur keinen Nachweis von Meningokokken erbringen lassen. Das epidemiologische Moment kann in diesen Fällen bei einer Genickstarreepidemie vor der Verwechslung mit der idiopathischen mononucleären Meningitis schützen.

### 57. Vorlesung.

## Der Wilson-Pseudosklerose-Komplex.

Ich habe Gelegenheit, heute einen seltenen Fall mit außerordentlich reicher bizarrer Symptomatologie zu demonstrieren. Die Kenntnis dieses Symptomenkomplexes ist für den Kinderarzt wichtig, weil diese Krankheit im Kindesalter beginnt und sehr häufig zu den mannigfachsten Fehldiagnosen geführt hat. So wurde in diesem Fall z. B. die Diagnose einer Chorea gestellt.



Abb. 122. Facies bei Wilson-Pseudosklerose-Komplex.

Der 13jährige Junge ist das zweitälteste von sieben Kindern. Die Familie lebt in ärmlichen Verhältnissen. Der Vater ist Trinker. Die sechs Geschwister sind alle geistig zurückgeblieben, aber doch schulbildungsfähig. In der entfernteren Verwandtschaft fanden sich mehrere Fälle von anscheinend erblichen Nervenleiden anderer Art, als sie der Patient darbot (Ataxie, spastische Zustände). Patient begann mit sechs Jahren die Schule zu besuchen. Damals fing er an, hie und da nachts zu schreien und gelegentlich das Gesicht zu verzerren. Es traten aber mehr und mehr Bewegungsstörungen, Grimassieren auf, so daß er zum Gespött der Mitschüler wurde, und aus der Schule entfernt werden mußte.

Der Junge zeigt eine eigentümliche Facies mit ständig weit offen gehaltenem Mund. Der Gesichtsausdruck ist starr mit immer etwas schmerzlich gefurchter Stirn. Im Bett kauert der Patient mit angezogenen Knien und nimmt häufig ganz eigentümliche verdrehte Haltungen an.

Besonders auffallend sind stets wieder auftretende Spasmen, welche den Kopf nach rechts und nach hinten ziehen, so daß das Hinterhaupt den Nacken berührt. Der Blick wird dabei fast andauernd nach rechts gerichtet. Bei willkürlichen Bewegungen treten die Spasmen auf, z. B. beim Versuch zu sprechen. Es kommt dann zu Zwangslachen oder Grimassieren. Es zeigen sich Kontraktionen um den Mund herum, welche sich auf die Muskulatur des Halses und der Hände ausdehnen. Die Hände zeigen eigentümliche Verdrehungen. Der Spasmus ergreift auch die Wirbelsäule. Es kommt zu Fallneigung nach hinten rechts. Der ganze Körper

wird von einem Torsionsspasmus ergriffen. Er muß sich, wenn er stehen will, stets im Sinne des Uhrzeigers um seine eigene Achse drehen, und kann das nur verhüten, wenn er mit seinen Händen hinter den unteren Zähnen durch Einhaken den Kopf festhält. Solche Torsionen zeigen sich auch in den Armen, besonders in den Handgelenken und Füßen. Diese Torsionsspasmen lösen oft lautes Stöhnen und Weinen aus.

Beständig sehen wir Zuckungen im Gesicht. Unterkiefer und Zunge sind stets in Bewegung, der Kopf wackelt beständig, besonders im rechten Arm bemerken wir einen grobschlägigen Tremor, der an Chorea erinnert und das Schreiben erschwert. Der Knabe kann mit der rechten Hand nicht schreiben. Er schreibt mit der linken Hand in Spiegelschrift. Auch in der Schrift zeigen sich die ausfahrenden Bewegungen und die Unsicherheit.

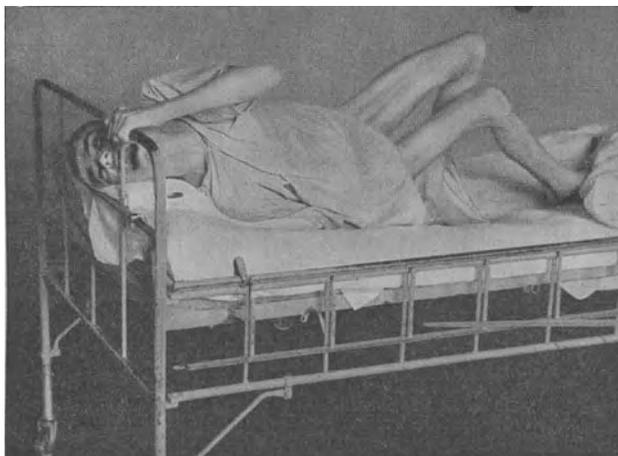


Abb. 123. Torsionsdystonie bei Wilson-Pseudosklerose-Komplex.

Selbst die Sprache zeigt ähnliche Störungen wie bei Chorea oder multipler Sklerose, eine Dysarthrie, oft mitten im Wort tritt eine Zäsur auf.

Die beständigen Zuckungen und das Wackeln des Kopfes führen zu einer Dysphagie, zu einer Schwäche beim Schlingen. Die Bewegungsunruhe verstärkt sich bei Erregung, bei willkürlicher Anstrengung und bei Ermüdung. Sie hört während des Schlafes auf.

Die Muskulatur ist deutlich hypertonisch. Die versteifte Muskulatur zeigt einen mehr wächsernen Widerstand im Gegensatz zum federnden Widerstand bei pyramidalen Störungen. Der Tonus wechselt bei passiven Bewegungen im Sinne eines sogenannten Spasmus mobilis. Die Bauchdecken sind straff gespannt. Bauch- und Kremasterreflexe sind nicht auszulösen. Die Sehnenreflexe sind lebhaft, der Babinski ist negativ. Infolge der Hypertonie kommt es zu eigenartigen Kontraktionen, z. B. an den Händen und an den Füßen. Die Arme werden stets gebeugt gehalten, die Finger sind einwärtsgeschlagen.

Im ganzen ist die Muskulatur sehr schwach. Die Skelettmuskulatur hat diffus an Umfang abgenommen, ohne daß es zu einer wirklichen Muskelatrophie gekommen ist.

Unser Junge ist wie seine Geschwister in der intellektuellen Entwicklung ziemlich stark zurückgeblieben. Zu Beginn bestanden sehr starke affektive

Störungen, beständiges Weinen und Klagen. Im weiteren Verlauf des Klinikaufenthaltes ist der Knabe eher euphorisch geworden.

Wir müssen in diesem Falle die Diagnose auf eine schwere Störung im *extrapyramidalmotorischen System* stellen, bei der der *Torsionsspasmus* oder die *Torsionsdystonie* dem Krankheitsbild eine ganz besonders eindrucksvolle Note gibt.

Das Krankheitsbild zeigt eine gewisse Ähnlichkeit mit der multiplen Sklerose. Daran erinnern der grobschlägige Tremor, die Veränderungen der Sprache, das Erlöschen der Bauchdecken- und Kremasterreflexe, die spastischen Symptome



Abb. 124. Torsionsdystonie in den Armen bei Wilson-Pseudosklerose.

in den Beinen usw. WESTPHAL und STRÜMPPELL fanden jedoch in solchen Fällen autoptisch keine Veränderungen wie bei multipler Sklerose. Sie sprachen deshalb von einer Pseudosklerose. Es handelt sich um eine Erkrankung des jugendlichen Alters auf heredo-degenerativer Basis, wie sie auch in unserem Falle vorliegt. Die Erkrankung beginnt mit einem grobschlägigen, langsam verlaufenden Wackeltremor, der auch Kopf und Rumpf befällt, Muskelstarre, skandierende Sprache, Artikulationsstörungen, später auch Schluckstörungen. Psychische Störungen pflegen frühzeitig die Erkrankung zu begleiten, Erregbarkeit, Bösartigkeit, Stupor u. dgl. Eine weitere Eigentümlichkeit der Erkrankung ist der sogenannte KAISER-FLEISCHERSche Cornealring, d. h. eine ringförmige bräunliche Pigmentierung am Rande

der Cornea. Dieses letztere Symptom hat die Pseudosklerose mit dem Morbus Wilson gemeinsam und man ist deshalb in neuerer Zeit mehr und mehr geneigt, in der sogenannten Pseudosklerose und dem Morbus Wilson außerordentlich nahe verwandte, wenn nicht identische Krankheitsbilder zu sehen.

Bei der **WILSONSchen Krankheit** kennen wir drei Hauptsymptome:

1. Zunehmender Rigor der Muskeln.
2. Wackeltremor.
3. Lebercirrhose.

Das männliche Geschlecht wird vorwiegend befallen. Die frühesten Fälle betrafen Kinder im Alter von zwei bis vier Jahren. Am häufigsten tritt die WILSONsche Krankheit im späteren Kindesalter zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr auf. Es gibt familiäre Fälle.

Unter unbestimmten Prodromen, unter denen Darmstörungen besonders erwähnt zu werden verdienen, treten allmählich Zittern, Unbeholfenheit aller Bewegungen, Sprach- und Schlingstörungen auf, bis das ganze Symptomenbild ausgebildet ist.

1. Das erste Hauptsymptom ist die *Hypertonie* oder Rigidität der Muskulatur,

die den Kranken völlig hilflos machen kann. Die Patienten haben einen maskenartigen Gesichtsausdruck, der Mund steht offen, die Körperhaltung ist im Gegensatz zu unserem Fall meist vornübergeneigt, ähnlich wie bei *Paralysis agitans* (PARKINSON). Torsionsspasmen kommen auch bei der WILSONSchen Krankheit vor. Ferner ist spastische Bulbärparalyse beobachtet worden, mit Störungen der Schluck- und Sprechmuskulatur.

Die Hypertonie der Muskulatur führt häufig zu schweren Kontrakturzuständen, zu *Pes equino-varus* und Spitzfußgang. Dabei fehlen Zeichen einer Pyramiden-erkrankung. Der Babinski ist meist negativ, nur ausnahmsweise positiv. Gelegentlich Fußklonus. Es fehlen Blasen- und Mastdarmerkrankungen, ebenso Sensibilitätsstörungen. Die Augenbewegungen sind frei. Augenhintergrund normal. Oft verlangsamter Lidschlag. Unfähigkeit, ein Auge allein zu schließen.

2. *Hyperkinese*. Es besteht ein rhythmischer Tremor schon in der Ruhe, vier bis sechs bis acht regelmäßige Zuckungen in der Sekunde. Durch willkürliche Bewegungen und psychische Momente wird das Wackeln, das sich auch an Kopf und Rücken zeigen kann, vermehrt. Neben den Zuckungen trifft man auch choreiforme und athetotische Bewegungen und leichte tonische und klonische Krämpfe.

3. *Lebercirrhose*. Sie äußert sich durch eine Verkleinerung der Leber. Als Zeichen einer gestörten Leberfunktion trifft man Glykosurie und alimentäre Laevulosurie.

Eine gewisse Veränderung der Psyche tritt auf, jedoch meist nicht in der Richtung einer Verblödung wie bei der Pseudosklerose. Es zeigt sich nur eine gewisse Abstumpfung und Teilnahmslosigkeit für die Umgebung. Manchmal beobachtet man Erregungszustände, erhöhte Reizbarkeit und Weinerlichkeit, manchmal im Gegenteil auffallende Euphorie. Die Affekte sind, ähnlich wie in unserem Fall, außerordentlich labil.

*Pathologisch-anatomisch* ist der Gehirnbefund charakteristisch. Man findet nämlich eine Degeneration mit Cystenbildung im Linsenkern, besonders im Putamen, auf beiden Seiten symmetrisch. Das Parenchym des Linsenkernes wird schließlich völlig eingeschmolzen.

Die Pathogenese ist noch unklar. Insbesondere weiß man noch nicht, welche Rolle die Lebercirrhose für die Auslösung der Gehirnveränderungen spielt. Man hat daran gedacht, daß es infolge der Lebererkrankung zu einer Intoxikation des Striatum komme. Leberschädigungen können im Experiment in der Tat Veränderungen im Gehirn erzeugen. Allerdings wurde dabei keine so ausgesprochene Bevorzugung des Corpus striatum beobachtet. Es scheint sich im wesentlichen um ein heredo-degeneratives Leiden zu handeln. Es gibt auch Geschwisterfälle mit nur abdominalem Wilson, d. h. nur mit Lebercirrhose, ohne Mitbeteiligung des Gehirns.

Auf das Symptom des KAISER-FLEISCHERSchen Cornealringes, die schmale braun-grünliche Pigmentierung an der äußeren Randzone der Cornea haben wir bereits hingewiesen. In unserem Fall wurde von Prof. GOLDMANN folgender Befund erhoben: Es besteht am rechten Auge in der DESZEMETSchen Membran temporal knapp neben dem Limbus eine nur mit der Spaltlampe wahrnehmbare, braungelbe Verfärbung, welcher als beginnender KAISER-FLEISCHERScher Cornealring gedeutet wurde.

Eine Lebercirrhose konnte klinisch nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Urobilinogenurie und Urobilinurie konnten nicht gefunden werden. Die Leberfunktionsprüfungen ergaben sehr wechselnde Resultate. Laevulosebelastung (50 g) erzeugte keine Laevulosurie, 40 g Galaktosebelastung führte nur zu ganz unbedeutender Zuckerausscheidung.

Es läßt sich somit das Krankheitsbild weder bei der Pseudosklerose noch bei der WILSONschen Krankheit trotz der sehr eindrucksvollen, weitgehend übereinstimmenden Symptomatologie mit Sicherheit unterbringen, letzteres besonders, weil der Nachweis einer Lebercirrhose in diesem Fall klinisch nicht zu erbringen ist. Differentialdiagnostisch kommt im Kindesalter wesentlich nur noch die Encephalitis lethargica in Frage. Aber auch hier ergeben sich Widersprüche. Pseudosklerose und Wilson beginnen langsam und schleichend wie unser Fall, die Encephalitis lethargica plötzlich wie eine akute Infektion.

*Therapie:* Therapeutisch haben sich uns besonders bewährt zweimal tägliche Injektionen von 0,5 ccm einer Lösung von Skopolamin 0,004/10,0.

*Nachtrag.* Als Nebenbefund hatten wir noch eine Rippentuberkulose und eine Pleuritis tuberculosa festgestellt. Der Knabe mußte, weil er das Kindesalter überschritten hatte und im Kinderspital nicht mehr gut zu pflegen war, in die psychiatrische Klinik (Prof. KLAESI) überwiesen werden und ist dort im 18. Lebensjahr an einer tuberkulösen Bauchfellentzündung gestorben. GRÜNTAL und STÄHLI haben das Verdienst, den Fall genau histologisch untersucht zu haben. Es fand sich als auffallendster Befund im Gehirn ein beidseitiger Ausfall der schwarzen Zone der Substantia nigra nebst Lichtung der Hilusfasern des Nucleus dentatus. Diese Ausfälle sehen sie als Spätfolgen einer Encephalitis epidemica an. Ein Überblick über die bisher geklärten Fälle von Torsionsdystonie ergibt, daß dabei stets mehrere Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems geschädigt sind, am häufigsten Striatum, Pallidum, dann Substantia nigra, Dentatum und Nucleus ruber. Unser Fall ist besonders interessant, weil er zeigt, daß dieses imposante klinische Syndrom von Pseudosklerose-Wilson nicht ohne weiteres die histologische Diagnose einer Striatose zu stellen erlaubt. Erkrankung der Substantia nigra und des Nucleus dentatus genügen, um das Syndrom auszulösen. Bemerkenswert ist ferner, daß die zugrunde liegende Encephalitis epidemica, für die der Nigraausfall spricht, klinisch latent oder unbeachtet geblieben ist.

Die Kenntnis des Pseudosklerose-Wilson-Komplexes ist von Bedeutung für den Kinderarzt für die Stellung einer richtigen Diagnose, worauf in neuester Zeit besonders auch CORNELIA DE LANGE hingewiesen hat. Fehldiagnosen, wie Chorea, Hysterie, Schizophrenie, sind zu vermeiden, ferner ist bei Lebercirrhose an diese Komplikation von seiten des Nervensystems zu denken und nach dem KAISER-FLEISCHERSchen Ring zu fahnden.

## 58. Vorlesung.

# FEERSche Krankheit. (Infantile Akrodynie.)

Bei dem sechs Monate alten Säugling, den ich heute vorweise, macht sich seit zwei Monaten eine zunehmende Appetitlosigkeit geltend, welche sich selbst bis zur bedrohlichen Nahrungsverweigerung steigerte. Das Kind lächelt nicht mehr, schreie ganze Nächte hindurch und könne gar keinen Schlaf finden. Am Tag schlummere es dagegen viel. Es sei fast immer in Schweiß gebadet. Die Hände und Füße seien bläulichrot verfärbt und fühlen sich auffallend kühl an. In den letzten zehn Tagen sei Fieber bis 38 bis 39° aufgetreten.

Der sechs Monate alte Knabe zeigt einen etwas starren Blick mit leicht erweiterter Pupille. Er liegt jetzt ziemlich ruhig da, hat aber einen verdrießlichen, manchmal etwas ängstlichen Gesichtsausdruck. Die Augen zeigen Andeutung von leichtem Exophthalmus, die Lidspalte ist etwas erweitert und der Lidschlag selten (Glanz-

auge). Das Kind ist förmlich in Schweiß gebadet, Hände und Füße sind bläulichrot verfärbt, fühlen sich kühl an und zeigen eine feine Abschuppung. Der Turgor der Haut ist stark herabgesetzt, der Panniculus ist gering. Bei einer Körperlänge von 64 cm hat das Kind ein Gewicht von 5350 g, nimmt in der letzten Zeit absolut nicht an Gewicht zu. Am Hals bemerken wir eine ziemlich große Struma. Motilität und Sensibilität sind, soweit prüfbar, intakt. Die Patellarreflexe sind auffallend abgeschwächt, die Achillessehnenreflexe beiderseits positiv, lebhaft. Am Herzen findet man normale Dämpfung. Töne über allen Ostien rein, Aktion regulär, Frequenz 160 (Tachycardie). Blutdruck 135/85 (Hypertension), normales Vergleichskind 85/65. Lungen o. B. Leber und Milz nicht vergrößert. Im Urin eine Spur Eiweiß, eine Spur Urobilinogen, im Sediment Leukocyten und Epithelien.

Blut: Hämoglobin 95%, Rote 4,75 Millionen, Weiße 9050, neutrophile Stabkernige 0, Segmentkernige 37, Eosinophile 0, Basophile 1, Lymphocyten 58, große Monocyten 4. Nüchternblutzucker 88 mg%. Kochsalzausscheidung täglich 45 mg%.

Wir haben hier bei dem sechs Monate alten Säugling ein merkwürdiges, an einen Basedow erinnerndes Krankheitsbild mit der weit aufgerissenen Lidspalte, dem leichten Exophthalmus mit Glanzauge, dem seltenen Lidschlag und starrem Blick. Dazu stimmt der Nachweis einer sicht- und fühlbaren Struma, weiter finden wir eine auffällige Hyperhidrose, leicht bläulichrot verfärbte Hände und Füße, die sich kühl anfühlen, und eine feine Abschuppung zeigen, weiter bemerken wir psychische Verstimmung, hochgradige Schlaflosigkeit in der Nacht, Schlummersucht tagsüber (Schlafumkehr), Abschwächung der Patellarreflexe. Objektiv können wir ferner feststellen eine erhebliche Tachycardie und eine für einen Säugling ganz ungewöhnliche Blutdrucksteigerung, während ein weiteres Kardinalsymptom, die Hyperglykämie, bei diesem Kinde zufälligerweise fehlt. Ur-



Abb. 125. Exophthalmus bei Säuglings-Akrodynie.



Abb. 126. Struma bei demselben Fall.

sache des Fiebers in diesem Fall ist wahrscheinlich der Durst infolge der hochgradigen Anorexie des Kindes, welche auch zu einer Dehydratationspyurie geführt hat. Auffällig hoch sind der Hämoglobingehalt, weniger die Zahl der Roten. Die Weißen sind nicht wesentlich vermehrt und lassen jegliche Kernverschiebung vermissen.

Es handelt sich hier um einen etwas atypischen Fall von *FEERScher Krankheit* oder *infantiler Akrodynie* bei einem jungen Säugling.

Wir beobachteten hier einen schleichenden Beginn. In anderen Fällen, namentlich bei Kleinkindern, treffen wir ein deutliches akutes erstes Kranksein mit zwei- bis fünftägigem Fieber und katarrhalischen Erscheinungen, Rhinopharyngitis und Tracheitis, manchmal verbunden mit deutlichen Drüsenschwellungen. Auch Durchfälle kommen vor. In anderen Fällen schließt sich die Krankheit an Masern, Keuchhusten und vereinzelt auch an die Pockenimpfung an. Initiale Gelenkerscheinungen werden mitunter angegeben. Gegen Ende des Frühstadiums tritt dann ein akuter Schub von *Miliaria alba* und *rubra* auf, besonders am Rumpf, verbunden mit den ersten starken Schweiß. Diese *Miliaria* ist das der Akrodynie zugehörige charakteristische Exanthem, vergleichbar dem

Erythema nodosum bei der Primärtuberkulose. Manchmal werden auch polymorphe Erytheme beobachtet.

Von dem ersten Kranksein, so unbedeutend dasselbe zuerst erscheinen mochte, können sich die Kinder gar nicht mehr recht erholen, sie werden müde und matt, apathisch, spielen nicht mehr. Die Laune ist schlecht, weinerlich, unleidlich, verdrießlich, mürrisch, reizbar, das Kind verliert seine natürliche Fröhlichkeit, es lacht nicht mehr, es verstummt. Der vorgestellte Säugling wimmert und schreit ganze Nächte hindurch. Kleinkinder und größere Kinder sind tiefunglücklich, aber gelegentlich geraten sie in heftige Wut.



Abb. 137. Trauriger Gesichtsausdruck bei FEERScher Krankheit.



Abb. 128. Mürrischer Gesichtsausdruck bei FEERScher Krankheit.

Die psychische Verstimmung spiegelt sich in dem ganz unkindlich traurigen lebensmüden Gesichtsausdruck wider; andere zeigen einen mehr kniffligen Ausdruck, kneifen insbesondere die Lider zusammen wegen Lichtscheu, so daß eine gewisse Ähnlichkeit mit der *Facies scrofulosa* entsteht. Andere wieder zeigen mit hochgezogenen Augenbrauen einen zornigen Ausdruck, namentlich wenn sie von starkem Jucken, Schmerzen oder Parästhesien geplagt werden.

Die Kinder können Charakterveränderungen zeigen, vermehrtes Anschmiegsbedürfnis haben. Früher ganz liebe Kinder werden böse, aggressiv, beißen und schlagen um sich und können durch ihre nächtliche Unruhe ein ganzes Haus außer Rand und Band bringen. Die Kinder können sich die Haare ausraufen, so daß stellenweise eine Glatze entsteht. Die Affektlabilität ist groß.

Bei unserem Säugling ist ein Symptom sehr ausgesprochen, welches wir häufig bei diesem Leiden antreffen: eine hochgradige Anorexie, welche bis zu bedrohlicher Nahrungsverweigerung gehen kann. Mit oder ohne solche schwere Appetitlosigkeit kann es zu starken Gewichtsstürzen kommen. Wir haben Kleinkinder beobachtet, welche in wenigen Tagen 1 bis 2 kg Gewicht verloren haben, so daß infolge des Turgorverlustes die Haut ganz welk wurde.

Charakteristisch ist in unserem Fall ferner die Schlafumkehr, äußerste nächtliche Unruhe, Schlummersucht tagsüber. Diese Schlafumkehr erinnert an ein ähnliches Verhalten vieler Kinder nach der *Encephalitis lethargica*.

Die Schlaflosigkeit wird zum Teil bedingt durch Parästhesien und Schmerzen, namentlich in den Händen und Füßen, daher auch der Name Akrodynie, d. h. *οδυνη* = Schmerz in den Akren, d. h. Schmerz in den gipfelnden Teilen. Diese Parästhesien äußern sich in Ameisenlaufen oder Fremdkörpergefühl. Unsere welschen Kinder klagten oft frühzeitig *ca pique, ca pique*, d. h. sie hatten das Gefühl von Nadel- oder Mückenstichen, besonders in den Fingern, aber auch in den Fußsohlen. Sie behaupten, sie haben Sand in den Schuhen und verlangen beständig, die Schuhe ausziehen, oder sie wollen sich wegen dieser Sensation überhaupt nicht mehr auf die Füße stellen. Trotzdem sich Hände und Füße feucht, kühl anfühlen, haben die Kinder subjektiv die Sensation eines höllischen Feuers. Sie suchen eine kühle Stelle im Bett oder wünschen, daß man ihre Finger stark anblase. Oft finden sie nur in Eiswasser Erleichterung. Ein heftiger Juckreiz veranlaßt die Kinder beständig, Hände und Füße zu reiben. Aber auch am ganzen Körper kann Juckreiz Kratzeffekte auslösen.



Abb. 129. Muskeladynamie bei FEERScher Krankheit.

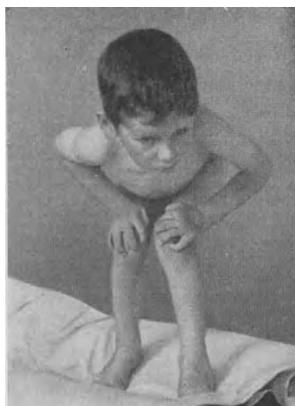


Abb. 130. Muskeladynamie bei FEERScher Krankheit.

In einer Reihe von Fällen gaben die Kinder paroxysmale lanzinierende Schmerzen in den Extremitäten, ganz besonders aber im Bauch an. Das Kind schreit plötzlich auf, weint, verschränkt die Arme über dem Bauch und neigt den Oberkörper nach vorne. Seltener werden Kopfschmerzen geklagt.

Die Körpermuskulatur zeigt eine auffällige Hypotonie und Adynamie. Faßt man die Kinder unter den Schultern an und will sie hochheben, so geben die Schultern nach, ähnlich wie bei Chorea minor. Die Reflexe werden, wie bei dem vorgestellten Fall, häufig abgeschwächt oder können auch ganz erlöschen.

Die Kinder nehmen infolge der Adynamie ganz eigentümliche Körperhaltungen ein. Sie legen sich flach auf den Bauch und strecken alle viere von sich. Andere liegen wie ein Taschenmesser zusammengeklappt da, den Rumpf vornübergebeugt, den Kopf zwischen den Füßen. Ein Mädchen unserer Beobachtung nahm eine eigentümliche Hockerstellung ein mit gebeugten Knien und stützte sich mit beiden Armen auf die Knie (Känguruhstellung nach WILLI und STERN).

Typisch sind in dem vorgestellten Fall die starken Schweiße am ganzen Körper, wobei der Schweiß häufig einen mäuseartigen Geruch verbreitet.

Die Akren, die Nasenspitze, Hände und Füße nehmen eine rosarote oder hochrote Färbung an, oft mit einem deutlichen cyanotischen Einschlag. Diese Verfärbungen sind kein Frühsymptom, sondern treten erst nach zwei bis drei Wochen und noch später auf. Die Epidermis wird in Form von kleinen Bläschen

abgehoben, und es kommt schließlich zu einer mehr weniger ausgesprochenen Desquamation. Bei einem siebenjährigen Knaben war Schuppung an Händen und Füßen so stark, daß man förmlich Handschuhe und eine ganze Fußsohle abziehen konnte, ähnlich wie bei Scharlach. Der Praktikant in der Klinik stellte die nicht üble Diagnose Pellagra, bei der es ja auch zu solchen Symptomen an den Akren kommt, aber ausgelöst durch die Belichtung, was bei der Akrodynie keine Rolle spielt. Die starken Schweiß bedingen häufig Sudamina, Kratzeffekte, Pyodermien.

Kapillarmikroskopisch fanden wir in unseren Fällen einen spastisch-atonischen Zustand der Kapillaren mit starker Schlingelung.

Mitunter findet man auch eine starke Sekretion von seiten der Schleimhäute, Tränenfluß, serösen Nasenfluß, Speichelfluß, der infolge der Erschlaffung offene Mund, der auch bei unserem Säugling auffällt, begünstigt den Speichelfluß nach außen.

Trophische Störungen wurden beobachtet an der Cornea; nekrotische Geschwüre der Zungenschleimhaut und der Wangenschleimhaut haben wir wiederholt beobachtet, Ausfall gesunder Zähne wurde beschrieben, Verlust einzelner Finger- oder Zehennägel, Geschwüre auf der Haut, Gangrän eines oder mehrerer Finger usw. Dystrophisch können auch die Haare werden, glanzlos, struppig, brüchig mit der Folge von mehr weniger ausgedehnter Alopecie auf dem behaarten Kopf (Glatzenbildung).

Selten sind Atemstörungen, die an das Atmen eines gehetzten Hundes erinnern, mit eigentümlicher Erschwerung der Respiration.

Wir kommen nun zu den Symptomen, welche ich als charakteristisches, durch die nähere Untersuchung festzustellendes Kernsyndrom der Akrodynie bezeichnet habe. Viele der anderen Symptome, insbesondere die Rotfärbung der Hände und Füße, können fehlen oder kaum angedeutet sein. Das Kernsyndrom ist immer vorhanden und überdauert häufig alle anderen Krankheitserscheinungen.

Das Kernsyndrom besteht aus Tachycardie, Blutdrucksteigerung und Hyperglykämie.

1. *Tachycardie* finden wir auch bei unserem vorgestellten Säugling. Er hat 160 Pulse. Herzdämpfung und Röntgenbild sind meist normal, nur selten findet man eine leichte Verbreiterung. Der Puls ist in der Ruhe selten unter 120, die meisten Fälle haben 130 bis 160 Pulse. Das Elektrokardiogramm ergab meist normale Verhältnisse. Gelegentlich sympathicotonischen Typus (FEER).

2. *Blutdrucksteigerung, Hypertension.* Man findet meist eine Blutdrucksteigerung zwischen 120 bis 140. Selbst unser junger Säugling zeigt einen Blutdruck von 135. Selten sind excessive Blutdrucksteigerungen, 180 bis 195 (FEER).

3. *Hyperglykämie.* Die Nüchternblutzuckerwerte sind meist erhöht, 120 bis 150 mg%. Unser Säugling zeigt eher etwas niedrigeren Blutzucker (88 mg%). Hypoglykämie findet sich seltener und ist wohl Ausdruck einer gewissen Glykolabilität, da sie rasch in Hyperglykämie übergehen kann.

*Urinbefunde:* Gelegentlich leichte Glykosurie. Relativ häufig findet man bei der FEERSchen Krankheit, wie in unserem Fall, eine Pyurie oder Bakteriurie. Die Harninfektion kann, wie bei unserem Säugling, die einzige Ursache des Fiebers darstellen, während die Krankheit sonst in der Regel vollkommen fieberfrei verläuft.

*Blutbefunde:* Die Hämoglobinwerte sind, wie auch bei unserem Säugling, auffällig hoch. Meist besteht auch eine Hyperglobulie. Die Roten-Zahlen schwanken zwischen 5 bis 7 Millionen. Die Leukocyten zeigen in unkomplizierten Fällen keine entsprechende Erhöhung. Die Blutsenkung ist oft eher verlangsamt. Be-

merkenswert ist, und wird auch in unserem Falle wieder bestätigt, daß das weiße Blutbild keine Kernverschiebung nach links zeigt.

Ein Milztumor wurde bei der Akrodynie nie gefunden.

*Liquorbefunde:* Nur in vereinzelten Fällen, besonders bei Krampfanfällen, gesteigerter Druck. Gelegentlich Pandy positiv, nur selten leichte Pleocytose. Gelegentlich abnorm hoher Zuckergehalt.

*Verlauf:* Meist fieberfrei, aber gelegentliche Zacken infolge grippaler Infekte, Pyurie, Pyodermien usw. Temperaturkurve zeigt oft eine merkwürdige Starre mit äußerst geringen Tagesschwankungen.

Leichte Fälle verlaufen in zwei bis drei Monaten. Schwerere Fälle dauern oft vier bis acht bis zwölf Monate und darüber. Es gibt Remissionen und dann wieder Verschlimmerungen.

*Prognose:* Die meisten Fälle verlaufen günstig. 5 bis 10% können zum Exitus führen, meist durch sekundäre Komplikationen, Sepsis, ausgehend von Pyodermien, Bronchopneumonie, aber auch plötzlicher Herztod wurde beobachtet. Ein zweijähriges Mädchen mit langwieriger FEERScher Krankheit sahen wir in einer Attacke von akutem Lungenödem vercheiden.

*Rezidive:* Wir haben wie andere Autoren auch Rezidive oft nach jahrelangen Intervallen in einzelnen Fällen beobachtet.

*Pathologische Anatomie:* In den meisten Fällen haben die pathologisch-anatomischen Untersuchungen zu keinen eindeutigen Befunden geführt, namentlich die Befunde am Nervensystem, so daß es sich im wesentlichen um funktionelle Störungen handelt. STOLZ und VON ALBERTINI fanden eine Hyperplasie des chromaffinen Systems der Nebennieren.

*Ätiologie und Pathogenese:* Die Ätiologie ist immer noch in Dunkel gehüllt. Die Auslösung müssen wir wohl in die vegetativen Zwischenhirnzentren verlegen, welche infolge ihrer Erregung zu einer vermehrten Adrenalinausschüttung auf dem Wege über das Nebennierenmark führen. Das Nebennierenmark wirkt ähnlich wie die Schilddrüse beim Basedow als Multiplikator des durch die Emotionen mächtig erregten sympathischen Systems. In der Tat gelang es uns, gemeinsam mit GORDONOFF, im Serum von Akrodyniepatienten auf das Froschauge mydriatisch wirkende und vasopressorische Stoffe nachzuweisen.

Das Kernsyndrom der Akrodynie ist geradezu charakteristisch für eine solche vermehrte Nebennierenwirkung durch Adrenalinausschüttung. Diese bewirkt eben Tachycardie, Blutdrucksteigerung und Hyperglykämie. Denn das Adrenalin ist der Gegenspieler des Insulins, und so treffen wir bei Zuckerbelastung einen diabetesähnlichen Verlauf der Blutzuckerkurve und ein Fehlen des sogenannten Staubeffekts, d. h. jede neue Zuckerbelastung ruft wegen des Darniederliegens



Abb. 131. Desquamation der Fußsohlen bei FEERScher Krankheit.

der Insulinsekretion einen erneuten Blutzuckeranstieg aus, während beim Normalen das Insulin jede sekundäre Hyperglykämie wegfegt. Die Hyperglobulie läßt sich erklären durch den Umstand, daß die adrenalinempfindliche Milzkapsel die roten Blutkörperchen aus der Milz auspreßt, und so verstehen wir auch, daß bei der Akrodynie niemals ein Milztumor gefunden wurde.

Der Organismus des Akrodyniekranken befindet sich gewissermaßen pathologisch-erweitert in dem Zustand einer lang dauernden Notfallreaktion, welche sonst beim Normalen nur wirklich im Notfall eingreift, in einer Lage, wo man den Kampf mit einem Gegner aufnehmen soll, oder in der Angst vor einem überlegenen Feind die rasche Flucht ergreifen muß. Infolge der Adrenalinausschüttung schlägt dann das Herz rascher und kräftiger. In großen Gebieten kontrahieren sich die peripheren Arterien, damit der Blutdruck steigt und die tätigen Organe besser mit Blut versorgt werden können. Die Glykogenreserven werden mobilisiert, der Blutzucker steigt, durch die Kontraktion der glatten Muskeln der Milzkapsel werden die gespeicherten Blutreserven in den Kreislauf geworfen, um auch so die tätigen Organe besser mit Blut zu versorgen. Die Übererregung im Sympathicusgebiet ruft nach einer Gegenregulation im Parasympathicus, denn die vermehrte Wärmebildung durch die Anregung des Stoffwechsels, die fieberhafte Tätigkeit des Herzens und anderer Organe müßten zu einer Erhöhung der Körpertemperatur führen, wenn nicht die Wärmeregulation durch die ausgiebigen Schweißbildung in Funktion träte. Erhöhte Tätigkeit des Parasympathicus kann sich auch in Tränen- und Speichelfluß äußern.

Die Adynamie der Muskulatur ist wahrscheinlich auf eine Unterfunktion der Nebennierenrinde zu beziehen, während das Mark übermäßig funktioniert.

*Therapie:* Dieser Einblick in die pathologische Physiologie der FEERSchen Krankheit gibt uns nun auch einige Fingerzeige für eine rationelle Therapie.

Am besten bewährt hat sich uns wie MAYERHOFER das Kombinationsmittel Bellergal, welches fast ein Spezificum gegen die Akrodynie darstellt, wenn man es in genügend hohen Dosen verwendet. Das Bellergal enthält in einer Dragée  $\frac{1}{10}$  mg Bellafofin,  $\frac{3}{10}$  mg Gynergen und 20 mg Luminal. Es kombiniert sich zweckmäßigerweise die vagusheremmende Wirkung des Bellafolins mit dem Antagonisten des Adrenalins, des Ergotamins oder Gynergens, welches den erregten Sympathicus dämpft. Das Luminal seinerseits wirkt beruhigend auf die vegetativen Zentren im Zwischenhirn. Wir beginnen bei Säuglingen und Kleinkindern mit dreimal  $\frac{1}{2}$  Dragée und steigern dann bis drei- bis fünfmal 1 Dragée, bei guter Verträglichkeit gehen wir unter Umständen noch höher.

Ein Antagonist zum Adrenalin ist auch das Cholin, welches vaguserregend wirkt. Es ist ein physiologisches Kreislaufshormon, das Arterien und Arteriolen erweitert und dadurch den Blutdruck herabsetzt und auch der Tachycardie entgegenzuwirken vermag. Nur kann seine Wirkung durch hohe Atropindosen (somit auch Bellergal) gehemmt werden. Wir geben intramuskuläre Injektionen von 0,1 bis 0,3 ccm, namentlich bei schmerzhaften Gefäßspasmen.

Aber auch auf hormonalem Wege können wir eingreifen. Durch Hormone, welche Gegenspieler des Adrenalins sind. Hier ist vor allem an das Insulin zu denken. Wir werden dieses bei unserem heute vorgestellten Fall verwenden, etwa 2 bis höchstens 5 Einheiten zweimal täglich vor den Mahlzeiten, vor allem auch, um der hochgradigen Appetitlosigkeit entgegenzuwirken.

Gegenspieler zum ergotropen Adrenalin und Thyroxin mit ausgesprochen trophotroper Wirkung sind außer dem Insulin Hypophysenvorderlappenpräparate, wie Präphyson und Nebennierenrindenhormon, das wir als Pankortex, Cortidyn, Cortin, Iliren oder neuerdings als synthetisches Desoxykortikosteron entweder in Tablettenform per os oder durch intramuskuläre Injektionen zuführen können.

Wir sahen von Rindenhormonpräparaten in manchen, aber nicht allen Fällen, einen günstigen Einfluß auf die Hypotonie der Muskulatur.

Die unangenehmen Sensationen in den feuchtkalten Händen versuchen wir durch Einreibungen von Histaminsalbe (Roche) zu bekämpfen. Sehr angenehm wirken Kohlensäurebäder von zehn Minuten Dauer bei 36°, möglichst viel Aufenthalt im Freien. Auch Ultraviolettbestrahlungen mit der Quarzlampe werden empfohlen.\*

Gegen das Schwitzen ist sehr häufiger Wechsel der Wäsche wichtig, dabei Einpudern mit Menthol 0,1 bis 0,5, Zinkoxyd-Talc. ana 50,0. FEER empfiehlt Betupfen mit Calmitol, Aufstreuen von Campher und Acid boric. ana 10,0, Zinkoxyd-Talc. ana 40,0.

Die Behandlung ist in der Regel zu Hause so schwierig, daß ein Aufenthalt in der Klinik nicht zu umgehen ist. Die Milieuänderung wirkt sich in diesen Fällen schon allein oft sehr günstig aus.

Die bedrohliche Nahrungsverweigerung in unserem Fall zwingt uns zu besonderen Maßnahmen. Zunächst werden wir ein bis zwei Obsttage einschalten mit gerapsten Äpfeln und fein zu Schaum geschlagenen Bananen, die wir mit dem Löffel zuführen, da das Kind gegen den Schoppen einen ausgesprochenen Widerwillen hat. Nur im Notfall werden wir zur Sondenfütterung greifen. Das Kind hat eine Vorliebe für Brotkrümchen und Schokolade, und wir werden das für die Ernährung ausnutzen. Flüssigkeitszufuhr, die für den Säugling sehr wichtig ist, durch Dauertropfinfusionen.

Die Diagnose der FEERSchen Krankheit ist für denjenigen leicht, der einen Fall gesehen hat. Da die Praktiker, die nicht Gelegenheit hatten, in ihrer Studienzeit solche Fälle vorgestellt zu bekommen, die Diagnose meistens nicht stellen können, so ist es besonders wichtig, auf dieses merkwürdige Krankheitsbild mit seiner so reichhaltigen Symptomatologie hinzuweisen. Namentlich in den letzten Jahren wurde mehr und mehr erkannt, daß es neben den klassischen Formen der FEERSchen Krankheit mit der Hyperhidrosis, den blauroten Händen und Füßen, auch *Formes frustes* gibt, bei denen vielleicht nur einzelne Finger eine leichte Rosafärbung zeigen, oder das Symptom kann auch vollkommen fehlen. Gleichwohl ist das Kernsyndrom nachzuweisen.

Es gibt ferner psychische Formen, bei denen die Charakterveränderung und die Nervosität im Vordergrund stehen, während die Hautsymptome vermißt werden.

Die Muskelschwäche und Adynamie kann sich in schweren Fällen bis zu förmlichen Lähmungszuständen steigern.

Selten sind Krampfformen, bei denen der Blutdruck auf exzessive Werte bis 180 und darüber hinaufklettert, so daß cerebrale Konvulsionen ausgelöst werden.

Am schlimmsten sind die gangränösen und verstümmelnden Formen, bei denen es zur Gangrän und Abstoßung einer oder mehrerer Phalangen kommt. Ja, eine ganze Hand kann gangränös werden und den Exitus an sekundärer Sepsis herbeiführen.

---

\* Symptomatisch sehr günstig wirkt auf die feuchtkalten Hände und Füße nach unseren neuesten Erfahrungen Nikotinsäureamid (Vi-Nikotyl Wander 50 bis 100 mg pro Tag oder Benikot Roche oder Nikobion Merck). Auch von Aneurin (Benerva) und Vitamin B<sub>6</sub> (Adermin) sahen wir Erfolge.

## 59. Vorlesung.

## Das wolphynische Fieber oder Fünftagefieber bei einem Berner Kind.

Ein sechsjähriger Knabe erkrankt in der Nacht vom 9. auf den 10. Oktober 1941 mit Fieber, heftigen Bauchschmerzen, Durchfall. Am 10. Oktober wiederum Schmerzen im Abdomen, aber auch im Rücken, welche sich besonders unangenehm geltend machen, wenn sich das Kind bei den wässrigen gelben, dünnen Stühlen, die keinen Schleim oder Blut enthalten, immer wieder auf den Topf setzen muß. Am 11. Oktober Kopfschmerzen, kein Erbrechen, wieder Bauchschmerzen und Rückenschmerzen, Durchfall etwas geringer in Menge, aber nicht in der Häufigkeit der Stuhlentleerung.

Status vom 11. Oktober 1941: Sechsjähriger Knabe von kräftigem Körperbau. Er kann gehen ohne zu hinken, stehen ohne zu schwanken. Das Aufsitzen aus liegender Stellung ist dagegen sehr mühsam, er muß sich zuerst auf die Seite drehen, und erst aus der Seitenlage kann er sich zur Sitzstellung aufrichten. Beim Sitzen fällt die kerzengerade, etwas steif gestreckte Haltung der Lendenwirbelsäule auf. Er zeigt deutliche Nackenstarre. Beim passiven Aufheben aus liegender Stellung fällt der Kopf nach hinten. Amoss sign negativ. Das Kind kann mit verschränkten Armen sitzen, Spine sign beiderseits positiv, Kernig und Lasègue beiderseits mäßig stark positiv. Motilität völlig in Ordnung. Reflexe alle normal auslösbar, lebhaft. Patellarreflexe eher leicht gesteigert, aber kein Klonus, keine pathologischen Reflexe. Temperatur 38°. Um den Mund einige impetiginöse Effloreszenzen. Lymphdrüsen an allen Stationen etwas vergrößert, indolent. Augen, Nase, Ohren o. B. Zunge feucht, leicht weißlich belegt, Tonsillen groß, stark zerklüftet ohne Pfröpfe, Rachen völlig blaß. Herz normal. Frequenz 144, Lungen o. B. Abdomen weich. Leber und Milz nicht vergrößert, Nierenlager frei, keine pathologischen Resistenzen, keine Druckempfindlichkeit. Genitale o. B. Urin o. B. Benzidin im Stuhl negativ. Ascarideneier positiv.

Lumbalpunktion: Druck stark gesteigert, Liquor klar, Pandy negativ, Nonne negativ, Haine stark positiv, Zellen 2/3.

Wegen Poliomyelitisverdacht 20 ccm Rekonvaleszentenserum intramuskulär, intern Pyramidon, Urotropin, Teediät.

13. Oktober. Stuhl weniger häufig, kein Erbrechen, immer noch Fieber und meningitische Zeichen.

14. Oktober. Stuhl normal, Temperatur abgesunken, immer noch etwas Nackenstarre und positiver Kernig, Übergangsdiet. Gegen Abend wieder starke kolikartige Bauchschmerzen, kein appendicitischer Befund. Leukocyten 14550. Bakteriologische Stuhluntersuchung auf Typhus, Parathyphus, Gärtner, Ruhr negativ. Im Liquor direkt vereinzelte Lymphocyten, keine Mikroorganismen. Kultur nach 48 Stunden steril.

20. Oktober. Bauchschmerzen abgeklungen, meningitische Zeichen viel geringer, keinerlei Lähmungen oder Abnahme der rohen Kraft.

21. und 22. Oktober. Wieder leichte Temperatursteigerung bis 38 bzw. 37,8° abends. Moro, Pirquet, Mantoux 1 : 100000 negativ, 1 : 10000 schwach positiv.

Blutbefund: Hämoglobin 68%, Rote 3,7 Millionen, Färbeindex 0,92, Weiße 19400, neutrophile Stabkerne 1%, Segment 75,5, Eosinophile 2%, Basophile 0, Lymphocyten 17,5, große Monocyten 4.

23. und 24. Oktober fieberfrei.

25. und 26. Oktober wiederum zwei leichte Temperaturzacken, 38,2 und 37,9°.

27. Oktober fieberfrei. Auf Wurmkur mit Oleum chenopodii sind drei Ascariden abgegangen. Nachherige Stuhlkontrolle ergab keine Eier mehr.

28. Oktober fieberfrei. Senkung  $\frac{1}{2}$  Stunde 15, 1 Stunde 48, 2 Stunden 82, 24 Stunden 134.

30. und 31. Oktober. Neuerdings starke Fieberattacke wie ganz im Beginn 39,2° bzw. 38,4° abends, mit heftigen Koliken im Leib ohne appendicitischen Befund. Darm etwas gebläht, Stuhl eher angehalten. Leukocyten 17950.

1. November. Fieberabfall gegen Abend. Im Stuhl keine Wurmeier. Urin: Urobilinogen schwach positiv, ganz vereinzelt Leukocyten und Epithelien.
2. und 3. November fieberfrei. Leukocyten 10 450.
4. November. Eintagsfieber bis 37,8°.
- 5., 6. und 7. November fieberfrei.
- 8., 9. und 10. November dreigipfelige leichte Fieberzacke bis 37,6°, 37,7°, hernach definitive Entfieberung.

Bei den letzten Fieberattacken klagte der Knabe wieder über Schmerzen in der Wirbelsäule, ganz besonders in der Thorakolumbalgegend und leichte Kopfschmerzen.

Wassermann negativ. Agglutinationsproben auf Bang, Paratyphus, Thyphus Gärtner negativ. Bei der Durchleuchtung: Lungenfelder frei.

Mehrfache Untersuchung auf Rickettsien im dicken Blutstropfen, leider erst in der letzten Zeit vorgenommen, negativ.

Am 15. November konnte der Knabe geheilt entlassen werden.

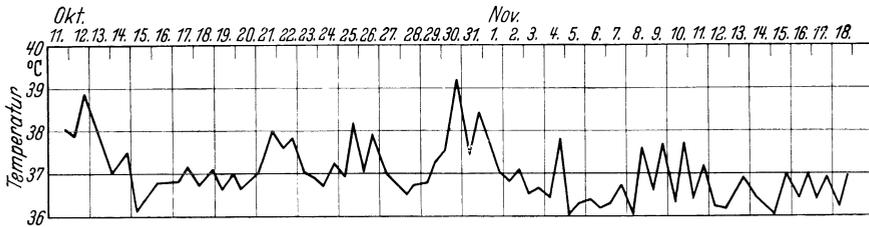


Abb. 132. Wohlynisches Fieber oder Fünftagefieber.

Dieser Fall machte uns zuerst nicht geringes diagnostisches Kopfzerbrechen. Begreiflicherweise dachten wir zunächst an eine Heine-Medin-Meningitis. Nackenstarre, Spine sign, Head-drop, Kernig-Lasègue schienen für diese Diagnose zu sprechen. Der Liquordruck war stark gesteigert, aber der Liquor sonst vollkommen normal. Wenn solcher Liquorbefund auch nicht unbedingt gegen eine Heine-Medin-Meningitis spricht, so mußte er doch als eine Ausnahme bezeichnet werden und in der Diagnose zur Vorsicht mahnen.

Im Vordergrund des Krankheitsbildes standen zunächst die heftigen kolikartigen Bauchschmerzen, verbunden mit dünnen Stuhllentleerungen. Dazu gesellten sich noch heftige Rücken- und Kreuzschmerzen, welche eine ganz gestreckte Haltung der Wirbelsäule bedingten. Außerdem wurde über Kopfschmerzen geklagt.

Eine Appendicitis, typhöse Erkrankungen, Bang, eine Tuberkulose konnten ausgeschlossen werden.

Auf die richtige Diagnose führte erst die Beobachtung des eigentümlich periodischen Fiebertypus. Wir sehen auf der Temperaturkurve sechs solche Fieberparoxysmen mit plötzlichem Fieberanstieg und einer Dauer von meistens 48 Stunden, nur einmal ein Eintagsfieber. Zwischen den Paroxysmen fieberfreie Intervalle. Am 6. und 7. November sogar mit subnormalen Temperaturen. Das Zwischenstadium mit sechs Tagen ist am längsten nach der ersten Attacke. Zwischen den anderen Paroxysmen sind zwei bis drei fieberfreie Tage eingeschaltet. Die einzelnen Fieberanfälle sind von durchaus wechselnder Höhe, und die Gipfelpunkte sind in unserem Fall meist gezackt. Die Höhe der Fieberanfälle nimmt nach dem ersten Paroxysmus ab. Der vierte Paroxysmus ist dagegen sogar heftiger als alle vorhergehenden, hernach aber sind die Fieberanfälle nur noch rudimentär, am Schluß der Kurve beobachtet man vor der definitiven Entfieberung eine dreifache Zacke.

Zur Zeit der Fieberschübe verschlimmerten sich wieder die im Intervall fast

latent gewordenen Beschwerden, Kopfschmerzen, Rücken- und vor allem Bauchschmerzen, traten in neuer Heftigkeit auf.

Eine solche periodische Fieberkurve ist entscheidend für die Diagnose eines *wolhynischen Fiebers* oder sogenannten *Fünftagefiebers*.

Das neuralgisch-rheumatische Syndrom, welches der Krankheit auch den Namen *Febris neuralgica* eingetragen hat, stimmt in unserem Falle auch zu dem Krankheitsbild des wolhynischen Fiebers. Die heftigen Rücken- und Kreuzschmerzen, das positive Lasèguesche Zeichen erklären sich daraus. Auffällig ist, daß bei diesem Kinde die sonst bei Erwachsenen angegebenen so charakteristischen Schienbeinschmerzen und Schmerzen in der Wadenmuskulatur gefehlt haben.

Durchfälle, die gelegentlich ebenso wie die übrigen Erscheinungen periodisch bei jedem Anfall auftreten und wie sie bei unserem Knaben bei der ersten und zweiten Attacke vorhanden waren, sind beim Fünftagefieber bekannt. Ebenso die heftigen Schmerzanfälle im Abdomen, welche gelegentlich auf die Ileocökalgegend lokalisiert sind und eine akute Appendicitis vortäuschen können. Diese kolikartigen Bauchschmerzen waren bei unserem Kinde sehr quälend und für uns zuerst unerklärlich. JUNGMANN hat beim wolhynischen Fieber über zwei ähnliche Fälle berichtet, wurde operiert, so fand sich die Appendix unversehrt. Es handelt sich eben um Neuralgien im Plexus solaris.

Ikterus kommt beim Fünftagefieber nur selten vor. Er fehlte in unserem Fall, ebenso ein Milztumor, der sonst bei Erwachsenen nicht selten ist, wobei Milzstiche oft nur im Fieberanfall vorkommen.

Im Urin hatten wir, abgesehen von ganz vereinzelt Leukocyten und Epithelien, keinen besonderen Befund. Keine positive Diazoreaktion, kein Urobilin oder Urobilinogen. Beim Erwachsenen scheinen Albuminurie und Cylindrurie, gelegentlich auch Blasenstörungen nervöser Art vorzukommen.

Das Blut zeigte in Übereinstimmung mit dem Befunde beim Fünftagefieber eine starke neutrophile Leukocytose, aber merkwürdigerweise ohne Kernverschiebung und ohne Vermehrung der großen Mononucleären. Leichte anämische Veränderungen im Anschluß an die Fieberanfälle. Lymphocytose und Eosinophilie, wie sie sonst angegeben werden, haben wir in unserem Falle vermißt.

Der Verlauf des Fünftagefiebers ist wechselnd. Manche haben nur wenige Anfälle, andere sind wochenlang krank. Unser Knabe hatte sechs Anfälle und ist seither verschont geblieben.

Die Prognose ist stets günstig. Eine Immunität ist nicht sicher, aber wahrscheinlich.

Von ganz besonderem Interesse in unserem Fall ist die Differentialdiagnose gegenüber einer Heine-Medin-Meningitis, wie wir sie bereits besprochen haben. Es kommt also gelegentlich selbst bei uns das wolhynische Fieber auf die große Liste der abakteriellen Meningiten von FANCONI. Auffallend war in unserem Kinderfall das starke Vorherrschen der abdominalen Beschwerden mit Durchfällen und Rückenschmerzen.

*Ätiologie:* Der Erreger dieser merkwürdigen Krankheit ist eine *Rickettsia*, welche durch Kleiderläuse übertragen wird. Der Vater unseres Berner Kindes war zwar lange in Polen gewesen, aber schon seit zehn Jahren nach Bern zurückgekehrt. Er hatte einen Kiosk in der Nähe des Inselspitals, bei dem auch polnische Internierte aus dem Weltkrieg verkehrten, und so ist es wahrscheinlich, daß der Junge durch Läuse von solchen Internierten infiziert wurde. Beobachtungen von Prof. W. FREY aus der jüngsten Zeit bei Erwachsenen haben den Nachweis erbracht, daß Fünftagefieber und damit auch *Rickettsien* auch bei der einheimischen Schweizer Bevölkerung vorkommen können.

Der Nachweis der Rickettsien geschieht im sogenannten dicken Tropfen Blut auf dem Objekttträger. Das Hämoglobin wird mit frisch destilliertem gekühltem Wasser ausgewaschen, Fixation 10 Minuten Methylalkohol, Färbung nach GIEMSA. Es finden sich Doppelkügelchen, die sich rötlichviolett färben und durch eine schmalere, schwächer färbare Brücke miteinander verbunden sind. Es entsteht so eine Hantelform; die Rickettsien zeigen lebhaftige Molekularbewegung.

Die Rickettsien sind unbeweglich, nicht filtrierbar und auf künstlichem Nährboden nicht züchtbar, bakterienähnliche Erreger. Sie vermehren sich vorwiegend in den Darmzellen von Läusen, Flöhen und Zecken. Ähnlich wie die filtrierbaren Virusarten sind die Rickettsien auf den Parasitismus im lebenden Gewebe angewiesen und können nur *in vitro* in Gewebskulturen gezüchtet werden. Der Mikroorganismus ist sehr wenig widerstandsfähig, denn er stirbt bei 55° in 10 Minuten und durch Austrocknung in einem Tag ab. Einfrieren hält er dagegen tagelang aus.

Rickettsien sind auch die Erreger der Fleckfieberkrankheiten. Dazu gehören der Typhus exanthematicus oder Hungertyphus, Erreger *Rickettsia prowazeki*, übertragen durch Läuse. Das Rocky mountain spotted fever oder Felsengebirgsfieber im Westen der Vereinigten Staaten: wilde Kaninchen als Wirtstier und Zecken als Überträger. Am Mittelmeer *fièvre boutonneuse* (Zeckenfieber).

Ein spezifisches Mittel gegen die Rickettsien gibt es bis jetzt noch nicht. Wir haben Pyramidon versucht, ohne Erfolg, zuletzt Causyth zweimal 1 Tablette.

Entlassung, gründliche Reinigung mit Schmierseife, warmes Brause- oder Vollbad. Einreiben mit grauer Salbe, Sublimatspirit, Petroleum usw. Leib- und Bettwäsche zwei Stunden lang in Cresolseifenlösung einlegen oder 15 Minuten lang auskochen. In den Wohnungen Vergasung der Räume mit Blausäure, Abwaschen der Wände mit 5%iger Lösung von Cresolseifenlösung. Bleibt die Wohnung etwa sechs Wochen leer stehen, dann wird sie läusefrei, weil die Läuse verhungern.

#### 60. Vorlesung.

### Über einige abnorme Schädelbildungen.

Schädeldeformitäten sind wichtig, weil sie auch gewisse Rückschlüsse auf ein mißgebildetes und funktionell schwaches Gehirn gestatten können. Wir wollen zuerst betrachten:

#### 1. Schädelbau bei der mongoloiden Idiotie.

Es fällt uns zunächst beim Umriß des Schädels bei seitlicher Betrachtung eine gewisse kubische Form auf. Sie ist bedingt durch eine steil ansteigende Stirn und ein ebenso steil abfallendes Hinterhaupt. Seitlich zeigt dagegen der Schädel eine Ausladung, so daß der Umriß, von vorn betrachtet, die Form einer Kugel annimmt. Der Schädelumfang schwankt bei der mongoloiden Idiotie zwischen 44 und 50 cm und übertrifft die Schädelumfänge bei reiner Mikrocephalie.

Vor allem ist die Schädelbasis verkürzt, hyperbrachycephal. Der vordere Teil der Schädelbasis steigt steil an. Die Proportion des Schädelbasisanteiles vor und hinter dem Hinterhauptsloch, welche beim Neugeborenen 3 : 3 beträgt, bleibt vielfach erhalten, während sie sich beim normalen Kinde im zehnten Lebensjahr etwa 4 : 3 und beim Erwachsenen wie 5 : 3 verhält, indem der vordere Schädelabschnitt ein viel stärkeres Wachstum zeigt als der hintere.

Der Keilbeinkörper ist aufgerichtet oder sogar in auffälliger Weise nach rückwärts gebogen und paßt sich so der außerordentlich steil ansteigenden vorderen

Schädelbasis an. Die kleinen Keilbeinflügel, welche die Orbita nach hinten begrenzen, sind auffallend klein und kurz, steigen seitlich an. Die Lamina cribrosa steht abnorm hoch und ist im Längendurchmesser stark verkürzt. Die Nasenbeine sind ganz rudimentär entwickelt oder fehlen ganz.

Sehr bemerkenswert ist das Fehlen oder die ganz kümmerliche Entwicklung des Sinus frontalis und des Sinus sphenoidalis. Äußerlich ist die Nasenbrücke flach und eingesunken.

Die Sella turcica zeigt, abgesehen von einer mitunter mehr nach vorn gerichteten Lagerung, dem Schädel entsprechende normale Größe. Der Sellaeingang ist eher weit.



Abb. 133. Mongolismus beim Neugeborenen (Oocephalie).



Abb. 134. Mongolismus beim Neugeborenen (Aztekentypus).

Charakteristisch ist nach VAN DER SCHEER eine auffallende Verschmälerung der mittleren Knochenpartien des Clivus, der Sella und der Lamina cribrosa in der Breitenausdehnung. Die entsprechenden Partien des Hirnstammes mit der Brücke, den Pedunculi, dem Infundibulum zeigen deshalb nur ein verkümmertes Wachstum, das hier auffälligerweise offenbar dem Gehirn durch den abnormen Schädelbau aufgezwungen wird. Infolge dieser Verschmälerung der mittleren Partien der Lamina cribrosa rücken die Orbitalhöhlen viel mehr zusammen als normalerweise. Es kommt deshalb zu einer Steilstellung der Orbitaldächer sowohl vorn als hinten an den kleinen Keilbeinflügeln, und diese Schrägstellung bewirkt auch eine entsprechende charakteristische Lage der Lidachse von vorn unten innen nach oben außen.

Die Knochen des mongoloiden Schädels zeigen im ganzen ein mangelhaftes Wachstum. Die Schädelkalotte bleibt abnorm dünn. Die Schädelnähte bleiben abnorm lange offen und der Fontanellenschluß erfolgt meist verspätet, nur ausnahmsweise vorzeitig. Gelegentlich kommen aber auch beim Mongolismus prämatüre Synostosen der Nähte vor.

Der Längsdurchmesser der Augenhöhlen ist verkürzt und es treten deshalb die Augäpfel etwas vor. Das Os maxillare ist auffallend verkümmert und seine

untere Begrenzung liegt über dem Niveau der hinteren Schädelbasis. Das Os mandibulare bewahrt mehr oder weniger seine fötale Form mit schlechter Ausbildung des aufsteigenden Kieferastes.

Das Studium des Schädelbaues der Mongolen macht eine intrauterine Kompression des Schädels von vorn nach hinten sehr plausibel, wie sie VAN DER SCHEER



Abb. 135. Mongolismus mit Oocephalie und pränturerer Synostose der Frontalnaht.

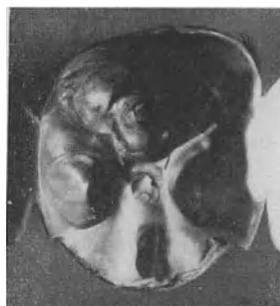


Abb. 136. Schädelbasis bei Mongolismus, Vertiefung der vorderen mittleren Schädelgrube, verkürzte Keilbeinflügel.

annimmt, wobei das Gesicht durch eine enge Amnionkappe auf die Brust des Fötus herangedrückt erscheint und hier auch die fötale Anlage des Herzens stören und zu Mißbildungen, insbesondere Septumdefekten, Anlaß geben kann. In einer eigenen Beobachtung von Mongolismus bei einem Neugeborenen mit charakteristischer schräger Stellung der Lidspalten, kombiniert mit Hypogenitalismus (Penis häutiger Stummel) und beidseitigen Klumpfüßen zeigte der Schädel eine Trigonocephalie (Eierkopf) infolge vorzeitiger Synostose der Stirnbeine mit Verkleinerung der großen Fontanelle, welche kaum fingerkuppengroß war. Bei der Autopsie war die Stirnnaht vollständig verwachsen und nur noch durch eine in der Mittellinie verlaufende weißliche Linie angedeutet. Die Gegend der Lamina cribrosa und der Crista galli war stark nach abwärts gerückt, so daß die Orbitaldächer seitlich außerordentlich steil anstiegen. Die kleinen Keilbeinflügel wiederum sehr schmal. Dieser Schädelbau bedingte auch eine Aztekenform des Gesichtes, so daß das Stirnbein unmittelbar in den breiten Nasenrücken überging. Auch hier erklärt die Raumbegung in der seitlichen Ausdehnung die Vertiefung der mittleren vorderen Schädelgrube, das Zusammenrücken der Orbitae, die typische Schrägstellung der Lidspalten. Die Nasenwurzel wird durch den gleichen Mechanismus nach vorn gedrängt, und es kommt so zum

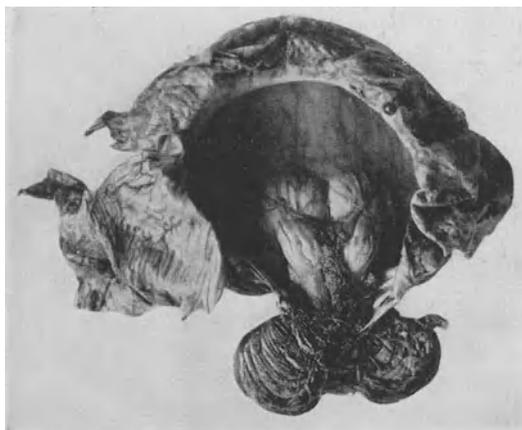


Abb. 137. Cyklopische Hirnmißbildung bei Mongolismus (Balkenmangel).

Aztekentypus des Gesichtes. Von besonderem Interesse war bei diesem Fall eine für den Mongolismus ungewöhnliche Mißbildung des Gehirns, im Sinne einer *Cyclopie*. Die beiden Großhirnhemisphären waren zu einer einzigen Blase mit fehlendem Balken und Septum pellucidum vereinigt. Eine Abgrenzung der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels war nicht zu erkennen. Die Höhle war von Ependym ausgekleidet. Der Hirnstamm, die Pons, das Kleinhirn und die Medulla oblongata sowie der vierte Ventrikel waren normal entwickelt. Einen ähnlichen Fall von cyclopischer Hirnmißbildung hat auch KUNDRAT beschrieben, wobei ebenfalls eine durch Synostose der Stirnbeine bedingte Trigenocephalie oder Oocephalie, Eierkopf, vorlag. Unser Fall bei Mongolismus ist von besonderem Interesse, weil er in extremer Weise eine Tendenz zeigt, im Sinne einer cyclopischen Mißbildung, welche sich sonst nur auf die Annäherung der beiden Orbitae ohne Cyclopergehirn oder völlige Verschmelzung der Augenanlagen zu einem einzigen Cycloperauge beschränkt.

Die infolge Raumbeschränkung im vorderen Abschnitt der Schädelbasis nach vorn gedrängte Nasenwurzel kann auch beim Mongolismus verbreitert sein, wodurch sich Übergänge ergeben zum Hypertelorismus. Nur ist bei der mongoloiden Idiotie infolge der Schrägstellung der Lidachsen mit Neigung gegen die Nasenwurzel zu die Pupillendistanz im Gegensatz zum Hypertelorismus eher verkürzt.

## 2. Der Hypertelorismus.

Der Hypertelorismus bietet in seinem Schädelbau gewissermaßen das Gegenstück zur mongoloiden Idiotie. Er wurde zuerst beschrieben von GRIEG und ist charakterisiert durch eine abnorme Breite der Pupillendistanz.

Die Augen sind durch eine ungewöhnlich breite Nasenwurzel voneinander getrennt und nicht selten ist die Stellung der Lidachsen umgekehrt schräg wie beim Mongolismus, von oben innen nach unten außen. Die Augenhöhlen sind im Gegensatz zum Mongolismus breit und tief.



Abb. 138. Hypertelorismus.

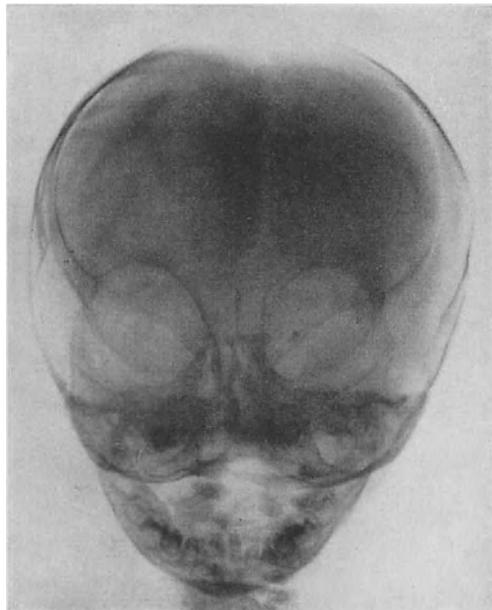


Abb. 139. Röntgenbild des Schädels bei Mongolismus a. p. Schräg ansteigende Keilbeinflügel.

Der Schädel ist charakterisiert durch ein relativ schmales Gesicht und einen großen Schädel. Eingezogene Nase; diese bildet eine breite flache Brücke, welche

die Augen seitlich verdrängt. Oft kommt es zu einer Faltenbildung am inneren Augenwinkel, ähnlich wie beim Mongolismus (Epikanthus). Häufig besteht ein- oder doppelseitiger Strabismus externus. Der Längendurchmesser des Schädels ist verkürzt, so daß der Kopf am Hinterhaupt abgeflacht erscheint (Brachycephalie ähnlich wie bei Mongolismus). Dagegen ist die Schädelbasis ausgesprochen in die Breite gewachsen. Dies äußert sich ganz besonders an den kleinen Keilbeinflügeln, welche stark an Breite zunehmen und die großen Flügel überragen. Diese kleinen Keilbeinflügel bilden den hinteren Teil des Orbitaldaches, der vordere Rand artikuliert mit der orbitalen Platte des Stirnbeins. Eine Vergrößerung dieser Keilbeinflügel verdrängt das ganze Frontale und Maxillare aufwärts, vorwärts und auswärts. Die Orbitae werden dadurch auseinandergerückt.

Klinisch können verschiedene Typen bestehen: reiner Hypertelorismus, Hypertelorismus mit geistiger Debilität und familiärer Hypertelorismus. Es können auch Kombinationen von allen drei Typen vorkommen.

Die physische Entwicklung ist meist normal, gelegentlich ist das Längenwachstum gehemmt, sind die statischen Funktionen verzögert und es besteht nicht selten geistige Debilität.

Begleitende Mißbildungen können sein Syndactylie, Kryptorchismus usw.

Es bestehen keine sicheren Anhaltspunkte für eine endokrine Störung, wenn auch die Sella turcica gelegentlich verkleinert sein kann. Auch Akrocyranose kommt vor.

Im wesentlichen kommt der Hypertelorismus dadurch zustande, daß bei einer Hemmung des Wachstums der Schädelbasis in der Längsrichtung ein gesteigertes Wachstum der Keilbeinflügel in die Breite erfolgt.



Abb. 140. Röntgenbild des Schädels bei Hypertelorismus a. p. Breite, fast ganz horizontal verlaufende Keilbeinflügel.

### 3. Trigonocephalie (Ocephalie) und Dysostosis craniofacialis.

Wir haben vor kurzem einen solchen Fall von Trigonocephalie bei Mongolismus erwähnt. Die Ursache liegt in einer frühzeitigen Synostose der Frontalia. Deshalb kann sich der Schädel vorn nicht in die Breite entwickeln. Die Stirn bleibt eng und spitzt sich nach vorn oben zu. Die beiden Stirnhöcker rücken näher zusammen und können sogar miteinander verschmelzen. Schon beim Neugeborenen kann die große Fontanelle nahezu geschlossen sein. Es entsteht so eine Eiform des Schädels mit stumpfem Pol am Hinterhaupt und einer Spitze in der Stirngegend. In unserem obenerwähnten Fall war die entsprechende Entwicklung eines Cyclopegehirns in einem solchen Schädel von besonderem Interesse.

Bei der *Dysostosis craniofacialis* (CROUZON) findet sich ebenfalls eine frühzeitige Synostose des Os frontale, aber es bildet sich im oberen Abschnitt der Stirnnaht im Niveau der großen Fontanelle gewissermaßen eine kompensatorische Vorwölbung, welche die Wachstumshemmung an anderen Stellen etwas ausgleicht. Das Gehirn erleidet dadurch eine geringere Kompression. Die Augenhöhlen sind infolge Herabdrückens des Orbitaldaches seicht und es kommt deshalb häufig zu Exophthalmus. Im Röntgenbild sieht man sehr ausgesprochene



Abb. 141. Röntgenbild des Schädels bei Mongolismus (seitliche Aufnahme).

Impressiones digitatae, die auf vermehrten intrakraniellen Druck hinzuweisen scheinen, obschon man solchen bei der Lumbalpunktion häufig nicht feststellen kann. Die normalen Nähte sind nicht sichtbar. Es besteht eine sogenannte Basilar kyphose. Die vordere und besonders die hintere Schädelgrube liegen deutlich tiefer als die mittlere.

Die *Dysostosis craniofacialis* von CROUZON ist somit charakterisiert durch: 1. Schädeldeformierung im Sinne eines Trigonocephalus, seltener eines Turmschädels mit kompensatorischer Vorwölbung in der Gegend der großen Fontanelle. 2. Augenstörungen, Exophthalmus, Strabismus divergens

und Abnahme der Sehschärfe. 3. Mißbildung des Gesichtes, welche die Nase und den Unterkiefer betrifft und zu einem unteren Prognathismus führt.

Die Nase ist abgeplattet und verbreitert an ihrer Basis und zeigt häufig Papageienschnabelform. Der Oberkiefer ist eher atrophisch und wird vom Unterkiefer überragt.

Offenbar nahe verwandt mit der *Dysostosis craniofacialis* ist das *Syndrom* von ENSLIN (HEMPEL). Beim mehr oder weniger verbildeten Schädel, sehr häufig Turmschädel, zeigt sich von früher Jugend auf eine starke Sehschärfeverminderung bis zur Amaurose auf Grund von Opticusatrophie und divergenter Strabismus. Meist treten Kopfschmerz und Krämpfe als Zeichen gesteigerten intrakraniellen Druckes hinzu. Die Intelligenz ist dabei meist nicht beeinträchtigt, da es sich ja nicht um Mikrocephalien auf Grund einer Hypoplasie des Gehirns, sondern um vom knöchernen Schädel ausgehende Hirnformveränderungen handelt. Die Feststellung der verknöcherten Nähte läßt sich im Röntgenbild erhärten, welches zudem ausgedehnteste *Impressiones digitatae* selbst bis zur Schädelarrosion und Lochbildungen an vielen Stellen zeigt.

#### 4. Skaphocephalie oder Kielschädel.

Bei einer frühzeitigen Synostose der Sagittalnaht kann sich der Schädel nicht in die Breite entwickeln, aber im Gebiet der Coronar- und der Lambda-naht nach vorn und nach hinten wachsen. Ebenso kann im Niveau der Parieto-occipitalnaht ein Höhenwachstum erfolgen. Schließlich bildet sich auf der Höhe der Sagittalnaht, welche frühzeitig verknöchert ist, ein von vorn nach hinten verlaufender Kamm an der Verbindungslinie der beiden Parietalia. Der Schädel ist transversal verengt, dagegen verlängert in sagittaler Richtung mit longitudinalem Vorsprung der verknöcherten Sagittalnaht. Der Schädel hat die Form eines umgekehrten Bootes mit dem Kiel nach oben und man spricht deshalb von Skaphocephalie oder Kielschädel. Man soll diesen nicht verwechseln mit dem Kahnschädel, welcher durch Vertiefung der Schädelmitte entsteht beim starken Vorspringen der Tubera frontalia und parietalia, z. B. bei Rachitis. Es kann so ein *Caput quadratum* entstehen. Man spricht auch von einem *Caput natiforme*, da es beim Blick von oben an die Nates (Gesäßspalte) erinnert.

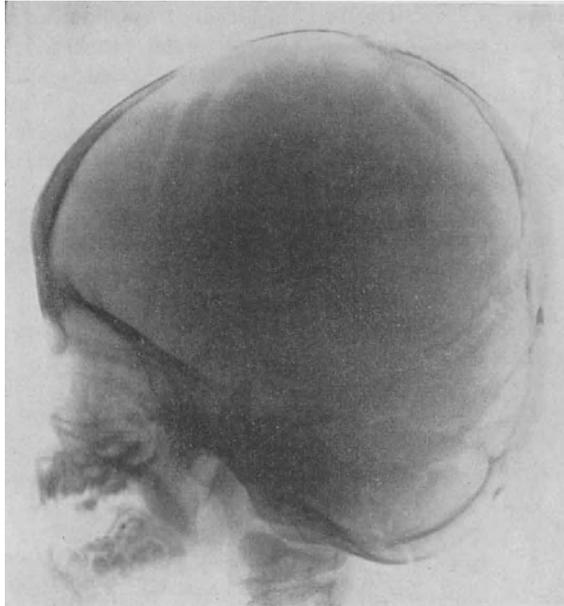


Abb. 142. Turmschädel bei Hypertelorismus (seitliche Röntgenaufnahme).

#### 5. Turmschädel (Turri- oder Pyrgocephalie).

Der Schädel ist sehr hoch, dabei aber kurz und breit, so daß der Schädelumfang kleiner ist als normal. Stirn, Scheitel und Hinterhaupt steigen steil auf, während der sagittale Durchmesser verkürzt ist.

Der Turmschädel entsteht durch eine frühzeitige Suture der Coronarnaht. In der Tat kann man an der Stelle der Coronarnähte beim Turmschädel oft seichte Verdickungen tasten. Der Schädel kann sich infolgedessen nicht nach vorn entwickeln, er strebt in die Höhe. Die Breite bleibt normal, meist wird er gleichzeitig etwas nach hinten gezogen infolge der Wachstumssteigerung in der Lambdanaht. Es ist aber auch möglich, wenn das Occiput sich stärker entwickelt, daß der höchste Punkt des Schädels mehr nach vorn verschoben wird, so daß er an die Stürmermütze von Studenten erinnern kann. Es entsteht so ein *Akrocephalus* oder *Oxycephalus*. Der untere Teil der Stirn erscheint ausgezogen und das Gesicht zeigt *Prognathie*. Die Augenhöhlen sind wenig tief, die Orbitaldächer gesenkt und die Augäpfel werden etwas aus ihren Höhlen gedrängt. Mitunter entsteht ein deutlicher *Exophthalmus*. Auch andere Augen-

symptome werden beobachtet, wie Nystagmus, besonders oscillatorius horizontalis, häufig Strabismus divergens, Änderung der Pupillenreaktion, Gesichtsfeldeinschränkung und Sehnervenschädigung. Es kann zu Stauungspapille oder zu einfacher Atrophie kommen. Das Prädilektionsalter für die genannten Erscheinungen ist das zweite bis fünfte Lebensjahr, entsprechend der Zeit des starken Gehirnwachstums, die Erblindung kann jedoch schon nach dem ersten Lebensjahr auftreten. Die Amaurose entwickelt sich schleichend oder mehr sprungweise, aber auch plötzlich unerwartete Erblindung ist bekannt. Glücklicherweise kommt es manchmal nur zu einer verringerten Sehschärfe (Amblyopie), welche auf beiden Augen verschieden stark sein kann. Als Ursache sieht man vielfach eine direkte Druckwirkung auf die Nervi optici an. Dagegen spricht jedoch der Umstand, daß eine intrakranielle Druckwirkung auch fehlen kann. Manche Autoren denken an Gefäßveränderungen, die zur Erblindung führen.

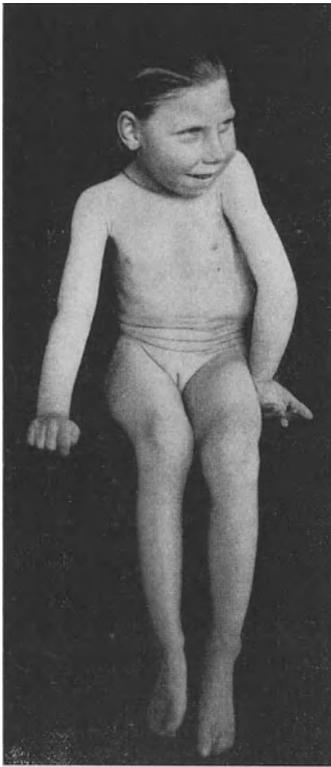


Abb. 143. Mikrocephalie.

Im Röntgenbild sieht man im Gegensatz zu der Basilarkyphose bei der Synostose der Frontalia beim Turmschädel eine Basilarlordose, indem die mittlere Schädelgrube, der Körper des Os sphenoidale und die Sella turcica tiefer liegen und verschmälert sind, so sehr, daß sie bis auf das Niveau der hinteren Schädelgrube hinuntergehen. Die Verschmälerng der Hypophysenloge kann auch zu Schädigungen der Hypophyse und des Infundibulums führen. Als Folgeerscheinungen können sich zeigen z. B. Dystrophia adiposogenitalis oder in einer eigenen Beobachtung hypophysärer Zwergwuchs. Außerdem zeigt das Röntgenbild sehr ausgesprochene Impressiones digitatae, die schließlich stellenweise papierdünn werden, ja sogar zu Lückenbildung im Schädeldach führen können. Auch beim Turmschädel kann es zu Mißbildungen des Gehirns kommen, die sich in schwerster Idiotie mit epileptiformen Anfällen manifestieren kann.

## 6. Mikrocephalie.

Das Gehirn zeigt im ersten Lebensjahr ein außerordentlich starkes Wachstum, nimmt doch der Schädelumfang in zwölf Monaten um volle 10 cm zu. Der Kopfumfang beträgt im ersten Monat 35,5 cm, im sechsten Monat 43 cm, im zwölften Monat 45 bis 46 cm, am Ende des zweiten Lebensjahres 48 cm, am Ende des fünften Jahres 50 cm, am Ende des elften Jahres 52 cm.

Bei der Mikrocephalie handelt es sich um eine primäre Mißbildung des Gehirns. Das Gehirn bleibt im ganzen im Wachstum zurück. Primär ist die Entwicklungshemmung des Gehirns, die Kleinheit des Schädels ist ein sekundäres Phänomen. Es kommt dabei zu einer vorzeitigen Synostose aller Schädelnähte und zu frühzeitigem Schluß der Fontanellen. Die ursprünglich angegebene „Lane-Lannelonguesche“ Operation, die Kraniamphiotomie oder das Legen von Breschen in die Schädelkalotte hat daher gar keinen Sinn.

Zur Beurteilung des vorzeitigen Verschlusses der Fontanellen beim Kind ist

die Kenntnis der normalen Termine notwendig. Die hintere Fontanelle schließt sich normalerweise in den ersten Monaten, ziemlich oft schon im ersten und zweiten Monat, meistens im dritten bis vierten Monat, seltener erst im sechsten bis siebenten Monat. Die vordere oder große Fontanelle fängt nach dem vierten bis fünften Monat an kleiner zu werden. Zuerst verkürzt sich der Längsdurchmesser. Mit 15 Monaten soll die große Fontanelle geschlossen sein.

Verzögerung des Fontanellenschlusses findet sich bei Rachitis, bei Hydrocephalus, bei Myxödem und Mongolismus usw. Frühzeitige Synostose beobachten wir besonders bei Mikrocephalie und beim Turmschädel. Bei der Mikrocephalie kann die Fontanelle unter Umständen schon bei der Geburt geschlossen sein. Die große Fontanelle wird im allgemeinen beim Säugling durch das rasche Gehirnwachstum offen gehalten und erst wenn sich dieses verlangsamt, beginnt sie sich allmählich zu schließen. Hört das Gehirn frühzeitig zu wachsen auf, so tritt vorzeitige Synostose ein mit Mikrocephalie. Paradoxiereise findet man dabei nicht selten einen Hydrocephalus internus occultus.

#### 61. Vorlesung.

### Übersicht über die Oligophrenien im Kindesalter.

Man kann den kindlichen Schwachsinn oft schon auf den ersten Blick an dem auffallend leeren Gesichtsausdruck erkennen. Dieser spiegelt die Interesselosigkeit des Kindes an der Umgebung wider. Das schwachsinnige Kind lenkt seine Aufmerksamkeit nicht auf die Dinge der Außenwelt wie das normale, dafür beschäftigt es sich viel mit seinem eigenen Körper. Gewisse Formen von Idiotie



Abb. 144. Identischer Zwilling mit Idiotie.



Abb. 145. Identischer Zwilling mit Idiotie.

zeigen einen lebhaften Bewegungsdrang, der sich bei Mangel eines regen Vorstellungslebens und bei dem fehlenden Interesse für die Umgebung in eintönigen rhythmischen Hin- und Herbewegungen, oft unter unzweifelhaften Zeichen behaglicher Stimmung äußert. In den Mund gesteckte Finger oder Gegenstände beteiligen sich gerne in verschiedenartiger Weise an dem simplen Spiel, zu dessen Reiz auch lautliche Äußerungen, rhythmisches Brummen oder Summen beitragen. Diese stereotypen Bewegungen erinnern lebhaft an ähnliche Gepflogenheiten eingesperrter Tiere in Menagerien, bei denen ja wohl auch behinderter Bewegungstrieb neben der jeder Kreatur eingepflanzten Freude am Rhythmus als Ursache in Betracht kommen. Eine 13jährige Schwachsinnige unserer Beobachtung steckte noch wie ein Säugling alle Gegenstände in den Mund, sie benutzte

gewissermaßen die Lippen als Tastorgan. Von den versatilen Idioten, die das reinste Perpetuum mobile sind, unterscheiden sich die torpiden durch ihre Apathie und Bewegungsunlust.

Die leichtesten Grade des Schwachsinnns bezeichnet man als *Debilität*, mittlere als *Imbezillität* und die schwersten Formen als *Idiotien*.

Wichtiger ist die Unterscheidung in bildungsfähige und bildungsunfähige Oligophrene oder in sozial brauchbare oder sozial unbrauchbare.

Wir beobachten, daß die Idioten auch in der körperlichen Entwicklung oft deutlich zurückbleiben. Es handelt sich meist um Ernährungsschwierigkeiten, Saugungeschick, Schluckangst usw. Es kann zu einem *dyscerebralen Zwergwuchs* kommen. Wie kritisch man aber mit dieser Diagnose sein muß, geht daraus hervor, daß wir in einem solchen Fall eine angeborene Ösophagusstenose fanden, welche durch häufiges Hervorwürgen der Nahrung bei behinderter Passage die Ernährung außerordentlich schwierig gestaltete. In anderen Fällen braucht die angeborene oder in früher Kindheit erworbene Gehirnerkrankung, die selbst mit schwerster Idiotie einhergeht, auf das Wachstum des jugendlichen Organismus keinen wesentlichen Einfluß auszuüben. Eine Korrelation zwischen Längenwachstum und geistiger Entwicklungshöhe besteht demnach nicht. Es gibt Idioten, die sogar gesteigertes Längenwachstum zeigen können und ebenso dumm wie lang sind!

Wir können nach den Ursachen die Oligophrenien einteilen in:

1. *Endogene Formen*. Bei diesen spielen eine Rolle:

a) Vererbung. Viele Schwachsinnige stammen von mehr weniger schwachsinnigen Eltern. In den betreffenden Familien kommen gehäuft endogene Nervenkrankheiten, Psychopathien, Epilepsie, Psychosen usw. vor.

b) Hohes Alter der Erzeuger, namentlich der Mutter, gelegentlich aber auch des Vaters, kann minderwertige Nachkommen bedingen. Dieses Moment spielt eine besonders große Rolle bei der mongoloiden Idiotie.

c) Schädigung der Keimzellen durch Alkohol, Blei, Morphinum, antikonceptionelle Mittel.

d) A- oder Hypoplasie endokriner Drüsen, besonders der Schilddrüse.

2. *Exogene Ursachen*.

a) Lues.

b) Intra- und extrauterine Encephalitis, Meningoencephalitis usw.

c) Röntgenschädigung bei Röntgenbestrahlung im ersten bis zweiten Schwangerschaftsmonat (Schwachsinn, Mikrophthalmus, Chorioretinitis, Linsentrübung, Mikrocephalie).

Nach den Erscheinungsformen teilen wir auch auf ätiologischer Basis die Oligophrenien in Anlehnung an DOLLINGER folgendermaßen ein:

## A. Vorwiegend endogene Formen (durch intrauterine Wachstumsstörungen bedingte Aplasien und Dysplasien).

### 1. Angeborene Anomalien des Zentralnervensystems.

I. Grobe, makroskopisch wahrnehmbare Mißbildungen des Gehirns.

a) Defektbildungen ohne bestimmte Schädeldeformitäten, z. B. Balkenmangel, Hirncysten, Aplasie des Groß- oder Kleinhirns.



Abb. 146. Mongoloide Idiotie.



Abb. 147. Mongoloide Idiotie. Clownartiges Gebaren.

b) Defektbildungen mit Schädeldeformitäten (*Hydrocephalische Störungen, echter oder primärer Turmschädel, Mikrocephalie, mongoloide Idiotie, Hyper-telorismus*).

Wie wir bei den verschiedenen Anomalien des Schädelbaues betont haben, beruht die *mongoloide Facies* mit der Schrägstellung der Lidachsen auf einer



Abb. 148. Mongoloide Idiotie.  
Clownartiges Gebaren.



Abb. 149. Mongoloide Idiotie.  
Fröhliches Gesicht.

Schrägstellung und Verkürzung der Keilbeinflügel. Diese Schrägstellung der Lidachsen und die Schlitzform der Lidöffnung verleihen ein mongolenartiges Aussehen. Häufig findet man auch den Epikanthus, eine sichelförmige Hautfalte, die im medialen Lidwinkel von oben nach unten zieht und um so mehr

hervortritt, als der Nasenrücken verflacht ist und tief liegt. Die Nase erscheint mehr als Knopf- denn echte Sattelnase. Die Schädelform ist brachycephal. Aus dem Mund quillt die voluminöse, eigentümlich gefurchte, an das Skrotum erinnernde Zunge vor (Makroglossie). Man findet häufig eine auffallend kleine Ohrmuschel, fehlende Reliefbildung, Abstehen der Ohren, angewachsene Ohr-läppchen. Hände und Füße sind plump gebaut. In der Handfläche beobachtet man eine durchgehende, sogenannte Vierfingerfurche oder Affenfurche. Der Kleinfinger ist sichelförmig nach einwärts gekrümmt und abnorm kurz infolge Ausfalles der Mittelphalanx. Am Fuß bemerkt man eine längs verlaufende Furche, welche besonders deutlich die Großzehenballe von den übrigen Zehen abtrennt und dadurch an einen Affenfuß erinnert.



Abb. 150. Vierfingerfurche (Affenfurche) bei mongoloider Idiotie.



Abb. 151. Handskelet bei Mongolismus (Röntgenbild).

Andere begleitende Mißbildungen sind Hasenscharte, Wolfsrachen, Atresien, beidseitiger Klumpfuß, auch Klumphände, knöcherne und häutige Syndactylien, Hyperdactylien, z. B. Doppelbildung des Daumens usw. Besondere Erwähnung verdient die Kombination des Mongolismus mit angeborenem Herzfehler, z. B. offenem Foramen ovale oder Ductus Botalli oder Septumdefekt.

In gewissen kinderreichen Familien ist jeweils das letzte Kind ein mongoloider Idiot. Die Mutter befindet sich dann oft bereits in höheren Jahren und man hat deshalb die mongoloide Idiotie auf eine Erschöpfung des mütterlichen Körpers zurückführen wollen. Doch habe ich schon mongoloide Idiotie wiederholt bei Erstgeborenen jugendlicher und blühender Mütter angetroffen.

Glücklicherweise kommen Mongoloide in einer Familie nur selten gehäuft vor, so daß, wenn einmal ein Mongoloid in einer Familie erschienen ist, die Wahrscheinlichkeit groß ist, daß die nachfolgenden Kinder wieder normal sind.

Ein sehr interessantes Licht auf die Vererbungsfrage wurde durch die Zwillingsforschung geworfen, nur die eineiigen Zwillinge waren jeweils beide mongoloid, bei den zweieiigen Zwillingen war immer nur ein Kind mongoloid.

Wir haben einen von Dr. STIRNIMANN zugewiesenen mongoloiden Idioten beobachtet, der sich durch eine ganz besonders kretinoide Facies auszeichnete. Möglicherweise hat es sich um eine Kombination von Mongolismus und Kretinismus

gehandelt, wie auch Mongolismus mit myxödemartigen Erscheinungen, die dann auf Schilddrüsentherapie günstig ansprechen, gekoppelt sein kann. Die hartnäckige Obstipation reagiert auf Schilddrüsenpräparate, aber die Idiotie ist mit keinem Mittel zu beeinflussen. Im Säuglingsalter sind die mongoloiden Idioten meist torpide, im zweiten Lebensjahr sieht man ein von den Eltern oft als günstiges



Abb. 152. Mongolismus und Kretinismus.



Abb. 153. Mongolismus und Kretinismus.

Zeichen gewertetes Aufwachen zu clownmäßigem, lebhaftem Gebaren, zu der die Wangenröte gut paßt. Die vorgezeigten Lichtbilder eines solchen Falles zeigen diese lebhaftige Gesichtsmimik in unwiderstehlicher Komik.

Während der Mongolismus regelmäßig mit Idiotie gekoppelt ist, gilt dies von den anderen Formen mit Schädeldeformitäten nicht ohne weiteres. Insbesondere bei der Schwesterkrankheit der mongoloiden Idiotie, beim Hypertelorismus, braucht die Intelligenz nicht gestört zu sein. Ähnliches gilt auch vom Hydrocephalus und vom Turmschädel, seltener ist bei der Mikrocephalie die Intelligenz nicht beeinträchtigt.

## 2. Störungen im feineren Aufbau des Zentralnervensystems.

### a) Diffuse Hirnsklerose.

Ich habe Gelegenheit, heute einen solchen Fall bei einem 16 Monate alten Mädchen vorzuweisen. Das Kind ist in der körperlichen und geistigen Entwicklung stark zurückgeblieben. Der Körper nimmt Opisthotonusstellung ein. Nimmt man das Kind an den Armen auf, so fällt der Kopf maximal nach hinten. Die Muskulatur ist hypertonisch. Die Arme werden in Streckkrämpfen gehalten, die Hände zur Faust geballt mit eingeschlagenem Daumen. Die Patellarreflexe sind beiderseits gesteigert, ebenso die Achillessehnenreflexe. Babinski ist beiderseits positiv, ebenso Oppenheim. Bei Auslösung dieser Reflexe beobachtet man eine deutliche Spreizung der Zehen, ein sogenanntes Fächerphänomen (Phénomène de l'éventail). Die Bauchreflexe fehlen.

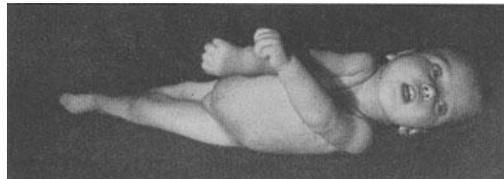


Abb. 154. Diffuse Hirnsklerose.

Die Augen zeigen zeitweise Strabismus divergens und kurz dauernden Ny-

stagmus horizontalis. Die Pupillen reagieren auf Lichteinfall. Sicher werden Licht- und Handbewegungen wahrgenommen. Die Papille ist beiderseits atrophisch. Die Macula ist ohne grobe Veränderung im Gegensatz zur amaurotischen Idiotie.

In der geistigen Entwicklung ist das Kind außerordentlich zurückgeblieben. Selbst vom ersten bis zweiten Monat werden im Alter von 16 Monaten nur ganz wenige Aufgaben gelöst, z. B. wird auf Berühren der Wange der Kopf gedreht, tritt Umklammerung von Berührungsgegenständen nur zeitweise auf, ebenso Fluchtbewegung auf behindernde Berührung, jedoch nur mäßig. Der Kopf wird in Bauchlage nicht gehoben, der Mund nach Verlust der Nahrungsquelle nicht geöffnet. Das Kind nimmt gar keine Notiz von der Umgebung, auch das Gehör scheint beeinträchtigt zu sein und das Schlucken ist sehr schwierig (Dysphagie).

Die Krankheit scheint sich nach der Anamnese etwa vom vierten Monat an bemerkbar gemacht zu haben. In der Familie sind keine Nerven- oder Geisteskrankheiten bekannt. Die Mutter, 20jährig, und der Vater, 32jährig, sind gesund und nicht blutsverwandt.

Charakteristisch für diese diffuse Hirnsklerose sind die zunehmende Muskelrigidität unter dem Bilde einer *Decerebrationsstarre* mit Spasmen, Opisthotonus, tonischen Krämpfen in den Armen, fortschreitender Verblödung, Dysphagie, Nystagmus, Opticusatrophie mit Ausgang in völlige Erblindung und schließlich noch Ertaubung.

Anatomisch handelt es sich um eine ganz vorwiegende Zerstörung der Markscheiden, wodurch die Hirnrinde ausgeschaltet wird. Selbst die Achsenzylinder können schwer geschädigt werden. SCHILDER hat deshalb die Bezeichnung *Encephalitis periaxialis diffusa* geprägt. Wir hätten es in dem vorliegenden Fall, da von einem heredofamiliären Vorkommen nichts bekannt ist, mit einer solchen SCHILDERSchen Krankheit zu tun.

In neuerer Zeit faßt man die *familiären diffusen Sklerosen* mit entsprechender Familienanamnese als *Leukodystrophia cerebri hereditaria progressiva* zusammen und unterscheidet:

1. *Die akute infantile Form, Typus Krabbe.* Beginn im Alter von vier bis sechs Monaten mit ganz ähnlichem Krankheitsbild wie bei dem hier vorgestellten Fall.

2. *Subakute juvenile Form, Typus Scholz.* {Zunehmender geistiger Verfall, Erblindung, Ertaubung, Spasmen, Dauer ein bis drei Jahre.

3. *Die chronische Form, Typus Pelizaeus-Merzbacher.* Es werden fast nur die männlichen Familienmitglieder ergriffen. Beginn in den ersten Lebensmonaten mit Nystagmus, Kopfwackeln, spastischen Kontrakturen, Steigerung der Tiefenreflexe, Babinski, Fehlen der Bauchdeckenreflexe, mäßige Rückständigkeit der geistigen Entwicklung. Keine Verkürzung der Lebensdauer.

## b) Tuberoöse Hirnsklerose.

Wir beobachteten einen solchen Fall bei einem dreijährigen Mädchen. Es zeigen sich drei Symptome:

1. Eine merkwürdige Hautveränderung an der Stirn, ein sogenanntes *Adenoma sebaceum*. Es handelt sich um eine zerklüftete, aus größeren Einzelknoten zusammengesetzte Geschwulst, welche flach und weich mit querer Fältelung längsverlaufend der Stirn aufliegt, und eine milchkafeeartige, braungelbliche Farbe zeigt.

2. Leidet das Kind seit Jahren an *Epilepsie*. Diese Anfälle haben nichts für die Krankheit Charakteristisches, es waren ursprünglich typisch epileptische Anfälle mit tonisch-klonischen Zuckungen. Das Kind wurde mit Lumbalpunktion und mit Brom-Luminal behandelt. Es trat eine augenscheinliche Besserung ein. In der letzten Zeit haben die Anfälle ihren Charakter geändert. Das Kind hat einen Spasmus nutans bekommen. Von Zeit zu Zeit klappt es plötzlich wie ein Taschenmesser zusammen (Pallidumepilepsie).

Bei dieser Erkrankung können sich Zeichen eines anscheinenden Hirntumors zeigen, mit Stauungspapille, Erbrechen, Kopfschmerzen. Sie beruhen wahrscheinlich auf einem beträchtlichen Hydrocephalus internus.



Abb. 154a. Adenoma sebaceum bei tuberöser Hirnsklerose.



Abb. 155. Hypertelorismus mit geistiger Debilität.

3. *Angeborener Schwachsinn, schwerste Idiotie* mit völlig fehlender oder mangelhafter Sprachentwicklung.

Dieses merkwürdige Syndrom mit dem auffallenden Adenoma sebaceum, der Epilepsie und dem Schwachsinn ist charakteristisch für eine eigenartige Hirnerkrankung, die sogenannte tuberöse Sklerose.

Pathologisch-anatomisch findet man zum Teil stark verbreiterte Windungsstücke, zum Teil über die Hirnrinde verbreitete Tumoren, oft mit leichten, nabelartigen Eindellungen der Oberfläche. Der Lieblingssitz sind Stirnlappen und die Gegend der Zentralwindungen. Ein konstanter Befund sind sogenannte Ventrikelknoten längs der Taenia zwischen Striatum und Thalamus opticus. Sie sind stecknadelkopf- bis kirschkernegroß, können aber auch Walnußgröße erreichen. Mikroskopisch ist die Zahl der Nervenzellen vermindert, die Grenze von Rinde und Mark verwischt; die Zellen der tuberösen Tumoren sind einestils riesige Nervenzellen mit oft plumpen, eigenartig gebogenen Fortsätzen und anderseits Gliazellen. Diese Zellen liegen meist in größeren und kleineren Nestern beisammen.

Es handelt sich um eine mit Geschwulstbildung verbundene Entwicklungshemmung des Gehirns. Das Leiden ist erblich und mehrere Geschwister können

befallen werden. In den Familien findet man Epilepsie, Trunksucht, Geisteskrankheit.

Die Diagnose wird ermöglicht durch das eigenartige Syndrom von *Hautveränderungen, Epilepsie* und *Idiotie*.

In anderen Fällen sitzen die meist nur hirsekorngroßen, rötlichgelblich gefärbten Knötchen symmetrisch in der Nasolabialfalte. Nach dem ersten Beschreiber spricht man auch von einem *Morbus Pringle* (ektodermale Systemerkrankung von Haut und Nervensystem).

### c) Demenz bei Lipoidosen (Morbus Gaucher und Niemann-Pick).

Wir haben bereits in einer früheren Vorlesung auf einen solchen Fall fortschreitender Demenz bei einer NIEMANN-PICKSchen Krankheit hingewiesen. Es finden sich Veränderungen in den Ganglienzellen mit Vacuolenbildungen. Die Ganglienzellen können riesig groß werden, ihre Kerne verlieren und eosinophile Schollen enthalten. Merkwürdigerweise fanden sich in unserem Fall nur vereinzelte kranke Ganglienzellen in der Großhirnrinde. Die schwersten Veränderungen saßen in den Stammganglien, in der Haube des Pons, während das Kleinhirn nicht befallen war. In dem erwähnten Fall fanden sich im Gegensatz zu der Beobachtung von BAUMANN keine Veränderungen im Augenhintergrund. Nahe verwandt, wenn nicht identisch mit dem NIEMANN-PICKSchen Krankheitsbild hat sich die folgende Affektion herausgestellt:

### d) Die familiäre amaurotische Idiotie (TAY-SACHS).

Wir haben im Jahre 1939 eine solche Familie kennengelernt. Sie stammte aus dem Wallis. Vater und Mutter waren im dritten Grad blutsverwandt. Bereits zwei Kinder aus dieser Familie erkrankten an eigenartigen nervösen Störungen und gingen an fortschreitender Kachexie im Alter von 1½ bis zwei Jahren zugrunde.

Das dritte Kind wurde uns von Herrn Dr. WYER VISP zur Abklärung der Diagnose zugewiesen. Die Erkrankung begann wie bei den Geschwistern etwa im Alter von sieben Monaten. Das Kind wurde stiller, drehte den Kopf hin und her, schlief beinahe nicht, schluchzte eigentümlich, zitterte Tag und Nacht mit den Füßen. Bei jeder Bewegung, die passiv mit dem Kinde gemacht wird, schreit es auf und verdreht die Augen. Beim Anfassen der Beine fangen diese an deutlich zu zittern, auch Geräusche lösen die gleiche Reaktion aus.

Das Kind wimmert sehr häufig, wobei es bei der Inspiration ein eigentümliches Schluchzen hören läßt. Abgesehen von dem unwillkürlichen Zittern besteht eine ganz auffällige Bewegungsarmut. Selbst beim Schreien bleibt der ganze Körper des Kindes still. Auf Nadelstich werden die Beine nur sehr träge angezogen unter gleichzeitigem Geschrei. Die Armreflexe sind vorhanden, die Patellar- und Achillessehnenreflexe lebhaft. Babinski und Oppenheim ergeben wechselnde Befunde, die Bauchdeckenreflexe sind oben und unten erloschen. Auf beiden Seiten ist Fußklonus auszulösen.

Lumbalpunktion ergab Pandy positiv, Haine positiv, Zellen 5/3, Druck nicht erhöht, Wassermannreaktion im Liquor negativ.

Das einjährige Kind, das sich noch in gutem Ernährungszustand befindet, hält den Mund meist offen, dreht den Augapfel oft stirnwärts, so daß man nur noch die untere Hälfte der Pupille zu sehen bekommt. Die Ohren sind groß und abstehend, das Kind achtet in keiner Weise auf seine Umgebung (Idiotie).

Entscheidend für die Diagnose ist auch hier der Augenbefund. Zu bestimmten Zeiten besteht Vertikalnystagmus. Im Augenhintergrund sieht man eine deutliche

Abblassung in der Makulagegend mit einem zentralen kirschroten runden Fleck. Meine Assistenten haben diesen Befund mit dem Wappen der aufgehenden Sonne Nipons verglichen.

Es handelt sich somit um einen typischen Fall von familiärer amaurotischer Idiotie. Das Vorkommen in einer Verwandtenehe spricht für ein rezessives Erb-leiden.

### e) Idiotie als Begleiterscheinung verschiedener Erkrankungen des Nervensystems („Begleitidiotie“).

Z. B. kann sich bei Hirntumoren im weiteren Verlaufe allmählich eine Demenz entwickeln. Ein noch kaum bekanntes Hirnleiden liegt offenbar der Dementia infantilis Heller zugrunde.

## 3. Schwachsinn bei angeborener oder früherworbener mangelhafter Funktion der Drüsen mit innerer Sekretion.

1. *Thyreogene Idiotie bei Myxödem und Kretinismus.*

2. *Idiotia thymica.*

KLOSE und VOGT beobachteten an jungen Hunden bald nach der Thymektomie eine gewisse Trägheit. Die Tiere verloren ihr lustiges Wesen, wurden stumpf, zeigten eine Bewegungsunlust, Abnahme der Schmerzempfindlichkeit, nach und nach vollständige Verblödung (*Idiotia thymopriva*). Bei geistig minderwertigen Kindern wurde angeblich auch ein Thymusschwund beobachtet. Wir sahen einen Fall von *Idiotia thymica*, verbunden mit *Thymushyperplasie*. Die Beziehungen zwischen Thymus und geistiger Entwicklung im Kindesalter erscheinen lange nicht so gesichert wie bei der Schilddrüse. Leider lassen sich aber auch gerade die Idiotien bei Myxödem und Kretinismus von allen Symptomen dieser Krankheiten am schwierigsten durch Schilddrüsenpräparate beeinflussen, so daß man den Eindruck bekommt, daß hier direkt frühembryonale Schäden des Gehirns vorliegen, die nicht mehr reparabel sind.



Abb. 156. *Idiotia thymica*.

## B. Vorwiegend exogene Formen.

### 1. Durch infektiöse, toxische, embolische, thrombotische oder sklerosierende Prozesse des Gehirns, mit oder ohne Beteiligung der Meningen.

I. Encephalitis, Meningitis, Meningoencephalitis usw. non luetica.

a) Intrauterine.

b) Extrauterine.

Mit ihren möglichen Folgeerscheinungen, den sekundären Hydrocephalien, Porencephalien usw.

II. Meningoencephalitis luica.

III. Die unter einem der postepileptischen Demenz ähnlichen Bilde verlaufende Gehirnerkrankung (epileptoide Idiotie).

### 2. Durch traumatische Schädigung des Gehirns.



Abb. 157. Vogelgesicht bei mikrocephaler Idiotie.

I. *Pränatale* (durch Traumen der schwangeren Mutter, inklusive Röntgenbestrahlung, z. B. Mikrocephalie).

II. *Natale*.

a) Am normalen Ende der Schwangerschaft einschließlich der Asphyxie.

b) Bei Frühgeborenen mit Einschluß der ausgetragenen Untergewichtigen.

Es handelt sich hauptsächlich um Hirnblutungen und ihre Folgezustände. Die klinischen Erscheinungen des Traumas können sofort auftreten oder als Spätfolge desselben erscheinen (cerebrale Hysterodysplasie). Mit der Annahme des Geburtstraumas als Ursache einer schweren Idiotie muß man jedoch vorsichtig sein, da selbst nach schweren Hirnblutungen, wenn die Kinder mit

dem Leben davonkommen, erheblichere Intelligenzdefekte ausbleiben können.

III. *Postnatale Traumen*. Sie kommen nur ganz ausnahmsweise als Ursache einer Oligophrenie in Frage.

Wenn auch dieses Gebiet der Oligophrenien für den Pädiater und noch mehr für die betroffenen Eltern trostlos ist, so ist es doch für den forschenden Arzt reizvoll, die verschiedenen Krankheitsbilder zu differenzieren und womöglich die Ursachen herauszufinden.

62. Vorlesung.

## Mutismus bei Kindern und Dementia infantilis (HELLER).

Ich habe heute Gelegenheit, einen seltenen Fall vorzustellen, ein vierjähriges Mädchen, das seit einigen Monaten ganz allmählich sein Sprachvermögen mehr und mehr eingebüßt hat. Es kann jetzt nur noch etwas lallen, höchstens ab und zu ein Wort nur noch ganz undeutlich aussprechen. Sonst ist das Kind lebhaft, sieht intelligent aus, zeigt höchstens eine gewisse Hemmungslosigkeit, aber noch

keinerlei sichere geistige Defektzustände. Bei der Lumbalpunktion war der Druck ganz leicht erhöht, Pandy eine Spur positiv, Zucker- und Zellgehalt normal. Wassermann negativ.

Das Kind bietet somit als führendes Symptom den Mutismus. Man muß unterscheiden zwischen den Kindern, die überhaupt noch nie gesprochen haben. Dann handelt es sich um eine eigentliche Stummheit, und solchen, welche sprechen gelernt haben, aber nun aufhören, sei es, weil sie nicht wollen, sei es, weil sie nicht anders können.

Bei schweren Idiotien kommt es zu Stummheit, weil die Gedanken fehlen und diese Idioten eben nichts zu sagen haben. Wir haben hier einen Parallelismus zwischen dem Fehlen der Gedanken und dem Fehlen der Sprache.

Mutismus kann vorkommen bei ängstlichen Kindern infolge allzu großer seelischer Erregung. Diese Kinder können höchintelligent sein, aber sobald in der Schule eine Frage an sie gerichtet wird, so bringen sie kein Wort heraus. *Vox faucibus haesit*: Die Erregung schnürt ihnen die Kehle zusammen. Insistiert man auf eine Antwort, so fangen sie an zu weinen, zu zittern, es zeigen sich Spasmen der Muskulatur, manchmal machen sie vor Angst in die Hosen. Solche Kinder sind häufig auch gar nicht imstande, irgendeine Kommission zu machen, auch im Krämerladen bleibt ihnen die Stimme in der Kehle stecken. Sie leiden meist an starken Minderwertigkeitsgefühlen. Man darf diese nicht noch dadurch verstärken, daß man das Kind auslacht. Man muß vielmehr sein Selbstgefühl zu heben trachten, damit es seine Hemmungen überwinden lernt. Übermäßige Milde ist hier häufig nicht am Platze, sondern man soll dem Kind in freundlichem, aber bestimmtem Ton den Befehl geben zu sprechen, damit es sich zusammennimmt und seiner sonst übermächtigen Hemmung Herr wird.

Es gibt bei Kindern Fälle, die nicht sprechen lernen wollen, ähnlich wie es solche gibt, die sich weigern, statt flüssige feste Kost zu genießen. Sie wollen ewige Säuglinge bleiben, um sich immer die gleiche mütterliche Fürsorge zu sichern. In derartigen Fällen hat also der Mutismus eine ähnliche Bedeutung wie die nervöse Anorexie und kommt auch alternierend mit derselben vor.

Mutismus kann auch sonst Symptom einer Trotzneurose sein. Es gibt Kinder, die sich allem trotzig widersetzen. Nur ein Wort lernen sie zuerst und es bleibt lange Zeit ihr einziges Wort: Das Wörtchen „Nein“. Ich pflege scherzhafterweise von „Eidgenössischen Neinsagern“ zu sprechen. In Gegenwart von erwachsenen Personen sagen sie nichts wie Nein. Wenn sie sich jedoch unbeobachtet fühlen, so kann man sie oft andere Worte sprechen hören.

Schmollende Kinder bleiben stumm, solange sie verstimmt sind. Wir sehen ab und zu derartige Fälle in der Klinik, wenigstens in der ersten Zeit nach der Aufnahme. Die Kinder schmollen ihren Eltern, weil sie sich von ihnen getrennt haben und gönnen auch uns Ärzten und Schwestern im Spital kein Wort. Heimweh kann eine Rolle spielen, aber gelegentlich auch Mißtrauen. Ein psychisch ganz normales Kind lebt sich in der Regel schnell in die neue Umgebung ein und zeigt viel seltener eine Heimwehreaktion als die Eltern glauben. Traurige und leidende, auf sich selbst konzentrierte Kinder sprechen nicht oder nur wenig. Es handelt sich dabei meist um verschlossene, scheue, ungesellige und mürrische Wesen, welche selbst in ihrer Familie kaum sprechen. Es kann hier zu einem Verlust des Kontaktes mit der Realität kommen, durch eine Art angeborener Neigung zur Introversion. Solche Kinder können den Kontakt mit anderen direkt als schmerzhaft empfinden.

Nur selten kommt es bei Kindern vor, daß sie infolge eines Schreckes oder sonstigen psychischen Traumas für einige Zeit die Sprache verlieren (hysterischer Mutismus).

Man wird öfters konsultiert, weil ein Kind im zweiten, dritten Lebensjahr noch nicht sprechen will. Kann man feststellen, daß das Kind hört und Sprachverständnis hat, so kann man die Eltern beruhigen, das Kind wird ganz sicher sprechen lernen. Hat das Kind durch eine akute Infektionskrankheit, wie z. B. Meningitis cerebrospinalis, Parotitis epidemica, sein Gehör eingebüßt, so geht es nicht lange, daß es auch seine Sprache verliert und taubstumm wird.

Alle die vorerwähnten Möglichkeiten fallen bei dem vorgestellten Fall als Ursachen für den Mutismus dahin. Wir müssen uns deshalb ernstlich die Frage vorlegen, ob es sich hier nicht um den Beginn einer Dementia infantilis (HELLER) handelt.

Dieses seltene Leiden beginnt wie bei diesem Kind im dritten bis vierten Lebensjahr mit Sprachstörungen. Anfangs handelt es sich um Sprachentstellungen, Echolalie, um Undeutlichwerden der Sprache, schließlich nur noch Lallen. Es stellt sich große Sprechunlust ein. Auch das Sprachverständnis verliert sich allmählich. Wie dieses Kind hier, zeigen diese Fälle einen direkt intelligenten Gesichtsausdruck. Alle neurologischen Zeichen sonstiger Art fehlen. Die motorische Leistungsfähigkeit ist vollkommen unbehindert.

Was wir bei unserem Fall bisher bloß angedeutet sehen, stellt sich im weiteren Verlaufe oft als Unruhe, Erregungszustände, Angstanfälle, Hemmungslosigkeit usw. ein. Es können sich ferner Stereotypien in Bewegungen und im Spiele zeigen, z. B. eigentümliche Verdrehungen der Finger, seltener katatonische Erscheinungen, Zwangslachen und Weinen kommt vor, auch ethische Defektzustände können sich melden mit Boshaftigkeit, Neigung zu Gewalttätigkeiten usw. In einem früher von uns beobachteten und von Dr. BOVER beschriebenen Fall verbarg sich das Kind häufig mit den Händen die Augen, sobald der Arzt das Krankenzimmer betrat. Das Kind hielt stundenlang mit der linken Hand den rechten Ringfinger in eigentümlicher Verdrehung fest. Es zeigte ferner epileptiforme Anfälle, welche sonst bei diesem Leiden nur selten zur Beobachtung kommen. Bemerkenswert ist das lange Bestehenbleiben des musikalischen Gehörs, selbst wenn die Kinder die Sprache schon weitgehend eingebüßt haben, sind sie noch imstande Melodienstücke zu summen und lassen sich durch die Musik beruhigen.

Es zeigt sich dann leider eine zunehmende Demenz, die innerhalb einiger Monate zu völliger Verblödung führt. Auch Unreinlichkeit wird in fortgeschrittenen Fällen angetroffen. Es tritt schließlich ein stationärer Zustand der Verblödung ein, ohne Beeinträchtigung der körperlichen Gesundheit.

Derartige Fälle wurden zuerst beschrieben von HELLER, ZAPPERT u. a. Knaben und Mädchen werden in gleicher Weise befallen.

Die Dementia infantilis ist abzugrenzen von der Dementia epileptica. Dies ist in dem vorgestellten Fall leicht möglich, weil epileptische Anfälle, wie bei den meisten bisherigen Beobachtungen, überhaupt fehlen. Bei unserer früheren Beobachtung standen die epileptiformen Anfälle in gar keinem Verhältnis zu der schweren progressiven Demenz. Sie waren nur ein Symptom des noch unbekanntes Gehirnleidens.

Progressive Paralyse kann ausgeschlossen werden. Es fehlen alle Anzeichen von der kongenitalen Lues. Wassermann bei Kind und Mutter negativ, es fehlen die paralytischen Anfälle, Sprachverlust und Verblödung treten rascher ein als bei der progressiven Paralyse. Es zeigt sich nicht wie bei dieser ein körperlicher Verfall, der schließlich zum Exitus führt.

Schwerer ist die Abgrenzung von der Dementia praecox. Manche Symptome, wie die Stereotypien, Katatonie, das introvertierte psychische Verhalten, erinnern sehr an dieses Leiden. Die Dementia praecox tritt aber frühestens bei Kindern von elf bis zwölf Jahren auf. Sprachstörungen zeigen sich bei ihr erst spät und in

weniger auffälliger Form. Daß ein bisher gesundes Kind innerhalb weniger Monate vollkommen idiotisch wird, kommt bei der Dementia praecox kaum vor. Nur SANTE DE SANCTIS hat eine Dementia praecocissima mit katatonischen stereotypen Bewegungsphänomenen bei einem dreijährigen Kinde beschrieben. Doch hat es sich wahrscheinlich auch hier um unser Krankheitsbild gehandelt.

Die Ätiologie dieser eigenartigen Dementia infantilis ist vollkommen unbekannt. Alkoholismus, besonders von seiten des Vaters, soll in einzelnen Fällen eine prädisponierende Rolle spielen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine endogene Aufbrauchskrankheit (Abiotrophie) im Sinne EDINGERS, wobei die Lokalisation und die Begrenzung des Krankheitsprozesses in, abgesehen vom motorischen Sprachzentrum, motorisch stummen Hirnregionen (Stirn-Schläfenhirn) die Krankheitserscheinungen erklären würde. WEYGANDT fand in einem Fall durch Hirnpunktion Veränderungen der Ganglienzellen in der dritten Schicht der Stirnhirnrinde. Sie zeigten keine Nisslschollen, ihr Zellkörper war geschrumpft, der Spitzenfortsatz korkzieherartig gewunden, die Glia zeigte eine leichte progressive Reizung.

### 63. Vorlesung.

## Hirntumoren im Kindesalter.

Heute weise ich ihnen einen 13jährigen Knaben vor mit folgender Anamnese: Vor drei Jahren erstmals Erbrechen morgens nüchtern. Eine Zeitlang täglich, dann mit Unterbruch. In der Folge traten Schwindelzustände und Unsicherheit beim Gehen auf. Oft habe es den Knaben richtig überschlagen. Eine bevorzugte Seite war nicht ersichtlich. Es seien auch horizontale Doppelbilder aufgetreten, so daß der Knabe öfters unter der Zeile geschrieben habe.

Der mittelgroße Knabe ist in gutem Ernährungszustand, sieht frisch und gesund aus, ist intelligent und affektiv normal.

Beim Beklopfen des Kopfes kann man deutliches Schettern nachweisen. Die Untersuchung der Hirnnerven ergibt folgendes:

I. Kaffee wird beiderseits gerochen.

II. Beginnende Stauungspapille beiderseits bei gutem Visus.

III., IV. und VI.: Pupillen mittelweit, rund, rechts und links normal reagierend, horizontaler Nystagmus, grobschlägig, stärker beim Blick nach links als beim Blick nach rechts.

V. Kornealreflexe o. B. Hyperästhesie im dritten Ast rechts.

VII. Innervation symmetrisch.

IX. bis XII. Der Knabe verschluckt sich häufig. Die Zunge weicht ganz wenig nach rechts ab.

Obere Extremitäten: Akrocyanose, feine und grobe Motilität intakt, Tonus eher herabgesetzt. Sehnenreflexe rechts und links normal. Diadochokinese rechts schlechter als links, im Nasenzeigeversuch links deutlicher Endtremor. Sensibilität für Schmerz, feine Berührung, Vibration, unterscheiden zweier Punkte, Lagesinn der Finger intakt.

Bauchreflexe: rechts wie links positiv.

Untere Extremitäten: Trophik, Motorik normal, Hypotonie auf beiden Seiten. Patellarsehnenreflex links lebhafter als rechts, Achillessehnenreflex rechts und links normal, keine Pyramidenzeichen nachweisbar. Kniehackenversuch, Dysmetrie und Ataxie vorwiegend rechts. Sensibilität normal.

*Gehen und Stehen:* Der Strichgang ist etwas ataktisch. Es tritt Schwanken mehr nach links auf. Beim Treten nach Ort mit geschlossenen Augen seitliche Verschiebung nach rechts und hinten und Rotation des Körpers nach links.

Röntgenbild des Schädels: Das Schädeldach ist dünn, die Coronarnaht klapft um ein geringes, die Impressiones digitatae sind in der vorderen und hinteren Schädelgrube vertieft, die Sella ist mäßig vergrößert, die Processus clinoides posteriores

sind stark osteoporotisch. Die Form der Sella ist nicht ganz kugelig, sondern leicht eingedrückt.

Unser Patient zeigt zweifellos allgemeine *Hirndrucksymptome*. Sie haben sich schleichend entwickelt. Das erste Symptom war das Erbrechen, charakterisiert als cerebrales Erbrechen durch das morgendliche Auftreten bei nüchternem Magen. Deshalb wird auch sehr häufig Galle erbrochen. Dazu gesellten sich Kopfschmerzen, die besonders in den Morgenstunden auftraten. Gegen Abend hat der Knabe keine Kopfschmerzen und keinen Brechreiz mehr, er ist jeweilen ganz munter. Der Schlaf ist fast immer gut und ungestört.

Objektiv finden wir beim Beklopfen des Schädels, speziell der Stirn- und Scheitelbeine, ein Schettern, ähnlich dem Geräusch des gesprungenen Topfes.

Ein sehr wichtiges Symptom ist die Stauungspapille. Am frühzeitigsten findet sie sich bei Kleinhirntumoren. Sie führt bei Kindern selten schon nach kurzer Zeit zu ernsteren Sehstörungen. Doch können die Sehstörungen mitunter das erste Symptom eines Hirntumors darstellen. In etwa 10% der Fälle von Hirntumoren kann eine Stauungspapille dauernd fehlen.

Als Zeichen des Hirndruckes beobachten wir ein leichtes Klaffen der Coronarnaht; auch bei älteren Kindern können infolge des starken Wachstumsdruckes einer Hirngeschwulst und des meist begleitenden Hydrocephalus internus die Schädelnähte wieder auseinandergehen. Es kommt ferner zu Verdünnung der Schädelknochen und zu Abzeichnung der Hirnwindungen, zu einer Vertiefung der *Impressiones digitatae*. Auffallend sind in unserem Fall die Sellaveränderungen, die eher für eine intrasellare Geschwulst sprechen könnten. Doch weist die starke Osteoporose der *Processus clinoides posteriores* eher auf eine Drucksella hin. Es kann somit die Sellaveränderung in unserem Fall nicht ohne weiteres als ein Herdsymptom gewertet werden. Zudem finden wir keinerlei endokrine Symptome im Sinne einer Akromegalie oder eines hypophysären Zwergwuchses usw., zudem keine Hemianopsie.

Als *Herdsymptome* kommen in Betracht der doppelseitige Nystagmus, die Schwindelanfälle, die Gliedhypotonie, die leichte Ataxie rechts, das diskrete Betroffensein des Hypoglossus links weisen auf einen raumbeengenden Prozeß in der hinteren Schädelgrube hin. Es handelt sich wahrscheinlich um einen Kleinhirntumor.

Die Lumbalpunktion wurde vorsichtig vorgenommen und nur 2 ccm Liquor abgelassen. Dies muß bei Verdacht auf Kleinhirntumor so gehalten werden, weil bei rascher Drucksenkung die Kleinhirnhemisphären in das Hinterhauptloch gedrängt werden und die *Medulla oblongata* in lebensgefährlicher Weise drücken können. Der Liquor war wasserklar, Zellen 488/3. Diese Pleocytose ist etwas auffällig, kann aber auch bei Tumoren vorkommen, wenn sie nahe unter den Meningen sitzen. Die WASSERMANNSche Reaktion in Blut und Liquor war negativ, die Senkung verhält sich normal (6/11/69).

Wir haben unseren Fall mit einer Serie von Röntgenbestrahlungen behandelt, und der Knabe gibt an, daß seine Kopfschmerzen sich ganz deutlich gebessert haben. Doch hat er immer noch ab und zu Schwindel, Erbrechen und kann nicht auf der rechten Seite liegen.

Als zweiten Fall demonstriere ich einen 6 $\frac{1}{2}$ -jährigen Knaben mit Idiotie, Hydrocephalus internus, welcher aber in der letzten Zeit sehr häufiges, ja fast unstillbares Erbrechen zeigt und in den Zustand schwerster Kachexie verfallen ist. Er hat nur noch ein Körpergewicht von 8,2 kg statt 20,8 kg in der Norm. Bei der Lumbalpunktion war der Druck nicht erhöht, die Farbe wasserklar, Zellen 7/3. Der Schädel ist für das Alter des Knaben klein, 15,5 cm lang, 14 cm hoch, hat Turmform. Die Sella ist intakt, 6 mm weit, 6 mm tief, die Schädel-

basis steigt sehr steil an und auch im Weichteilschatten zeigt sich das typische Vogelgesicht, wie es bei Mikrocephalie häufig ist. Im Augenhintergrund keine Stauungspapille, Papillen temporal etwas blasser, sonst o. B. Der Knabe zeigt eine Vita minima, erbricht viel, schläft fast den ganzen Tag, trinkt schlecht, zeitweise epileptiforme Krämpfe. Nüchternblutzucker ist niedrig (63 mg%), der Blutdruck ist niedrig, kaum meßbar (82/64).

Obschon wir hier keine sicheren allgemeinen Drucksymptome nachweisen können, so spricht doch das hartnäckige, durch nichts beeinflussbare Erbrechen, selbst auf nüchternen Magen, für ein cerebrales Erbrechen. Die äußerst schwere Kachexie, welche an eine SIMMONDSSche Krankheit erinnert, die Hypothermie — der Knabe hat meist nur Temperaturen zwischen 35 und 36° —, die Hypoglykämie und die Hypotonie können wir bei röntgenologisch intakter Hypophyse als ein Herdsymptom verwenden, welche hinweist auf einen Tumor im Boden des dritten Ventrikels, welcher die dort liegenden Stoffwechselzentren schädigt. Das Bild der SIMMONDSSchen Krankheit kann durch solche Tumoren zustande kommen bei vollkommen intakter Hypophyse, namentlich wenn die Gegend des Infundibulums mit den dort liegenden Kernen geschädigt ist.

Die hier vorhandenen epileptiformen Anfälle müssen wohl nur auf die allgemeine Hirnschädigung bezogen werden, sie können auch sonst bei kindlichen Hirntumoren nicht so selten als Folge der allgemeinen Drucksteigerung vorkommen.

Aber epileptiforme Anfälle, besonders vom Charakter der Jackson-Epilepsie, wobei sich die Krämpfe immer in der gleichen Extremität lokalisieren, können als ein Herdsymptom für einen Tumor in der Nachbarschaft der motorischen Rindenregion gewertet werden. In gleichem Sinne sprechen Monoplegien, z. B. eines Armes oder eines Beines, welche sich an solche Jackson-Epilepsie anschließen können. Einen solchen Fall bei einem dreijährigen Kind mit Jackson-Epilepsie und Monoplegie des rechten Armes haben wir kürzlich beobachtet und die Operation zeigte ein Gliom in der Nachbarschaft der linken motorischen Rindfelder. Bei Tumoren in der Gegend der inneren Kapsel kommt es zu Hemiplegien.

Ein sehr charakteristisches Syndrom ist die Hemiplegia alternans oculomotoria (WEBER). Wir haben einen solchen Fall beobachtet bei einem zweijährigen Kinde mit kompletter rechtsseitiger Oculomotoriuslähmung: Ptose, Lähmung der Augenmuskeln, Lähmung des Musculus ciliaris mit maximaler Erweiterung der reaktionslosen Pupille (Mydriase). Die Oculomotoriuslähmung entspricht dem Sitz des Tumors (in unserem Fall wurde bei der Autopsie ein Meningeom gefunden). Gleichzeitig fand sich eine gekreuzte Hemiplegie auf der linken Seite. Sie war zurückzuführen auf eine Läsion der Pyramidenbahn in der Nachbarschaft des Oculomotoriuskernes vor der Kreuzung. Gewöhnlich wird beim WEBERSchen Syndrom auch der Facialis der gekreuzten Seite gelähmt. In unserem Fall hatten wir eine Schwäche des Facialis auf der gekreuzten Seite, aber auch eine komplette nucleare Facialislähmung auf der gleichen Seite. Das Meningeom hatte sowohl den Oculomotoriuskern als auch den Facialiskern von außen rechts komprimiert und dadurch ausgeschaltet. Auch der Trochlearis und der Abducens waren in unserem Fall betroffen, so daß eine vollständige Ophthalmoplegie entstand.

Bei gleichzeitiger Oculomotoriuslähmung und Tremor, Athetose und Ataxie auf der Gegenseite mit oder ohne gleichzeitige Hemiparese oder Hemiplegie entsteht das BENEDIKTSche Syndrom. Auch Hemichorea kann auftreten. Ataxie und Tremor scheinen besonders durch Läsionen des Nucleus ruber ausgelöst zu werden.

In den letzten Jahren haben wir besonders Ponstumoren beobachtet. Das

charakteristische Syndrom nach MILLARD - GUBLER ist dabei die *Hemiplegia alternans facialis*. So trat bei einem dreijährigen Kinde zuerst eine linksseitige Hemiplegie auf, zu der sich dann noch eine rechtsseitige Facialislähmung hinzugesellte. In einem anderen Fall von Ponstumor war die klinische Diagnose unmöglich, weil keine Hirnnervenlähmungen eine Herdlokalisierung ermöglichten. Die Pyramidenbahnfasern wurden erst nach der Kreuzung komprimiert und auf der gleichen Seite des Tumors gelähmt, der sich vor allem am kaudalen Brückenende entwickelt hatte.

Am häufigsten sind im Kindesalter die Tumoren in der hinteren Schädelgrube, namentlich die Kleinhirntumoren. Sie verraten sich durch Rumpfataxie, Hypotonie, Adiadochokinese, Zwangshaltungen, namentlich machen Geschwülste des Wurmes eine starke Ataxie.

Bei Tumoren der Vierhügelgegend beobachten wir als Herdsymptome Oculomotorius- und Abducenslähmung und cerebellare Ataxie.

Kleinhirnbrückenwinkeltumoren machen einseitige Taubheit, Blicklähmung, Areflexie der Cornea (*OPPENHEIMsche Trias*).

Bulbäre Symptome, wie Sprach- und Schlingstörungen, vasomotorische Erscheinungen, weisen auf einen Tumor in der Medulla oblongata hin.

Riesenwuchs, Akromegalie, sieht man bei eosinophilen Adenomen des Hypophysenvorderlappens, Diabetes insipidus bei Tumoren, welche das Infundibulum, den Mittel- und Hinterlappen der Hypophyse in Mitleidenschaft ziehen. Tumoren der Epiphyse, sogenannte Pinealome, gehen mit Pubertas praecox einher.

Bei den Hirntumoren spielt die *Röntgendiagnostik* eine große Rolle. Schon die einfache Schädelaufnahme gibt uns wichtige Anhaltspunkte. Außer den schon oben erwähnten Dehiszenzen der Nähte, den Impressiones digitatae sind auch die Erweiterungen der venösen Abflußwege zu beachten. Vermehrte Impressiones sind kein absolutes Hirndrucksymptom. Eher zu verwerten ist eine ungleiche Intensität der beiden Seiten, ohne daß dadurch auch die Lokalisation des Tumors gesichert wäre. Zu achten ist ferner auf die Verdünnung der Schädelknochen und die Änderung der Sellakonfiguration im Sinne einer Drucksella durch Abnutschen des Dorsum sellae und der Processus clinoides posteriores. Suprasellare Tumoren, meist des Hypophysenganges, verbreitern den Sellaingang.

Verfeinert kann die Diagnose werden durch Luftfüllung der Ventrikel vom Lumbalkanal aus (*Encephalographie*) oder durch direkte Punktion der Seitenventrikel nach Schädeltrepanation (*Ventrikulographie*). Formveränderungen der luftgefüllten Hohlräume der Ventrikel können wichtige Anhaltspunkte geben für die Lokalisation.

Die *Liquoruntersuchung* kann vollkommen normalen Befund ergeben, abgesehen von der Drucksteigerung. Die Eiweißreaktionen nach PANDY sind meist nur schwach positiv. Der Liquorzucker ergibt stets normale Werte. Der Zellgehalt ist meist normal 10/3 bis 30/3 Lymphocyten, selten finden sich höhere Werte bei stärkerer Mitbeteiligung der Meningen durch einen nahe darunterliegenden Tumor. Die Kolloidreaktionen (Goldsol und Mastix) ergeben fast regelmäßig atypische Meningitiskurven.

Bei allen tumorverdächtigen Kindern ist die WASSERMANNsche Reaktion im Blut und Liquor anzustellen, ebenso ist die Tuberkulinempfindlichkeit durchzuprüfen. Die Blutsenkung ergibt, soweit nicht anderweitige Komplikationen vorliegen, normale Werte.

*Der Verlauf* der Hirntumoren ist in der Regel progredient und tödlich. Es kann jedoch Zeiten von Remissionen geben, sogar mit Rückgang von Lähmungen. Andererseits plötzliche Verschlimmerungen mit fast apoplektiform entstehenden

Lähmungen. Sie sind teils wirklich durch Blutungen zu erklären, teils durch akut entstehenden Hydrocephalus oder durch kollaterales Ödem in der Umgebung der Geschwulst. Dem Tode können wochenlang fast komatöse Zustände vorausgehen, mitunter tritt aber auch der Exitus plötzlich ein.

Nach unseren Erfahrungen kommen Hirntumoren bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich häufig vor. Die weitaus häufigste Geschwulst sind die *Gliome*. Die im Kindesalter wichtigsten, am raschesten wachsenden und deshalb bösartigsten sind die Medulloblastome. Sie bestehen aus Medulloblasten, Neuroblasten und Spongioblasten. Andere Formen sind die Astrocytome, Astroblastome, Ependynome und Meningeome. Teratome der Epiphysengegend werden als Pinealome bezeichnet. Akusticustumoren und Adenome der Hypophyse werden im Kindesalter kaum beobachtet. Dagegen kommen außer den Gliomen noch Gliosarkome, Sarkome, Endotheliome und Cholesteatome vor. Sarkomatöse Geschwülste zeichnen sich durch rasches Wachstum und besonders malignen Verlauf aus. Gelegentlich wird ein Trauma als auslösende Ursache angeschuldigt. Es kann einen bereits vorhandenen Tumor durch Bluterguß in denselben oder durch Anreiz zu rascherem Wachstum manifest machen.

Im Gegensatz zu früher haben wir in den letzten Jahren Solitärtuberkel (*Tuberkulome*) kaum mehr angetroffen. Die Solitärtuberkel machen oft gar keine Herdsymptome. Die Stauungspapille kann fehlen, sie können vollkommen latent verlaufen und sind häufig multipel. Die Tuberkulinreaktion ist positiv, der Exitus erfolgt meist durch tuberkulöse Meningitis. Doch habe ich auch schon ganz plötzlichen Tod bei einem riesigen Kleinhirntuberkel beobachtet.

Am häufigsten werden die Tumoren verwechselt mit *Encephaliten*, namentlich dann, wenn die Lähmungen eine deutliche Rückbildungstendenz wenigstens vorübergehend zeigen. Ein solch regressiver Verlauf spricht in der Regel gegen Tumor, aber Ausnahmen kommen vor. Akuter Beginn ist bei Tumor ungewöhnlich, schließt jedoch einen solchen nicht aus. Hirnabscesse bevorzugen die Schläfenlappen oder das Kleinhirn und schließen sich kürzere oder längere Zeit an eine Otitis media purulenta an. Eine tuberkulöse Meningitis, welche z. B. mit einer Hemiplegie einsetzt, kann einen Tumor als Ursache vortäuschen, doch spricht der rasch progrediente Verlauf gegen diese Diagnose.

Die *Therapie* der Hirntumoren liegt leider noch im Argen. Die operierten Fälle sind meistens gestorben. Etwas aussichtsreicher scheinen Röntgenbestrahlungen. Zur Vermeidung von Frühreaktionen beginne man vorsichtig und gebe erst später möglichst hohe Dosen. Für die medikamentöse Therapie kommen in Betracht: Pyramidon, Morphinum, Pantopon, Luminal gegen epileptiforme Zustände, Chloralhydrat bei protrahierten Krämpfen.

Als letzten Fall der heutigen Vorlesung zeige ich einen kräftigen Jungen im Alter von sieben Jahren. Dieser erkrankte anfallsweise mit heftigen Kopfschmerzen, die ein paar Tage dauern und dann wieder verschwinden, mit cerebralem Erbrechen, Schwindel und ganz besonders mit einer ataktischen Gangstörung, welche ihm das Gehen infolge starken Schwankens und Hinfallens unmöglich machten. Der Knabe zeigt Spasmen in den Beinen mit Steigerung der Patellar- und Achillessehnenreflexe, beidseitigen Fußklonus bei negativem Babinski.

Das Röntgenbild zeigt großen Schädel (Umfang 57,5 cm), starke Vertiefung der Impressiones digitatae und Abflachung der Gefäßfurchen. Die Schädelnähte klaffen, die Sella ist weit, und besonders die Processus clinoides posteriores sind unregelmäßig, osteoporotisch.

Bei der Lumbalpunktion war der Druck zuerst nicht erhöht, später mäßig erhöht. Es konnten mit Leichtigkeit jeweilen 20 bis 40 ccm Liquor abgelassen

werden. Der Liquor klar, Pandy schwach positiv, Zellen 8/3. Liquor-Wassermann negativ.

Der Knabe zeigt psychische Veränderungen. Er ist zeitweise stark desorientiert, weiß nicht recht, wo er ist, ist sehr vergeßlich, weiß am Nachmittag nicht mehr, was er zu Mittag gegessen hat, konfabuliert. In der Nacht ist er oft sehr unruhig, singt oft oder schreit und brüllt.

Das ganze Bild erinnert in hohem Maße an einen Hirntumor. Dagegen spricht jedoch das Einsetzen mit Fieber, das Fehlen des Erbrechens, das Fehlen der Stauungspapille, der Mangel an bestimmten Herdsymptomen und vor allem das Ausbleiben einer Progredienz, während beim Tumor die Krankheit langsam oder schnell, meist unerbittlich fortschreitet und in kürzerer oder längerer Zeit zum Exitus führt. Hier haben wir ein verhältnismäßig viel stärkeres Schädelwachstum, welches im Verein mit den übrigen Erscheinungen auf einen Hydrocephalus hinweist.

Mit dem endgültigen Schluß der Nähte und Fontanellen ist dem abnormen Wachstum des Schädels ein mächtiges Hindernis gesetzt, dadurch gewinnt der Wasserkopf im späteren Kindesalter ein ganz anderes Aussehen. Die Drucksymptome sind viel verderblicher und treten in den Vordergrund. Als Ursache wird in unserem Fall ein Trauma mit einige Tage später einsetzendem Fieber angegeben. Das Vorkommen eines traumatischen Hydrocephalus bei Kindern ist bekannt.

Therapeutisch haben wir versucht wiederholt Lumbalpunktionen, Röntgenbestrahlungen und Pituglandol zur Beschränkung der übermäßigen Liquorsekretion. Leider ist der Erfolg bisher nur ein mäßiger.

Es gibt bei Kindern außerdem noch einen sogenannten Pseudotumor cerebri. Bild und Verlauf erinnern ganz an eine Hirngeschwulst, aber eines schönen Tages gehen die Symptome zurück und es kommt zu folgenloser Heilung. Es handelt sich dabei nicht um ein umschriebenes und sicher diagnostizierbares Krankheitsbild, nur der Verlauf entscheidet.

#### 64. Vorlesung.

### Hydrocephalische Störungen im Kindesalter.

Der Ausgangspunkt für die heutige Vorlesung ist die Vorstellung von zwei Geschwistern, welche beide einen riesigen *Hydrocephalus* zeigen. Familiäre Fälle von Hydrocephalus sind zwar bekannt geworden, sind aber nach IBRAHIM recht selten.

Das achtjährige Mädchen zeigt einen Riesenhydrocephalus, der sich schon bald nach der Geburt entwickelte. Es hat jetzt einen Kopfumfang von 69 cm (bei einem Brustumfang von 61 cm). Im Röntgenbild ist der Schädel 23 cm lang und 20 cm hoch. Die Schädelkalotte ist sehr dick, die Sella ist nur wenig vergrößert. Das Kind ist infolge seines Hydrocephalus erblindet. Die Augen zeigen die Stellung der untergehenden Sonne bzw. des aufgehenden Mondes. Ein großer Teil der Sklera kommt unter dem Oberlid zum Vorschein, während das Unterlid einen größeren Abschnitt der Cornea bedeckt. Im Fundus beidseitige Opticusatrophie ohne Zeichen von Stauung. Der Liquordruck ist stark gesteigert bei sonst normalem Liquor. Wassermann in Blut und Liquor negativ. Die Intelligenz ist noch erstaunlich gut erhalten. Das Kind versteht und spricht sogar zwei Sprachen, Französisch und Deutsch. Es kann rechts und links unter-

scheiden, es kann längere Sätze nachsprechen und beantwortet auch Intelligenzfragen, z. B. was muß man machen, wenn man den Zug verfehlt hat, sinngemäß.

Eine so gut erhaltene Intelligenz bei einem so riesigen Wasserkopf ist eine seltene Ausnahme. Immerhin sind bei geringeren Graden von Hydrocephalus sogar hervorragende intellektuelle Leistungen beobachtet worden. Aber die HELMHOLZ und MENZEL sind auch unter den Wasserköpfen Ausnahmemenschen gewesen. Häufig besteht eine euphorische Grundstimmung, aber Affektlabilität, mitunter Mangel an Initiative.

Bei dem sechsjährigen Bruder sei der Kopf anfänglich nicht besonders groß gewesen, er sei dann aber gewachsen, so daß er jetzt einen Kopfumfang von 60 cm (Brustumfang 67 cm) erreicht hat. Der Liquordruck ist stark gesteigert, der Liquor sonst normal. Augenhintergrund o. B. In der Intelligenz ist der Knabe



Abb. 158. Hydrocephalus bei Geschwistern.  
Ballonschädel.



Abb. 159. Hydrocephalus bei Geschwistern.  
Turmschädelform.

um etwa zwei Jahre zurückgeblieben. Er hat einen ziemlich hemmungslosen Charakter. An Initiative, auf alles loszugehen, fehlt es ihm jedenfalls nicht.

Im Röntgenbild ist der Schädel 24 cm lang und 24 cm hoch. Die Impressiones digitatae sind vertieft, die Schädelkalotte verdünnt. Sella im Längsdurchmesser vergrößert, aber sonst gut erhalten.

Trotz des familiären Hydrocephalus zeigen die Kinder ganz verschiedene Schädeltypen. Bei dem Mädchen haben wir einen ausgesprochenen, nach oben zu sich gleichmäßig verbreiternden Ballonschädel, bei dem Knaben dagegen haben wir mehr eine Turmschädelform, mit steil ansteigendem Hinterhaupt. Die Stirn zeigt nach vorn zwei prominente Höcker.

In diesen beiden Fällen drängt sich uns die Diagnose Hydrocephalus ohne weiteres auf. Es gibt aber hydrocephalische Störungen ohne äußerlich sichtbaren Hydrocephalus.

Unter *hydrocephalischen Störungen* verstehen wir alle diejenigen Erkrankungen, bei denen eine bleibende Vermehrung des flüssigen Inhalts zu Drucksteigerung innerhalb der Schädelkapsel führt.

Der Liquor wird secerniert von dem Plexus und auch vom Ventrikelpendym. Der Abfluß geht von den Seitenventrikeln zum dritten Ventrikel durch den Aqueductus Sylvii zum vierten Ventrikel, dann durch die Foramina Magendi und Luschkae in die großen Cysten an der Hirnbasis und von dort in die Maschen des Subarachnoidealraumes der Konvexität und des Rückenmarkes,

wo zum Teil Resorption durch die Blutkapillaren, zum Teil Weiterbewegung durch die Scheiden der Hirn- und Rückenmarksnerven erfolgt.

Normalerweise sind Zufluß und Abfluß im Gleichgewicht. Bei der hydrocephalischen Störung besteht ein Mißverhältnis zwischen beiden, einerseits pathologisch verstärkte Sekretion, andererseits ungenügender Abfluß, bzw. mangelhafte Rückresorption des Liquors. Es ist verständlich, daß bei einem akuten oder chronischen Reizhydrocephalus die Mechanismen für die Resorption des übermäßig abgesonderten Liquors insuffizient werden müssen, selbst wenn keine anatomischen Hindernisse für die Rückresorption nachzuweisen sind.

Die wichtigsten Hauptformen des Hydrocephalus sind:

1. *Der akute oder chronische Reizhydrocephalus* bei freier Liquorpassage (Hydrocephalus communicans). Er ist daran zu erkennen, daß die Lumbalpunktion abnorm reichlich wasserklaren Liquor von sehr geringem Eiweißgehalt gewinnen läßt, der chemisch und cytologisch vom normalen nicht zu unterscheiden ist. Der Liquordruck, der im Liegen normalerweise 100 bis 250 mm ist, beträgt 300 bis 400 mm und ist oftmals noch höher.

2. *Der Hydrocephalus oclusus oder obstructivus*. Während bei dem Hydrocephalus communicans ein Abflußhindernis für den Liquor nicht besteht, so haben wir beim Hydrocephalus oclusus arachnitische Verklebungen, hauptsächlich in der Gegend des Foramen Magendii und Luschkae, welche die Liquorpassage verhindern. Wir können den Hydrocephalus oclusus daran erkennen, daß bei der Lumbalpunktion der Liquordruck nicht gesteigert ist. Es tropft nur wenig Liquor ab und der Druck sinkt rasch, trotzdem z. B. beim Säugling die Fontanellenspannung unverändert weiterbesteht.

Ein sicherer Beweis für den Hydrocephalus oclusivus liegt auch darin, daß es nicht gelingt, bei der Encephalographie die Hirnventrikel mit Luft zu füllen, während die Subarachnoidealräume und die basalen Cysten durch Luft zum Teil gut dargestellt werden können.

Zur Unterscheidung kann auch das *QUECKENSTEDTSche Zeichen* dienen: durch Kompression der Jugularvenen am Halse steigt durch Kopfvenenstauung der intrakranielle Druck; bei freiem Liquorweg pflanzt sich diese Drucksteigerung auf den Lumbalkanal fort, und es wird dadurch auch der Liquordruck gesteigert, der nach Aufhören des Halsvenendruckes sofort wieder abfällt (sogenannter positiver Queckenstedt). Bei Hydrocephalus oclusus steigt dagegen der lumbale Liquordruck bei Kompression der Jugularvenen nicht an (sogenannter negativer Queckenstedt). Ausnahmen kommen jedoch vor, wenn neben dem Hydrocephalus oclusus internus noch ein erheblicher, z. B. entzündlicher Hydrocephalus externus besteht.

Im Gegensatz zur Lumbalpunktion ergibt die Ventrikelpunktion eine reichliche Ansammlung von Liquor in den Hirnventrikeln unter Nachlassen der Fontanellenspannung nach der Punktion (*Hydrocephalus internus*).

Der *Hydrocephalus externus* ist meist ein Hydrocephalus e vacuo ohne Druckerhöhung und findet sich bei größeren Substanzdefekten des Gehirnes infolge von Mißbildungen, diffuser Hirnsklerose, nach Zerstörungsprozessen, nach Blutungen, Porencephalien. Bei der Mikrocephalie findet sich meist ein kombinierter Hydrocephalus internus und externus. Dieser Hydrocephalus e vacuo führt naturgemäß nicht zu einer Vergrößerung des Kopfumfanges, er bleibt okkult.

Dagegen führt der innere Überdruck beim manifesten Hydrocephalus zu einem stark, ja ins Unförmige vergrößerten Hirnschädel, mit dicken Venensträngen, klaffenden Fontanellen und Nähten. Die Schädelknochen können pergamentartig verdünnt werden, die Schläfengruben verstreichen. Die Sella turcica wird ausgewalzt, die Processus clinoides können abgenutzt werden; die Muskeln

sind zu schwach, um den riesigen Kopf zu tragen und im Gleichgewicht zu halten. Im Gegensatz zu dem riesigen Hirnschädel ist das Gesicht klein, die Orbitaldächer erscheinen herabgedrängt, es kommt zu einem mehr weniger ausgesprochenen Exophthalmus mit Tiefagerung des Augapfels und dem sogenannten Visus hydrocephalicus, das Bild der untergehenden Sonne oder des aufgehenden Vollmondes, d. h. die untere Cornealhälfte und sogar der untere Teil der Pupille verschwinden hinter dem Unterlid. Der Blick ist meistens nach unten gerichtet, gelegentlich aber auch nach oben.

Am Auge können wir Stauungspapille mit Ausgang in Atrophie beobachten, gelegentlich auch Amaurose bei intaktem Augenhintergrund. Man sieht dann nur auffallend blasse, aber sonst normale Papillen.

Die Zeichen des Hirndrucks äußern sich in Kopfschmerz, dauernder Unruhe, eintönigem, kläglichem Geschrei, mitunter Erbrechen, allgemeinen oder partiellen Krämpfen, Spasmus glottidis, Nystagmus. In den Beinen treffen wir Reflexsteigerung mit positivem Babinski auch jenseits des ersten Lebensjahres. Muskelhypertonie und Flexionskontraktionen der Arme und Beine. Oligophrenien verschiedensten Grades, abhängig von der Frühe des Krankheitsbeginnes, von der Schnelligkeit und Hochgradigkeit der Entwicklung des Hydrocephalus kommen vor, doch ist man gelegentlich überrascht über die relativ gut erhaltene Intelligenz, trotz schwerster Veränderungen.



Abb. 160. Hydrocephaler Blick.

Das wiederholte Erbrechen infolge des gesteigerten intrakraniellen Druckes kann zu Dystrophie und Atrophie führen. Es können auch Bilder entstehen, die an die SIMMONDSSche Kachexie erinnern und wohl auf Schädigungen der trophischen Zentren im Zwischenhirn, besonders im Infundibulum zu beziehen sind. Die Nahrungsaufnahme ist häufig schlecht. Hungerdiarrhöen können vorkommen; im Gegensatz zur Magersucht kann gelegentlich auch abnormer Fettansatz bei Hydrocephalus mit Idiotie beobachtet werden. Auch Riesenwuchs mit und ohne Hypergenitalismus (Makrogenitosomia praecox) wurden infolge der Einwirkung hydrocephaler Zustände auf den dritten Ventrikel, besonders die Infundibulargegend beschrieben (FANCONI, THOMAS und SCHÄFFER). Auch die Zentren für den Muskeltonus im Zwischenhirn können leiden und sie führen dann zu einem auffallenden Hypotonus der Körpermuskulatur, welcher an den atonisch-astatischen Typus der cerebralen Kinderlähmung nach FOERSTER erinnert, von ihm sich aber durch den deutlich hydrocephalen Schädelbau unterscheidet. Wir haben vor einiger Zeit einen typischen solchen Fall beobachtet.

Wir können weiter unterscheiden:

1. *Eine kongenitale Gruppe* der Hydrocephalien. Sie beruhen auf einer Schädigung des Gehirns und seiner Häute schon im Fötalleben, und können bereits zu einem Geburtshindernis werden, und den Tod des Trägers unter der Geburt bedingen. Eine Kombination mit anderen Bildungsfehlern, wie Hasenscharte, Klumpfuß usw. kommt mitunter vor. Meist entwickelt sich der Hydrocephalus erst nach der Geburt, entweder sofort oder einige Zeit später unaufhaltsam fort-

schreitend oder schubweise. Vorübergehender oder dauernder Stillstand ist möglich. Viele zeigen deutliche Drucksymptome mit Schmerzäußerungen, Erbrechen und Krämpfen, andere haben so gut wie keine Zeichen von gesteigertem Hirndruck, nur langsam wachsenden Schädelumfang mit klaffenden Nähten und Erweiterung der großen Fontanelle. Stauungspapille und Opticusatrophie sind etwas seltener als bei den erworbenen Formen. Die Störung der Intelligenz ist meist erheblicher; völlige Idiotie infolge der angeborenen Erkrankung, manchmal kombiniert mit Epilepsie, ist nicht selten. Merkwürdig ist, daß bei angeborenem Wasserkopf in der Regel eine Aplasie des „abdominalen Gehirns“, des Nebennierenmarkes, gefunden wird.

Bei den großen Hydrocephalien spielt die Lues eine umstrittene Rolle. Die WASSERMANNsche Reaktion kann in Blut und Liquor vollkommen negativ ausfallen.

Aber es gibt sicher einen *syphilitischen Hydrocephalus*. Auffällig ist die vermehrte Venenzeichnung, die eingezogene Nasenwurzel (sokratische Nase), Leber- und Milzschwellung, spezifische Retinitis und positiver Wassermann im Liquor. Nicht die typischen Ballonschädel sind für syphilitischen Hydrocephalus charakteristisch, sondern sehr milde Formen. Der syphilitische Hydrocephalus setzt entweder vor oder gleichzeitig mit den ersten Exanthemausbrüchen der Lues congenita ein, oder er wird erst nach Abheilung derselben manifest. Nur wenige imponieren als idiopathisch und verraten ihre Natur nur durch die Familienanamnesen und den positiven Wassermann. Gewöhnlich ist die Entwicklung schleichend, ohne größere nervöse Symptome. Die große Fontanelle wird vorgewölbt, der Kopf vergrößert sich mäßig, der Schädel erscheint meist eckig infolge spezifischer ossifizierender Periostitis der Stirn- und Scheitelbeinhöcker. Seltener zeigt sich auch bei der Syphilis ein Hydrocephalus acutus unter Unruhe, Strecksteifigkeit, Andeutung von Nackenstarre und wiederholten Krämpfen. Es gibt auch flüchtige hydrocephalische Ergüsse, die unter spezifischer Behandlung ebenso schnell wie die maculo-papulösen Exantheme oder die PARROTSche Pseudoparalyse wieder verschwinden. Es können sich eklamptische Anfälle zeigen, die nach spezifischer Behandlung bald wieder ausbleiben, gelegentlich aber auch zum Exitus führen können.

Der syphilitische Hydrocephalus beruht auf einer fötalen Erkrankung, welche sich in das Säuglingsalter weiter fortsetzt und bildet somit einen Übergang von den kongenitalen zu den erworbenen *Hydrocephalien*. Diese entwickeln sich meist aus einer Meningitis, namentlich der epidemischen Meningitis cerebrospinalis. Es bilden sich obliterierende Schwarten, und es kommt zu dem besonders gefürchteten und gefährlichen Hydrocephalus oclusus mit seiner schlechten Prognose.

Außerdem kann sich der Hydrocephalus posthämorrhagisch entwickeln, infolge ausgedehnter Blutungen in die Hirnhäute und die Hirnmasse, z. B. nach Geburtstrauma, nach Sinus- und Venenthrombose. Hirntumoren können längere Zeit unter dem Bilde eines Hydrocephalus verlaufen.

Bekannt ist ferner der *rachitische Hydrocephalus* mit erhöhtem Hirndruck. Er kann auch zu Veränderungen in der Sella turcica Anlaß geben, zu Schädigung der Hypophyse und zu rachitischem Zwergwuchs. Der rachitische Hydrocephalus kann nach Abheilen der Rachitis sich wieder zurückbilden.

Auch nach serösen Meningitiden, die unter den Erscheinungen von Verdauungsstörung oder einer Lungenerkrankung einsetzen und mit schweren Krämpfen einhergehen, beobachtet man nach deren Abklingen allmähliche Entwicklung eines chronischen Hydrocephalus mit etwas Nackenstarre, Sehstörungen und deutlichen Druckerscheinungen.

Sehr eigenartig sind nach FINKELSTEIN die Fälle von akuter Hydrocephalie mit von Anfang an normalem Liquor, die im Anschluß an einen ganz leichten Infekt entstehen, mehrere Jahre dauern, dann ohne merkbare Schäden abheilen.

Auch nach *Schädeltrauma* kann sich ein akuter Hydrocephalus entwickeln, der schließlich so groß wird, daß er sich durch dauernde Zunahme des Kopfumfanges verrät.

Bei verschiedensten cerebralen Zuständen, manchen spastischen Kinderlähmungen, manchen Ataxien, Oligophrenien, Mikrocephalien kann man durch die Lumbalpunktion das Vorliegen eines okkulten chronischen Hydrocephalus nachweisen.

In vorgeschrittenen Fällen erlaubt die *Transparenzuntersuchung* eine Orientierung. Der Schädel wird in verdunkeltem Raum mit einer 32kerzigen Nernstlampe durchleuchtet. Man kann die Durchleuchtung auch von der Mund- und der Nasenhöhle aus mit dem Mignonlämpchen vornehmen. Wenn die Hirnsubstanz nicht mehr als 1 cm dick ist, so zeigt der Schädel Transparenz.

Durch Lufteinblasung in die Ventrikel entweder direkt oder meist auf lumbalem Wege, läßt sich ihre Erweiterung durch *Ventrikulographie* im Röntgenbilde darstellen.

Die Kinder mit sehr großem Wasserkopf zeigen eine sehr schlechte *Prognose*. Sie gehen meist nach wenigen Monaten zugrunde. Es können schwere Dekubitalgeschwüre an der gespannten Kopfhaut auftreten.



Abb. 161. Hydrocephalus permagnus und Dekubitalgeschwür.

Nicht selten kann es auch trotz aseptischer Cautelen zu eitrigen Meningiten kommen (Staphylokokken). In weniger hochgradigen Fällen können wiederholte Lumbalpunktionen die weitere Entwicklung des Hydrocephalus hintanhalten.

*Pathologisch-anatomisch* findet man aufs äußerste geschwundene Hemisphären, welche sackartig den Erguß umhüllen. Der Schwund der Hemisphärenmasse erfolgt durch einfache Verminderung der Zahl und Größe der Fasern des Marklagers infolge der mangelhaften Ernährung bei der bestehenden Druckanämie. Die besser vascularisierte Rinde bleibt in größerer Ausdehnung erhalten. Die Pyramidenbahnen sind im allgemeinen reduziert. Es kommt zu Hypoplasie und Agenesie der Markscheidenbekleidung. Bei den kongenitalen Formen finden sich gelegentlich hochgradige Bildungsstörungen, selten eigentliche Tumoren.

*Therapie:* Spontanheilung eines Hydrocephalus infolge spontanen oder traumatischen Durchbruchs nach außen unter Bildung eines subcutanen Ergusses oder tagelangen Abtropfens der Flüssigkeit durch die Nase, den Mund, die Augenhöhle usw. ist selten.

Die Behandlung des Reizhydrocephalus mit freier Liquorpassage besteht in systematisch alle drei bis vier Wochen, im Beginn noch häufiger wiederholten Lumbalpunktionen, wobei jeweilen 25 bis 50 ccm Liquor abgelassen werden. Die Liquorsekretion kann gehemmt werden durch intravenöse Injektionen von hyper-tonischer Traubenzuckerlösung (25%, 20 ccm). Ferner sind zu empfehlen Tropfeinläufe mit Magnesiumsulfat (70 : 180 Wasser), eventuell auch Magnesiumsulfat

als Rectalklysma (10 bis 15 g in 100 ccm Wasser) oder per oral zwei- bis dreimal täglich je nach Alter eine Messerspitze,  $\frac{1}{2}$  bis 1 Teelöffel in einem halben Glas lauwarmen Wassers. Neben dem Tropfklysma mit Magnesiumsulfat haben wir auch Pituitrininjektionen oder Pituglandoltabletten per os als sekretionshemmend auf die liquorproduzierenden Plexuszellen erprobt. Bei starker Sekretion der Plexus kann man auch Röntgenstrahlen versuchen, doch sind die Erfolge in einzelnen Fällen gut, in anderen lassen sie zu wünschen übrig.

Beim Hydrocephalus occlusus müssen unter Umständen täglich Ventrikelpunktionen durchgeführt werden.

Üble Zufälle sowohl nach Lumbal- als auch nach Ventrikelpunktion können sich zeigen in Form von Kollaps oder Krämpfen, ja selbst plötzlichem Tod, wenn zu viel Flüssigkeit auf einmal oder zu schnell entleert worden ist. Nach den Punktionen soll jeweils für einige Stunden gänzlich horizontale Körperlage eingenommen werden.

Der Erfolg der einzelnen Punktionen kann zu sinnfälliger Besserung führen, besonders bei Krämpfen infolge von erhöhtem Hirndruck. Ja es kommt vor, daß sogar durch bloß ein- bis zweimalige Lumbalpunktion eine Heilung des Hydrocephalus erzielt werden kann, doch sind das leider seltene Ausnahmefälle.

Von chirurgischen Maßnahmen wurden vorgeschlagen der Balkenstich nach ANTON und BRAMANN. Er soll den Liquor aus den Ventrikeln zur Pia der Konvexität ableiten. Ferner Fensterung der Membrana atlanto-occipitalis und Tela des vierten Ventrikels, die den Eingang in die extramedullären Lymphspalten des Nackens öffnen soll. Im allgemeinen haben diese operativen Verfahren nicht befriedigt.

Spezifische Behandlung kommt in Betracht beim Hydrocephalus lueticus. Die Wassermann-negativen Kinder syphilitischer Eltern werden in der Regel durch dieselbe nicht gebessert.

#### 65. Vorlesung.

### Enuresis und Enkopresis.

Ich bespreche zunächst ein  $9\frac{1}{2}$ -jähriges Mädchen, welches wegen Enuresis diurna und nocturna in die Klinik eingewiesen wurde. Es sei von Kindheit auf nie reinlich gewesen. Das Kind geht in die Hilfsschule. Es ist unehelich und hat nach der Verheiratung der Mutter vier Halbgeschwister. Die Familienverhältnisse sind sehr schlecht, sehr schmutzig, primitiv. Der Stiefvater sei grob, brutal gegen das Mädchen, welches wegen seines Einnässens von ihm viel geschlagen wurde.

Das Mädchen selber zeigt ein etwas aufgedunsenes Gesicht mit aufgequollener Nase und dicken Lippen. Die Gesichtszüge sind stumpf. Es hat einen etwas fahrigten Charakter, wenig Ausdauer, anderen Kindern gegenüber ist es herrschsüchtig, in bezug auf die eigene Person hat es wenig Initiative. In der Klinik hatten wir oft den Eindruck, daß es aus Trotz einnässe, besonders, wenn etwas nicht nach seinem Willen geht. Das Mädchen ist nicht imstande, alle Testaufgaben für das sechste Lebensjahr zu lösen, z. B. vermag es nicht ein Rechteck aus zwei Dreiecken zusammensetzen, oder einen Satz von 16 Silben nachzusprechen. Das Datum vermag es nicht anzugeben, fünf Kästchen nach ihrem Gewicht nicht zu ordnen, auch im Rechnen ist es schwach, so, wenn man ihm sagt, ein Trambillet kostet 20 Rappen, es habe aber einen Franken bei sich, wieviel dann der Kondukteur herausgeben müsse, antwortet es, 30 Rappen. Wegen einer Pfählungsverletzung war es in der Frauenklinik, dort wurde ein

Lendenröntgenbild gemacht, das einen offenen Bogen vom ersten Sakralwirbel ergab.

Man hat bei den Fällen von Enuresis an eine sogenannte *Myelodysplasie* gedacht und wie hier nach einer Spina bifida occulta gefahndet. Ähnliche Befunde wurden bei Bettnässern festgestellt, aber von einer Gesetzmäßigkeit kann keine Rede sein. Denn ebensooft können wir eine Spina bifida occulta bei Kindern finden, welche keine Enuresis zeigen. Auch könnte man nicht verstehen, wie diese Kinder das eine Mal einnässen, dann wieder Nächte lang trocken bleiben können.

Wir fassen heute die Enuresis nicht als ein organisches, sondern als ein funktionelles Leiden auf, bei dem eine gewisse angeborene Minderwertigkeit des Harnapparates begünstigend auf die Entstehung und die Dauer einwirken. Es handelt sich nicht nur um ein lokales Leiden des Harnapparats, sondern um eine von Gehirn und Psyche ausgehende Störung, die man zu den funktionellen Neurosen rechnen kann.

Beim Säugling geschieht die Harnentleerung bis gegen Ende des ersten Lebensjahres rein reflektorisch. Sobald die Blase eine gewisse Füllung erreicht hat, so erschlafft der Sphinkter und durch die Kontraktion des Detrusors kommt es zur Entleerung. Allmählich wird nun die reflektorische Erschlaffung des quergestreiften Sphinkter externus mehr und mehr durch eine willkürliche ersetzt, wobei die gesteigerte Empfindung und Aufmerksamkeit des Kindes, seine Anleitung und Erziehung die wirksame Rolle spielen. So wird nach und nach die Harnentleerung am Tage zur Sache des deutlichen Bewußtseins und Willens, deren frühere oder spätere Beherrschung überwiegend von den psychischen Verhältnissen des Kindes abhängt, geleitet von der Art der Erziehung. Die tagsüber erlangte Disziplin macht sich allmählich auch in der Nacht geltend. Bei geschickter Erziehung wird das Kind schon anfangs des zweiten Lebensjahres bettrein. Schon Säuglinge vom siebenten Monat an können durch regelmäßiges Abhalten so erzogen werden, daß die Harnentleerung allmählich zu einem Bedingungsreflex wird.

Bei dem vorgestellten Fall haben wir einmal ein für die Erziehung des Kindes sehr ungünstiges Milieu. Es ist verständlich, daß unter schmutzigen, primitiven Verhältnissen eine Erziehung zur Reinlichkeit schwierig ist. Die Gefahr der Verwahrlosung ist groß. Die brutalen Erziehungsmethoden des Stiefvaters hatten bisher nur den Erfolg, daß das Kind aus Trotz tags und nachts einnäßt.

Aber das Milieu bedeutet nicht alles. Es kommt auch auf die Konstitution des Kindes an. Ein normal intelligentes Kind wird bald einmal einsehen, daß es durch sein Trotzen nur noch mehr Schläge kriegt, und wird sich deshalb besser zusammennehmen. Hier haben wir den Typus eines leicht entarteten Kindes vor uns. Das Kind ist geistig etwas minderwertig und unter diesen Umständen ist es zweifellos schwieriger, eine solche Bahnung zu erzielen, welche dem Großhirn das Entleerungsbedürfnis der Blase anzeigen soll, um den Entleerungsreflex willkürlich zu beherrschen.

Man muß sich jedoch hüten, das Enuresisproblem nur von psychologischen Gesichtspunkten aus zu betrachten. Gerade unser Fall zeigt, daß auch Störungen des Wasserstoffwechsels hier vorliegen. Schon das leicht gedunsene Aussehen des Kindes weist darauf hin. Viele Enuretiker retinieren abnorm leicht Wasser in den Geweben, lösen tagsüber nur selten und geringe Mengen Urin, dafür schwemmen sie dann nachts den am Tag angehäuften Überschuß aus und nässen dabei ein. Auch unser Kind zeigt eine solche Nycturie. Die Ausscheidungsmengen des Urins am Tage sind ungefähr gleich wie in der Nacht, während normalerweise tagsüber drei- bis achtmal so viel Urin ausgeschieden wird wie in

der Nacht. Eine ähnliche Nycturie sieht man sonst bei Schrumpfnieren und als Frühsymptom bei Herzinsuffizienz.

Im Wasserversuch kommt die überschießende Wasserausscheidung auch in diesem Falle deutlich zum Vorschein. Wir geben um 8 Uhr 800 ccm Wasser nach vorheriger Blasenentleerung. Nach einer halben Stunde wurden 90 ccm, nach einer Stunde 250, nach 1½ Stunden 300, nach 2 Stunden 240, nach 3 Stunden 140 ccm ausgeschieden. Schon nach 3 Stunden 1020 ccm, somit 200 ccm mehr als das Kind bei der Belastungsprobe zu sich genommen hat. Das spezifische Gewicht sank nach 1 Stunde von 1010 auf 1000 und stieg nach 3 Stunden wieder an bis 1004.

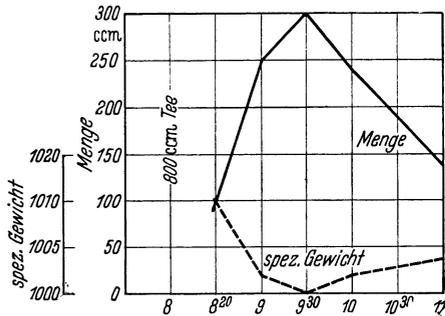


Abb. 162. Verdünnungsversuch bei Enuresis.

Dieser Fall mit dem gedunsenen Gesicht, mit der manifesten Störung des Wasserstoffwechsels und dem deutlichen Rückstand der Intelligenz gibt uns eine Indikation für die Behandlung mit Schilddrüse. Wir geben dem Kinde steigende Dosen Elityran, ein- bis viermal täglich 1 Tablette, und ich werde hoffentlich bald Gelegenheit haben zu zeigen, wie sehr sich der verschlafene Gesichtsausdruck und die aufgequollenen Gesichtszüge geändert und der Wasserstoffwechsel sich gebessert und im Verein mit erzieheri-

scher Beeinflussung die Enuresis verschwunden ist.

Diese Schilddrüsenbehandlung ist besonders auch angezeigt bei den sogenannten dickfelligen Kindern von phlegmatischem Typus. Hierher gehört die große Zahl der Gleichgültigen und der schlecht Erzogenen, ebenso die Kinder mit krankhafter Schlaftiefe. Will man ein solches Kind aus dem Schlaf wachrütteln, so dreht es sich brummend auf die andere Seite, oder es besorgt sein Geschäft, ohne überhaupt recht zu erwachen. Zu den dickfelligen Kindern gehören auch die Fälle von Myxödem bzw. Hypothyreose. Die Schilddrüsenbehandlung kann in diesen Fällen noch unterstützt werden durch Strychninum nitric. Es erhöht die Erregbarkeit des Rückenmarkes und der höher gelegenen Hirnzentren, verschärft und verfeinert die Sinnesfunktionen und erleichtert die Einregulierung der Blasen-tätigkeit. Wir geben bei Kindern Suppositorien von ½ bis 1 mg oder intramuskuläre Injektionen von 1/10 je nach dem Alter bis zu 1 mg.

Im Gegensatz zu unserem ersten Fall zeigt der zehnjährige Knabe, den ich jetzt vorweise, einen ganz anderen Typus. Er hat lebhaft, glänzende Augen, sprechende Gesichtszüge, ist sehr intelligent, löst Testaufgaben eines elfjährigen Knaben, ist aber eher etwas scheu, ängstlich, leidet unter seiner Krankheit, das Bett nässen hinterläßt bei ihm ein Minderwertigkeitsgefühl, er ist deshalb oft leicht deprimiert, läßt die Augenlider niederhängen, hat Schatten um die Augen, die Mundwinkel sind herabgezogen, die Haltung ist schwach und vornübergebeugt, er sucht voll Angst und Scham sein Leiden zu verbergen. Oft trägt die schlechte Behandlung — solche Kinder werden, wie in unserem ersten Fall, in gräßlichster Weise geschlagen — dazu bei, um das psychische Leiden erst recht schlimm zu machen. Das an und für sich schon erregte Kind wacht dauernd in der Nacht auf, voller Furcht, es könnte zu spät sein. Auch tagsüber kann eine Pollakisurie auftreten. Bei neuropathischen Kleinkindern liegt jedoch diesem Gebaren sehr häufig der Wunsch zugrunde, daß die Mutter oder Pflegerin sich möglichst viel mit dem einzigen Kinde beschäftige. Diesen Mechanismus beobachtet man

besonders auch dann, wenn einem bisher einzigen Kinde ein Geschwister geboren wird. Da kann sich dann ein solches Kind eifersüchtig benachteiligt fühlen, es flüchtet sich in das Wickelkissen zurück und beginnt wiederum einzunässen, nachdem es vorher oft schon bettrein war. Auch ängstliche Schulkinder beginnen infolge des unruhigen Schlafes und infolge ängstlicher Vorstellungen wenigstens in der ersten Schulzeit wieder einzunässen.

Aber selbst bei diesem Typus des eher nervösen und ängstlichen Kindes mit hervorragender Intelligenz fanden wir Nycturie, gleiche Harnmengen tagsüber wie in der Nacht und im Verdünnungsversuch wurden schon nach zwei Stunden über 80% der Trinkmenge ausgeschieden mit einem Überschuß von 25% nach 4 Stunden.

Bei diesem Knaben versuchten wir mit Erfolg eine Umstellung, d. h. eine Verschiebung der Harnausscheidung auf den Tag durch Verabreichung eines harntreibenden Mittels am frühen Vormittag zu erreichen. Nach FREISFELD gaben wir Calciumdiuretin, und zwar so viele Zehntelgramm, als das Kind Jahre zählt, vormittags 8 Uhr und um 10 Uhr. Dadurch haben wir bereits erreicht, daß nun der Knabe statt vorher in der Nacht 400, tagsüber 400, nunmehr 600 am Tag und nur noch 100 bis 200 ccm Urin des Nachts löst. Die Enuresis, die außerordentlich hartnäckig war, ist nun bereits nahezu verschwunden.

Unterstützt wird die Behandlung noch durch Belladonnapräparate in ganz kleinen Dosen, welche besonders die Wirkung haben, die Nycturie aufzuheben. Wir geben am Abend 10 bis 15 Tropfen von folgender Mixtur: Extr. Belladonnae 0,01, Tinct. Rhois, Tinct. aromatica ana 10,0. Auch Bellafolintabletten zu  $\frac{1}{4}$  mg kann man zu diesem Zwecke abends verwenden. Die Atropinpräparate beruhigen das parasympathische Nervensystem.

Wichtig ist ferner bei diesen nervösen Kindern eine allgemeine Beruhigung des Nervensystems durch Brompräparate, z. B. Calciumbromat 20,0/200 Aqua dest. teelöffelweise, eventuell in Kombination mit Luminaletten zu 0,015 Luminal (Phenobarbital) oder Gardénal 0,01 (zwei- bis mehrmals täglich).

Der dritte Fall der heutigen klinischen Vorstellung betrifft einen elfjährigen Knaben mit Enuresis, bei dem eine auffällige Polyurie nachgewiesen werden konnte. Er habe seit jeher an Blasenschwäche gelitten, müsse tagsüber jede halbe Stunde Wasser lösen, und nachts nässe er immer bis mehrere Male ein.

Der Patient stammt aus einer Bettnäsefamilie. Er ist das jüngste von sieben Kindern, außer ihm haben noch drei Brüder und eine Schwester das Bett genäßt. Die Familie mütterlicherseits sei sehr nervös, und in dieser Familie sei Bettnässen häufig vorgekommen.

Dieser Fall belegt wieder einmal die Tatsache, daß das Bettnässen gelegentlich als Erbleiden auftreten kann. Man kennt ganze solche Stammbäume von Bettnäsefamilien. Bei den Eltern ist das Leiden meist bereits abgelaufen, so daß nicht etwa ihr Beispiel ansteckend auf die Kinder wirken kann. Bei dem vorgestellten Fall scheint es sich um eine dominante Vererbung zu handeln und entsprechend diesem Erbgang wurden nach den MENDELSchen Vererbungsgesetzen ungefähr die Hälfte der Kinder betroffen, während die andere Hälfte gesund blieb.

Unser Knabe zeigt, wie erwähnt, Pollakisurie, Polyurie, aber auch Tachyurie. Denn bei der Belastungsprobe mit 800 ccm Wasser scheidet er nach einer halben Stunde 120, nach 1 Stunde 270, nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden 160, nach 2 Stunden 150, nach 3 Stunden 140 und nach 4 Stunden 80 ccm aus. Das Maximum der Ausscheidung erfolgt hier schon nach der 1. Stunde, während beim Normalen erst in der 2. und 3. Stunde die maximale Ausscheidung erreicht wird. Nach 2 Stunden hatte dieser Knabe bereits 700 ccm ausgeschieden, nach 4 Stunden 920 ccm.

Außerdem besteht ein leichter Grad von Polyurie. Der Knabe scheidet im Tage 1500 bis 1800 ccm Urin aus, ohne daß man behaupten könnte, daß diese Polyurie die eigentliche Ursache der Enuresis sein würde. Das spezifische Gewicht bewegt sich um 1007 bis 1010, der Patient zeigt ferner eine gewisse Akromikrie mit auffallend kurzen Fingern und Zehen (Brachydactylie), welche in Kombination mit der Polyurie auch auf gewisse Anomalien im Hypophysenzwischenhirnsystem hindeuten könnte. In den gleichen Rahmen paßt ein gewisser Hypogonitismus mit einseitigem Kryptorchismus.

Dieser Fall gibt uns einen Fingerzeig für die Behandlung mit Hypophysenextrakten. Wir verwenden Injektionen von Pituitrin. Eine Injektion von 0,5 ccm abends. Auch Hypophysin kann versucht werden, je nach dem Alter

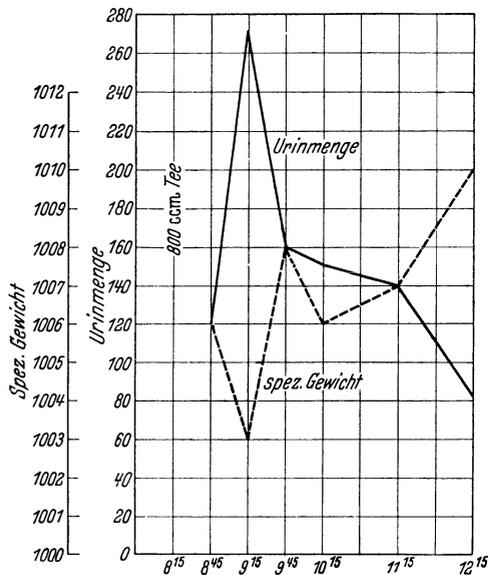


Abb. 163. Verdünnungsversuch bei Enuresis. Tachyurie.

1 bis 3 Voegtlin-Einheiten, 2 bis 3, 5 bis 6, 7 bis 10 Teilstriche subcutan. Auch Tonephin-Schnupfpulver ähnlich wie beim Diabetes insipidus ist zu versuchen. Die Nycturie kann durch diese Medikation bei geeigneter zeitlicher Dosierung zum Verschwinden gebracht werden. Mit Rücksicht auf den Kryptorchismus ist auch ein Versuch mit Einreibungen von Perandrensalbe am Bauch angezeigt.

Mit Bezug auf die Einnäßzeit während des Schlafes können verschiedene Typen unterschieden werden. Die einen nässen hauptsächlich vor Mitternacht ein, andere dagegen mehr in den frühen Morgenstunden. Das Einnässen hat dabei nicht immer eine prall gefüllte Blase zur Voraussetzung, und kann selbst erfolgen, wenn man vorsorglicherweise z. B. das Kind eine Stunde vor Mitternacht zum Harnlassen angehalten hat. Dann ist es gleichwohl in der Nacht, um Mitternacht wieder einzunässen.

Die Störungen des Wasserstoffwechsels im Sinne der Urinretention während des Tages und der Nycturie, die Tachyurie bei der Wasserbelastungsprobe, die Polyurie, die Hinweise auf leichte hormonale Insuffizienzen stehen bei der Enuresis nicht etwa im Verhältnis von Ursache und Wirkung, so daß es nicht ohne weiteres gelingt, durch die Behebung dieser Störungen auch die Enuresis zum Verschwinden zu bringen. Alle diese funktionellen Störungen sind einander vielmehr koordiniert und erwachsen auf dem gemeinsamen Boden einer neuroendokrinen Funktionsschwäche.

Bei allen Formen von Enuresis bewähren sich gewisse diätetische Maßnahmen. Um das Bedürfnis in der Nacht herabzumindern, ist es wichtig, daß sich die Blase in der Nacht nicht stark füllt. Zum Mittagessen darf man noch reichlich Gemüse und Früchte geben mit Mehlspeisen, Fleisch usw. Mit Kartoffeln sei man zurückhaltend, da das Kali diuretisch wirkt. Am Nachmittag soll keine Flüssigkeit mehr gegeben werden. Um 4 Uhr gibt man Butterbrot mit Konfitüre oder Brot mit Käse und einigen Nüssen. Zur letzten Mahlzeit um 7 Uhr nichts als Butterbrot mit etwas Schinken oder ein bis zwei Ölsardinen.

Von größter Bedeutung ist der tägliche eindringliche suggestive Zuspruch von seiten des Arztes oder der Eltern. Vor dem Einschlafen wird das Kind noch zum Urinlösen angehalten und ihm eingeschärft, daß jetzt die Blase so gestärkt ist, daß sie das Wasser bis zum Morgen zurückhält, oder daß die Füllung das Kind aufweckt. Das Kind soll vor dem Schlafen laut vor sich hersagen: „Ich weiß jetzt, daß mein Bauch so gestärkt ist, daß ich in der Nacht das Wasser halten kann, oder daß ich aufwache, wenn ich es lassen muß.“ Ein Heftpflasterstreifen, in der Blasengegend angebracht, unterstützt die suggestive Wirkung. Bei gut verlaufener Nacht spendet der Arzt am Morgen freudiges Lob und Aufmunterung, verordnet auch eine kleine Belohnung. Bei schlechtem Erfolg ist der Arzt betrübt, verspricht aber zuversichtlich zunehmende Wirkung der Behandlung. Die Suggestion muß unbewußt eindringen, man darf den Eltern nichts von Suggestion sagen. Die Behandlung muß nach vollem Erfolg noch wochenlang fortgesetzt werden und das Kind soll dem Arzt wöchentlich auf einer offenen Postkarte das Resultat der einzelnen Nächte mit einer roten Null oder einem schwarzen Kreuz mitteilen (FEER). In anderen Fällen kann es allerdings schädlich wirken, wenn dem Leiden allzu starke Beachtung geschenkt wird, und es ist hier eine möglichst unaufdringliche Suggestionstherapie, z. B. durch Verabreichung von Tropfen ohne Verbalsuggestion, angebracht.

Günstig wirkt in manchen Fällen allgemeine Gymnastik zur besseren Beherrschung der Körperfunktionen und zur Hebung des Selbstvertrauens. Man kann auch durch spezielle Übungen nach THURE BRANDT versuchen, die Blasen-schließer zu kräftigen und den Willen lehren, sich auf das Organ zu konzentrieren. Das Kind wird aufgefordert, die Beine fest zusammenzupressen und dem Arzt Spreizversuchen gegenüber Widerstand zu leisten. Beim Widerstand des Kindes werden gleichzeitig mit den Adduktoren die Muskeln des Beckenbodens und der Sphinkter von Blase und Mastdarm kontrahiert. Nachher stellt man das Kind mit gekreuzten Beinen an einen Tisch und veranlaßt es, kraftvoll die Muskeln des Gesäßes und der Oberschenkel zu kontrahieren, so daß die aufgelegte Hand des Arztes deutlich eine seitliche Abflachung des Gesäßes und eine Verhärtung der Oberschenkel spürt. Auch dabei werden Schließmuskeln von Blase und Mastdarm angespannt (FEER). Wichtig ist ferner die Trainierung, bei Auftreten des Entleerungsdranges den Harn zurückzuhalten für einige Zeit und andererseits das Kind daran zu gewöhnen, den Urin zu bestimmten Zeiten zu entleeren.

Nur bei rebellischen Fällen und bei nichtnervösen Kindern machen wir Gebrauch vom elektrischen Strom. Eine Elektrode dicht oberhalb der Symphyse, die andere wird auf den Damm aufgesetzt. Der faradische oder galvanische Strom können bis zu leicht schmerzhafter Stärke gesteigert werden. Günstig wirkt oft auch ein Chloräthylsprit in der Sakralgegend.

Während über die Enuresis eine große Literatur besteht, findet man über die *Enkopresis* selbst in größeren Handbüchern der Kinderheilkunde und der Nervenkrankheiten im Kindesalter kaum irgendwelche Angaben. Die Enkopresis, das Einkoten tagsüber und in der Nacht, ist die Schwesterkrankheit der Enuresis und beide können beim gleichen Kinde gleichzeitig vorkommen, wie ja beide im Säuglingsalter physiologisch sind. Die Enkopresis ist seltener als die Enuresis, weil es leichter gelingt, die Stuhlentleerung zu beherrschen und dem Kinde Ekel vor dem Stuhl beizubringen. Die gleichen ungünstigen Milieuverhältnisse, welche die Enuresis bedingen, können auch einer Enkopresis zugrunde liegen (Verwahrlosung). Ähnliche psychologische Momente spielen auch hier mit, wie geistige Debilität des Kindes, Gleichgültigkeit, Trotz, Angst usw. Gelegentlich spielen auch sexuelle Motive im Sinne einer Analerotik hinein, das Kind hält den Stuhl zurück, um ihn nur portionenweise abzugeben und dabei wiederholt das

Lustgefühl der Defäkation zu empfinden, oder das Herumgehen mit verschmutzten Hosen erzeugt in dem Kinde ein perverses Wohlbehagen. Gelegentlich spielt auch das Motiv der Regression in das Säuglingsalter mit.

Ich habe Gelegenheit, als letzten Fall einen achtjährigen Jungen zu demonstrieren, der Enuresis und Enkopresis gleichzeitig zeigte. Die Mutter selber willensschwach und körperlich leidend, von hysterischer Krankheitsfurcht besessen, verhätschelt diesen Jungen nach Noten, während der Vater als Lehrer auf strenge Autorität hält. Der Knabe flüchtet sich vor der Autorität des Vaters gewissermaßen immer wieder in das Wickelkissen, um sich der Fürsorge der Mutter zu versichern.

Der Milieuwechsel, die Aufnahme in der Kinderklinik haben dem Knaben bereits gutgetan. Wir haben ferner den Umstand, daß der Junge eine große Tonsilla tertia hatte, zur Adenotomie benutzt und ihm gleichzeitig gesagt, daß wir ihn durch diesen schmerzhaften operativen Eingriff von seinem Leiden, der Enuresis und Enkopresis, befreien wollen, und es ist uns dies auch gelungen.

Wichtig ist bei allen diesen Kindern eine gute allgemeine Hygiene, insbesondere Reinlichkeit, Hautpflege, Vermeidung urinös riechender Bettwäsche, der Leib muß warm gehalten und der Darm regelmäßig entleert werden. Enuresis und Enkopresis mit ihrem enormen Verbrauch von Leib- und Bettwäsche und Seife haben eine große soziale Bedeutung, und es muß alles aufgeboten werden, damit die ärztlichen Behandlungserfolge besser werden als bis dahin.

#### 66. Vorlesung.

### Onanie im Kindesalter.

Soeben habe ich in der Poliklinik einen interessanten Fall bei einem Säugling gefunden, den ich nicht unterlassen will vorzustellen. Dieser weibliche Säugling wird von der Mutter gebracht, weil er häufig rhythmisch die Schenkel gegeneinander presse und allmählich in einen hochgradigen Erregungszustand verfalle. Auf dem Höhepunkt der Erregung tritt eine Art Spasmus oder Orgasmus auf, das Gesicht wird hochrot, das Kind stöhnt, der Blick ist in die Weite verloren, die Pupillen werden weit, ja es scheint sogar zu kurz dauerndem Bewußtseinsverlust zu kommen. Wir haben hier bei einem Säugling einen klassischen Fall von Onanie, und zwar reflektorischer Onanie. Der Juckreiz wird ausgelöst in diesem Falle durch Oxyuren, welche man bei dem Kinde hat feststellen können. Man muß in derartigen Fällen stets daran denken, was imstande ist, einen Juckreiz auszulösen und zu unterhalten, bei diesem Mädchen Oxyuren, bei anderen Kindern sind es lokale Entzündungen, Intertrigo, Ekzem, Herpes usw.

Bei dem kurz dauernden Bewußtseinsverlust auf der Höhe des Orgasmus hat man sich vielfach gefragt, ob es sich hier nicht um epileptische Äquivalente handle. In einzelnen Fällen hat man in der Tat Epilepsie bei der Mutter oder bei Verwandten gefunden. Hat man eine solche Anamnese und tritt wirklich kurz dauernde Bewußtlosigkeit ein, so ist die Annahme eines epileptiformen Krampfes sehr naheliegend, und antiepileptische Behandlung ist oft erfolgreich.

Bei älteren Kindern spielen Milieu und Erziehung, affektive Konflikte bei der Onanie eine große Rolle. Die Eltern suchen oft ganz zu Unrecht eine Onanie, die sie nur vermuten, auf alle mögliche Art und Weise zu verhindern und reizen dadurch geradezu das Kind, das Verbot zu überschreiten. Dies spielt besonders bei den schwer erziehbaren, instabilen Kindern eine Rolle. Ungerechtigkeiten, Mangel an Freude und Liebe oder Zärtlichkeit, moralische Isolierung, Minder-

wertigkeitsgefühl, Schuldgefühle und der sogenannte Kastrationskomplex führen oft zu schlechten Gewohnheiten.

ZULLIGER erzählt den Fall eines Pflegekindes, welches beschuldigt wurde, eine Uhr gestohlen zu haben. Es beteuerte seine Unschuld, wurde jedoch gleichwohl geschlagen. Es flüchtete sich in einen Speicher und man beobachtete dort, daß es masturbierte. Die Uhr wurde übrigens wieder gefunden, das Kind hatte wirklich keinen Diebstahl begangen, aber der Ekel über die falsche Anschuldigung hatte hier zu diesem Akt geführt. Das Kind sucht in der Wohllust eine Art freiwilliger Vernichtung, eine Art Selbstmord, es will in dem Akt vergessen und sich seinem Leben entziehen, das ihm elend erscheint.

Bei Jugendlichen kommt es häufig nur zu imaginärer Onanie oder sogenannter Ersatzonanie.

Symptomatische Onanie findet man bei Hysterie, Epilepsie, bei Perversionen, nach Encephalitis lethargica und Schwachsinnzuständen. Man denkt vielfach auch an eine beginnende Dementia praecox, und das Volk definiert diese gern als den Wahnsinn der Onanisten. Es gibt jedoch Dementia praecox auch ohne Onanie. Die Onanie kann oft eher ein Symptom als eine Ursache der Dementia praecox sein.

Symptome der Kinderonanie sind: Die Kinder suchen die Einsamkeit, sie sind verschüchtert, niedergeschlagen, machen ein langes Gesicht und haben müde Gesichtszüge, dunkle Ringe um die Augen, erweiterte Pupillen. Sie zeigen Langsamkeit und Ungeschicklichkeit in den Bewegungen, verminderte Aufmerksamkeit, schlechteres Gedächtnis, Tagträumen, unruhigen Schlaf. Sie klagen über Kopfschmerzen im Hinterhaupt, Schwindel, Ohrensausen, Herzklopfen, Appetitlosigkeit, abdominale Koliken oder Verstopfung. Häufig fällt eine große Nervosität auf, besonders tritt nach den Akten üble Laune, Reizbarkeit, traurige Stimmung hervor. Diese Zustände, die in der Regel nur bei häufigen Wiederholungen vorkommen, sind jedoch nicht schwerer Art. Trotz der Veränderung der organischen Kräfte, der intellektuellen Leistungen und der psychischen Verstimmungen. Alle diese Symptome gehen auf beruhigende Psychotherapie und geeignete Hygiene zurück. Man muß versuchen, die Kinder abzulenken und ihnen andere freudvolle Erlebnismöglichkeiten zu verschaffen suchen. Vorwürfe und Warnungen können das Leiden sehr viel schlimmer machen, lebenslang persistierende Schuldgefühle, Angstzustände vor Rückenmarkschwindel oder vor Wahnsinn erzeugen.

Wichtiger sind die moralischen Folgen. Diese schlechten Gewohnheiten können zu einem dauernden krankhaften Verhalten während des ganzen Lebens führen: Rückzug aus der äußeren Welt, Tagträumen, Selbstverliebtheit oder Narzismus, Verwerfung der normalen Sexualität, Depression, Scham über sich selber, Selbstunsicherheit und Schüchternheit usw.

Entgegen der Laienmeinung haben nichts mit Onanie oder Masturbation zu tun meist reflektorisch ausgelöste Erektionen, wie sie schon beim Säugling vorkommen, und harmloses Spiel kleiner Kinder mit den Genitalien.

#### 67. Vorlesung.

## Myopathien im Kindesalter.

Neben dem Turgorverlust der Haut, dem Schwund des Unterhautfettgewebes ist eine Abnahme der Muskulatur und ein Sinken des Muskeltonus ein geläufiges Symptom chronischer Nährschäden im Säuglingsalter. Die Abnahme des Muskeltonus wird besonders sinnfällig an der Bauchmuskulatur, welche sich sehr leicht

eindrücken läßt und umgekehrt dem Innendruck der geblähten Därme nachgibt, so daß ein Meteorismus verschiedenen Grades entsteht.

Besonders bekannt ist die Myopathie bei der *Rachitis*, welche sich gerade auch in diesem großen Abdomen, welches überall leicht eindrückbar und schlaff ist, äußert (Froschbauch). Aber auch an den Extremitäten kann eine fast an Lähmungszustände grenzende Myopathie in schweren Fällen von Rachitis vorkommen. Die Muskelschlaffheit bedingt die kyphotische Haltung der Rachitiker, die Gliederschlaffheit läßt sie gewohnheitsmäßig den Türkensitz einnehmen, aus gleichem Grunde pflegen manche Rachitiker wie ein Taschenmesser zusammengeklappt zu schlafen. Die rachitischen Schweiße und diese Muskelschlaffheit lassen an eine Funktionsstörung des vegetativen Nervensystems als ätiologische Basis denken. Es ist ferner zu erwägen, ob auch hier in der Muskulatur, ähnlich wie in den Knochen, die Hypophosphatämie sich in einer Störung der Phosphorylierungsvorgänge auswirkt, welche, wie wir noch sehen werden, beim Abbau der Kohlehydrate zur Gewinnung der Muskelkraft und zur Resynthese der Kreatinphosphorsäure und damit auch der Adenosintri-phosphorsäure eine wichtige Rolle spielen.

Ich weise hier ein Kind vor mit *mongoloider Idiotie* im Alter von zwei Jahren, welches wegen seiner schlaffen Muskulatur bisher noch nicht Stehen und Gehen gelernt hat. Auch dieses Kind nimmt wegen seiner Muskelschwäche Türkensitz ein und schläft oft wie ein Taschenmesser zusammengeklappt mit dem Kopf zwischen den Füßen. Die Muskulatur ist so hypotonisch, daß sich das Kind mühelos mit den Zehen hinter den Ohren kratzen kann. Der Fuß läßt sich in extremer Hackenstellung mit seinem Rücken ohne große Schwierigkeit der Vorderfläche des Unterschenkels anlegen, die Finger lassen sich ebenfalls stark überstrecken. Faßt man das Kind unter den Schultern, so geben diese nach, es ist nicht imstande, die Schultern zu versteifen. An Stelle der Schweiße weist hier eine ausgesprochene Akrocyanose mit der Muskelschlaffheit auf eine Beziehung zum vegetativen Nervensystem hin.

Ich habe Gelegenheit, im Vergleich dazu einen Fall von *FEERScher Krankheit* bei einem einjährigen Kind vorzustellen. Diese Kinder zeigen eine große Müdigkeit und Unlust zu Bewegungen. Das Kind kann sich nicht aufrecht halten und liegt mit völlig schlaff ausgestreckten Extremitäten da. Die Schwäche der Nackenmuskulatur führt zu schiefer vornübergeneigter Kopfhaltung, die der Kaumuskulatur zu offen gehaltenem Mund. Charakteristisch ist, ähnlich wie bei der mongoloiden Idiotie und gelegentlich auch bei der Rachitis, die eigentümlich zusammengeklappte Stellung mit dem Kopf zwischen den Füßen. Das Nachlassen des Muskeltonus äußert sich auch hier in den losen Schultern. Die Füße können mit Leichtigkeit hinter die Ohren gebracht werden. Bei Kindern, die das Gehen bereits erlernt haben, zeigt der Gang infolge der Muskelschwäche etwas unsicheres, breitbeinig gespreiztes, häufig verbunden mit Versteifung in den Kniegelenken und starker Lendenlordose. Auf der Höhe der Krankheit können die Kinder kaum mehr gehen und können sich auch beim Sitzen nur kurze Zeit aufrecht erhalten. Wir haben auch schon bei der FEERSchen Krankheit eigentümliche Hockerstellungen, die an die Haltung eines Känguruhs erinnerten, beobachtet. Das Kind zeigt gebeugte Knie und stützt sich mit beiden Armen auf die Kniegelenke, und kann diese Haltung lange Zeit einnehmen.

Auch bei der FEERSchen Krankheit liegt eine Affektion des vegetativen Nervensystems dem Nachlassen des Muskeltonus zugrunde, und in den gleichen Rahmen passen, ähnlich wie bei der Rachitis, die abundanten Schweiße und wie bei der mongoloiden Idiotie die noch sehr viel ausgesprochenere rosarote bis bläuliche Verfärbung der Hände und Füße, manchmal auch der Nasenspitze

und der Wangen. Während bei der mongoloiden Idiotie ein Bildungsfehler ganz besonders den Hirnstamm mit den vegetativen Zentren im Zwischenhirn an der Entwicklung gehemmt hat, handelt es sich bei der FEERSchen vegetativen Neurose um eine akute Erkrankung des vegetativen Nervensystems, wobei auch die Nebennieren, wie wir an anderer Stelle noch sehen werden, eine wichtige Rolle spielen. Nun greift das Nebennierenrindenhormon ebenfalls in die Phosphorylierungsprozesse ein, und es ist verständlich, daß eine mangelhafte Funktion desselben zu dem wichtigen Symptom der Adynamie und der allgemeinen Erschlaffung des Muskeltonus führt. In der Tat haben wir in Fällen von FEERScher Krankheit mit besonders ausgesprochenem Nachlassen des Muskeltonus durch die Therapie mit Nebennierenrindenhormon (Corticosteron oder Percorten) deutliche Erfolge erzielen können. Ein Synergist des Nebennierenrindenhormons wie übrigens auch des Adrenalins ist das Vitamin C oder die Ascorbinsäure, die dadurch wohl auch Einfluß auf den Muskeltonus gewinnen kann.

Ich erinnere hier noch an die Muskelschlaffheit bei der *Chorea minor*, welche so hohe Grade erreichen kann, daß man in seltenen Fällen von einer *Chorea mollis* sive *paralytica* gesprochen hat; konstant ist jedenfalls bei der *Chorea minor* das Symptom der losen Schultern. Faßt man das Kind unter den Armen und sucht es hochzuheben, so werden die Schultergelenke nicht versteift wie beim Normalen, sondern sie geben nach und die Schultern werden bis zu den Wangen hinaufgehoben. Da wir Grund haben, bei der *Chorea minor* eine Erkrankung des Striatums anzunehmen, so geht daraus hervor, daß nicht nur das vegetative Nervensystem, sondern auch das extrapyramidale System von Einfluß ist auf den Muskeltonus.

Es gibt nun noch unabhängig von chronischen Nährschäden, von Rachitis, Mongolismus, FEERScher Krankheit, *Chorea* usw. Kleinkinder und besonders Säuglinge mit *auffälliger allgemeiner Muskelschlaffheit*, welche jedoch schließlich auf die Therapie sehr gut anspricht und vollkommen ausheilt. Ein solches Beispiel stelle ich hier vor.

Dieser Knabe kam im Alter von 20 Monaten in die Klinik; er hatte erst mit neun Monaten Sitzen gelernt, konnte aber selbst mit 20 Monaten sich nicht auf die Beinchen stellen. Er hatte förmliche Spatzenbeine mit wenig Fettgewebe und äußerst dürrtiger, schlaffer Muskulatur. Die Patellarreflexe waren nur hier und da angedeutet auszulösen. Dabei bestand keine Rachitis, höchstens leichte Osteoporose und die Entwicklung der Knochenkerne entsprach dem Alter. Auf die Therapie mit Präphyson und einer Lösung von Phosphatsalzen, Massage und Quarzlampenbestrahlung sprach dieser Fall von Muskelatrophie in kurzer Zeit erstaunlich gut an, wie aus folgenden Körpermaßen hervorgeht. Siehe Seite 340.

Der Knabe sieht jetzt sehr gut aus, kann allein stehen und mit ganz geringer Hilfe gehen. Er ist sehr lebhaft und das Muskelrelief hat jetzt normale Form. Die Motilität ist normal, die Muskulatur zeigt guten Tonus und man fühlt gutes, festes Fleisch.

Die nosologische Stellung derartiger Fälle von Muskelatrophie ist noch unklar. Man hat an *Abortivformen von Myatonia congenita* gedacht.



Abb. 164. Hypoplastischer Typus mit Spatzenbeinen neben einem gleichalterigen hyperplastischen und rachitischen Kind.

	4. November 1941	12. Mai 1942	Sollmaße
Körperlänge .....	72 cm	78 cm	86 cm
Gewicht .....	6400 g	9900 g	12700 g
Kopfumfang .....	47 cm	48 cm	48 cm
Brustumfang .....	41 „	45 „	
Bauchumfang .....	36,5 „	44,5 „	
Oberarm .....	12 „	13,5 „	
Vorderarm .....	12 „	13,2 „	
Oberschenkel .....	14 „	20 „	
Unterschenkel .....	12 „	14 „	
Handgelenk .....	6,5 „	10,2 „	

Bei dem nächsten Fall handelt es sich um einen 14 $\frac{1}{2}$  jährigen Knaben von hohem Wuchs, 162 cm (normal 156 cm) und Turmschädel in Form eines nach hinten stark aufsteigenden Oxycephalus. Die Hals- und Brustwirbelsäule zeigt eine kyphotische



Abb. 165. Turmschädel bei progressiver Muskeldystrophie.



Abb. 166. Spatzenbeine, geheilt. Vgl. Abb. 164.

Haltung mit ganz geringer Rechtskoliose, die Lendenwirbelsäule eine ausgesprochene Lordose, so daß der Bauch ziemlich stark vorsteht. Die Schultermuskulatur ist schwach entwickelt. Eine deutliche Atrophie zeigt beiderseits die Glutäal- und die Oberschenkelmuskulatur. Die Waden beider Unterschenkel sind deutlich hypertrophisch. Das Fußgewölbe ist beiderseits hoch.

Seit zwei bis drei Jahren fiel auf, daß der Knabe beim Gehen sehr rasch ermüdete und vor allem nicht mehr recht springen konnte.

Beim Versuch der Aufrichtung aus liegender Stellung zeigt der Knabe das folgende charakteristische Verhalten: Er dreht sich zuerst zur Seite, stützt sich mit den Knien und den Armen auf den Boden, beugt dann unter Beibehaltung der Armstütze das linke Knie, stützt dann den Vorderarm auf das gebeugte linke Knie, dann wird auch



Abb. 167. Progressive Muskeldystrophie beim Aufstehen.



Abb. 168. Progressive Muskeldystrophie beim Aufstehen.

das rechte Knie gebeugt und der Arm darauf gestützt, und so klettert der Junge an sich selbst empor.

Die Muskelschlaffheit zeigt sich auch am Schultergürtel; beim Versuch, ihn unter den Armen hochzuheben, geben die Schultern deutlich nach. Fordert man den Knaben auf, den horizontal vorgestreckten Arm gegen Widerstand nach unten und hinten zu drücken, so springt das Schulterblatt flügel förmig vor, d. h. es kann nicht durch die Muskeln des Schulterblattes fixiert werden (*Scapulae alatae*).

Das langgezogene Gesicht des Knaben zeigt eine schlaife Mimik unter Andeutung von Büschelung der Oberlippe (Tapirschmauze).



Abb. 169. Progressive Muskeldystrophie.  
Patient klettert an sich empor.



Abb. 170. Progressive Muskeldystrophie.  
Patient klettert an sich empor.

Der letzte Fall der heutigen klinischen Vorstellung zeigt das gleiche Leiden, nur in einem weit vorgeschrittenen Zustand. Mit  $2\frac{1}{2}$  Jahren begann das Leiden mit einer eigentümlichen Schwäche in den Beinen. Als erstes Zeichen bemerkte die Mutter eine Erschwerung des Gehens auf einer steinigen Straße und Beschwerden beim Treppensteigen. Beim Treppenhinuntersteigen mußte er rückwärtsgehen. Häufig fiel er beim Spielen um und konnte nur durch Ansiehemporklettern sich wieder aufrichten. Ungefähr ein Jahr nach diesen ersten Beschwerden trat dann auch eine Schwäche in den Armen und im Rücken ein.

Der fast achtjährige Knabe zeigt einen ziemlich großen Kopf und ein Gesicht, das etwas arm ist an Mimik und den Eindruck einer gewissen geistigen Debilität erweckt. Charakteristisch ist die Haltung des Knaben im Bett. Er sitzt mit ganz nach außen gedrehten Oberschenkeln, die Unterschenkel sind ganz kleinwinklig im Kniegelenk gebeugt, die Füße berühren sich wieder vor dem Becken in der Mittellinie in starker Spitzfußstellung, die sich auch passiv nicht mehr korrigieren läßt. Diese Haltung erinnert an eine Buddhastellung. Die Lendenwirbelsäule zeigt eine Lordose, die Brustwirbelsäule eine Kyphose und der Kopf wird immer etwas nach vorn gesenkt gehalten.

Ein Stehen oder Gehen ist vollständig unmöglich. Der Knabe kann sich auch aus liegender Stellung nur unter Mithilfe einer Drittperson zum Sitzen aufrichten. Ein Sitzen bei passiv gestreckten Unterschenkeln ist ganz unmöglich. Der Knabe fällt dabei sofort jämmerlich in sich zusammen.

Auffallend ist eine starke Atrophie der Muskulatur des Schultergürtels, namentlich des Trapezius und des Deltoideus. Die Oberarmmuskulatur ist ebenfalls nur gering entwickelt, die Vorderarmmuskeln sind noch etwas besser ausgebildet und an den Händen läßt sich keine sichere Atrophie feststellen. Der Tonus der Bauchmuskeln ist stark herabgesetzt, das Abdomen ist vorgewölbt, zeigt aber auf der Höhe des Nabels eine zirkuläre horizontale Faltenbildung. Die Glutäalmuskulatur ist ebenso



Abb. 171. Progressive Muskeldystrophie. Lordotische Haltung. *Scapulae alatae*.

wie die der Oberschenkel stark atrophisch, die Gastrocnemii zeigen namentlich rechts eine deutliche Pseudohypertrophie. Die Füße zeigen die bereits oben erwähnte Spitzfußstellung infolge der passiv nicht mehr überwindbaren Retraktion der Achillessehnen (sogenannte *Dystrophia retrahens*).

An den Armen sind Triceps-Biceps-Radiusreflex nicht auszulösen, die Bauchdeckenreflexe sind abgeschwächt, die Kremasterreflexe erhalten, der Patellarreflex ist rechts abgeschwächt, links erloschen, die Achillessehnenreflexe sind vorhanden. Babinski, Gordon, Oppenheim negativ.

Aktive Bewegungen der Arme gelingen ziemlich gut ohne bemerkenswerte Einschränkung. Die rohe Kraft der Arme und des Handdruckes ist jedoch sehr stark herabgesetzt. Ein Heben der Beine in liegender Stellung ist ganz unmöglich. Es gelingt dem Knaben, die passiv gestreckten Beine langsam und nur mit viel Mühe und ruckweise anzuziehen. Eine aktive Streckung ist nicht mehr möglich, die Stoßkraft gegen Widerstand ist sozusagen vollständig aufgehoben.

Die elektrische Prüfung sowohl mit dem galvanischen als auch mit dem faradischen Strom ergibt an Armen mäßig starke, an den Beinen ziemlich starke Herabsetzung der Erregbarkeit. Es zeigt sich jedoch keine Entartungsreaktion.

Fibrilläre Zuckungen wurden nicht beobachtet.

Es handelt sich in beiden Fällen um das charakteristische klinische Bild der primären oder myopathischen progressiven Muskelatrophie, der *Dystrophia musculorum progressiva* (ERB),

diejenige Form, welche dem Kinderarzt am häufigsten begegnet.

Man kann eine infantile Form, welche meist familiär in den ersten Kinderjahren auftritt, von einer juvenilen unterscheiden, bei der die Heredität oft fehlt. In unseren beiden Fällen konnte eine hereditäre Belastung nicht nachgewiesen werden. Der unmerkliche Be-



Abb. 172. Buddhabestellung bei progressiver Muskeldystrophie.



Abb. 173. Nachgeben der Schultern bei progressiver Muskeldystrophie.

ginn in früher Kindheit oder in jugendlichem Alter spricht ebenfalls für unsere Diagnose. Charakteristisch sind gesetzmäßig verteilte Muskelatrophien und besonders auch Hypertrophien. Die Muskelatrophie betrifft das Gesicht, den Stamm, Schulter- und Beckengürtel und proximale Gliedmaßenabschnitte. Die Hypertrophien sind wie in unseren beiden Fällen ganz besonders an den Waden, seltener auch an anderen Muskeln, lokalisiert. Typisch ist diese Kombination von Pseudohypertrophie ganz bestimmter Muskeln mit Atrophien anderer Muskelgebiete, besonders zuerst des Beckengürtels und später auch des Schultergürtels.

Von der Atrophie werden folgende Muskeln vorzugsweise befallen:

Beckengürtel, Glutaeus, Quadriceps, Adductores femoris, Peronei, Tibialis anterior.

Erectores trunci.

Schultergürtel: Trapezius, Deltoides, Biceps, Brachialis internus, Pectoralis major und minor, Serratus anterior, Rhomboideus (Schulterblattmuskulatur).

Äußerst selten befallen werden Sartorius, Tensor fasciae latae, die Bauch-

muskeln. Am Oberarm Triceps, Coracobrachialis, Levator scapulae, Infra- und Supraspinatus, Longus colli und Sternocleido-mastoideus.

Für Pseudohypertrophie sind besonders disponiert die Gastrocnemii, Sartorii, Glutaei und Deltoidei, Orbicularis oris, letzterer mit rüsselartiger Volumenzunahme der Oberlippe (Tapirschnauze), wie sie bei unserem ersten Fall angedeutet war.

Die Reflexe sind abgeschwächt oder erloschen, aber es fehlen sonst alle klinischen Symptome einer cerebros spinalen Affektion. Es findet sich eine einfache quantitative Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit, aber ohne Entartungsreaktion. Fibrilläre Zuckungen fehlen. Die Verteilung von Atrophie und Hypertrophie der Muskeln ist gewöhnlich symmetrisch. Anatomisch sind Gehirn und Rückenmark intakt. Die histologischen Veränderungen im Sinne von Hypertrophie und von Atrophie der Muskelfasern oft mit Wucherung des Perimysiums mit Bindegewebsvermehrung und Fettanhäufung, Vermehrung der Muskelkerne finden sich nur in der Muskulatur. Es handelt sich also um eine reine Myopathie.

Dies letztere steht im Gegensatz zu den beiden anderen Formen von progressiven Muskelatrophien:

1. *Neurale progressive Muskelatrophie*: am häufigsten Peronealtyp nach HOFFMANN, CHARCOT, MARIE mit entsprechenden Fußdeformitäten, Steppergang, Krallen- und Klauenhand. Es finden sich sensible Störungen. Die elektrische Erregbarkeit ist herabgesetzt, Entartungsreaktion findet sich nicht gesetzmäßig, dagegen werden fibrilläre Muskelzuckungen wahrgenommen. Anatomisch wurde Degeneration der peripheren Nerven und der Spinalganglien, Veränderungen in den Seitensträngen und im GOLLSchen Strang festgestellt.

2. *Spinale progressive Muskelatrophie*, frühinfantile Form Werdnig-Hoffmann wird uns in einer weiteren Vorlesung beschäftigen. Es handelt sich um eine von den unteren Extremitäten nach oben fortschreitende Atrophie aller Muskeln. Häufig fibrilläre Muskelzuckungen, partielle bis komplette Entartungsreaktion. Die Patellarsehnenreflexe fehlen. Pathologisch-anatomisch findet man Entartung und Schwund der grauen Vorderhornzellen, der vorderen Wurzeln und der Nerven. Die Prognose ist infaust.

Die WERNIG-HOFFMANNsche Erkrankung muß noch abgegrenzt werden von der Myatonia congenita Oppenheim. CZERNY glaubt, daß viele Muskelschaffheiten der Säuglinge, von denen ich in dieser Vorlesung ein eindruckvolles Beispiel gebracht habe, hierher gehören. Sie unterscheiden sich von der Myatonia congenita durch ihre auffallend rasche und gute Reparationsfähigkeit.

Im Gegensatz dazu steht der unaufhaltsame, wenn auch langsam progrediente Verlauf auch der Dystrophia musculorum progressiva (ERB). Klinische Stillstände sind namentlich unter dem Einfluß der modernen Therapie bei nicht allzu weit vorgeschrittenen Fällen durchaus möglich. Je später das Leiden beginnt, desto langsamer ist sein Fortschreiten. Die infantilen Fälle zeigen eine herabgesetzte Resistenz und gehen meist frühzeitig an Bronchopneumonien, Tuberkulose usw. zugrunde. In einem Fall meiner Beobachtung nahm ein Scharlach bei einem solchen Fall einen septischen tödlichen Verlauf. Die Prognose der juvenilen Form ist dagegen quoad vitam eine bedeutend bessere.

Bei der in dieser Vorlesung besprochenen Myopathie bei Rachitis, bei Mongolismus, bei FEERScher Krankheit, bei Chorea minor sind wir zum Schluß gekommen, daß der Muskeltonus offenbar im Zusammenhang steht mit dem vegetativen Nervensystem bzw. dem extrapyramidalen System. Es ist nun ganz interessant, daß der Japaner KEN KURÉ auch für die Dystrophia musculorum progressiva Erb eine primäre Erkrankung des vegetativen Nervensystems angeschuldigt hat. KURÉ und seine Schüler fanden in zwei Fällen von typischer juveniler familiärer

Dystrophie hochgradige Veränderungen und Ausfall der sympathischen Fasern sowohl im Grenzstrang als auch in den peripheren Nerven, während die eigentlichen motorischen Nerven relativ verschont waren. Auch nach Resektion des Halssympathicus wurde, wenn auch nicht regelmäßig, Atrophie der Schultermuskulatur beobachtet. Experimentell konnten sie durch die Entfernung des Bauchgrenzstranges dystrophische Veränderungen der Schenkelmuskeln bei Hunden erzielen. Aus solchen experimentellen und klinischen Befunden zog KURÉ den Schluß, daß eine vorwiegende Läsion des Sympathicus und Parasymphicus zum Krankheitsbild der ERBSchen Dystrophia musculorum progressiva führe. Auch CURSCHMANN möchte sich entschieden für eine primär vegetativ-neurogene Genese der ERBSchen Dystrophie aussprechen.

## 68. Vorlesung.

## Spinale Muskelatrophie, Typus Werdnig-Hoffmann, insbesondere eine neue sog. cervikale Form.

Zunächst stelle ich zwei Fälle vor, einen achtjährigen Knaben und ein sechsjähriges Mädchen, bei denen von einer Heredität in der Familie nichts bekannt ist.



Abb. 174. Spinale Muskelatrophie.

Der Vater des Knaben ist schwerer Alkoholiker, die Mutter debil, sieben Geschwister gesund, keine Nerven- und Muskelleiden in der Familie.

Die Geburt war normal. Der Knabe machte Rachitis und eklampthische Anfälle durch. Er wurde schon mit sechs Monaten einmal wegen allgemeiner Ernährungsstörungen in die Kinderklinik aufgenommen und schon damals fiel eine starke Muskelatrophie, besonders an den unteren Extremitäten, auf.

Der Knabe kann sich wegen Schwäche der Rückenmuskulatur nicht spontan aufrichten. Er klettert von der Seite her in die Sitzstellung. Er kann gehen, aber zeigt dabei eine eigentümliche Gangstörung: Um die Füße von der Unterlage abzuwickeln, muß er sie auffallend hoch heben, wobei sie eine Einwärtsdrehung zeigen (Steppergang). Dieser ist auf eine besonders starke Atrophie der Peronei zurückzuführen. Aber auch die Muskulatur des Oberschenkels und des Beckengürtels ist atrophisch. Die Rückenmuskulatur ist schwach entwickelt, ebenso zeigt die Schultermuskulatur, besonders die Deltoiden, eine deutliche Atrophie. Aber auch die kleinen Handmuskeln sind atrophisch.

Bauchdecken und Kremasterreflexe sind lebhaft. Die Patellarsehnenreflexe sind nur mühsam, oft überhaupt nicht auslösbar. Die Achillessehnenreflexe sind ebenfalls abgeschwächt. Keine fibrillären Zuckungen.

Auffallend ist der Herzbefund. Man sieht Pulsationen im zweiten Intercostalraum mit einer parasternalen Dämpfung. Dieser entspricht im Röntgenbild ein schmales Schattenband, welches kaminartig dem Herzschatten aufsitzt. Man hört an der Auskultationsstelle der Pulmonalis ein langgezogenes systolisches Geräusch. Diagnose: Offener Ductus Botalli.

Am Hals ist eine Struma diffusa sicht- und tastbar.

Bei dem sechsjährigen Mädchen ergibt die Familienanamnese, daß der Vater an Depressionen leidet, zwei Geschwister sind gesund, von familiären Muskelkrankheiten ist nichts bekannt.

Die Geburt des Kindes erfolgte in Gesichtslage und war schwer. Das Mädchen war lange blau und asphyktisch. Geburtsgewicht 2500 g. Es zeigte sich schon im ersten Jahr eine Schwäche der Halsmuskulatur, so daß das Kind den Kopf erst mit einem Jahr in Rückenlage heben konnte. Sitzen lernte es erst mit einem Jahr, Stehen einige Monate später und Gehen mit zwei Jahren.



Abb. 175. Schwanenhals bei spinaler Muskelatrophie.

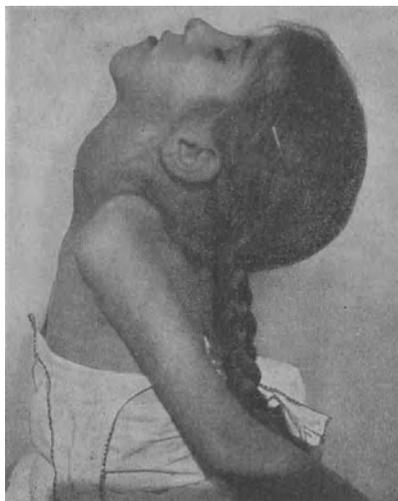


Abb. 176. Spinale Muskelatrophie. Das Kind verliert den Kopf.

In der letzten Zeit seien die Halsmuskeln immer kraftloser geworden. Das Kind konnte überhaupt den Kopf nie so frei halten wie ein normales Kind. Dazu trat dann noch ein Muskelschwund am Schultergürtel, an den Händen und am Rumpf, weniger an den Beinen auf.

Bei der Besichtigung fällt uns eine sehr starke Atrophie der Halsmuskulatur auf, besonders des Sternocleidomastoideus, des Trapezius, aber auch der tieferen Halsmuskeln. Das Kind hat einen förmlichen Schwanenhals. Bei leichtem Rückwärtsneigen fällt der Kopf kraftlos nach hinten über. Das Mädchen verliert gewissermaßen den Kopf und kann ihn nur mit Mühe wieder aufrichten.

Die Muskulatur des Schultergürtels ist atrophisch, insbesondere die Deltoidei. Auch die kleinen Handmuskeln, besonders die Daumenmuskeln, sind beiderseits atrophisch, so daß es zur Ausbildung einer sogenannten Affenhand gekommen ist.

Atrophisch sind ferner die Muskeln des Stammes, so daß das Aufrichten aus der Rückenlage nur schwer gelingt.

Die Beine sind ebenfalls schwach, aber weniger als die oberen Extremitäten. Patellar- und Achillessehnenreflexe sind beiderseits lebhaft.

Am Hals bemerken wir eine kleinapfelgroße Struma nodosa.

Die Atrophie von Schultergürtel und Armen ist beiderseits ziemlich symmetrisch. Trotz der hochgradigen Atrophie werden Bewegungen in Schulter-, Ellenbogen-, Hand- und Fingergelenken normal ausgeführt, nur ist die grobe Kraft deutlich vermindert.

Ober- und Unterschenkelmuskulatur sind beiderseits grazil, ohne stärkere Atrophie. Der Gang ist normal, aber etwas langsam, schleppend.

Auch dieses Mädchen hat einen merkwürdigen Herzbefund im Sinne eines offenen Ductus Botalli. Sichtbare Pulsationen im zweiten Intercostalraum, schmales Schattenband über dem sonst nicht vergrößerten Herzschatten. Pulmonalisbogen nicht vergrößert. Man fühlt über dieser Stelle ein Schwirren und kann vor dem Röntgenschild sehen, daß dieser Schatten pulsiert. Man hört an der Auskultationsstelle der Pulmonalis ein langgezogenes, systolisches Geräusch,

welches sich durch die Aorta auf die Karotiden mehr links als rechts fortpflanzt und auch im Rücken zu hören ist. Der zweite Pulmonalton ist deutlich verstärkt. Das Geräusch und das Schwirren entstehen durch die Wirbelbildung, indem bei jeder Systole aus der Aorta durch den offenen Ductus Botalli Blut in die Pulmonalis gespritzt wird, wobei sich die Blutströme aus der Pulmonalis und aus dem offenen Ductus in der Gegend über der Pulmonalklappe begegnen. Das Befinden der Kranken ist durch den offenen Ductus Botalli nicht gestört. Cyanose und Trommelschlegelfinger fehlen.

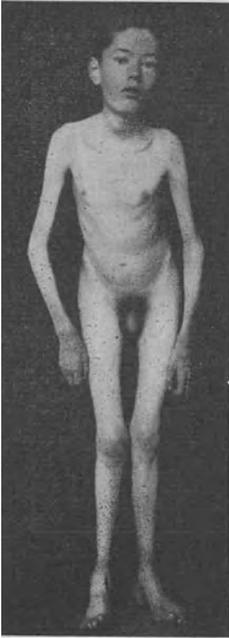


Abb. 177. Familiäre spinale Muskelatrophie.



Abb. 178. Spinale Muskelatrophie. Der Junge verliert den Kopf.

Das Vorhandensein eines offenen Ductus Botalli in diesen und anderen Fällen dürfte auf Zirkulationsstörungen im Anschluß an die Geburt hinweisen. Beim zweiten Fall ist ja auch von blauer Asphyxie in der Anamnese die Rede. Es erscheint plausibel, daß nach der Theorie von WÄELLE und HOTZ durch solche Zirkulationsstörungen im An-

schluß an die Geburt empfindliche Ganglienzellen in ihrer Trophik so schwer geschädigt werden, daß es später zu einer progressiven spinalen Muskelatrophie kommt.

Während uns bei den beiden bisher vorgestellten Fällen die Familienanamnese im Stich läßt, kann ich jetzt zwei Geschwisterfälle von offenbar familiärer spinaler Muskelatrophie vorweisen.

Der 17jährige Jüngling und das achtjährige Mädchen können kaum den Kopf aufrecht tragen und sind so zart und mager und schwächlich, daß sie kaum den kurzen Schulweg bewältigen können. Einige von den anderen sieben Geschwistern sollen ähnliche Symptome zeigen, jedoch weniger ausgesprochen. Das jüngste Geschwister sei im Alter von zwei Monaten an einer unbekanntem Hirnaffektion gestorben.

Zwei Geschwister des Vaters sollen ebenfalls derart schwächlich gewesen und in früher Jugend gestorben sein. Ein Bruder des Vaters hatte ebenfalls zwei ähnliche Kinder mit Muskelatrophie, wenn auch weniger ausgesprochen, die aber an einer Grippe gestorben sein sollen. Eine Schwester des Vaters hatte als erstes Kind ein Frühgeborenes, das eine hochgradige Rachitis bekam und die

Arme und Beine derart verbogen hat, daß es nicht gehen und stehen kann. Das Kind zieht sich übrigens bei starken Bewegungen wiederholt Knochenfrakturen zu, so daß man an eine Osteopsathyrose denken kann. Ein anderer Bruder des Vaters hat sieben gesunde Kinder.

Von der Mutter waren alle Geschwister normal, aber eine Schwester hatte ebenfalls ein Kind, das im Pubertätsalter starb und ähnliche Symptome zeigte wie unsere beiden Kinder. Die anderen drei waren normal. Von einer anderen Schwester der Mutter waren beide Kinder bei der Geburt sehr schwächlich und starben in den ersten Lebensmonaten.

Die Eltern unserer beiden Geschwister sind sich entfernt blutsverwandt.

Es handelt sich offenbar um ein rezessives Erb-leiden, das besonders bei Verwandtenehen in der Nachkommenschaft wie bei unseren Geschwistern manifest wird. Die Anlage ist offenbar nicht geschlechtsgebunden. Anscheinend ganz gesunde Männer und Frauen können die Krankheit auf ihre Kinder vererben, namentlich dann, wenn von beiden Seiten her krankhafte Anlagen zusammentreffen, dann wird eben die sonst rezessive Krankheitsanlage manifest.

Der 17jährige Jüngling zeigt einen kleinen schwächlichen Körperbau mit starker Kyphoskoliose der Wirbelsäule und Vortreten der Schulterblätter mit deutlichem Buckel.

Ähnlich wie bei dem vorhin vorgestellten Mädchen ist der Hals auffallend schmal, schlank infolge ausgesprochener Muskelatrophien. Der Sternocleidomastoideus ist beiderseits nur als dünner schmaler Strang palpabel, ebenfalls

ist die Nackenmuskulatur stark atrophisch. Der Jüngling kann nur sehr mühsam seinen Kopf halten. Beugt er ihn nur wenig nach hinten, so verliert er den Kopf, d. h. er sinkt passiv hintenüber, und er muß ihn jeweilen beim Aufrichten mit einer ruckartigen Bewegung wieder in eine Gleichgewichtslage bringen, die aber nur sehr labil ist. Wenn er sie verliert, fällt der Kopf vollkommen passiv hintenüber.

Am Schultergürtel nehmen wir ebenfalls eine starke Atrophie wahr, namentlich Trapezius und Deltoides sind betroffen, so daß die Knochen scharf vorspringen.

Die Arme sind sehr dünn, schlank, die Muskulatur an Oberarm und Vorderarm ist deutlich atrophisch, ganz besonders aber sind die Hände befallen, wo vor allem die Daumenballen und die kleinen Fingermuskeln einen Schwund zeigen. Die Endphalangen sind an beiden Händen in einer mittleren Beugehaltung kontrahiert, vollständige Streckung derselben gelingt nicht.

Am Thorax sind die Zwischenrippenräume deutlich gezeichnet. Die Muskulatur des Bauches und der Lendengegend ist ebenfalls, wenn auch nicht so ausgeprägt, atrophisch.



Abb. 179. Spinale Muskelatrophie. Dasselbe Phänomen bei der neunjährigen Schwester.



Abb. 180. Schwanenhals und Scapulae alatae bei spinaler Muskelatrophie. Rechts gleichaltriges Normalkind.

Die Beine, so wie die Glutäalgegend zeigen schwächige Entwicklung der Muskulatur. Die Atrophie ist jedoch hier noch nicht so ausgeprägt wie an Schulter und Armen, keine Pseudohypertrophien.

Die rohe Kraft ist an den Armen deutlich, an den Beinen mäßig stark herabgesetzt, links etwas weniger als rechts.

An den Armen sind Triceps-Biceps-Radialisreflexe nicht auszulösen. Die Bauchdeckenreflexe sind schwach. Kremasterreflexe erloschen, Patellarreflexe sind nicht auszulösen, Achillessehnenreflexe nur schwach. Babinski und Oppenheim sind negativ.

Die Sensibilität ist in allen Regionen intakt.

Die atrophische Muskulatur zeigt Entartungsreaktion.

Das Ekg. zeigt tiefe S-Zacken, in Ableitung 1 und 2 hohes T, in dritter Ableitung negatives T.

An den Augen leicht exzentrische Pupillen (Korektopie).

Das Röntgenbild des Schädels ergibt normal dicke Kalotte, Coronarnaht noch nicht geschlossen, Sella mit 12 mm Weite und 8 mm Tiefe im oberen Bereich der Norm, Processus clinoides posteriores sehr stark ausgebildet.

Das Röntgenbild der Wirbelsäule demonstriert hochgradige Kyphoskoliose ohne nennenswerte Destruktionen oder Deformierung der Wirbelkörper, Bogen- oder Bandscheiben. Herz und Aorta sind bei der Thoraxaufnahme ohne Besonderheiten, aber es besteht vermehrte Lungenzeichnung (Stauung?).

Der Jüngling ist mit einer Körperlänge von 151 cm bei maximaler Aufrichtung im Längenwachstum zurückgeblieben.

Seine 8<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-jährige Schwester zeigt ein ganz ähnliches, nur nicht so stark ausgesprochenes Krankheitsbild, mit sehr schwächigem Körperbau und stark vorspringenden Scapulae alatae. Es ist mit 115 cm Körperlänge gegenüber einem normalen Vergleichskind mit 123 cm ebenfalls im Wachstum zurückgeblieben.

Wie beim Bruder ist ganz besonders die Muskulatur des Halses befallen, insbesondere sind die Sternocleidomastoidei nur als dünne Stränge sicht- und tastbar. Fordert man das Kind auf, den Kopf nach hinten zu halten, so fällt er passiv hintenüber; um ihn wieder in die Ausgangsstellung zu bringen, zieht es die Schultern hoch. Verhindert man dies, so ist es nicht imstande, den Kopf zu heben.

Am Schultergürtel sind Deltoides und Trapezius stark atrophisch. Beim Hochheben unter den Armen ist das Kind nicht imstande, den Schultergürtel zu versteifen, so daß die Schultern nachgeben. Oberarm und Vorderarm sind ebenfalls atrophisch, dagegen ist die Muskulatur an den Händen noch relativ gut erhalten, und das Thenar ist noch ordentlich gewölbt.

Pectoralis noch ziemlich gut entwickelt, Serratus schon ziemlich atrophisch.

Das Aufsitzen gelingt nicht aus reiner Rückenlage. Das Kind legt sich zur Seite und stützt sich auf die Arme, um sich aufzurichten. Bauchmuskulatur schwach.

Auch die Muskulatur der Beine zeigt eine, wenn auch nicht so fortgeschrittene Atrophie.

Die atrophischen Muskeln zeigen Entartungsreaktion.

In allen diesen Fällen stellen wir die Diagnose nach dem klinischen Bilde und nach der Anamnese auf eine *spinale, progressive Muskelatrophie* bzw. die *infantile* Abart derselben, den *Typus Werdnig-Hoffmann*.

Für diese Diagnose sprechen:

1. Das überwiegend heredofamiliäre Vorkommen, wofür unsere beiden Geschwister ein neues Beispiel bringen. Einzelfälle wie die beiden zuerst vorgestellten Beobachtungen stellen Ausnahmen dar.

2. Beginn im frühen Kindesalter, schon in den ersten Monaten oder gegen Ende des ersten Lebensjahres, gelegentlich, wenn auch seltener, bei älteren Kindern.

3. Topographie und Ausbreitungen der Atrophien. Im Gegensatz zu unseren Fällen bemerkt man meist zunächst Schwäche und Atrophie an den Muskeln des Beckengürtels und des Rückens, bald auch an der Quadricepsmuskulatur, wobei der Muskelschwund von der Extremitätenwurzel nach der Peripherie vorschreitet.

Gewöhnlich kommen die Schultergürtelmuskeln, vor allem der Deltoides, dann auch die untere Cucullarispartie, die Rhomboidei, die Pectorales, der Serratus anticus major erst in zweiter Linie an die Reihe. Die Schultern werden lose, die Arme baumeln wie Dreschflegel an ihrem Ansatz. Die Pars clavicularis des Trapezius widersteht oft am längsten dem Schwund (*ultimum moriens*).

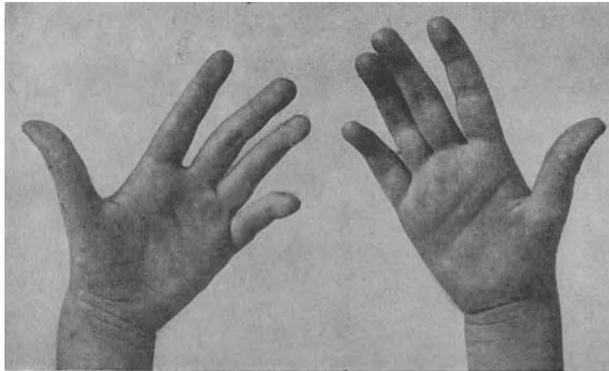


Abb. 181. Atrophie der kleinen Handmuskeln bei spinaler Muskelatrophie.

Auch an den Armen schreitet die Atrophie peripherwärts fort, bis zu den Händen.

Die Atrophien sind stets symmetrisch; dabei ist die Beweglichkeit von Händen und Füßen oft besser erhalten, als man es zunächst nach der zuweilen exzessiven Atrophie erwarten sollte.

Die Halsmuskeln werden nach den bisherigen Beobachtungen nur selten in den Bereich der Erkrankung gezogen. In solchen Fällen sah man bisher den Kopf meist vornüberfallen, so daß Kinn und Manubrium sterni sich berühren.

Die häufigste Atypie ist durch den Beginn der Muskelatrophien am Schultergürtel statt am Beckengürtel gegeben.

Am seltensten und bisher anscheinend kaum beschrieben ist das Verhalten in den drei soeben vorgestellten Fällen, bei denen der Muskelschwund zuerst am Hals einsetzt und mit der Zeit zu einem förmlichen Schwanenhals führt. Die Sternocleido degenerieren zu dünnen Strängen, aber auch der Trapezius und die tiefe Nackenmuskulatur werden vom Schwund betroffen. Die Kinder haben Mühe, die Aufrechterhaltung des Kopfes überhaupt zu erwerben oder die bereits erworbene zu bewahren. Namentlich beim Hintenüberbeugen fällt der Kopf aus der Gleichgewichtslage vollkommen passiv hintenüber, das Kind verliert den Kopf.

Bulbär-paralytische Störungen können sich terminal anreihen, indem die Erkrankung des Halsmarkes schließlich auf die Medulla oblongata übergreift.

Doch ist dies nur selten der Fall. Noch seltener setzt die Krankheit bereits mit einer Bulbärparalyse ein.

Die Atrophie der Muskulatur ist das primäre. Trotz der hochgradigen Atrophie ist die Funktion lange Zeit verhältnismäßig gut erhalten. Nur die grobe motorische Kraft schwächt sich mehr und mehr ab, bis es schließlich zu lähmungsartigen Zuständen kommt.

Mit dem Muskelschwund treten gelegentlich fibrilläre Zuckungen auf, besonders am Deltoides. Man versteht darunter ein von einem Fasernbündel zum anderen übergreifendes Spiel fasciculärer Kontraktion. Beklopfen, der elektrische Strom, Kälteeinwirkungen steigern diese eigenartige, wohl als Reizsymptome der Vorderhornapparate aufzufassende Erscheinung, die mit eingetretener totaler Atrophie natürlich verschwinden. Auch an den Daumenballen können sich fibrilläre Zuckungen zeigen. In den meisten Fällen, wie auch bei den vorgestellten Kindern, treten im Kindesalter fibrilläre Zuckungen nicht auf.

Die elektrische Erregbarkeit ist quantitativ herabgesetzt, die Entartungsreaktion findet sich bei Kindern meist nur inkomplett. Träge Zuckungen bei galvanischer Reizung, erhaltene faradische Erregbarkeit.

Die Sensibilität ist wie in allen vorgestellten Fällen meistens vollkommen normal.

Trophische Störungen äußern sich in Schwund des subcutanen Fettgewebes und in Knochenatrophie. Manche Fälle zeigen auffällige Neigung zu Schweißen.

Anatomisch liegt der spinalen Muskelatrophie eine Entartung und ein Schwund der grauen Vorderhornzellen des Rückenmarkes sowie der vorderen Wurzel und Nerven und der von ihnen versorgten Muskeln zugrunde. Selten fanden sich auch leichte Veränderungen im Bereich der Pyramidenbahnen und der GOLLSchen Stränge. Verschiedenartige kongenitale Anomalien, wie Heterotopien, Veränderungen am Zentralkanal, Lückenbildung usw., kommen daneben vor.

4. Mehr weniger rasche Progression und schlechte Prognose quoad vitam. Sie geht auch aus einzelnen Fällen, aus der Familienanamnese unserer Geschwister hervor. Nach ein bis sechs Jahren sterben die Kinder meist an Bronchopneumonien oder anderen Infektionen, weil ihre Widerstandskraft herabgesetzt ist. Erstaunlich ist die lange Lebensdauer von 17 Jahren, welche der eben vorgestellte Patient erreicht hat. Sonst wird angegeben, daß solche Patienten nur ausnahmsweise ein Alter von 15 Jahren erreichen, die meisten Kinder überstehen das vierte Lebensjahr nicht, was jedoch für alle vorgestellten Fälle nicht zutrifft.

5. Gelegentliche Entstehung von Deformitäten. Dies wird uns besonders deutlich bei der ausgesprochenen Kyphoskoliose unseres ältesten Patienten. Diese betrifft wegen der primären starken Atrophie der Halsmuskeln hier vor allem die Halswirbelsäule. Pes equino-varus fanden wir in unserem ersten Fall angedeutet.

Die spinale progressive Muskelatrophie unterscheidet sich im allgemeinen von der klassischen Form vom Typus Aran-Duchenne bei Erwachsenen durch den Beginn am Beckengürtel und an den Beinen, während sie beim Erwachsenen an den kleinen Handmuskeln beginnt und allmählich bis auf den Schultergürtel und die Stammmuskulatur fortschreitet. Bei ihr kommt das Symptom der fibrillären Zuckungen besonders häufig vor.

Die spinale infantile Muskelatrophie ist ferner abzugrenzen von der neuralen progressiven Muskelatrophie. Sie tritt ebenfalls hereditär und familiär auf, aber meist erst im späteren Kindesalter. Sie beginnt an den peripheren Enden der unteren und oberen Extremitäten und geht nicht auf die Muskulatur des Becken- oder Schultergürtels über. Zunächst werden meist die Peronealmuskeln und andere Muskeln des Unterschenkels ziemlich symmetrisch von der Atrophie

befallen. Wir beobachten dann eine ähnliche Gangstörung wie bei unserem ersten vorgestellten Fall, das Bein wird hochgehoben, die Fußspitze sinkt herab und nach innen und berührt zuerst den Boden (Steppergang). Bei starker Atrophie der Unterschenkel und voluminösen Oberschenkeln entstehen die sogenannten Storchen- oder Stelzenbeine. Die tiefen Reflexe sind herabgesetzt oder verschwinden allmählich. Fibrilläre Zuckungen in den befallenen Gebieten sind häufig.

Zu den motorischen Störungen gesellen sich oft auch sensible: Parästhesien, krampfartige Schmerzen, Druckempfindlichkeit der Nervenstämmen, Hypästhesie, Herabsetzung des Vibrationsgefühls, Hyperhidrosis, Cyanose, sogar *malum perforans*.

Die anatomische Grundlage bilden vor allem Degenerationen der peripheren Nerven mit Wucherung des intraneuralen Bindegewebes und der SCHWANNschen Scheiden. Aber es finden sich stets auch Veränderungen in den Spinalganglien und im Rückenmark (GOLLSche Stränge, Atrophie der CLARKSchen Säulen in den Seitensträngen, ja selbst der Vorderhornzellen mit Gliose).

Im Gegensatz zur WERNIG-HOFFMANNschen Form der spinalen Muskelatrophie geht die *Dystrophia musculorum progressiva*, die auch meist im Kindesalter beginnt, sehr häufig mit Pseudohypertrophie, besonders an den Waden, einher, sogenannte Gnomengewaden. Sie kommt ebenfalls familiär vor, und ihr erstes Symptom sind nicht selten Schwierigkeiten beim Treppensteigen.

Wir haben somit drei Formen der progressiven Muskelatrophie:

1. Die spinale Form, Typus Wernig-Hoffmann, wie bei den heute vorgestellten Fällen, mit einem Zugrundegehen der grauen Vorderhornzellen.
2. Die progressive, neurale Muskelatrophie, Peronealtypus Hoffmann-Charcot-Marie-Tooth. Systematische Degeneration peripherer Nervenbahnen.
3. Die *Dystrophia musculorum progressiva*, primäre Erkrankung der Muskeln mit Muskelschwund und Pseudohypertrophie.

In neuerer Zeit ist es wahrscheinlich geworden, daß allen diesen verschiedenen progressiven Muskelatrophien, mögen sie sich zunächst in spinalen, neuralen oder myopathischen Erscheinungen äußern, eine Trophoneurose zugrunde liegt, die letzten Endes doch von einer Alteration des zentralen Nervensystems abhängt.

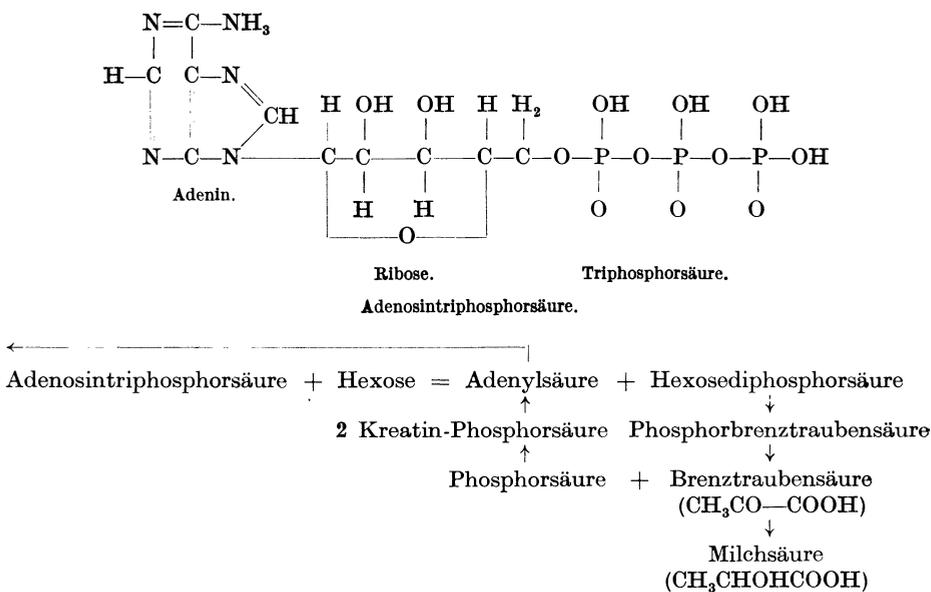
69. Vorlesung.

## Zur Pathogenese und Therapie der *Dystrophia musculorum progressiva*.

(Phosphate, Kreatin, Vitamin E + B<sub>6</sub>, Glykokoll.)

Die Hauptquelle der Muskelenergie bildet das Glykogen, bzw. der aus dem Glykogenabbau entstehende Zucker. Damit der Zucker seinerseits abgebaut werden kann, muß er phosphoryliert werden zu Hexosediphosphorsäure. Die dazu notwendigen Phosphorsäuremoleküle werden geliefert durch Hydrolyse der Adenosintriphosphorsäure. Diese letztere setzt sich zusammen aus Adenin, Ribose (einem fünf Kohlenstoffatome enthaltenden Zuckerrest) und drei Phosphormolekülen. Zwei davon verbinden sich mit einer Hexose zu Hexosediphosphorsäure. Das Zuckermolekül wird in der Mitte gespalten, so daß zwei Triosen entstehen, d. h. Zucker mit drei Kohlenstoffatomen, die an Phosphorsäure gebunden sind. Es entsteht dann die Phosphorbrenztraubensäure. Die Phosphorsäure wird nun abgespalten und wird dann an das Kreatin gebunden, welches seinerseits Phosphorsäure an die Adenylsäure abgibt und dadurch die Adenosin-

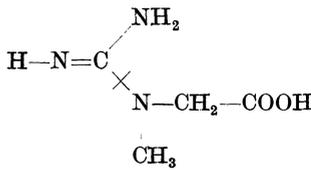
triphosphorsäure wieder herstellt; so daß der Prozeß der Phosphorylierung der Zucker wieder von neuem beginnen kann. Aus der Brenztraubensäure entsteht beim Kohlehydratabbau schließlich die Milchsäure. Das Kreatin hat somit eine sehr wichtige Mittelstellung, indem es als Kreatinphosphorsäure oder Phosphagen Phosphorsäure an die Adenylsäure abgibt und seinerseits dann wieder sich mit der aus dem Zuckerabbau freiwerdenden Phosphorsäure zu neuem Phosphagen resynthetisiert.



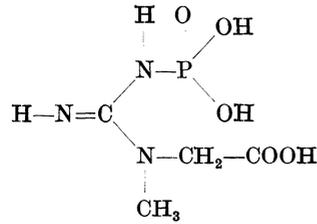
Die Hydrolyse des Phosphorkreatins oder Phosphagens steht unter dem Einfluß von Adenylsäure und Magnesium. Sie trennt die Phosphorsäure des Phosphagens ab und restituiert sich wieder zur Adenosintriphosphorsäure. Seinerseits nimmt das Kreatin wieder Phosphorsäure aus dem Kohlehydratabbau auf und bildet wieder Phosphagen. Es wird so der Kreis der Umbildung durch Phosphorsäureabgabe und Phosphorsäureaufnahme durch das Kreatin und die Adenosintriphosphorsäure geschlossen. Die Adenosintriphosphorsäure, unaufhörlich gebildet und zerstört, wirkt katalytisch auf die Reaktionen der Zucker und des Kreatins. Die Hydrolyse der Adenosintriphosphorsäure erfolgt durch Freisetzung eines Ferments, einer Phosphatase unter nervösem Einfluß. Die Adenylsäure hydrolysiert das Phosphagen und reizt es zur Abgabe der Phosphorsäure, es kommt dabei gewissermaßen zu einer Explosion von Energie, zu einer Änderung der elektrischen Ladung und der Oberflächenspannung, es kommt zur Muskelkontraktion. Ist diese Reaktion eingetreten, so nimmt das Kreatin von neuem Phosphorsäure aus dem Kohlehydratabbau auf, wobei wieder etwas langsamer Energie frei wird und sich das Phosphagen restituiert. Die Menge des Muskelphosphagens oder der Kreatinphosphorsäure scheint in direkter Beziehung zu stehen zur muskulären Erregbarkeit.

Das Kreatin hat nachfolgende Formel. (Siehe Seite 353.)

Es kann synthetisiert werden aus Cyanamid und Methylglykokoll oder der Methylaminoessigsäure = Sarkosin. Beim Erwachsenen wird das Kreatin physiologischerweise nicht ausgeschieden, da das freiwerdende Kreatin bei der Muskelkontraktion in der Erholungsphase wieder zu Kreatinphosphorsäure oder



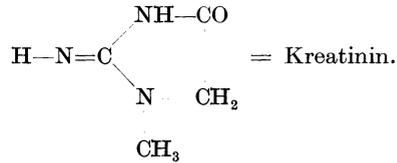
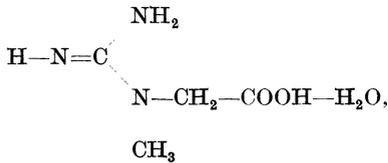
Methylglykokoll = Methylaminoessigsäure.



Phosphorkreatin = Phosphagen.

Phosphagen zurückgebildet wird. Der Säugling und das Kind machen hier allerdings eine Ausnahme, indem sie während des Wachstums auch Kreatin ausscheiden. Das Muskelgewebe ist beim Kind noch relativ schwach entwickelt und kann nicht alles synthetisierte Kreatin verwerten, so daß ein Teil als solches zur Ausscheidung gelangt. Bei der Muskelarbeit wird auch vom Normalen ein Teil des Kreatins verbraucht und kann nicht mehr verwendet werden und wird als Anhydrid des Kreatins oder Kreatinin als Schlacke im Urin ausgeschieden. Diese Kreatininausscheidung geht der Masse der gesamten aktiven Muskulatur parallel und ist bei Muskelgesunden am größten.

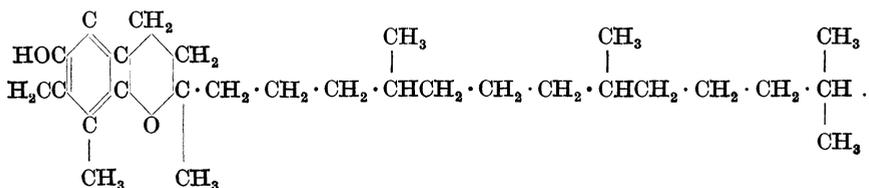
Formel des Kreatinins:



In neuester Zeit hat man gefunden, daß auf den Kreatinstoffwechsel das Vitamin E oder Tokopherol großen Einfluß hat. So konnte VERZAR zeigen, daß bei Vitamin-E-frei ernährten Ratten eine bedeutende Kreatinurie auftritt, wenn sich nach vielen Monaten eine Muskeldystrophie entwickelt hat. dl  $\alpha$  Tokopherol oder synthetisches Vitamin E in großen Dosen bringt diese rasch zum Verschwinden, d. h. diese Substanz stellt den normalen Stoffwechsel der erkrankten quergestreiften Muskulatur wieder her.

Das Vitamin E oder Fruchtbarkeitsvitamin schien ursprünglich mehr den Gynäkologen zu interessieren als den Pädiater. Denn man beobachtete bei Vitamin-E-freier Kost bei den Ratten eine Sterilität, welche bei beiden Geschlechtern auf verschiedenen Ursachen beruht. Bei den Männchen kommt es zu einer Degeneration des Keimepithels in den Hoden mit Verlust der Spermienbildung. Die Sterilität beim Weibchen beruht auf ganz anderer Grundlage, indem Ovation, Befruchtung des Eies, Nidation des befruchteten Eies anscheinend völlig normal erfolgt und die Sterilität durch Resorption der inplantierten Früchte verschuldet wird.

Das Vitamin E, das von EVANS und BISHOP im Jahre 1922 entdeckt wurde, ist besonders in Weizenkeimen und Weizenkeimöl, ferner in Reisöl, Baumwoll-samenöl und grünen Lattichblättern enthalten. Es ist fettlöslich, ähnlich wie die Vitamine A, D und K. Wir kennen heute bereits die Konstitutionsformel, und es ist gelungen, das Vitamin E oder  $\alpha$  Tokopherol synthetisch darzustellen (KARRER).



Das Vitamin E wurde von dem Moment für den Pädiater interessant, als sich im Experiment bei Vitamin-E-freier Nahrung neuromuskuläre Störungen bei jungen Tieren entwickelten. Schon im Jahre 1928 berichteten EVANS und BURR über Beobachtungen von Hinterbeinparese bei infantilen Ratten, deren Mütter mit E-Vitamin-freiem Futter ernährt worden waren. Die Paresen erschienen zwischen dem 20. und 25. Tag der Säugungszeit. Einige Tiere wiesen ein initiales, schlaff paretisches Stadium auf, während bei der Mehrzahl der Tiere von Anbeginn an spastische Paresen auftraten.

Während bei diesen jungen Tieren die neuromuskulären Störungen sich schon nach kurzer Zeit entwickelten, traten sie nach den Untersuchungen von MONNIER bei erwachsenen Ratten erst nach zehn Monaten Vitamin-E-Mangel auf und erreichten ihren Höhepunkt nach 13 bis 14 Monaten. Die Ratten zeigten ataktische Störungen, Abduktion der Hinterbeine infolge Parese der Adduktoren, Sichelschwanz zur besseren Stütze des Hinterkörpers, Unmöglichkeit, die Hinterfüße auf eine horizontale Ebene aufzusetzen. Sensibilitätsstörungen im Schwanz und an den Fußsohlen usw. Histologisch fanden sich Myelinverluste, besonders in den GOLLSchen Strängen, Sklerose der Vorderhornganglienzellen und in den vegetativen Zellen der Seitenhörner, diskrete Myelinverluste in den Rückenmarkswurzeln und peripheren Nerven und dann ganz besonders degenerative Prozesse in der Muskulatur selber, welche an diejenigen bei menschlichen Muskeldystrophien erinnerten. Bemerkenswert waren auch hier die Zusammenhänge der Degeneration der vegetativen Zellen der Seitenhörner mit neurovegetativen Störungen in der Muskulatur und im Kreatinstoffwechsel.

In ähnlicher Weise hat bereits früher MORGULIS über alimentäre Muskeldystrophie bei Kaninchen berichtet, welche schon nach kürzerer Zeit von etwa 23 bis 24 Tagen bei Vitamin-E-freier Nahrung beobachtet wurden. Die Kaninchen zeigten schwere Lähmungen der Extremitäten, welche nach Behandlung mit Weizenkeimöl und Hefe einer raschen Heilung zugänglich waren. MORGULIS nimmt deshalb an, daß es sich bei dieser alimentären Muskeldystrophie der Kaninchen um eine Polyavitaminose handle, bedingt durch Mangel an Vitamin E und einem noch unbekanntem Stoff aus dem Vitamin-B-Komplex, Vitamin B<sub>4</sub> oder B<sub>6</sub>?

In neuesten Untersuchungen konnte nun HOTTINGER zeigen, daß das E-Vitamin auch die physiologische Kreatinurie der Kinder stark herabsetzt. Es hat somit auch beim Kinde das Vitamin E nachweisbare Beziehungen zum Kreatinstoffwechsel. Leider haben sich jedoch auch nach unseren Beobachtungen anscheinend noch keine sicheren praktischen Ergebnisse der Vitamin-E-Behandlung der progressiven Muskeldystrophien ergeben. Doch könnte dies daran liegen, daß ähnlich wie in den Kaninchenversuchen das Vitamin E allein unwirksam ist, daß es noch der Ergänzung durch einen Faktor aus dem Vitamin-B-Komplex bedarf, und wir haben deshalb versucht, nach den Angaben amerikanischer Autoren, wie ANTOPOL und SCHOTLAND, VILTER, ARING und SPIES, die Vitamin-E-Behandlung (Ephynal Roche, dreimal 1 bis 2 Tabletten) zu ergänzen durch Injektionen von Vitamin B<sub>6</sub> (Adermin, Pyridoxin). Darauf scheinen nun unsere beiden vorgestellten letzten Fälle in der Tat besser anzusprechen, während wir früher von Vitamin E keine Erfolge sahen.

Auf Grund von Stoffwechseluntersuchungen von THOMAS und Mitarbeitern, KOSTAKOW und SLAUCK u. a. darf man wohl heute sagen, daß die der Muskeldystrophie zugrunde liegende Störung in der verlorengegangenen Fähigkeit der Kreatinverwertung zu suchen ist. Für die ganze Frage von größter Bedeutung wurde nun die Entdeckung von THOMAS, daß der Organismus des Muskeldystrophikers durch exogene Zufuhr von Glykokoll diese verlorengegangene Fähigkeit

wieder gewinnt und seinen Stoffwechsel an das Normale angleicht. Wir haben ja in der chemischen Formel gesehen, daß das Glykokoll einen Baustein für das Kreatin nach der Methylierung darstellt. Der Organismus ist offenbar imstande, bei der Glykokollzufuhr in vermehrtem Maße Kreatin zu bilden. Es kommt deshalb nach Glykokoll zunächst zu einer Kreatinurie, die um das Vielfache erhöht ist, da die Muskeln zunächst das Kreatin noch nicht recht verwerten können. Später erlangen sie diese Fähigkeit wieder und die Kreatinurie gleicht sich den normalen Verhältnissen an. Bei den Muskeldystrophikern ist der Bestand an Kreatinphosphorsäure oder Phosphagen auf ein Minimum abgesunken, und es scheint, daß man durch die Aminosäure Glykokoll, diese für die gute Funktion der Muskulatur und den Muskeltonus unentbehrlichen Phosphagenbestände wiederherstellen kann. Dadurch nähern wir uns bereits einer kausalen Therapie dieser schweren Erkrankung.

HOTTINGER fand nun bei Kindern, daß sich die durch Glykokollzufuhr vermehrte Kreatinurie ebenfalls durch E-Vitamin senken läßt, d. h. unter dem Einfluß des E-Vitamins vermag die kranke Muskulatur das Kreatin besser zu retinieren und zu verwerten.

Es ist nun interessant, bei den in der letzten Vorlesung vorgestellten Fällen von Dystrophia musculorum progressiva das Verhalten der Kreatinurie unter dem Einfluß der Behandlung mit Glykokoll zweimal 5 g, dreimal 1 Tablette Ephynal und einer Phosphatlösung von folgender Zusammensetzung: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 3,0, Na<sub>2</sub>H<sub>1</sub>PO<sub>4</sub> 27,0, Aq. dest. ad 300, dreimal 5 ccm (p<sub>H</sub> 7,3) und täglich eine halbe Ampulle bis eine Ampulle Vitamin B<sub>6</sub> zu verabfolgen.

Name	Datum	Gesamtkreatinin mg	Kreatin mg	Kreatinin mg
K. Rudolf, 14 <sup>1/2</sup> jährig	5. April 1942	918,1	270,6	647,5
	24. April 1942	526,5	358,05	168,45
	29. April 1942	315,9	235,3	80,6
K. Christian, 8jährig	9. März 1942	672,75	427,05	245,7
	11. März 1942	717,6	540,0	177,6
	12. März 1942	608,4	250,64	357,76
	16. März 1942	479,15	180,81	298,34
	18. März 1942	653,28	348,48	304,8
	23. März 1942	730,5	247,3	483,2
	26. März 1942	627,39	273,77	353,62
	24. April 1942	214,5	168,74	45,76
29. April 1942	292,5	257,4	35,1	

Beide Fälle zeigten in der Folge der kombinierten Behandlung eine unzweifelhafte Besserung, welche bei dem weniger weit vorgeschrittenen Fall deutlicher war, nahm doch der Oberschenkelumfang vom 4. April 1942 bis zum 9. Mai 1942 von 32 cm zu auf 34,5 cm rechts und 34 cm links. Der Knabe konnte weitaus besser gehen als vor der Behandlung. Weniger augenfällig war die klinische Besserung bei dem schwerer erkrankten jüngeren Knaben, doch ist sie auch hier unverkennbar.

Beide Fälle zeigen eine sehr hohe Gesamtkreatininausscheidung, welche im Verlauf der Behandlung deutlich absinkt. Die Kreatinurie ist sehr groß, und sie zeigt nach der Glykokollbehandlung einen vorübergehenden Anstieg, hat sich in letzter Zeit jedoch auch erheblich gesenkt. Noch viel deutlicher ist das Sinken der Kreatininausscheidung.

In Bestätigung der Befunde von THOMAS fanden SLAUCK, KOSTAKOW, MIL-

HORAT und STRUBE eine Besserung des klinischen Befundes nach Normalisierung des Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsels, die meist mit Empfindungen, wie Kribbeln, Reißen und Jucken in den erkrankten Muskelabschnitten einhergeht. Es schwindet auch das Müdigkeitsgefühl und unter Umständen kommt es zu einer völligen Wiederherstellung der Muskelfunktion, so daß solche Patienten wieder Radfahren und Treppensteigen konnten. Aber leider wurden selbst bei Erwachsenen diese günstigen Erfolge nicht immer bestätigt (HARRIS, MEYER und BRAND). Die therapeutische Beeinflussung durch Glykokoll erscheint von Fall zu Fall verschieden.

BECK, KLEINSCHMIDT und MALYOTH und wir selber beobachteten bei Kindern mit Dystrophia musculorum progressiva\* bisher meist Versager, selbst in Kombination mit Ephynal. Die obengenannten Autoren fanden ein ganz anderes Verhalten des kindlichen Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsels im Vergleich zu den erkrankten Erwachsenen. Auch wir sahen früher so starke und unregelmäßige Schwankungen in der Kreatin- und Kreatininausscheidung bei Kindern, daß es schwierig war, daraus eine Gesetzmäßigkeit abzuleiten.

Immerhin berichtet EVA JUNGHANS, daß die mit Glykokoll behandelten Kinder einen günstigeren Verlauf der Dystrophia musculorum progressiva zeigten als die unbehandelten Kontrollen.

Die moderne Behandlung der Dystrophia musculorum progressiva, wie wir sie erstmals in diesen Fällen durchgeführt haben, gründet sich auf die wesentlichen Momente in der Muskelphysiologie und ihrer Störungen bei der Muskeldystrophie. Wir führen zu:

1. Phosphatlösung 3,0 primäres saures Natriumphosphat, 27,0 g sekundäres, alkalisches Natriumphosphat auf 300 Wasser, pro Tag 15 ccm auf dreimal verteilt. Somit pro Tag 1,5 g Natriumphosphat. Dies geschieht, um dem Organismus die großen Bedürfnisse an Phosphorsäure für die Umsetzungen im Muskel sicherzustellen.

2. Glykokoll zwei- bis dreimal 5 g pro Tag, um die Synthese des Kreatins und damit des Phosphagens in den Muskeln zu steigern und den Kreatinstoffwechsel zu fördern.

3. Letzteres wird noch gesichert durch die Zufuhr von E-Vitamin dreimal 1 bis 2 Tabletten Ephynal, und

4. durch den Synergisten des Ephynals Vitamin B<sub>6</sub> (Adermin, Pyridoxin). In leichteren Fällen von Muskeldystrophie habe ich auch schon mit der Phosphatlösung allein in Kombination mit Präphyson oder Preloban oder auch ohne Hormonpräparate mit Glykokoll zweimal 5 g bemerkenswerte und rasche Heilungen erzielt. Glykokoll in Kombination mit Phosphatlösung führte bei einem Säugling von zehn Monaten mit ganz schwach entwickelter Muskulatur des Rückens und der Beine im Verlauf von drei Wochen zu einer ganz erstaunlichen besseren Entwicklung der Muskulatur und einer Gewichtszunahme von 900 g.

#### 70. Vorlesung.

### **Myatonia congenita Oppenheim und infantiler Kernschwund (Kernaplasie Moebius).**

Ich stelle ein bald acht Monate altes Mädchen vor mit einer eigentümlichen Muskelschwäche, welche sich im Anschluß an eine akute fieberhafte Erkrankung im dritten Lebensmonat so verstärkt hat, daß sie den Eltern auffiel. Die Mutter gibt jedoch an, daß sie die Kindesbewegungen in der Schwangerschaft sehr viel

weniger verspürte wie bei dem ersten normalen Kind. Ein Onkel des Vaters mütterlicherseits soll eine ähnliche Affektion gehabt haben wie dieses Kind. Die Eltern sind gesund und nicht blutsverwandt.

Das Kind liegt regungslos auf dem Rücken, die Gesichtszüge sind etwas schlaff. Beim Schreien wird der linke Mundwinkel herabgezogen und die linke Hälfte der Unterlippe nach außen gewendet (sogenannter Hemispasmus der linken Unterlippe). Das ganze Gesicht ist mit Schweißperlen bedeckt.

Beide Arme liegen symmetrisch in ausgesprochener Henkelstellung auf der Bettunterlage. Der Oberarm ist um  $45^\circ$  abduziert unter leichter Innenrotation. Der Vorderarm ist beiderseits gegenüber dem Oberarm rechtwinklig gebogen und befindet sich in maximaler Pronationsstellung. Die Hände zeigen Flossstellung. Die Grundphalangen der Finger sind hyperextendiert und die Endphalangen palmarwärts gebogen. Die Arme lassen sich passiv wegen einer Kontraktur im Ellenbogengelenk nicht vollkommen strecken.

Die Beine liegen flach auf der Unterlage auf und zeigen leichte Spitzfußstellung. Das Fußgewölbe ist durch ein Fettpolster ausgefüllt (Polsterfuß).

Das Kind macht auffallend wenig Spontanbewegungen. Die gesamte Muskulatur ist sehr schwach. Faßt man das Kind unter den Armen und hält es auf, so läßt es die Glieder fast vollständig schlaff und regungslos herunterhängen. Selbst den Kopf vermag es nicht aufrecht zu erhalten. Es kann nicht sitzen, geschweige denn stehen. Infolge der Schwäche der Intercostalmuskulatur ist die Atmung ausgesprochen abdominal. Man kann die Füße des Kindes ohne Schwierigkeit bei völlig gestreckten Beinen bis zum Hinterhaupt bringen, man kann beide Oberschenkel so stark abduzieren, daß sie miteinander einen geraden Winkel von  $180^\circ$  bilden.

Wir haben hier das Bild einer *Myatonia congenita* vor uns, obschon die Anamnese an eine Poliomyelitis im dritten Lebensmonat denken ließe.

Trotzdem die Affektion angeboren ist, vergeht eben oft einige Zeit, bis die Störungen einen solchen Grad erreicht haben, daß sie den Eltern auffallen.

Das Hauptsymptom ist die mehr weniger hochgradige Muskelschwäche, welche zu lähmungsartigen Zuständen führen kann. Die Beine sind immer und meistens am stärksten betroffen, etwas weniger ausgesprochen ist häufig die Schwäche an den Armen, die, wie bei unserem Fall, die charakteristische Henkelstellung einnehmen. Die Rückenmuskulatur ist so schwach, daß die Kinder lange Zeit das Sitzen nicht erlernen und später oft schwere Kyphoskoliosen der Wirbelsäule bekommen. Infolge der Schwäche der Nackenmuskulatur geht es lange, bis der Kopf aufrecht getragen werden kann. Eine fatale Komplikation ist die nicht so seltene Mitbeteiligung der Intercostalmuskulatur. Es fehlt dann die thorakale Atmung und es besteht reine Bauchatmung. Das Zwerchfell ist nie mitbeteiligt. Die Störung der Atemmuskulatur wird den Kindern bei der leichtesten Bronchitis zum Verhängnis. Die Funktion der Sphinkteren bleibt intakt.

Die Schwäche der Muskulatur bedingt eine abnorme Beweglichkeit der Gelenke, wie wir sie auch bei unserem Falle demonstrieren konnten.

Andererseits finden wir nicht so selten Kontrakturen, ganz besonders im Ellenbogengelenk, aber auch in den Fingern, welche eigenartige Stellungen fixieren; z. B. die Henkelstellung der Arme bedingen. Die Kontrakturen kommen dadurch zustande, daß Strecker und Beuger ungleich von der Schwäche betroffen werden.

Die Patellarsehnenreflexe fehlen oder sind deutlich abgeschwächt. Ebenso die Achillessehnenreflexe und Triceps- und Bicepsreflex, wenn die Arme stärker mitbeteiligt sind.

Die Bauchreflexe fehlen etwa in der Hälfte der Fälle. Oft sind nur die oberen

Abdominalreflexe vorhanden. Babinski und Oppenheim sind in der Regel positiv. Dieser Befund läßt sich jedoch bei Kindern, die das Gehen noch nicht gelernt haben, nicht mit Sicherheit als pathologisch verwerten.

Die Sensibilität ist fast in allen Fällen ungestört.

Die myatonische Reaktion äußert sich in einer Verminderung der elektrischen Erregbarkeit ohne qualitative Entartungsreaktion. In den meisten Fällen ist die elektrische Erregbarkeit der Muskulatur nur mehr weniger herabgesetzt.

Infolge der Atrophie der Muskulatur werden manchmal auch infolge Inaktivität die Knochen auffallend atrophisch.

Haut, Unterhautzellgewebe und Muskulatur lassen sich bei der Palpation häufig nicht streng voneinander differenzieren. Besonders an den Beinen erscheint die Haut oft verdickt, wie ödematös, teigig, ohne daß man aber Dellen erzeugen könnte. Sie kann dann an Myxödem oder Scleren erinnern. Starke Zunahme des subkutanen Fettgewebes an der Fußsohle kann einen sogenannten Polsterfuß bedingen. Auch sonst kann sich bei der Myatonia congenita infolge der sehr geringen Muskeltätigkeit eine Adipositas einstellen, manchmal kombiniert mit Genitalhypoplasie und Kryptorchismus und dann an das Krankheitsbild einer Dystrophia adiposo-genitalis erinnern.

Die Intelligenz ist in der Regel normal, doch kommen nach FABER in zirka 22% Störungen der geistigen Entwicklung vor (Debität, Oligophrenie).

Als zweiten Fall kann ich ein dreijähriges Mädchen demonstrieren, bei dem das klassische Bild der Myatonia congenita konkomitierende kongenitale Defekte zeigt, nämlich doppelseitige Klumpfüße und eine linksseitige Luxatio coxae congenita. Es ist verständlich, daß die Muskelschwäche infolge mangelhafter Fixation des Femurkopfes die Entstehung einer vollständigen Luxation aus einer vorher unvollständigen fördert. Auch für die Repositionsbehandlung bedeutet das Vorliegen einer Myatonia congenita für die Erhaltung eines Dauerresultates ein schweres Hindernis.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen können sich bei der Myatonia congenita nur auf die Muskulatur beschränken. Die Muskelfasern werden auffallend verschmälert, so daß eine starke Vermehrung der Sarkolemmkerne vorgetauscht wird. Das interstitielle und Fettgewebe ist deutlich vermehrt und zeigt stellenweise Infiltrate von Lymphocyten und Eosinophilen. In der Mehrzahl der Fälle wurde auch ein Myelinverlust der Nervenfasern, gelegentlich auch ein Fehlen von Nervenendplatten festgestellt. Bemerkenswert ist, daß von einer großen Reihe von Autoren doch auch Veränderungen im Rückenmark festgestellt werden konnten. Meist findet man eine Verminderung in der Zahl der Vorderhornanglienzellen. Die Zellen waren manchmal mißgestaltet, die Kerne mitunter pyknotisch. STROSS fand bei einem Fall von Myatonia congenita intra vitam fibrilläre Zuckungen der Zunge und post mortem eine Erkrankung des Hypoglossuskernes. Die Ganglienzellen desselben waren verschieden groß, zum Teil verkleinert. Sie zeigten ein helles, homogenes Protoplasma mit undeutlichen Tigroidschollen und oft an die Peripherie verdrängten Kernen.

Diese Beobachtung von STROSS leitet uns nun über zu der Frage einer Mitbeteiligung von Gehirnnervenkernen bei der Myatonia congenita.

Ich kann hier einen dritten einschlägigen Fall vorweisen. Dieser zweijährige Knabe zeigt eine auffallende Schwäche in den Beinen und im Rücken mit Hypotonie der Muskulatur. Passiv lassen sich die Füße bei gestreckten Beinen bis an den Kopf bringen, im Gegensatz zu der Schwäche der Beine erscheint die Muskulatur der Arme normal. Patellar- und Achillessehnenreflexe sind sehr schwach, zeitweise überhaupt nicht auszulösen. Bauchdecken- und Kremasterreflexe normal, Babinski negativ, die elektrische Erregbarkeit ist herabgesetzt.

Bei Betrachtung des Gesichtes des Patienten bemerken wir eine starke rechtsseitige Ptosis congenita. Das rechte Augenlid hängt schlaff herunter und die rechte Augenbraue wird gleichsam zur Korrektur in die Höhe gezogen. Außerdem besteht doppelseitige angeborene Abducensparese mit Strabismus convergens. Die Gesichtsmuskulatur ist etwas schlaff, der Mund wird offen gehalten.

Wir haben hier einen Fall von Myatonia congenita mit besonders starker Beteiligung der Beine und dazu noch im Gesicht das klinische Bild eines *infantilen Kernschwundes* nach MOEBIUS.

Das Krankheitsbild des infantilen Kernschwundes umfaßt nach ZAPPERT folgende angeborene Störungen im Bereich der Hirnnerven.

1. Beweglichkeitsdefekte der Augenmuskeln, die ein- oder doppelseitige Ptosis, Abducenslähmungen, und ganz besonders charakteristisch sind die Fälle, bei denen kombinierte Ophthalmoplegien wie in unserer Beobachtung gleichzeitig auftreten. Man findet recht häufig Nystagmus, wie er auch bei einzelnen Fällen von Myatonia beobachtet wurde.

2. Kombination von Motilitätsdefekten des Auges und des Facialis, z. B. wie in unserem Fall Abduzenslähmung und Schlaffheit der Facialismuskulatur.

3. Defekte im Facialis allein.

4. Kombinierte Lähmungen in verschiedenen Hirnnervengebieten, und

5. ausgesprochene Bulbärerkrankungen mit Störungen des Schlingens und Sprechens.

Folgende Gründe sprechen für eine nahe Verwandtschaft des Krankheitsbildes des infantilen Kernschwundes mit der Myatonia congenita.

1. Bei beiden handelt es sich häufig um heredo-familiäre Leiden.

2. Beide Leiden haben in der Regel das Endresultat des ätiologisch noch unbekanntes Krankheitsprozesses schon zur Zeit der Geburt erreicht, nur ausnahmsweise kann sich in den ersten Lebenswochen noch eine gewisse Progredienz zeigen (IBRAHIM).

3. Bei beiden Krankheiten können sich ähnliche kongenitale, konkomitierende Mißbildungen zeigen, z. B. Syndactylie, Schwimmhautbildung, kongenitale Muskeldefekte usw.

4. Bei beiden Affektionen können die Bewegungsdefekte beruhen auf einer peripheren Störung der Muskulanlage, der Nerven oder auch auf einer A- oder Dysplasie der Nervenkerne im Hirnstamm bzw. Rückenmark. Der nucleäre Sitz der Läsion ist nur in einem Teil des sogenannten infantilen Kernschwundes erwiesen, ähnlich wie auch nur ein Teil der Fälle von Myatonia congenita Veränderungen der Vorderhornanglienzellen zeigt.

5. Das Vorkommen von Myatonia congenita unter Mitbeteiligung von Gehirnnervenkernen beim gleichen Patienten wie in unserem Fall lassen die Frage berechtigt erscheinen, ob wir es im Grunde nicht bei dem MOEBIUSschen Krankheitsbild mit einer auf das Kopfgebiet beschränkten lokalisierten Myatonia congenita zu tun haben.

Das Krankheitsbild der Myatonia congenita kann an eine intrauterin erworbene Poliomyelitis erinnern und damit verwechselt werden. Dagegen spricht die diffuse Schwäche der Muskulatur, die meist vollkommen symmetrische Lokalisation, während bei der Poliomyelitis meist nur einzelne Muskelgruppen und an den verschiedenen Extremitäten in unsymmetrischer Weise betroffen werden.

Die Myatonia congenita ist auch abzugrenzen von der progressiven infantilen spinalen Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann. Wesentlich ist das Fehlen der Progredienz bei der Myatonia congenita. Manche, namentlich leichtere Fälle, zeigen sogar eine deutliche Besserungs- und Heilungstendenz und können nach

eigenen Beobachtungen vollkommen ausheilen. Lang dauernde Massage- und Übungstherapie sind nicht selten erfolgreich, auch Glykokoll in Dosen von zweimal 5 g täglich wirkt häufig günstig.

## 71. Vorlesung.

### Diabetes insipidus und SIMMONDSSche Krankheit.

Heute benutze ich die Gelegenheit, einen seltenen Fall vorzustellen. Dieser 12 $\frac{1}{2}$  Jahre alte Junge erkrankte vor 1 $\frac{1}{2}$  Jahren, somit im Alter von elf Jahren, an einem Katarrh, der anscheinend bald abheilte. Nach diesem Katarrh empfand der Knabe ein sehr starkes Durstgefühl. Er trank, was er gerade erwischte. Auch nachts hatte er keine Ruhe, sondern stand auf, entweder, um etwas zu trinken oder um Urin zu lassen, denn er mußte auch abnorm große Mengen Urin lösen. Gleichzeitig zeigte sich hochgradige Appetitlosigkeit, so daß der Junge stark abmagerte und große Müdigkeit empfand. Der Urin wurde ärztlich untersucht, Zucker konnte in ihm nicht gefunden werden. Im letzten Winter und Frühling hatte er leichte subfebrile Temperaturen und etwas Husten, aber ohne Auswurf. Manchmal Erbrechen, kein starkes Schwitzen. Wegen seines phthisischen Habitus wurde der Junge in ein Tuberkulosesanatorium eingewiesen und verbrachte dort sechs Monate, obschon die PIRQUETSche Reaktion und der Lungenröntgen, abgesehen von einer leichten Verdichtung im linken Hilus, negativ waren. Während der ersten zwei Monate bestanden auch im Sanatorium subfebrile Temperatur, in den letzten drei Monaten wurde die Temperatur regelmäßiger und erreichte nur noch selten 37° am Abend. Während des Sanatoriumaufenthaltes besserte sich seine Magersucht nicht, der Knabe nahm nichts an Gewicht zu, während sein ebenfalls dort untergebrachter Bruder um 7 kg zugenommen hat. Dies fiel um so mehr auf, als der Knabe in den letzten Monaten gut aß. Der Arzt nahm eine Verdauungsinsuffizienz an und wies uns den Knaben zur genaueren Untersuchung ein.

Im Vordergrund des Krankheitsbildes stand zunächst ein **Diabetes insipidus** mit folgenden Kardinalsymptomen:

1. *Abnormes Durstgefühl und Polyurie* mit Urinmengen von 2250 bis zu 3050, infolge enthemmter Diurese. Der Urin zeigte ein abnorm niedriges spezifisches Gewicht von 1002.

2. *Mangelnde Konzentrationsfähigkeit für Chloride* im Urin. Selbst Zulagen von 3 bis 5 g Natriumchlorid erhöhen die Kochsalzkonzentration im Urin nur wenig (50 bis 70 mg%) über 300 mg%. Die Natriumchloridkonzentration im Urin erreichte somit immer nur etwa die Hälfte des Chloridspiegels im Blutserum. Bei Belastung mit 3 g zu der gewöhnlichen Kost stieg die tägliche Kochsalzausscheidung nur auf 8,97 g und bei 5 g Zulage nur auf 9,32 g, während ein Vergleichskind ohne Belastung 10 g Kochsalz täglich ausschied.

3. Der Organismus hat die Fähigkeit verloren, den *Chloridspiegel* im Blute *scharf* auf einen Wert von 570 bis 620 mg% einzustellen. Demgemäß fanden wir tägliche Schwankungen zwischen leichter Hyperchlorämie in der Nacht bis 652,27 mg% (Nüchternwert) und Hypochlorämie von 540 mg% mittags.

Am Habitus des Knaben fällt die enorme *Abmagerung* und *Kachexie* auf. Das subcutane Fettgewebe fehlt fast ganz, wenn man eine Hautfalte hoch hebt. Selbst das Wangenfettpolster ist geschwunden, so daß die Jochbogen stark vorspringen. Der Gesichtsausdruck ist unkindlich, mürrisch. Die Supra- und Infraclaviculargruben, das Jugulum sind tief eingesunken. Alle Rippen springen scharf vor mit

ingesunkenen Intercostalräumen. Die Extremitäten sind spindeldürr, die Haut ist rein, aber schiefzig grau verfärbt. Hände und Füße zeigen leichte Cyanose und fühlen sich kühl an.

Das Körpergewicht beträgt 22,3 kg statt 35,5 kg, während die Körperlänge von 141 cm nahezu der Norm entspricht (142 cm). Die Kachexie mit der Verdünnung der Weichteile der Nase, den eingefallenen Wangen, dem kurzen Kinn und der Prognathie des Oberkiefers, der an eine schwere Phthise erinnernde Habitus führte in diesem Fall zur Fehldiagnose einer Tuberkulose. Die Tuberkulinreaktionen nach PIRQUET, MORO, MANTOUX fielen jedoch vollkommen negativ aus. Ferner war die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen normal,  $\frac{1}{2}$  Stunde 3 mm, 1 Stunde 8 mm, 2 Stunden 21 mm, nach 24 Stunden 88 mm.

Auch im Spital zeigte der Knabe Appetitlosigkeit und gelegentlich Erbrechen.

Wenn ein älterer, scheinbar an Carcinom leidender Kranker vergißt zu sterben, trotzdem er höchstgradige Kachexie erreicht, oder wenn ein jüngerer scheinbar Lungenkrancker mit ähnlichem Habitus, negative Tuberkulinreaktionen und röntgenologisch normale Lungen hat, muß man an **SIMMONDSSche Krankheit** denken.

Außer dieser Kachexie sind weitere kardinale Erscheinungen die *Hypothermie*, *Hypotonie* und *Hypoglykämie*.

1. *Hypothermie*. Die Körpertemperatur des Knaben bewegt sich meist zwischen 36 und 36,6° am Abend und erreicht nur selten 37°. Er hat eine beständige Neigung zum Frösteln, will stets in der Nähe des Ofens sitzen und muß sich warm anziehen.

2. *Hypotonie*. Der unternormale Blutdruck ist weiter ein sehr konstantes Symptom. Der Blutdruck kann bei diesem Knaben auskultatorisch kaum gemessen werden. Man hört überhaupt in keiner Druckhöhe einen klopfenden Ton. Einmal konnte nach RIVA-ROCCI ein Blutdruck von 85/50 bestimmt werden, nach körperlicher Anstrengung 95/60. Der unternormale Blutdruck erklärt sich durch die Atonie der glatten Muskulatur der Gefäße. Während eine Muskelanstrengung bei gesunden Menschen eine Blutdrucksteigerung hervorruft, findet man im allgemeinen bei Simmonds-Patienten eine Blutdrucksenkung, besonders deutlich tritt diese Senkung hervor, wenn der Kranke sich aus dem Bett erhebt, dabei kann der Blutdruck oft zu Werten unter 50 mm Quecksilber, ja zu kaum meßbaren Werten herabsinken. Die Folgen dieser Hypotonie nach körperlicher Anstrengung können Hirnanämie, Schwindelanfälle und Ohnmachten sein.

3. *Hypoglykämie*. In unserem Fall fanden wir Nüchternblutzuckerwerte von 60 bis 99 mg%. Nüchternwerte von 60 bis 70 mg% sind bei Simmonds-Kranken nicht selten. Ausnahmsweise kann die Hypoglykämie noch tiefer sinken, 42 bis 27 mg%. In einem Fall wurden 16 mg% gefunden.

Interessant war in unserem Fall das Verhalten der Blutzuckerkurve nach Belastung mit 30 g Dextrose. Der Blutzucker zeigte nur einen ganz geringfügigen

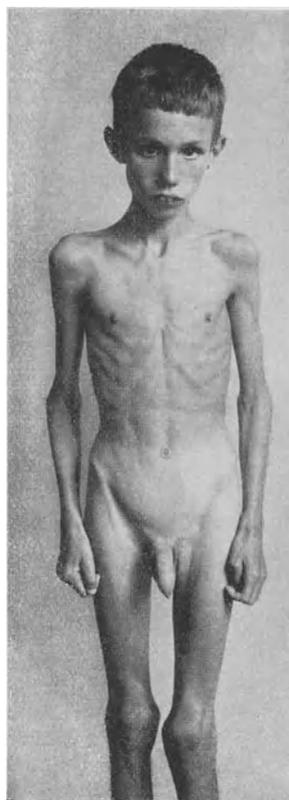


Abb. 182. Diabetes insipidus und SIMMONDSSche Krankheit.

Anstieg von einem Nüchternwert von 60 mg% nach einer halben Stunde auf 74, nach 1 Stunde auf 77, nach 1½ Stunden 78, nach 2 Stunden 82, nach 2½ Stunden 75 und nach 3 Stunden erst auf 101 mg%, während beim Normalen meist schon nach einer halben Stunde der Blutzucker nach Belastung bis auf 150 mg% ansteigt.

Bei wiederholter Zuckerbelastung mit 30 g Dextrose nach dem STAUB-TRAUGOTTSCHEM Versuch ergab sich folgendes Bild: Bei einem Nüchternwert von 99 mg% zeigt sich nach einer halben Stunde nach der Belastung sogar eine Senkung auf 90 mg%, nach 1 Stunde 93 mg%, nach erneuter Belastung mit 30 g Dextrose nach einer halben Stunde 101 mg%, nach 1 Stunde 92 mg%, nach 1½ Stunden 101 mg%, nach 2 Stunden 108 und nach 2½ Stunden 125 mg%. Die zweite Zuckerbelastung löst somit zunächst nur noch einen bescheidenen Blutzuckeranstieg aus, der erst nach 2½ Stunden ein Maximum erreicht.

Der *Blutkalkspiegel* liegt im Gegensatz zum Blutzucker in unserem Falle recht hoch, bei 16,5 bis 17,2 mg%.

Der *Blutbefund* zeigt einen hohen Hämoglobingehalt von 96%, Erythrocyten 4,84 Millionen, Färbeindex 1, Leukocyten 9400, Neutrophile Stabkernige 5,5%, Segmentkernige 41%, Eosinophile 0,5%, Lymphocyten 49%, große Monocyten 4%. Wassermann negativ.

Die *Muskulatur* ist ordentlich entwickelt, die Kraft nicht wesentlich vermindert, ein 2 kg schwerer Stein wird rechts 55mal gehoben, links 30mal.

Das *Nervensystem* zeigt normale Sensibilität und Motilität, die Patellarsehnenreflexe sind rechts und links gleich lebhaft, mit vergrößerter reflexogener Zone, Achillessehnenreflexe normal, Triceps- und Bicepsreflexe normal, Babinski negativ.

*Augen:* Myopie am rechten Auge, keine hemianopische Pupillenreaktion, keine Hemianopsie, Fundus normal (Universitäts-Augenklinik Prof. GOLDMANN).

*Röntgenbild des Schädels:* Die Sella ist mit einer Länge von 8 mm und einer Höhe von 7 mm etwas zu klein, im übrigen aber vollkommen normal konfiguriert.

*Nase und Ohren* o. B.

*Mundhöhle:* Zunge feucht, nicht belegt. Zähne gepflegt, zum Teil plombiert, Tonsillen klein, Rachen o. B.

*Herz:* Dämpfung eher klein, Töne rein, Frequenz 62, Rhythmus regelmäßig. Röntgenaufnahme des Herzens: Auffallend längsgestelltes, ziemlich schmales, hängendes Herz, mit freischwebender Spitze.

*Lungen:* Perkutorisch und auskultatorisch o. B., ebenso Röntgenbild.

*Abdomen:* Leber und Milz nicht vergrößert, keine Druckempfindlichkeit.

*Genitale:* Auffallend stark entwickelter Penis, ohne Phimose, beginnende Pubes. Hoden rechts Länge 2,7 cm, Breite 1,0 cm, links Länge 3,1 cm, Breite 1,7 cm.

*Urin:* Eiweiß, Zucker, Urobilinogen, Aceton negativ. Sediment o. B. Harnfarbe auffallend hell, spezifisches Gewicht 1002.

*Kapillarmikroskopie:* Kapillaren gut entwickelt, teils schlingenförmig im Sinne von Haarnadeln, teils in Form von Figuren, keine Verengerungen, gleichmäßig weit.

*Psyche:* Der Knabe ist oft ziemlich vorlaut, manchmal frech und mürrisch, querulierend, übt an allem und jedem Kritik, daneben aber überrascht er durch seine Freigebigkeit.

Wir haben hier ein merkwürdiges Syndrom, welches mit einem *Diabetes insipidus* begann und sich sehr rasch mit einer hypophysären Kachexie im Sinne einer *SIMMONDSSchen Krankheit* kombinierte.

Der Diabetes insipidus ist auf einen Ausfall des Hypophysenhinterlappens zurückzuführen. In der Tat reagierte unser Knabe sehr günstig auf die Therapie mit Hinterlappenhormonen, und zwar auf Tonephin cum Saccharo als Schnupfpulver (10 Einheiten in Verreibung mit Sacch. lactis 1 : 5 in die Nase). Diese

10 Einheiten werden zweckmäßig auf drei bis vier Prisen über den Tag verteilt (1 g Tonephinpulver enthält 25 Einheiten). Verschreibung z. B. Tonephinpulver 2,0, Sacch. lactis ad 10,0. Diese permuköse Behandlung erwies sich in diesem Fall als recht erfolgreich, die Diurese sank ziemlich rasch auf normale Werte von 2500 bis 1000 bis 600 unter Anstieg des spezifischen Gewichtes von 1002 auf 1004 bis 1010. Es ist somit auch hier der Beweis erbracht, daß der Diabetes insipidus auf den Ausfall des Hypophysenhinterlappenhormons zurückzuführen war.

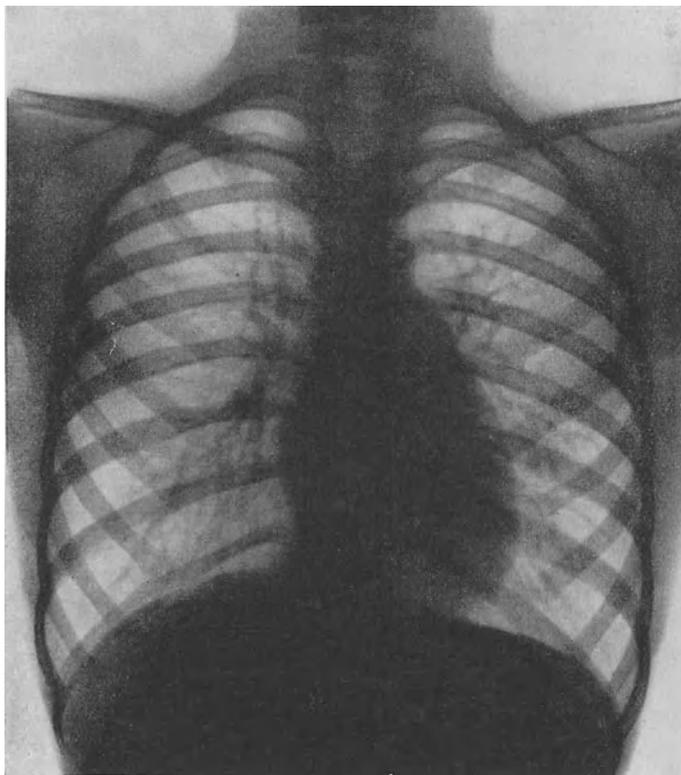


Abb. 183. Schmales Herz bei SIMMONDS-Syndrom.

Zur Behandlung des Diabetes insipidus kann man auch subcutane Injektionen von Pituitrin oder Hypophysin ein- bis zweimal täglich 0,5 bis 1 ccm verwenden. Eine Ampulle Hypophysin enthält drei Voegtlineinheiten im Kubikzentimeter, man gibt im Säuglingalter eine Voegtlineinheit, gleich zwei bis drei Teilstriche, bei Kleinkindern zwei, d. h. fünf bis sechs Teilstriche, bei älteren Kindern zirka drei Voegtlineinheiten, sieben bis zehn Teilstriche.

Zu dem Diabetes insipidus gesellte sich bei unserem Fall sehr rasch eine *SIMMONDSSche Krankheit*. Unter *SIMMONDSScher Krankheit* verstehen wir einen klinischen Symptomenkomplex mit Abmagerung und Kachexie, Hypothermie, Hypotonie, Hypoglykämie, Steigerung des Kalkspiegels usw. Die Ursache dieses klinischen Symptomencomplexes dürfte in der Mehrzahl der Fälle in einem organischen Prozeß im Vorderlappen der Hypophyse, der sogenannten Adenohypophyse, liegen. Der organische Prozeß unbekannter Art, der bei unserem Knaben im Hinterlappen der Hypophyse begonnen hat, hat offenbar

rasch auch den Hypophysenvorderlappen in Mitleidenschaft gezogen. Es wäre aber auch denkbar, daß ein Zerstörungsprozeß im Hypophysenstiel oder im Boden des dritten Ventrikels dieses Syndrom des totalen Hypophysenausfalles hätte auslösen können. Doch sprach gegen ein Gliom am Boden des dritten Ventrikels das Fehlen von Stauungspapille, von Hirndrucksteigerung und lokalen Ausfallsymptomen von seiten des Nervensystems.

Auffällig ist bei unserer Beobachtung das Fehlen jeglicher Störung des Längenwachstums. Dies ist vor allem deshalb wichtig, weil von SIMMONDS angefangen viele Forscher hervorgehoben haben, daß im Kindesalter der Zwergwuchs zu den kardinalen Symptomen der SIMMONDSSchen Krankheit gehört und betonen, daß die gleiche Schädigung, welche beim Erwachsenen zur Kachexie führt, im Kindesalter eine Verzögerung des Längenwachstums zur Folge hat. Doch haben neuere Untersuchungen gezeigt, daß der Zwergwuchs bei der SIMMONDSSchen Krankheit im Kindesalter nicht obligat ist. Nach GELDRICH hängen diese Verhältnisse davon ab, ob die Schädigung des Hypophysenvorderlappens rasch eintritt und eine vollständige Zerstörung zur Folge hat, dann kommt es zu Kachexie und Wachstumsstillstand. Entwickelt sich aber die Krankheit langsam, so tritt nur eine Einschränkung der Hypophysentätigkeit ein mit hypophysärer Kachexie, aber ohne Störung der Längenentwicklung.

Merkwürdig ist in unserem Falle auch das Verhalten der Keimdrüsen und der äußeren Genitalien. Beim Erwachsenen hört bei der SIMMONDSSchen Krankheit die primäre Geschlechtsfunktion ganz und gar auf und auch die sekundären Geschlechtsmerkmale bilden sich mehr und mehr wieder zurück. Beim Kinde, bei dem sich die Keimdrüsen noch in einem schlummernden und unreifen Zustand befinden, wirkt sich der Funktionsausfall des Hypophysenvorderlappens meist erst in der Präpubertät und in der Pubertät dahin aus, daß der normale Reifungsprozeß nicht zur gewöhnlichen Zeit einsetzt und nicht in der üblichen Weise vonstatten geht. Der Eintritt der Pubertät wird verzögert oder bleibt überhaupt gänzlich aus. Diese Kinder bleiben in der Pubertät infantil.

In unserem Fall sehen wir nun eher eine gewisse Pubertas praecox mit starker Entwicklung der äußern Genitalien (Penislänge zirka 10 cm) und beginnende Pubes bei einem zwölfjährigen Knaben. Hoden rechts Länge 2,7, Breite 1,0, links Länge 3,1, Breite 1,7 (normale Durchschnittsgröße nach Reich für 12- bis 13jährige rechts 2,3/1,2, links 2,3/1,2). Wir haben hier ein auffallendes Gegenstück zur Dystrophia adiposo-genitalis, nämlich statt der Fettsucht haben wir Magersucht und statt der Genitalhypoplasie eine Hyperplasie der Genitalien. Wenn nun die Fettsucht bei der Dystrophia adiposo-genitalis hauptsächlich als cerebral bedingt aufgefaßt wird durch Erkrankung gewisser Zentren am Boden des dritten Ventrikels, so ist das auch für die Unterentwicklung des Genitalapparats wahrscheinlich. In unserem Fall müssen wir annehmen, daß andere Zentren besonders im Infundibulum erkrankt sind, deren Ausfallserscheinungen Magersucht und Genitalhyperplasie machen. In der Tat hat F. STERN als Narbensymptom nach Encephalitis epidemica eine gewisse Pubertas praecox beschrieben.

Der Hypophysenvorderlappen nimmt eine führende Stellung im Rahmen der gesamten inneren Sekretion ein. Fast sämtliche Blutdrüsen stehen zu ihm in irgendwelcher Beziehung. Einige, wie die Schild- und Nebenschilddrüsen, die Nebennieren und die Keimdrüsen werden vom Hypophysenvorderlappen angeregt, andere, wie das Inselorgan des Pankreas, gehemmt. Dies ist daran zu erkennen, daß der Hypophysenvorderlappen mit den Gliedern der ersten Gruppe eine gleichsinnige, mit dem Inselapparat jedoch eine gegengesetzte Wirkung auf den Organismus ausübt. Doch ist diese Beeinflussung keineswegs einseitig, sondern stets gegenseitig. So hypertrophiert der Hypophysenvorderlappen bei

Hyperfunktion der Keimdrüse oder der Nebennieren usw. Bei der SIMMONDSSchen Krankheit zeigen sich pluriglanduläre Ausfallserscheinungen. Wir sehen deshalb Züge der Hypothyreose, der Nebenniereninsuffizienz, der Keimdrüsenunterfunktion usw.

In unserem Fall haben wir ein merkwürdiges Gemisch von Ausfalls- und Reizerscheinungen, die wohl darauf zurückzuführen sind, daß offenbar die Funktionsstörungen sich nur allmählich entwickelt haben, wobei es auch zu Reizerscheinungen gekommen ist.

Die zuerst aufgetretenen Ausfallserscheinungen von seiten des Hypophysenhinterlappens äußern sich in einem Diabetes insipidus.

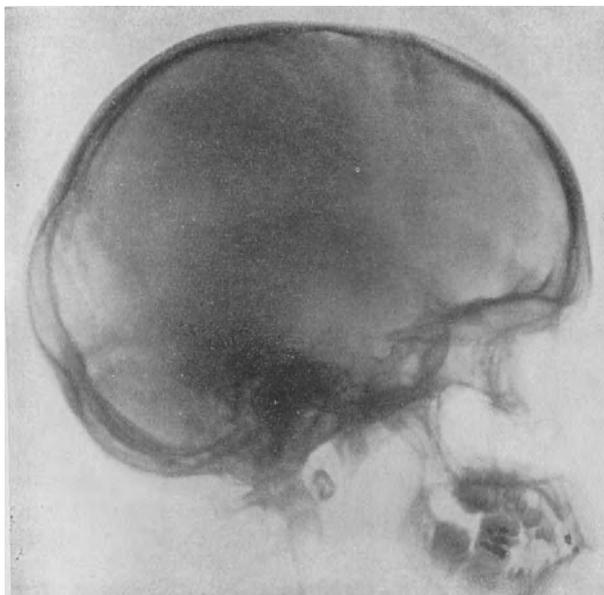


Abb. 184. Röntgenbild des Schädels mit Sella bei SIMMONDSSchem Syndrom.

Die Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens zeigt sich in der SIMMONDSSchen Kachexie, in der Herabsetzung des Grundumsatzes, wohl infolge Ausfalles des thyreotropen Hormons. Die Hypotonie ist vieldeutig, sie könnte bezogen werden auf einen Ausfall des blutdrucksteigernden Hormons des Hypophysenhinterlappens, welche in unserem Fall bei Diabetes insipidus besonders naheliegt. Andererseits auf die Insuffizienz des kordikotropen Hormons auf die Nebennieren. Die Hypoglykämie, der äußerst träge Anstieg des Blutzuckerspiegels, deuten in unserem Fall eher auf eine Nebennierenschwäche hin, mit stark verzögerter Zuckerresorption infolge Ausfalles der Phosphorylierungsprozesse nach VERZAR. Die unternormalen Blutzuckerwerte werden sonst meist mit dem partiellen oder vollständigen Ausfall des blutdrucksteigernden Hormons der Hypophyse zusammengebracht. Man nimmt an, daß dieses Hormon von der Hypophyse in die Hohlräume des Gehirnes abgesondert wird, wo es die vegetativen Zentren reizt. Dieser Reiz wird über das sympathische Nervensystem zu den Nebennieren geleitet, wodurch die Adrenalinsekretion zunimmt. Die Adrenalinausschüttung führt zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Das Adrenalin ist der Antagonist des Insulins.

Die Schwäche des Adrenalsystems führt zu einem Überwiegen des Insulins. In der Tat sind diese Patienten überempfindlich gegen Insulin, und es kann schon nach kleinen Dosen von Insulin zu hypoglykämischem Schock kommen. Nach der Blutzuckersenkung durch Insulin tritt die unter dem Einfluß des Adrenalins stehende regulatorische Blutzuckersenkung nicht ein, sondern die Blutzuckersenkung wird noch hochgradiger.

Die Adrenalinreaktion auf eine Injektion von 1 mg Adrenalin subcutan ergibt einen bedeutend kräftigeren Blutzuckeranstieg als normal. Man kann annehmen, daß die Glykogenvorräte wegen mangelnder blutzuckersteigernder Faktoren und überwiegender Insulinwirkung übernormal gefüllt sind, so daß eine Adrenalininjektion einen höheren Grad von Blutzuckersteigerung als bei normalen Menschen bewirkt.

Merkwürdig ist der Ausfall des STAUB-TRAUGOTTschen Versuches. Bei dem Überwiegen des Insulins sollte bei der zweiten Zuckerbelastung eigentlich kein Blutzuckeranstieg mehr erfolgen, wie er viel stärker bei CATEL, nur schwach und kaum angedeutet und nur spät in unserem Falle eingetreten ist.

Ungestört war in unserem Fall anscheinend die Produktion von EVANS Wachstumshormon, merkwürdigerweise äußert sich der Ausfall beim parathyreotropen Hormon in einer Hypercalcämie. Der Hypergenitalismus ist wahrscheinlich auf eine Störung im Zwischenhirn (Encephalitis) zurückzuführen.

#### Nachtrag.

Nach der Entlassung aus der Klinik wurde der Knabe von mir noch behandelt, außer mit Tonephin mit Totalhypophyse, mit Präphyson, Preloban Iliren. Der Zustand besserte sich allmählich, namentlich konnte der Diabetes insipidus in Schranken gehalten werden. Es zeigten sich aber immer wieder von Zeit zu Zeit Rückschläge mit Appetitlosigkeit und Abmagerung. Das tragischste Ereignis war jedoch ziemlich plötzliche Erblindung im Spätherbst 1941. Am 10. Dezember fiel der blinde Knabe zirka fünf Treppenstufen auf Steinfliesen herunter und schlug den Kopf rechts auf, er war bewußtlos während einiger Minuten, begann dann aber wieder verwirrt zu sprechen, bekam dann einen Anfall von Streckkrämpfen und Augenverdrehen, so daß die Mutter glaubte, der Knabe werde sterben. Er wurde erneut in die Klinik eingewiesen und lebte hier nur noch vier Tage. Er hatte Untertemperaturen, 35 bis 35,6°, und nur am letzten Lebenstag 38,2 bis 39,1°. Blutbild: Hohe Werte für Hämoglobin und Rote, wie sie auch CATEL beschrieben hat, 106% Hämoglobin, 5,2 Millionen Rote, Färbeindex 1, Weiße 11950, neutrophile Stabkernige 5, Segmentkernige 49,5, Eosinophile 6,5, Basophile 0,5, Lymphocyten 36,5, Monocyten 2%. Blutzucker 73 mg%. Senkung: 1/2 Stunde 31 mm, 1 Stunde 50 mm, 2 Stunden 80 mm, 24 Stunden 118 mm. Calcium im Serum 21 mg%. Blutdruck läßt sich auskultatorisch nicht messen, palpatorisch zirka 65, Urinmenge 750 ccm. Spezifisches Gewicht 1012.

Pupillen weit, isokor, rund, auf Lichteinfall kaum reagierend. Patient schläft viel. Zunehmende Somnolenz. Lumbalpunktion: Druck niedrig, Liquor klar, Pandy positiv, Nonne negativ, Zellen 160/3. Lymphocyten und Polymorphkernige ungefähr zu gleichen Teilen. Temperatur 39,1°. Exitus im Koma.

Sehr interessant war nun der autoptische Befund einer chronischen lokalisierten *Meningo-Encephalitis* in der Gegend des Chiasmata opticum, welche zu einer schon makroskopisch sichtbaren Erweichungscyste geführt hatte. Es fand sich ferner eine chronische Entzündung der Neurohypophyse und des Hypophysenstieles. Eine Atrophie des Hypophysenvorderlappens mit vielen eosinophilen, ziemlich vielen Haupt- und wenigen basophilen Zellen. Kapsel verdickt, hie und da mit dichten Lymphocyteninfiltraten. Atrophie der Schilddrüse, der Nebennierenrinde, des Thymus, des Pankreas, der Hoden mit Fibrose und Verfettung, braune Atrophie des Myocards und der Leber (Prof. WEGELIN).

Ein anscheinend unschuldiger Katarrh hatte vielleicht auf dem Wege einer Sinusitis sphenoidalis zu derart verhängnisvollen Folgen einer lokalisierten Meningo-Encephalitis und chronischen Entzündung der Hypophyse geführt.

## 72. Vorlesung.

**Das akute Lungenödem.**

Das neunjährige Mädchen, das ich heute vorstelle, wurde uns zugesandt wegen unklarer Bauchbeschwerden. Die Untersuchung ergab eine Pyelonephritis mit nur leicht erhöhtem Blutdruck 110/60, außerdem zeigt das Kind ein systolisches Geräusch an der Herzspitze. Der zweite Pulmonalton ist akzentuiert. Pulsfrequenz 116. Die Blutsenkung ist enorm beschleunigt, nach  $\frac{1}{2}$  Stunde 70 mm, nach 1 Stunde 116 mm, 2 Stunden 128 mm, 24 Stunden 135 mm. Das Röntgenbild zeigte ein mitralisiertes Herz mit beidseitigen ganz kleinen pleuralen Ergüssen, außerdem das Bild deutlicher Lungenstauung mit anscheinenden infiltrativen Verschattungen. Auf Behandlung mit Pyramidon und Protosil war eine deutliche Besserung eingetreten, so daß gestern die kleine Kranke noch im Bett spielte und sang. Gegen Abend jedoch trat ein kurzer, trockener Reizhusten auf. Temperatur abends  $37,5^{\circ}$ . Die Nacht verlief ohne besondere Erscheinungen, aber heute, seit den frühen Morgenstunden, wird der kurze Husten immer häufiger und das Kind expectoriert spärlichen, rosaroten Schaum. Es zeigt sich eine immer wachsende Dyspnoe. Jetzt sehen wir das Kind in seinem Bette sitzen und sich mit beiden Händen hinten aufstützen. Das Gesicht ist blaß, die Züge sind angstverzerrt, fast unaufhörlicher kurzer Reizhusten, starke Dyspnoe. Die Atmung ist sehr rasch und oberflächlich, 50 bis 60 Atemzüge pro Minute. Keine deutliche Cyanose, Temperatur  $37,6^{\circ}$ , Puls 120, regelmäßig und gut gefüllt, der Blutdruck ist erhöht auf 145/95, der Herzspitzenstoß findet sich 1 cm außerhalb der Mammillarlinie und ist verbreitert. Lautes systolisches Geräusch an der Spitze, kein pericarditisches Reiben. Über den Lungen leichte Dämpfung mit Verminderung des Atemgeräusches und des Stimmfremitus, besonders über dem rechten Unterlappen. Über beiden Unterlappen der Lunge, besonders gegen vorne zu, hört man neben kleinblasigen Rasselgeräuschen sehr zahlreiche ganz feine, leicht krepitierende Geräusche, welche in den letzten Stunden progressiv die Lungenfelder befallen, von der Basis bis zur Spitze.

Nach diesem Befund stellen wir die Diagnose eines **akuten Lungenödems**, bei einem offenbar chronisch kranken Kinde mit Pyelonephritis und einer Endocarditis, vielleicht rheumatischer Natur. Das Kind zeigt die Hauptsymptome des akuten Lungenödems, nämlich:

1. *Husten*: Es ist ein kurzer, quälender und immer häufiger werdender Stickschusten.

2. *Auswurf*: Er ist bezeichnend für das akute Lungenödem, er ist schaumig, ganz von Luftbläschen durchsetzt. Dieser reichliche Schaum schwimmt über einer leicht getrübbten serösen Flüssigkeit von hohem Eiweißgehalt (zirka 3%). Die Farbe des Schaumes ist weiß oder blaßrosarot, an Salm erinnernd. Bei Kindern und auch bei unserem Fall sehen wir weniger eine massige Expectoration als einen rosafarbenen Schaum, der an den Lippen erscheint und sich immer wieder bildet, kaum hat man ihn weggewischt.

3. *Dyspnoe*: Sie ist stark und nimmt beständig zu. Die Haltung dieses Kindes ist charakteristisch. Es stützt sich mit beiden Armen hinten auf, um besser atmen zu können. Es zeigt sich Nasenflügelatmen, Einziehungen im Jugulum, unter dem Rippenbogen. Die Zahl der Atemzüge schwankt zwischen 40 und 60.

4. *Lungenbefund*: Bei der Perkussion findet man oft eher tympanitischen Schall, bedingt durch akutes Lungenemphysem, welches das Lungenödem kompliziert. Bei der Auskultation ist das Vesikuläratmen abgeschwächt, und man hört sehr zahlreiche krepitierende oder ganz feinblasisige Rasselgeräusche zunächst

an der Lungenbasis und an den vorderen Lungenrändern, welche progressiv von unten nach oben wie eine steigende Flut die Lungen erfüllen. Es gibt jedoch auch Fälle, bei denen man bei der Auskultation keinen besonderen Befund erheben kann, trotzdem bei der Autopsie die Lungen von Ödem erfüllt sind.

Der Puls ist immer stark beschleunigt, 140 bis 160 pro Minute, manchmal etwas unregelmäßig. Bei Hypertension erscheint er kräftig, bei rheumatischer Cardiopathie ist der Blutdruck erniedrigt, der Puls weich, fadenförmig und wird bald kaum mehr fühlbar. Die Temperatur ist sehr verschieden, je nach der Natur des akuten Lungenödems. Spielen, wie bei Kindern so häufig, infektiöse Prozesse eine auslösende Rolle, so kann hohes Fieber, bis 40° und darüber, bestehen.

Der Verlauf des akuten Lungenödems kann in wenigen Stunden nach qualvollster Atemnot und unter schwerer Cyanose oder durch plötzlichen Herztod zum Exitus führen. Bei länger dauerndem Verlauf kann sich eine Bronchopneumonie entwickeln.

Der Anfall von akutem Lungenödem kann aber auch abklingen, aber wenn z. B. rheumatische Herzleiden oder ein Nierenleiden vorliegt, nach längerer oder kürzerer Zeit sich wiederholen.

Das akute Lungenödem bei einem sonst gesunden Kind kann aber auch in Heilung übergehen.

Differentialdiagnostisch kommt vor allem die **Kapillarbronchitis** in Betracht. Ja, CZERNY dachte sogar, daß dem klinischen Bilde der Kapillarbronchitis, wie es z. B. bei den Masern auftritt, immer ein akutes, infektiöses Lungenödem zugrunde liege, doch fehlt bei der Kapillarbronchitis der schaumige rosafarbene Auswurf, der die Lippen bedeckt. Bei der Auskultation hört man sehr feine zischende, charakteristische Rasselgeräusche. Dyspnoe, Tachypnoe, Orthopnoe, Nasenflügelatmen, Blässe, Cyanose, Tachycardie sind bei beiden Krankheitszuständen die gleichen.

Beim kindlichen **Asthma** haben wir auch eine ähnliche starke Dyspnoe manchmal verbunden mit leichter Cyanose, ein ängstliches Gesicht, aber die Dyspnoe hat ausgesprochen expiratorischen Charakter. Schon auf Distanz kann man oft pfeifende expiratorische Geräusche wahrnehmen. Die Respiration des Asthmikers ist namentlich in der Expirationsphase verlangsamt, während sie beim akuten Lungenödem stark beschleunigt ist. Die asthmatischen Kinder verschlucken meist ihr visköses, fadenziehendes Sputum, wenn sie überhaupt solches haben. Der rosafarbene Schaum des akuten Lungenödems fehlt. Über den Lungen tympanitischer Schall und bei der Auskultation pfeifende und gierende Geräusche, welche die verlängerte Expiration begleiten.

Es kommt ferner in Betracht die **pulmonale Form der Miliartuberkulose**. Sie beginnt jedoch selten so brüsk wie das Lungenödem. Der Auswurf fehlt überhaupt und der perkussorische und auskultatorische Lungenbefund kann vollkommen negativ sein. Nur das Röntgenbild ergibt die für die Miliartuberkulose der Lungen charakteristische Marmorierung der Lungenfelder.

Man könnte auch an eine **Lungenembolie** denken, doch sieht der Auswurf ganz anders aus. Es wird dunkelrotes, unter Umständen geronnenes Blut aus Lungeninfarkten hochgebracht.

Auf dem Gesicht unseres Kindes steht Todesangst. Die Lippen sind bereits leicht cyanotisch und die Extremitäten fühlen sich kühl an. Prognosis pessima.

Therapeutisch werden wir versuchen, sofort einen Aderlaß von 100 bis 150 ccm Blut zu machen, ferner geben wir intravenös Strophantin 0,1 mg, wiederholte Injektionen von Coramin. Zur Linderung des qualvollen Zustandes der Atemnot wiederholte Injektionen von 1 bis 5 mg Morphin.

*Ätiologisch* kommen für die Auslösung des akuten Lungenödems verschiedene

Infektionen in Betracht. Ganz bekannt ist das akute Lungenödem, das am zweiten Tage der Eruption des Masernexanthems erscheint. Ferner hat man Anfälle von Lungenödem bei Keuchhusten beobachtet und bei Grippe. Im Beginn einer Bronchopneumonie kann infektiöses Lungenödem auftreten.

Nahe verwandt dem infektiösen Lungenödem ist das allergische Ödem bei Überempfindlichkeitszuständen, namentlich auch gegen respiratorische Noxen. So haben wir wiederholt das Kind eines Coiffeurs mit schwerem akutem Lungenödem in die Klinik aufgenommen, welches offenbar auf die Respiration gewisser ätherischer Öle aus Parfümartikeln mit Lungenödem reagierte.

Ich erinnere hier an das toxische Lungenödem nach Phosgengasvergiftung, ferner nach hohen Dosen von Adrenalin.

In diesem Zusammenhang ist interessant, daß wir erstmals ein Kind mit *FEERScher Krankheit* an einem akuten entzündlichen Lungenödem zugrunde gehen sahen. Die Hyperadrenalinämie, die wir bei der Akrodynie anzunehmen berechtigt sind, hat wohl bei diesem traurigen Ausgang mitgewirkt. Dieser Fall, wie auch die heute vorgestellte Patientin wird in der Dissertation von Frl. YVONNE ROBERT bearbeitet werden.

Ähnlich wie beim Erwachsenen spielt auch bei Kindern die Hypertension eine wichtige Rolle bei der Auslösung von Lungenödem, namentlich bei *chronischen Nephritiden* vom Charakter der *Schrumpfniere*. Diese Nephrosklerose als Ursache des Lungenödems ist bei Kindern selten. Sie erscheint dann, wenn der linke Ventrikel, nachdem er mehr oder weniger lang die Hypertension zu überwinden vermochte, nachläßt und die Stauung vom linken Vorhof sich auf den Lungenkreislauf ausdehnt. Häufiger wird akutes Lungenödem beobachtet bei akuten Nephritiden, insbesondere der Scharlachnephritis der Kinder. Hier spielt außer der Hypertension wohl die akute Kapillarschädigung in den Lungen eine Rolle.

Bei der rheumatischen Infektion, bei der allergische Vorgänge eine wichtige Rolle spielen, könnte man daran denken, daß akutes Lungenödem auf dieser Basis entstehen könnte. Dies trifft jedoch nicht zu. Akutes Lungenödem bei der rheumatischen Infektion zeigt sich nur im Anschluß an die Pancarditis rheumatica. Wichtiger als die Endocarditis ist die Myocarditis. Sie führt zu einem Nachlassen des Tonus im linken Ventrikel und besonders im linken Vorhof und schafft dadurch die Grundlage für eine Stauung im Lungenkreislauf. Auch in unserem Falle spielt dieser Mechanismus wohl die Hauptrolle für die Auslösung des akuten Lungenödems. Dieses ist als ganz akutes Ereignis wohl zu unterscheiden von dem terminalen Lungenödem bei dekompensierten Cardiopathien oder anderen chronischen Leiden, bei denen es in der Symptomatologie des Grundleidens vollkommen untergeht und nicht so klar zum Vorschein kommt wie bei dem vorgestellten Fall.

*Nachtrag.* Das vorgestellte Mädchen kam am gleichen Tag nachmittags 5 Uhr ad exitum. Die Autopsie bestätigte die Diagnose eines akuten Lungenödems. Das Lungengewebe war auf dem Schnitt imbibierte von einer serösen, schaumigen, rosa-roten Flüssigkeit, welche auch in die Bronchien und in die Trachea eingedrungen war. Kein hepatisierter Herd. Als Ursache ergab sich eine Dilatation des linken Ventrikels und Vorhofs und des rechten Ventrikels infolge einer chronischen Myocarditis. Die Klappen zeigten keine Veränderungen, so daß das systolische Geräusch nur durch eine muskuläre Insuffizienz des Herzens bedingt war. Dagegen bestanden Reste einer Pericarditis in Form adhärenter fibrinöser Zotten an der Vorderfläche des linken Ventrikels. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich zahlreiche lymphocytäre Infiltrate mit einigen Plasmazellen und neutrophilen und eosinophilen Polynukleären. Das adventitielle Bindegewebe war stellenweise leicht vermehrt, dagegen fehlten gut charakterisierte ASCHOFFsche Knötchen. Die Nieren zeigten

den Befund einer chronischen Pyelonephritis mit interstitiellen Infiltraten von Lymphocyten, Plasmazellen und zahlreichen neutrophilen Polynucleären. Das Bindegewebe des Nierenbeckens zeigte den gleichen Befund. Prof. WALTHARD war geneigt, als pathologischer Anatom die Myocarditis auf die chronische Pyelonephritis zurückzuführen.

### 73. Vorlesung.

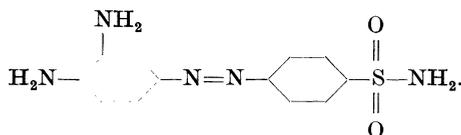
## Die Sulfanilamidtherapie in der Pädiatrie.

Es war ein alter Wunsch der Menschheit, Heilmittel zu finden, die schwere tödliche Krankheiten mit einem Schlage heilen, die zauberhafte Wirkungen besitzen. Als der erste wirklich geniale Chemotherapeut ist wohl PARACELSUS zu nennen. Er versuchte besonders in den Metallen spezifische Mittel, Arkana, gegen bestimmte Krankheiten zu finden, welche die Krankheit in ihrem Wesen treffen sollten. Er schon sagte von diesen Mitteln: Die Dosis macht es. Erst zu Beginn dieses Jahrhunderts erfuhr die Chemotherapie einen neuen großen Aufschwung. Hier leuchtet uns das Genie von PAUL EHRLICH entgegen. EHRLICH suchte zunächst durch besondere Färbungen in die Geheimnisse der Lebensvorgänge der Zellen einzudringen. Die Technik stellte ihm verschiedene brauchbare Anilinfarbstoffe zur Verfügung, wobei die einzelnen Bestandteile der Zellen eine verschiedene Affinität zu diesen Farbstoffen zeigen. Die einen Farbstoffe färben die Kerne, andere Zellkörnchen, Fasern, Bakterien oder rote Blutkörperchen. Diese farbenanalytischen Studien von PAUL EHRLICH machten ihn bekanntlich zum Vater der modernen Hämatologie. Aber auch Krankheitserreger zeigten ausgesprochene Affinitäten zu gewissen Farbstoffen, und sollte es nicht auch möglich sein, sie im lebenden Organismus in der Beize des Farbstoffs zu vernichten? In der Tat gelang dies erstmals im Jahre 1904, wo Trypanosomen in der Blutbahn von Mäusen durch Injektion von Trypanrot abgetötet wurden. Es ist nun ganz interessant, daß schon im Jahre 1903 GELMO Paraaminobenzolsulfonamid synthetisierte. Im folgenden Jahr stellten HÖRLEIN und Mitarbeiter in der I. G. Farbenindustrie Azofarbstoffe (mit der Molekülgruppe — N = N —) mit Sulfonamiden und substituierten Sulfonamidgruppen her. Sie hatten die Absicht, Farbstoffe für die Textilindustrie zu finden, und sie machten die Beobachtung, daß diese Azosulfonamidverbindungen sich inniger mit dem Protein der Wollzellen verbanden, so daß sie viel fester hafteten und sich nicht mehr auswaschen ließen. Der EHRLICHsche Gedanke, auch solche Farbstoffe als Bakterienbeizen auf ihre bakteriziden Wirkungen zu prüfen, wurde leider damals noch nicht mit dem nötigen Nachdruck verfolgt. Einige Jahre später wurde festgestellt, daß der Farbstoff Chrysoidin (2:4 Diaminoazobenzol) *in vitro* bakterizid wirkte (EISENBERG). Gemäß dieser Beobachtung wurde dann das Pyridium (Phenyl-Azo 2,6 Diaminopyridin) als Harndesinfiziens in die Therapie eingeführt. Der Urin wird gelb gefärbt und nimmt auf Säurezusatz eine rote Farbe an. Es war dieses Pyridium somit ein Vorläufer des Prontosils. Auch das Prontosil, welches von KLARER und MIETZSCH synthetisiert wurde, war ein solcher gelbroter Azofarbstoff, der jedoch an klinischer Wirksamkeit das Pyridium bald in den Schatten stellte. DOMAGK hatte dann das große Verdienst, diese Verbindungen tierexperimentell systematisch bei bakteriellen Infektionen mit Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Gonokokken zu untersuchen und entdeckte dabei, daß diese Stoffe, welche im Reagensglas nicht bakterizid wirkten, dennoch im infizierten Organismus außerordentliche Heilwirkungen gegen solche Kokkeninfektionen entfalteten. Wie sich EHRLICH nicht auf die Farbstoffnatur der chemotherapeutischen Mittel versteifte und in unentwegter

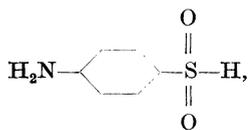
Arbeit zur Entdeckung des Salvarsans, des spezifischen chemotherapeutischen Mittels gegen die Spirochätenkrankheiten oder Spirillosen kam, so zeigte es sich auch bald, daß die Azofarbstoffnatur des Prontosils oder Sulfamidochrysoidins für die chemotherapeutische Wirkung gegen die Kokkeninfektionen unwesentlich war. Es stellte sich vielmehr bald heraus, daß die Azoverbindung offenbar im Organismus gespalten wurde und die eigentlich wirksame Molekülgruppe das sogenannte Sulfanilamid war, eine Verbindung von Benzol mit der Aminogruppe  $\text{NH}_2$  und  $\text{SO}_2$ , wobei die Parastellung dieser beiden Gruppen am Benzolring entscheidend für die Wirkung in der Therapie ist. Es wurde dann in der Folge versucht, durch Substitution in das Sulfonamid verschiedene andere Molekülgruppen einzuführen, und man gelangte dadurch zu Präparaten, die in ihrer Wirkung noch stärker waren als das reine Sulfanilamid.

Ich gebe zunächst eine Übersicht über die bekanntesten solcher Sulfonamidverbindungen.

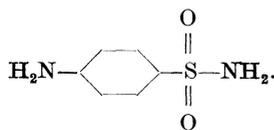
Das älteste Präparat ist, wie erwähnt, das rote Prontosil (Prontosil rubrum), das Diaminoazobenzolsulfonamid.



Durch Spaltung der Doppelbindung in der Azogruppe wird die wirksame Substanz frei. Es ist das Paraaminobenzolsulfonamid = Sulfanilamid = Sulfonamid = Prontalbin, das sogenannte farblose oder weiße Prontosil. Es leitet sich ab von der Sulfanilsäure, durch Substitution eines H-Atoms durch eine  $\text{NH}_2$ -Gruppe.

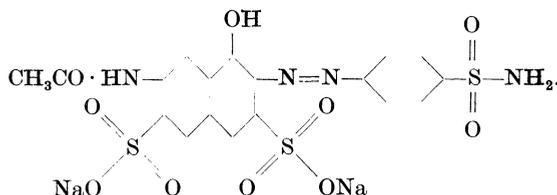


Sulfanilsäure.



Sulfonamid.

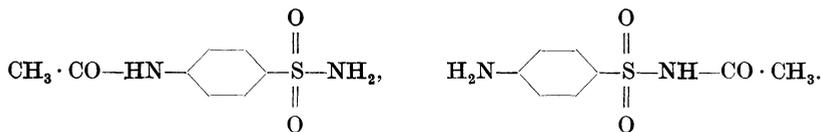
Das schwerlösliche p-Aminobenzolsulfonamid kann durch Anfügen einer besonderen Gruppe in Azoverbindung löslich gemacht werden, es ist das Prontosil solubile, welches bekanntlich wegen seiner Azoverbindung wie das Prontosil rot ist. Die Sulfanilamidgruppe wird in Lösung gehalten durch ein Doppel-Natriumsalz einer Oxyacetylaminonaphthalindisulfosäure.



Das rote Prontosil wird auch als Sulfamidochrysoidin bezeichnet oder auch als Rubiazol, und das Prontosil solubile als Prontosil S oder Neoprontosil.

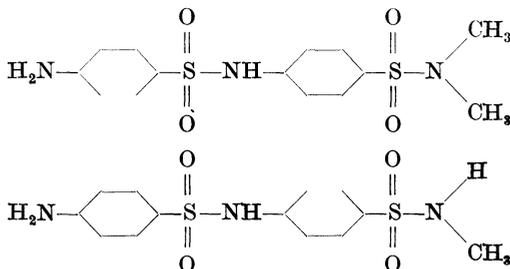
Das Paraaminobenzolsulfonamid oder weiße Prontosil (Prontalbin, Septoplix) bildete nun den Ausgangspunkt für verschiedene Substitutionsprodukte. Die Substitution erwies sich am erfolgreichsten nicht in der Paraaminogruppe, welche beim Septacin versucht wurde, durch Einführung eines methylierten

Benzols, sondern in der Sulfonamidgruppe. Die einfachste derartige Verbindung war das Albucid, gewonnen durch die Einführung eines Essigsäureradikals an Stelle eines Wasserstoffatoms der Sulfonamidgruppe (4-Aminobenzolsulfonacetamid).



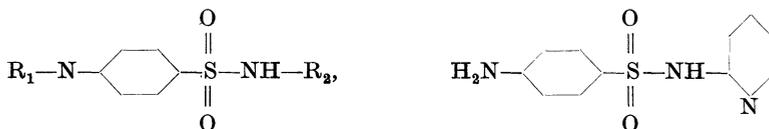
Wird dagegen die Acetylverbindung in der Paraaminogruppe substituiert, so wird das Präparat unwirksam. Es stellt die natürliche Ausscheidungsform der Sulfonamide im Organismus dar, welche durch diese Acetylierung von ihm entgiftet werden.

Wird in der Sulfonamidgruppe ein Wasserstoffatom durch eine zweite Sulfonamidgruppe ersetzt, welche ein doppelt oder einfach methyliertes Sulfonamid darstellt, so entstehen Uliron und Neouliron (Diseptal A mit zwei Methylgruppen und Diseptal B mit einer Methylgruppe).



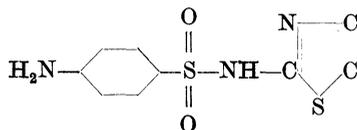
Am bedeutsamsten wurden nun die folgenden beiden Substitutionen:

1. Einführung eines Pyridinkernes im Sulfapyridin, 693 MB, oder Eubasin, dem  $\alpha$ -Paraaminobenzolsulfamidopyridin.



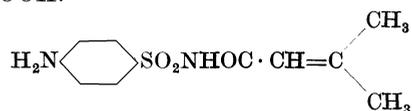
2. Die Einführung eines Thiazolrings in die Sulfonamidgruppe. Es entstand so das Paraaminobenzolsulfamidothiazol, oder kurz Sulfathiazol genannt, das Präparat 3714 der Ciba oder Cibazol (in Deutschland auch Eleudron genannt).

Der Thiazolring bildet bekanntlich das zweite Ringsystem im Aneurin. Aber auch das erste Ringsystem, das Pyrimidin, wurde namentlich in Amerika in die Sulfonamidgruppe substituiert, und es wurde so das Sulfathiazol gewonnen. Das Sulfathiazol hat die Formel:



Das neueste Präparat ist das Irgamid, so genannt nach der Firma I. R. Geigy in Basel (G 290). Es wird gewonnen durch die Substitution eines Wasserstoff-

atoms, durch das Radikal der dimethylierten Akrylsäure ( $\text{CH}_2 = \text{CHCOOH}$ ) bzw.  $(\text{CH}_3)_2\text{C} = \text{CHCOOH}$ .



Leicht löslich ist das Irgamid Natrium. In der Kinderpraxis haben wir das Irgamid-Calcium besser verträglich gefunden als das reine Irgamid.

*Wirkungsbereich der Sulfanilamide.* Die Sulfanilamide haben sich als ausgezeichnete chemotherapeutische Mittel erwiesen, sowohl beim Tier als auch beim Menschen gegen Infektionen mit Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Gonokokken und Meningokokken. Ferner erwiesen sie sich erfolgreich gegen Colibazillen, besonders bei Infektionen der Harnwege.

Nach unseren Erfahrungen ist die Wirkung auf Influenzabazilleninfektion höchst zweifelhaft. Ferner werden keine Erfolge gesehen beim Scharlach, vielleicht abgesehen von der Lymphadenitis und bei der rheumatischen Infektion. Das tuberkulöse Fieber reagiert in der Regel nicht auf Sulfonamide. Vollkommen wirkungslos haben wir die Sulfonamide auch bei der Poliomyelitis und anderen Virusinfektionen gefunden.

*Wirkungsweise:* Die Sulfanilamide wirken auf die Kokken und Colibazillen in vitro und in vivo nicht bakterizid, sondern nur entwicklungshemmend, bakterio-statisch. Das Verständnis für diesen Wirkungsmodus wurde erst in neuester Zeit gewonnen, da man entdeckte, daß die Sulfonamide in den Stoffwechsel und in das Wachstum der Bakterien in dem Sinne eingreifen, daß sie gewissermaßen als Antivitamine wirken, d. h. gewisse Stoffe mit Beschlag belegen, welche die Bakterien für ihren Stoffwechsel und für ihre Vermehrung dringend gebrauchen. Als eine solche Substanz wurde in neuester Zeit das sogenannte Vitamin  $\text{H}_1$ ,<sup>1</sup> die Paraaminobenzoesäure  $\text{NH}_2 \langle \text{Hexagon} \rangle \text{COOH}$  erkannt. Sulfanilamide und Paraaminobenzoesäure sind Antagonisten. Unter der Wirkung der Sulfanilamide werden von den Kokken und Bazillen Wuchsstoffe ferngehalten, die sie für ihren Stoffwechsel und ihre Vermehrung dringend gebrauchen. Da diese Mikroorganismen offenbar sehr geringe Vitaminreserven haben, kommt es sehr rasch gewissermaßen zu einer akuten Avitaminose dieser Keime, welche ihr Wachstum und ihre Vermehrung einstellen, d. h. zur bakterio-statischen Wirkung. Da die Keime nicht abgetötet werden, so bleibt dem Organismus immerhin noch die große Aufgabe, dieses Werk zu vollenden und die Keime endgültig zu vernichten. Ist der Organismus dazu nicht imstande, wie es leider bei Säuglingen nicht so selten vorkommt, so ist auch von den Sulfanilamiden keine endgültige Heilung zu erwarten. Die Keime werden durch die Sulfanilamide gewissermaßen nur eingekesselt, in Schranken gehalten, aber es besteht die Gefahr, daß sie von solchen Igelstellungen aus früher oder später wieder eine Gegenoffensive ergreifen und schließlich den Organismus vernichten. So haben wir einen Säugling behandelt, bei dem es gelang, durch Sulfanilamide eine Pneumokokkenperitonitis anscheinend zu heilen. Nach einiger Zeit ging jedoch das Kind an einer Pneumokokkenmeningitis zugrunde. In einem anderen Fall gelang es, eine Streptokokkensepsis bei einem Säugling zu heilen, aber nach einiger Zeit erfolgte von alten Absceßherden aus eine Überfallsinfektion, der das Kind erlag.

*Dosierung:* Die Chemotherapie mit Sulfanilamiden muß nach Art eines Blitz-

<sup>1</sup> Vitamin H = Biotin (S-haltiger Wuchsstoff) Antagonist Avidin besonders im Eiklar.

krieges geführt werden, gilt es doch, möglichst rasch und durch große Dosen die Keime an ihrer Vermehrung zu verhindern, gewissermaßen einzukesseln, damit dann der Organismus sekundär das Vernichtungswerk übernehmen kann. Trotz der geringen Wasserlöslichkeit werden diese Präparate rasch resorbiert, gelangen ins Blut und in die Körperflüssigkeiten, wie besonders auch in den Liquor cerebrospinalis und es ist notwendig, besonders im Blut möglichst rasch einen genügend hohen Spiegel von 5 bis 7 mg% für die Vollwirkung zu erreichen und für einige Zeit dauernd zu erhalten. Deshalb im Beginn hohe, sogenannte Stoßdosen und Darreichung der Medikamente in vierstündigen Intervallen tags und nachts. Dabei ist zu beachten, daß zur Erreichung der genügenden Blutkonzentration bei Säuglingen verhältnismäßig mehr als bei Kindern gegeben werden muß, 0,2 bis 0,3 g pro Kilogramm gegenüber der üblichen Dosis von 0,2 bis 0,1 g pro Kilogramm bei Kleinkindern und größeren Kindern. Übrigens muß je nach der Schwere des Falles individuell verschieden dosiert werden, und man darf sich nicht scheuen, die übliche Dosierung zu überschreiten, wenn es die Not erfordert. Manche anscheinende Mißerfolge, welche ich in der Praxis beobachtet habe, konnten durch entsprechende Steigerung der Dosen noch nachträglich korrigiert werden. Die großen Anfangsdosen müssen nach Eintritt der Wirkung, die sich meist in einem Fieberabfall und einem Umschwung des Allgemeinbefindens am zweiten Tag äußert, ganz allmählich abgebaut werden, da sonst die Gefahr eines erneuten Aufflackerns der Infektion droht.

Der große Vorteil der Sulfanilamidtherapie ist die Möglichkeit der peroralen Applikation dieser Medikamente, welche am wirksamsten und harmlosesten bei weitem vorzuziehen ist.

Bei bewußtlosen oder brechenden Kindern ist man genötigt, intramuskuläre Injektionen zu machen. Gut verträglich ist dabei das Prontosil solubile, dagegen erlebten wir sowohl beim Dagénan wie beim Cibazol lästige Nekrosen an der Injektionsstelle. Ganz zu widerraten ist die intralumbale Injektion, sie kann sogar zu Schocktod führen. Leider ist die Verabreichung der Sulfanilamide in Form von Suppositorien nicht ganz zuverlässig, da man nie weiß, wieviel zur Resorption kommt.

Dosierungsschema  
für Sulfapyridin, Sulfathiazol, Irgamid usw.

Tag	Alter	Gewicht	Tagesdosis		Tabletten insgesamt	Alle 4 Stunden			
			pro Kilo- gramm	in Gramm					
1. u. 2.	0—12 Mt.	3—10 kg	0,15—0,2	0,6—2	$1\frac{1}{2}$ —4	$6 \times \frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ Tabl.			
3. u. 4.				0,6—1,25	$\frac{5}{4}$ — $2\frac{1}{2}$	$5 \times \frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ „			
5.				0,5—1	1—2	$4 \times \frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ „			
6.				0,4—0,5	$\frac{3}{4}$ — $1\frac{1}{2}$	$3 \times \frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ „			
7.				0,25—0,5	$\frac{1}{2}$ —1	$2 \times \frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ „			
1. u. 2.				2—5 J.	10—20 kg	0,15—0,1	1,5—3	3—6	$6 \times \frac{1}{2}$ —1 „
3. u. 4.							1,25—2,5	$2\frac{1}{2}$ —5	$5 \times \frac{1}{2}$ —1 „
5.	1—2	2—4	$4 \times \frac{1}{2}$ —1 „						
6.	0,75—1,5	$1\frac{1}{2}$ —3	$3 \times \frac{1}{2}$ —1 „						
7.	0,5—1	1—2	$2 \times \frac{1}{2}$ —1 „						
1. u. 2.	6—12 J.	20—40 kg	0,1				3—4,5	6—9	$6 \times 1$ — $1\frac{1}{2}$ „
3. u. 4.							2,5—3,75	5—7,5	$5 \times 1$ — $1\frac{1}{2}$ „
5.				2—3	4—6	$4 \times 1$ — $1\frac{1}{2}$ „			
6.				1,5—2,25	3—4,5	$3 \times 1$ — $1\frac{1}{2}$ „			
7.				1—1,5	2—3	$2 \times 1$ — $1\frac{1}{2}$ „			

Bei allen Sulfanilamiden, ganz besonders aber beim Sulfapyridin, ist auf reichliche Flüssigkeitszufuhr zu achten, um die Ausscheidung zu fördern.

Werfen wir nun noch einen kurzen Überblick auf die einzelnen Präparate und ihre besonderen klinischen Indikationen.

a) *Prontosil*. Dieses erste Präparat der Sulfonamidgruppe hat immer noch für gewisse Indikationen seinen besonderen Platz zu behaupten vermocht. Die wichtigsten sind:

1. *Erysipel*. Das Prontosil zeichnet sich durch eine besondere Hautaffinität aus und wir verwenden deshalb besonders das rote Prontosil in den ersten Tagen intramuskulär ein- bis zweimal täglich 2,5 ccm =  $\frac{1}{2}$  Ampulle der 2,5%igen Lösung von Prontosil solubile. Schon gleichzeitig kombinieren wir die parenterale Therapie mit der peroralen, dreimal täglich  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{2}$  Tablette. Auf eine Tablette Prontosil gibt man namentlich bei Säuglingen mit Vorteil etwa 5 Tropfen verdünnter Salzsäure in etwas Wasser nach. Das Fieber sinkt meist am zweiten bis dritten Tag kritisch ab, das Erysipel breitet sich nicht weiter aus und blaßt ab. Die schlechte Prognose des Erysipels der Neugeborenen und jungen Säuglinge hat sich dank der Prontosiltherapie ganz erheblich gebessert. Doch erlebten wir einmal trotz dieser Therapie bei einem ausgedehnten Erysipel schwere Nekrosen des Unterhautbindegewebes in großer Ausdehnung am Rumpf, so daß schließlich Rippen und Muskeln wie bei einem anatomischen Präparat freigelegt wurden.

Namentlich bei der intramuskulären Prontosiltherapie beobachtet man öfters eine leichte Cyanose der Lippen und eine rosaviolette Verfärbung der Haut, die später ins Gelbliche übergeht. Der Urin wird sofort orangerot.

Als Nebenerscheinungen werden gelegentlich flüchtige Exantheme beobachtet, unangenehm ist das Erbrechen, seltener haben wir nach Prontosil Durchfall beobachtet.

2. *Pyurien*. Wir haben es immer wieder erlebt, daß Pyurien durch *Bacterium coli* und Mischinfektionen, die auf die früher übliche Therapie nicht ansprechen, auf Prontosil rubrum in intramuskulären Injektionen oder peroral überraschend schnell abheilen. Eine stärkere Albuminurie und Cylindrurie bildet keine Kontraindikation für die Prontosiltherapie, im Gegenteil, wir sahen auch diese nephritischen Befunde rasch abklingen. Ein großer Vorteil des Prontosils wie der anderen Sulfonamide liegt darin, daß sie sowohl bei alkalischer als auch bei saurer Harnreaktion wirksam sind.

3. *Anginen*. Wir sahen öfters Anginen nach Darreichung von ein- bis zweimal Prontosiltabletten rubrum oder album (Prontalbin) rasch abklingen. Letzteres reine Paraaminophenylsulfonamid wird von Kindern oft besser vertragen und ist bei gelegentlichem Erbrechen auch angenehmer, weil es farblos ist.

4. *Akute und chronische Lymphadeniten* sprechen auf Prontosil häufig überraschend gut an. Große Drüsenpakete können sich ohne eitrige Einschmelzung rasch wieder zurückbilden. Dies gilt auch von der Scharlachlymphadenitis.

b) *Das Albucid oder Paraaminobenzolsulfonacetylamid* wurde mit Erfolg gegen Meningokokken und Gonokokkeninfektionen verwendet, doch ist es heute schon durch weit besser wirksame Präparate verdrängt.

c) *Das Uliron bzw. Neouliron* (Diseptal A und B) haben sich aus dem gleichen Grunde in der Pädiatrie nicht recht einbürgern können, dazu trug noch der Umstand bei, daß namentlich neuritische Lähmungen nach Uliron beobachtet worden sind. Das Hauptindikationsgebiet bildete beim Erwachsenen die frische Gonorrhöe, bei der Vulvovaginitis infantum hat sich jedoch das Präparat lange nicht so bewährt wie bei der Gonorrhöe der Erwachsenen.

d) *Sulfapyridin, Dagefan oder Eubasin* hat sich namentlich als wirksam erwiesen gegen Pneumokokkeninfektionen. Sowohl lobäre als auch Broncho-

pneumonien, auch komplizierende Pneumonien bei Masern und namentlich Keuchhusten. Bei Grippepneumonien, besonders bei Säuglingen, sind die Erfolge noch umstritten.

Wir haben ausgedehnte Erfahrungen mit diesem Präparat bei einer Genickstarreepidemie in den Jahren 1940/41 in Bern gewinnen können. Die Erfolge waren im allgemeinen so gut, daß sich die früher trotz der Serumbehandlung so schlechte Prognose der Meningokokken-Meningitis selbst bei jungen Säuglingen vollkommen gewandelt hat. Selbst verschleppte Fälle gelang es uns noch zu heilen. Andererseits erlebten wir aber auch Mißerfolge bei den foudroyanten Formen und bei Fällen, bei denen es infolge verschleppter Diagnose bereits zu einem Pyocephalus oclusus gekommen war. Ursprünglich kombinierten wir die Sulfapyridintherapie mit der intralumbalen Serumtherapie, haben dann aber letztere Behandlung aufgegeben und uns nur noch auf wenige intramuskuläre Seruminjektionen im Beginn beschränkt.

Leider lernten wir gerade beim Sulfapyridin eine Reihe von unangenehmen Nebenwirkungen der Sulfonamidtherapie kennen. Am harmlosesten ist eine allgemeine Cyanose, welche wir ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens bei Kindern im großen ganzen seltener beobachtet haben, als sie bei Erwachsenen beschrieben worden ist. Nach den Untersuchungen von SIXTEN KALLNER ist diese Cyanose auf eine Farbstoffbildung der Sulfonamide mit Kohlensäurehämoglobin zurückzuführen; welche das Sauerstoffbindungsvermögen der roten Blutkörperchen nicht beeinträchtigt und deshalb klinisch bedeutungslos ist. Methhämoglobinämie ist offenbar bei Kindern selten, ebenso der bedenklichere Abbau des Blutfarbstoffes zu Sulfhämoglobin bzw. zu Verdohämochromogen mit Porphyrinurie. Hämolytische Anämien nach Sulfapyridin haben wir vereinzelt bei jungen Säuglingen beobachtet. In einem sehr schweren rezidivierenden Fall von Genickstarre, welcher eine längere Behandlung erforderte, erlebten wir eine Agranulocytose mit Lippen- und Mundgeschwüren und sekundärer Staphylokokkensepsis und Exitus. In einem anderen Fall, bei einem Pneumokokkenempyem heilte die Agranulocytose nach Absetzen des Medikaments wieder aus. In einer ganzen Reihe von Fällen erlebten wir Hämaturien mit oder ohne nephritischem Harnbefund. In einem Fall kam es zu einer Anurie infolge Konkrementbildung in den Ureteren mit heftigen Ureterenkoliken. Reichliches Trinken von destilliertem Wasser führte zu rascher Heilung. Bei Sulfapyridin sahen wir ferner sogenannte Drug-fever, d. h. Fieberzustände, die nach Abklingen der ursächlichen Infektion auftraten und mit einem Schläge verschwanden, wenn das Medikament ausgesetzt wurde. Dieses Fieber war nicht selten von urticaria-, masern- oder sogar scharlachähnlichen Ausschlägen begleitet.

e) *Sulfathiazol*, Ciba 3714, *Cibazol*, in Deutschland neuerdings *Eleudron*. Alle die genannten unangenehmen Nebenwirkungen des Sulfapyridins sind beim Sulfathiazol außerordentlich viel seltener und trotz dieser weit besseren Verträglichkeit ist dieses Präparat sogar noch erheblich wirksamer als das Sulfapyridin. Wir haben damit in der Klinik auch, wie andere Autoren, außerordentlich günstige Erfahrungen gemacht. Die wichtigsten Indikationen sind:

1. *Pneumokokkeninfektionen*. Bei Lobärpneumonien kommt es meist schon am zweiten Tag zu einer kritischen Entfieberung mit einem völligen Umschwung des Allgemeinbefindens. Weniger eindeutig sind die Erfolge bei Bronchopneumonien, besonders grippaler Natur. Hier kann unter Umständen Cibazol trotz ausreichender Behandlung den Verlauf nicht immer zum Guten wenden. Absceßbildung läßt sich nicht immer verhüten. Empyeme treten im großen ganzen

nach Cibazolbehandlung seltener auf und sie lassen sich durch fortgesetzte Cibazoltherapie steril machen. Ausnahmslos Mißerfolge haben wir bei der Pneumokokkenmeningitis der Säuglinge und Kleinkinder bisher erlebt. Pneumokokkenperitonitis ließ sich selbst bei Säuglingen und Kleinkindern durch Cibazolbehandlung ausheilen. In einem Fall von Perforationsperitonitis nach Appendicitis trat unter Cibazolbehandlung kein Tropfen Eiter nach der Appendektomie auf.

2. *Otitis media* ließ sich häufig durch frühzeitige Cibazolbehandlung kupieren, und der Ohrenfluß kam überraschend schnell zum Stillstand. Auch lokal wirkt Einstäuben von Cibazolpulver recht günstig.

3. *Meningokokkeninfektionen*. Die Erfolge mit Cibazol waren eindeutig besser als mit Sulfapyridin. Schon am zweiten Tag sank das Fieber kritisch ab, der eitrige Liquor klärte sich und wurde nach kurzer Zeit steril. Die Behandlung muß aber protrahiert durchgeführt werden, da sonst leicht Rezidive auftreten. Selbst nach Wochen wurden noch Rezidive beobachtet, die aber auf erneute Cibazolbehandlung wiederum ansprachen. Es gibt jedoch auch Versager, namentlich bei foudroyanten Formen, bei Meningiten mit außerordentlich zahlreichen Meningokokken im Liquor.

4. *Staphylokokkeninfektionen*, Abscesse, Phlegmonen, septische Zustände, namentlich auch Osteomyelitis, wurden unter Cibazoltherapie günstig beeinflusst. Bei Impetigo bewährte sich die lokale Applikation einer 5%igen Cibazolsalbe.

5. *Gonokokkeninfektionen*. Gewisse Fälle von Vulvovaginitis gonorrhoeica heilten unter Cibazoltherapie rasch.

6. *Pyurien*. Manche Pyurien, die auf Prontosil nicht ansprachen, konnten durch Cibazol geheilt werden.

7. *Ruhrbazillen*. Auch bei der Bazillenruhr, besonders der E-Ruhr, sahen wir Erfolge mit Cibazol.

Die Erfolge der Sulfanilamidbehandlung sollen nicht zu einer kritiklosen Anwendung dieser Präparate verführen bei Krankheitsfällen, wie z. B. banalen, leicht grippalen Infekten, welche auch bei der früheren Behandlung rasch heilen, sonst besteht die Gefahr, daß ein Patient dann auf die Sulfanilamidtherapie nicht mehr anspricht, wenn er sie dringend gebraucht.

Zur Vermeidung toxischer Schäden des Blutes im Sinne einer hämolytischen Anämie oder besonders einer Agranulocytose ist eine Blutkontrolle erforderlich und die Präparate sind auszusetzen, sobald sich z. B. eine stärkere Anämie oder eine Leukopenie einstellt. Eine zu Beginn einer Infektion bestehende Leukopenie bildet jedoch keine Kontraindikation für die Anwendung von Sulfanilamiden, wenn solche indiziert ist. Da sehen wir dann nicht selten, daß als Zeichen besserer Abwehr die Leukopenie in eine Leukocytose übergeht.

Zur Verhütung und Heilung toxischer Schäden können Vitamine verwendet werden, welche als Antisulfanilamide wirken, z. B. Aneurin- gegen Ulironschäden oder Redoxon, oder Nikotinsäureamid gegen Sulfapyridin. Über die antagonistische Wirkung der Aminobenzoesäure, die im Experiment festgestellt werden konnte, ist klinisch bisher noch wenig bekannt. Bei der Vitaminprophylaxe von Schäden muß jedoch erwogen werden, ob dadurch nicht auch die Wirksamkeit der Sulfanilamide gegen die zu bekämpfende Infektion leidet.

In neuester Zeit ist nun noch das Irgamid auf den Plan getreten, mit dem wir ähnlich gute Erfolge erzielten wie mit dem Cibazol. Besser als das reine Irgamid wirkt in der Kinderpraxis das Calcium-Irgamid, welches auch besser toleriert

wird und weniger zu Erbrechen reizt. Das Irgamid-Natrium ist leicht wasserlöslich und kann auch in Mixturen verschrieben werden, z. B. Irgamid-Natrium 5,0, Aq. dest. 90 und Succus liquiritiae ad 100 sechsmal 5 ccm (z. B. Dosis für ein ein- bis zweijähriges Kind). Die Indikationen sind dieselben wie beim Cibazol. Die Dosierung ist die gleiche wie bei Eubasin oder Eleudron.

Es ist kein Zweifel, daß die Sulfanilamidbehandlung bakterieller Infektionen, welche ihren Siegeslauf durch die ganze Welt genommen hat, eine der schönsten Errungenschaften der Chemotherapie darstellt, wenn auch nach dem ersten Enthusiasmus sich gelegentlich immer etwa wieder Versager zeigen, die unsere Erwartungen herabstimmen, aber dazu anspornen sollen, weiterzuforschen.

## Sachverzeichnis.

(Dieses Sachverzeichnis enthält auch die Stichwörter für den im Jahre 1939 erschienenen Band I.)

- Abdomen, das große, in der Pädiatrie *II* 1.  
Abdominale Drüsen *I* 251.  
— Schmerzen *I* 246f.  
Abstillen *I* 112.  
Abt-Letterer-Siwesche Krankheit (infektiöse Reticuloendotheliose) *II* 161.  
Acetonämisches Erbrechen *I* 146, 249.  
Acetonurie bei Diabetes *I* 277.  
Acidosis *I* 42, 232, 233.  
Adenoma sebaceum bei tuberöser Hirnsklerose *II* 312, 313.  
Adenosin-Triphosphorsäure *II* 352.  
Adrenalsystem bei Simmonds *II* 291, 366.  
Aerokolie *II* 14.  
Aerophagie *I* 148; *II* 1.  
Affektkrämpfe, respiratorische *I* 481.  
Afibrinogenämie, kongenitale *II* 112, 151f.  
Agranulocytose (Typus Schultz) *II* 73, 209, 376.  
Akrodynie, infantile *II* 288f.  
Albucid *II* 372.  
Albuminurien *I* 451, 452.  
Alimentäre Intoxikation *I* 231f.  
— —, Therapie *I* 236.  
Alimentäres Fieber *I* 233, 234, 235.  
Alipogal *I* 230.  
Alkalimetalle *I* 28.  
Alkalireserve *I* 43.  
Alkalische Erden *I* 29f.  
Alkalosis *I* 42.  
Allergie, gastrointestinale *I* 250.  
Allergische Diathese *I* 258, 282.  
Aluminium *I* 35.  
Amoss sign *I* 322.  
Amyloidnephrose *I* 456.  
—, akute, hämolytische, Typ Lederer-Brill *II* 64.  
—, alimentäre Kuhmilch- *I* 197f.; *II* 62.  
—, aplastische, bei Panhämocytophthise *II* 61.  
Amyloidnephrose, aregeneratorische und hyporegeneratorische *II* 60.  
— bei Avitaminosen *II* 63.  
Anämie à type chlorotique *I* 200.  
— bei Dermatitis seborrhoides und Erythrodermia desquamativa Leiner *II* 64.  
— bei Endocarditis lenta *II* 65.  
—, essentielle hypochrome *II* 61.  
—, Frühgeburten- *II* 59.  
— Jaksch-Hayem *I* 206, 207, 208, 211.  
—, kongenitale *II* 55, 59.  
—, Kugelnzellen-, hämolytische *I* 212; *II* 55f., 60.  
— bei Leukämien *II* 61.  
— bei Lues *II* 65.  
— bei Marmorknochenkrankheit *II* 60.  
—, Mehlährschaden *II* 63.  
—, Ovalocyten- *II* 60, 71.  
—, parainfektiose und postinfektiose *II* 64.  
—, perniciose *II* 61.  
—, posthämorrhagische *II* 62.  
— bei Rheuma *II* 65.  
—, Sichelzellen- *II* 60, 71.  
— bei Störungen der inneren Sekretion *II* 60.  
— bei Tuberkulose *II* 65.  
— bei Tumoren *II* 62.  
— infolge Umweltschäden *II* 65.  
— bei Wurminfektionen *II* 65.  
—, Ziegenmilch- *I* 205f.; *II* 63.  
Aneurin *I* 57, 58.  
Angina bei reiner Agranulocytose *II* 209.  
— bei Erythema exsudativum multiforme *II* 208.  
— follicularis *II* 207.  
— herpetica *II* 208.  
— lacunaris *II* 207.  
— bei akuter Leukämie *II* 209.  
— Ludovici *II* 88, 205.  
— bei lymphämoidem Drüsenfieber *II* 209.

- Angina bei Panhämocytophthise *II* 210.  
 — phlegmonosa *II* 208.  
 — Plaut-Vincent *II* 208.  
 — bei Scharlach *II* 198f., 208.  
 — bei Stomatitis aphthosa *II* 208.  
 — bei Syphilis *II* 209.  
 — tonsillaris und retronasalis *II* 87, 375.  
 Anhydrämie *I* 155, 233.  
 Anionen *I* 35.  
 Anisokorie *I* 428.  
 Anorexie *I* 140, 141, 142.  
 Apfeldiät nach Heisler-Moro *I* 240.  
 Aplona *I* 103, 231.  
 Appendicitis, chronische *I* 251.  
 Appendicitisdiagnose *I* 247, 248.  
 Appetitlosigkeit *I* 140f.  
 Arachnodactylie *II* 193f.  
 —, Auslöschphänomen *II* 202.  
 —, Linsenektopie *II* 194.  
 Argyll-Robertson-Phänomen *I* 428.  
 Aristochin *I* 335.  
 Arsen *I* 35.  
 Arthropathie, hämophile *I* 413.  
 Arthropathien, entzündliche und de-  
 generative *I* 409f.  
 — bei Lues *I* 413.  
 —, tuberkulöse *I* 413.  
 Arthrosis *I* 409.  
 — deformans *I* 413.  
 Ascites *I* 3.  
 —, Pseudo- bei Coeliakie *II* 3.  
 Ascorbinsäure (Vitamin C) *I* 63, 73.  
 Askaridendiagnose *I* 433.  
 — -eier *I* 429, 430.  
 — -intoxikation *I* 432.  
 — -larvenwanderung *I* 430.  
 — -pneumonie *I* 432.  
 — -therapie *I* 433, 434.  
 Asphyxie *II* 142.  
 Asthenische Konstitution *I* 257.  
 — Pneumonie *I* 339.  
 Asthma bronchiale *II* 368.  
 Asthmatische Reaktion im Kindesalter  
*I* 265.  
 AT 10 *I* 70.  
 Ataxie, akute cerebrale, nach Pneumonie  
*II* 277f.  
 Athetose double *I* 487.  
 Athyreose *I* 259; *II* 2.  
 Atmungsferment, gelbes *I* 201, 219.  
 Atmungslähmung bei Heine-Medin *I* 324,  
 326.  
 Atonische Form der Bronchopneumonie  
*I* 339.  
 Atrophie *I* 161.  
 Autorität *I* 501, 505f.  
 Avitaminosen *I* 171.  
 Bakterienbesiedelung des Darmes *I* 297.  
 Bananendiät *I* 222, 240.  
 Bandwürmer *I* 438.  
 —, Therapie *I* 439, 440.  
 Bangsche Krankheit *I* 301.  
 Banti-Syndrom *I* 213, 258.  
 Baryum *I* 32.  
 B. C. G. *I* 391.  
 Bechterewsche Krankheit *I* 411.  
 Becken, Erkrankungen im *I* 251.  
 Bellergeral *II* 294.  
 Benedikt-Syndrom *II* 321.  
 Beri-Beri *I* 172, 173, 174.  
 Beryllium-Rachitis *I* 29.  
 Besnier-Boeck-Schaumannsche Krank-  
 heit *II* 95.  
 — —, Drüenschwellung *II* 98f.  
 — —, Hautläsionen *II* 98f.  
 — —, Heerford-Syndrom *II* 97.  
 — —, Hilusvergrößerung *II* 98.  
 — —, Mikulicz-Syndrom *II* 97.  
 — —, Ostitis cystica multiplex (Jüng-  
 ling) *II* 99.  
 — —, Parotisschwellung *II* 96, 97.  
 — —, Schleimhautveränderungen *II* 99.  
 Bifidusflora *I* 297.  
 Birchermüsli *I* 242.  
 Bitotsche Flecken *I* 171.  
 Blähungsbronchitis *I* 364.  
 Blattern, spitze *II* 252f.  
 Blei *I* 35.  
 Blitzkrämpfe (secousses) *I* 480.  
 Blutgerinnung bei Afibrinogenämie *II*  
 152.  
 —, Gerinnungszeit *II* 110.  
 —, Mechanismus *II* 112.  
 —, Blutungszeit nach Duke *II* 109.  
 Blutplättchen, qualitative Veränderung  
*II* 108, 109, 138, 140.  
 —, spezielle Untersuchungen der Funk-  
 tionen *II* 109.  
 —, Zählung *II* 108, 136.  
 Blutstillende Mittel *II* 168f.  
 — —, Einteilung *II* 145.  
 — — (Fernblutstillung) *II* 169.  
 — —, intrakranielle *II* 141.  
 Blutungen bei Neugeborenen *II* 141.  
 Blutungsübel infolge von angeborenen  
 und erworbenen Gefäßanomalien *II*  
 112.  
 —, Untersuchung des Gefäßfaktors *II*  
 108.  
 —, Untersuchungsmethoden und Ein-  
 teilung *II* 107.  
 Blutungszeit bei Afibrinogenämie *II* 152.  
 Brachydactylie *II* 195.  
 —, Kugellinse *II* 197.

- Brachydactylie, Schädel *II* 196.  
 —, Trophödem *II* 193.  
 —, Veränderungen des Fußskelets *II* 197.  
 —, Zwergwuchs *II* 195.  
 Brom *I* 27, 482.  
 Bronchiektasien *I* 367.  
 —, Diagnose *I* 368.  
 —, Entstehung *I* 370.  
 —, Therapie *I* 371.  
 Bronchopneumonie, asphyktische Form *I* 339.  
 —, atonische Form *I* 339.  
 —, Behandlung *I* 342f.  
 —, cardiale Form *I* 339.  
 —, eklamptische und meningeale Form *I* 338.  
 —, grippale *I* 336f.  
 —, intestinale Form *I* 339.  
 —, paravertebrale hypostatische Form *I* 339.  
 —, pulmonale Form *I* 339.  
 —, toxische oder septische Form *I* 338.  
 Bronchostenose *I* 362.  
 Budinsche Zahl *I* 79.  
 Buttermehlnahrung *I* 82, 83.  
 Buttermilch *I* 89f.  
 Buttermilchkorrektur *I* 92.  
  
 Calciamilch *I* 96.  
 Calciferol *I* 70.  
 Calcium *I* 30.  
 Calmette-Guérin-Vaccin *I* 291.  
 Capillärbronchitis *I* 363, 364.  
 Ca/P-Quotient *I* 39.  
 Cardiale Form der Bronchopneumonie *I* 339.  
 Cardiazol dicodid *II* 231.  
 Carotin (Ikterus) *I* 53, 54, 55.  
 Carpopedalspasmen *I* 188.  
 Cerebrale Kinderlähmung *I* 483f.  
 Cestoden *I* 438.  
 Chlor *I* 26.  
 Chlorose *II* 65.  
 Cholesterol *I* 67.  
 Cholin *II* 294.  
 Chondrodystrophia hypoplastica, malacica hyperplastica *II* 175.  
 — —, Röntgenbilder *II* 174.  
 Chondrodystrophie *II* 172f.  
 —, abnorme Halsfalte *II* 173.  
 —, lymphangiektatisches Ödem *II* 174.  
 —, Nasendelle *II* 172.  
 Chorea minor *I* 406.  
 Choriomeningitis *II* 283.  
 Chromosom *I* 252f.  
 Chromosomenkoppelung *I* 255.  
 Chvosteksches Zeichen *I* 189.  
  
 Cibazol 3714 *II* 372, 376.  
 Citrin *II* 170.  
 Citronensäuremilch *I* 96.  
 Coeliakie *I* 214f.; *II* 12.  
 —, Anämie *I* 217.  
 —, hämorrhagische Diathese *I* 217.  
 —, Jahresringe *I* 216.  
 —, Pathogenese *I* 218.  
 —, Pseudoascites *I* 215; *II* 3.  
 —, Therapie *I* 222.  
 Colitis ulcerosa *II* 15.  
 — —, Behandlung *II* 18.  
 Colopathien bei Coeliakie *II* 12.  
 — im Kindesalter *II* 8.  
 — medikamentöse Behandlung *II* 15.  
 Conjunctivitis *I* 282.  
 Cooleysche Krankheit *II* 71.  
 Cor bovinum *I* 404.  
 Coryca specifica *I* 416.  
 Cozymase *I* 74.  
 Croup (Larynxdiphtherie) *I* 362; *II* 210.  
 Crusta lactea *I* 281.  
 Cyanose, Herzfehler *I* 440f.  
 — bei Sulfanilamidtherapie *II* 376.  
 Cystin, Cystein *I* 74.  
 Cystinurie *I* 258.  
 Cytochrom *I* 74.  
 Czerny-Phänomen *I* 406.  
  
 Dagénan *II* 372, 375.  
 — bei Meningokokkeninfektionen *II* 376.  
 —, Nebenwirkungen *II* 376.  
 Darmspasmen *I* 249.  
 Dehydrasen *I* 74, 75.  
 Dehydrocholesterin *I* 70.  
 Dementia infantilis Heller *II* 316f.  
 Demenz bei Lipoidosen (Gaucher und Niemann-Pick) *II* 314.  
 Dermatitis seborrhoides *I* 283f., 294f.  
 Dermatostomatitis *II* 248.  
 Dextrin *I* 20.  
 Dextropur *I* 80, 458.  
 Dextrose *I* 20.  
 Diabetes insipidus *I* 275; *II* 360f.  
 — mellitus *I* 276f.  
 Diarrhöen *I* 223f.  
 Diathese, allergische *I* 258.  
 —, exsudative *I* 281.  
 —, hämorrhagische *I* 259; *II* 107f., 112f., 135.  
 Diathesen im Kindesalter *I* 256f.  
 Dick-Test *I* 310, 311.  
 Dilatation, idiopathische, des Herzens *I* 447f.  
 Diphtherie, Diagnose und Differentialdiagnose *II* 206f.  
 —, Larynx- *II* 210.

- Diphtherie, maligne *I* 303, 304f.  
 — der Nase *II* 210.  
 —, okkulte *II* 210.  
 — und Scharlach *I* 308.  
 —, Schick-Test *I* 308, 309.  
 —, Schutzimpfung *I* 309.  
 Diphtheriebazillen im Ohreiter *II* 210.  
 Diphtherielähmungen *I* 306.  
 Diphtherietherapie *I* 307, 308.  
 Diplegien *I* 485.  
 Diseptal A und B *II* 372.  
 Dolichokolie *II* 13f.  
 Donath-Landsteiner-Reaktion bei Kälte-  
 hämoglobinurie *II* 167.  
 Dreifußzeichen bei Poliomyelitis *I* 322.  
 Dreitagefieberexanthem *I* 316, 317; *II*  
 241.  
 —, Blutbild *II* 242.  
 Drüsenfieber, lymphämoides *II* 91, 101,  
 209.  
 Drüsenfieberzellen *II* 105.  
 Ductus Botalli, offener *I* 447.  
 Dunkeladaptation *I* 193.  
 Dysostosis cleidocranialis *II* 189f.  
 — —, Fehlen der Claviculae *II* 191.  
 — —, — der Schambeine *II* 192.  
 — —, Hypertelorismus *II* 190.  
 — —, zusammenklappende Schultern  
*II* 190, 191.  
 — craniofacialis Crouzon *II* 304.  
 Dyspepsie, akute, der Säuglinge *I* 225f.  
 —, Therapie *I* 227f.  
 Dystrophia adiposo-genitalis *I* 271, 272.  
 — musculorum progressiva *II* 342, 351.  
 Dystrophie des Säuglings *I* 158f.
- Ectodermose érosive pluriorificielle *II*  
 245.  
 Eigelb *I* 104.  
 Eiklarreaktion *I* 283.  
 Eingeweidewürmer *I* 249.  
 Eisen *I* 32, 33, 201, 202, 203.  
 Eiweiß *I* 23f.  
 Eiweißmilch *I* 92, 93.  
 Eklampsie *I* 188, 479, 480.  
 Eklamptische Urämie *I* 459f.  
 Ekzem *I* 283f., 287f., 291f., 294f.  
 —, nässendes *I* 287.  
 —, papulo vesikulöses *I* 287.  
 Ekzema crustosum *I* 287.  
 — impetiginosum *I* 287.  
 — squamosum *I* 287.  
 Elastizität der Haut *I* 138.  
 Eledon *I* 90.  
 Eleudron *II* 372.  
 Empyem *I* 342, 347.  
 — (Pyopneumothorax) *I* 358, 359.
- Encephalitis B *II* 261.  
 —, Einteilung *II* 258.  
 — lethargica *II* 258, 259.  
 — — (Postencephalitis) *II* 259.  
 — bei bakteriellen Infektionen *II* 276.  
 — siehe auch Meningo-Encephalomyeli-  
 titis.  
 Encephalitische Form der Heine-Medin-  
 schen Krankheit *II* 265.  
 Encephalographie *II* 322.  
 Energiebedarf *I* 15f.  
 Enkopresis *I* 501; *II* 335f.  
 Enslin-Syndrom *II* 304.  
 Entwicklung des Nervensystems und der  
 Sinnesorgane *I* 9.  
 — des Skelets und der Zähne *I* 9.  
 Enuresis *I* 501; *II* 330f.  
 Ephynal *II* 354, 356.  
 Epilepsie *I* 480.  
 —, Jackson- *II* 321.  
 Epiphysenerkrankungen *I* 411, 412.  
 Erbrechen *I* 143f.  
 —, atonisches *I* 148.  
 —, habituelles *I* 147f.  
 — bei hypertrophischer Pylorusstenose  
*I* 146, 153f.  
 — bei Rumination *I* 152.  
 — des überempfindlichen Kindes *I*  
 129.  
 —, unstillbares *I* 144, 145.  
 Erbsches Phänomen *I* 189.  
 Ergosterin *I* 67, 69, 70, 71.  
 Ernährung bei akuten und chronischen  
 Infektionskrankheiten *I* 132f.  
 — frühgeborener Kinder *I* 112f.  
 —, künstliche, mit Kuhmilchverdün-  
 nungen *I* 78f.  
 —, natürliche Säuglings- *I* 105f.  
 — und neuere Ernährungsforschung *I*  
 114f.  
 — mit Trockenmilch *I* 86.  
 — und Zähne *I* 125f.  
 Ernährungslehre, allgemeine *I* 4f.  
 Ernährungsstörungen, akute *I* 223.  
 —, Einteilung *I* 135f.  
 Ernährungszustand, Beurteilung *I* 138f.  
 Erysipel *II* 375.  
 Erythema annulare *I* 406.  
 — exsudativum multiforme *II* 208, 245.  
 — — —, Blasenbildung *II* 245.  
 — — —, Porphyrinurie *II* 247.  
 — — —, Pseudodiphtherie *II* 248.  
 — infectiosum *II* 243f.  
 — Iris *II* 247.  
 — nodosum *I* 376.  
 Erythroblastenämie (Cooley) *II* 62, 71.  
 Erythroblastosen, fötale *II* 50.

- Erythrodermia desquamativa Leiner  
*I* 284.  
 Erziehung des Kindes *I* 510.  
 Eubasin *II* 372.  
 Eutrophie *I* 138.  
 Exanthema subitum *I* 316, 317; *II* 241.  
 Exsikkose *I* 233.  
 Exsudative Diathese *I* 281.  
  
 Febris neuralgica *II* 298.  
 Feersche Krankheit *II* 288f.  
 — —, Adynamie der Muskulatur *II* 291.  
 — —, Blutdrucksteigerung *II* 292.  
 — —, Gesichtsausdruck *II* 290.  
 — —, Hyperglykämie *II* 292.  
 — —, Tachykardie *II* 292.  
 — —, Therapie *II* 294.  
 — —, Vitaminbehandlung *II* 295.  
 Fette *I* 22, 23.  
 Fettspeicherleber *II* 41.  
 Fettsucht *I* 242, 275.  
 Fibrinopenie, erworbene *II* 112, 151, 153.  
 —, Hepatosplenomegalie *II* 153.  
 Filtraktoren im B-Komplex *I* 59.  
 Fleckfieberkrankheiten *II* 299.  
 Fleisch *I* 104.  
 Fluor *I* 28.  
 Foerster-Typus der cerebralen Kinder-  
 lähmung *II* 278.  
 Frauenmilch *I* 76f., 105f., 115f.  
 Fremdkörper in den Luftwegen *I* 360f.  
 Fröhlichsche Krankheit *I* 273.  
 Froschbauch der rachitischen Kinder  
*II* 2.  
 Früchte *I* 102, 103.  
 Fructose (Laevulose) *I* 21, 22, 220.  
 Frühgeburten, Anämie *I* 114; *II* 59.  
 —, Ernährung *I* 112f.  
 Führung und Kinderneurose *I* 501, 510.  
 Fünftagefieber *II* 297.  
 Funktionsprüfungen der Nieren *I* 451,  
 453, 454.  
  
 Gallenkoliken *I* 251.  
 Gauchersche Krankheit *I* 213, 214; *II* 43.  
 Gehirnmißbildung, cyklopische *II* 301,  
 302.  
 Gelenkerkrankungen *I* 409.  
 Gemüse *I* 101, 102.  
 Genickstarre beim Säugling *II* 211f.  
 Genitalhypoplasie *I* 272, 275.  
 Gerson-Sauerbruch-Hermannsdorfer-  
 Diät *I* 44f.  
 Gicht (Harnsäure) *I* 258, 413.  
 —, Kalk- *I* 413.  
 Gigantismus *I* 270, 271.  
 Glomerulonephritis, akute *I* 456f.  
  
 Glomerulo-tubuläre Mischform *I* 462.  
 Glutathion *I* 73.  
 Glykogenspeicherkrankheit *I* 214; *II* 36f.  
 —, Dystrophia adiposo-genitalis *II* 42.  
 Glykogenspeicherleber, myxödematöser  
 Habitus *II* 37.  
 Glykokoll *II* 353, 355, 356, 360.  
 Gonokokkeninfektionen *II* 377.  
 Gordonphänomen bei Chorea *I* 406.  
 Grieb *I* 109, 122.  
 Griessche Reaktion *I* 471.  
 Grippale Bronchopneumonie *I* 336.  
 Grippe, banale *I* 329f.  
 Grundumsatz *I* 16, 17, 18.  
 Grußkrämpfe *I* 480, 482.  
 Gürteltypus der Adipositas *I* 271.  
  
 Habitus *I* 256, 257.  
 Hämatemese, massige *I* 147; *II* 155.  
 Hämatogene Streuung bei Tbc. *I* 381.  
 Hämatom des Sternocleidomastoideus  
*II* 143.  
 — (subkutanes Schädel-) *II* 143.  
 Hämophilie, heredo-familiäre *II* 139.  
 —, sporadische *II* 141.  
 Hämoptyse, hereditäre *II* 114.  
 Halogene *I* 26.  
 Headdrop *II* 263.  
 Heine-Medinsche Krankheit *I* 321f.  
 Hemeralopie *I* 46, 193.  
 Hemiplegia alternans facialis *II* 322.  
 Hemiplegien *I* 483f.  
 Hepatitis epidemica *II* 25.  
 — —, Ätiologie *II* 29.  
 — —, Ausgang in akute gelbe Leber-  
 atrophie *II* 28.  
 — —, Blutbild *II* 27.  
 — —, Pathogenese *II* 29.  
 — —, Rezidive *II* 28.  
 — — und Scharlach *II* 29.  
 — —, Therapie *II* 29.  
 Hepatolentikuläre Degeneration *I* 488.  
 Hepato-lienale Erkrankungen *I* 213.  
 Hepatosplenomegalie *I* 213.  
 Hernien, epigastrische und Nabel- *I* 251,  
 276.  
 Herpes corneae *II* 260.  
 — Virus *II* 261.  
 — zoster *I* 315; *II* 257.  
 Herter-Heubnersche chronische Ver-  
 dauungsinsuffizienz *I* 214, 240.  
 Herxheimersche Reaktion *I* 427.  
 Herz bei Rheumatismus *I* 403, 404, 405.  
 Herzfehler, angeboren, mit dauernder  
 Cyanose *I* 440f.  
 — ohne Cyanose *I* 444f.  
 Herzkrankheiten *I* 241, 440.

- Hirnblutungen *I* 479.  
 Hirnpurpura *I* 479.  
 Hirnsklerose, diffuse *II* 311.  
 —, tuberöse *II* 312.  
 Hirntuberkel, Tuberkulom *II* 323.  
 Hirntumoren *II* 319f.  
 Hirschsprungsche Krankheit (Megakolon congenitum) *II* 5, 8.  
 Höhenklima *I* 395, 396, 397f.  
 Honig *I* 22.  
 Hutchinsonsone Trias *I* 426.  
 — Zähne *I* 425.  
 Hydrocephaler Blick *II* 327.  
 Hydrocephalische Störungen *II* 324f.  
 — —, akuter oder chronischer Reiz *II* 326.  
 Hydrocephalus, Behandlung *II* 329, 330.  
 — externus *II* 326.  
 —, familiärer *II* 323.  
 — internus *II* 326.  
 — oclusus oder obstructivus *II* 326.  
 — permagnus mit Dekubitalgeschwür *II* 329.  
 — syphiliticus *II* 328.  
 Hydrolabilität *I* 216.  
 Hydrops foetus universalis *II* 50, 51.  
 Hyperglykämie *I* 277; *II* 292.  
 Hyperthyreose *I* 262.  
 Hypertonie *II* 292.  
 Hypertrophie, idiopathische, des Herzens *I* 447f.  
 Hypogalaktie *I* 115.  
 Hypoglykämie *I* 279, 480; *II* 361.  
 Hypophysärer Zwergwuchs *I* 274.  
 Hypophyse bei Simmondsscher Krankheit *II* 363, 364, 365, 366.  
 Hypophysenpathologie im Kindesalter *I* 269f.  
 Hypophysenvorderlappenpräparate *I* 275, *II* 294.  
 Hypophysenwachstumshormon *I* 274.  
 Hypophysin *I* 276.  
 Hypothyreose *I* 259f.  
 Hypotonie *II* 361.  
 Hypovitaminose A *I* 193.  
 — B *I* 194.  
 — C *I* 195.  
 Hypovitaminosen *I* 191.  
  
 Idiopia thymica *II* 315.  
 Idiotie *II* 308.  
 — als Begleiterscheinung *II* 315.  
 —, familiäre amaurotische (Tay-Sachs) *I* 214; *II* 314.  
 —, mikrocephale *II* 309, 316.  
 —, mongoloide *II* 309f.  
 —, —, Handskelet *II* 310.  
  
 Idiotie, thyreogene *II* 315.  
 —, Vierfingerfurche *II* 310.  
 Icterus catarrhalis *I* 241.  
 — gravis familiaris *II* 19, 52.  
 — haemolyticus, Kugelzellenanämie *I* 212; *II* 22.  
 — infectiosus, Weilsche Krankheit *II* 28.  
 Ikterus infolge Mißbildung der Gallenwege *II* 24.  
 —, physiologischer *II* 18.  
 — bei Syphilis *II* 24.  
 —, die verschiedenen Formen beim Neugeborenen *II* 18.  
 Ileus, mechanischer *II* 5.  
 Immunbiologie der Masern *I* 317f.  
 Impetiginisierung bei Ekzem *I* 289.  
 Indikan im Serum *I* 455.  
 Infantilismus, hepatischer *II* 36, 39.  
 —, hypophysärer *I* 274.  
 —, intestinaler, Herter *I* 214, 216.  
 Infektion mit Diphtherie bei Ekzem *I* 289.  
 — mit Pyocyaneus bei Ekzem *I* 289.  
 —, rheumatische *I* 402f.  
 —, septisch-pyämische, bei Ekzem *I* 289.  
 Infektionen des kindlichen Organismus *I* 297f.  
 Infiltrierungen bei Tuberkulose *I* 377, 385f.  
 Inkubation *I* 312, 313, 314.  
 Insulin *I* 278, 279; *II* 294.  
 Intoxikation, alimentäre *I* 231f.  
 —, Askariden- *I* 432.  
 Invagination, Intussusception *I* 243f., 245.  
 Irgamid *II* 372, 373, 378.  
 Isodynamiegesetz von Fett und Kohlehydrat *I* 22.  
  
 Jod *I* 26, 263, 265.  
 Joghurt *I* 93.  
  
 Kältehämoglobinurie, Blutgruppe *II* 168.  
 —, Donath-Landsteiner-Reaktion *II* 167.  
 —, paroxysmale *II* 165.  
 —, Vitamin C *II* 168.  
 Kaiser-Fleischer-Cornealring *II* 257.  
 Kala-Azar (Leishmaniosis) *I* 211.  
 Kalium *I* 29.  
 Kalkkasein *I* 230.  
 Kalksalze zur Blutstillung *II* 169.  
 Kalorien *I* 16, 17, 79.  
 Kapillarbronchitis *II* 368.  
 Kartoffelbrei *I* 101.  
 Kephälhämatom *II* 143.  
 Kephir *I* 93.  
 Keratomalacie *I* 171.

- Kernaplasie, Moebius *II* 356.  
 Kernikterus *II* 53.  
 Kernschwund, infantiler *II* 359.  
 Keuchhusten *I* 134; *II* 223.  
 —, Abdominalorgane *II* 228.  
 —, Abortivformen *II* 226.  
 —, Anfälle *II* 225.  
 —, Bazillen *II* 224.  
 —, Frühdiagnose *II* 224.  
 —, Gehirn *II* 227.  
 —, Herz und Kreislauf *II* 228.  
 —, Höhenflugbehandlung *II* 231.  
 —, Lunge *II* 227.  
 —, medikamentöse Behandlung *II* 231.  
 —, Prophylaxe *II* 228.  
 —, Pyämie *II* 228.  
 —, Stadien *II* 224.  
 —, Tic *II* 226.  
 —, Vaccinetherapie *II* 229.  
 —, Vitaminbehandlung *I* 134; *II* 230.  
 Kienböcksche Malacie des Lunatums *I* 412.  
 Kinderlähmung, cerebrale *I* 483f.  
 —, spinale *I* 327, 489.  
 Kinderneurose *I* 501f.  
 Klimabehandlung *I* 395, 399, 401.  
 Kobalt und Nickel *I* 35.  
 Kochscher Versuch *I* 390.  
 Köhlersche Krankheit *I* 412.  
 Körperoberfläche, energetische *I* 17.  
 Kohlehydrate *I* 18f.  
 Koma diabeticum *I* 277, 278, 279.  
 — dyspepticum *I* 231f.  
 Kombination der Gene *I* 253, 254.  
 Kompressionssyndrom de Froin *II* 269.  
 Kondensierte gezuckerte Milch *I* 83f.  
 Kongorot *II* 170.  
 Konstitution und Konstitutionsanomalien *I* 256, 257, 258.  
 Konstitutionelle Neurosebereitschaft *I* 508.  
 Konvulsionen bei Keuchhusten *I* 478.  
 — der ersten Lebenstage *I* 479.  
 — bei hämorrhagischer Nephritis *I* 479.  
 — bei Spasmophilie *I* 479, 480.  
 Kopfmasse, normale *I* 12.  
 Krämpfe bei Fieber *I* 477.  
 — bei Hysterie *I* 481.  
 — im Kindesalter *I* 477.  
 Krankheit, Besnier-Boeck-Schaumann *II* 95.  
 —, blaue *I* 440.  
 —, Gaucher *I* 213, 214; *II* 43.  
 —, Glykogenspeicher- *I* 214; *II* 36.  
 —, Heine-Medin *I* 321f.  
 —, Hodgkin *I* 212; *II* 93.  
 —, Köhler *I* 412.  
 Krankheit, Möller-Barlow *I* 61, 174f.  
 —, Niemann-Pick *I* 214; *II* 43.  
 —, Scheuermann *I* 412.  
 Kreatin, Phosphorkreatin, Phosphagen *II* 352, 353, 355.  
 Kretinismus *I* 261.  
 Kropf bei Neugeborenen und Säuglingen *I* 262f.  
 Kropf- und Thymushyperplasie *I* 266.  
 Kuhmilch *I* 118f.  
 —, Vitamingehalt *I* 119f.  
 Kupfer *I* 33, 34.  
 Kußmaulsche große Atmung *I* 233.  
 Labferment *I* 76.  
 Lactalbumin *I* 24, 25, 76.  
 Lactoflavin *I* 72, 219, 220.  
 Lactoglobulin *I* 76.  
 Larosan *I* 230.  
 Larsen-Johannsen-Osteochondritis der Patella *I* 412.  
 Lasèguesches Zeichen *I* 322.  
 Lawrence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom *I* 255, 256; *II* 183f.  
 —, Adipositas *II* 185.  
 —, Geistige Debilität *II* 188.  
 —, Perthes *II* 184, 185.  
 —, Polydactylie *II* 187.  
 —, Retinitis pigmentosa *II* 187.  
 —, Rorschach-Test *II* 185.  
 —, Schädelröntgen *II* 186.  
 Laryngospasmus *I* 188.  
 Lebensraum des Kindes *I* 505.  
 Leber, stark vergrößerte (Hepatomegalie) *II* 6.  
 Lebercirrhose, biliäre *II* 24, 32.  
 —, cardiotuberkulöse, maladie de Hutinel *II* 33.  
 —, venöse *II* 31.  
 — bei Wilson *II* 3, 287.  
 Lebertherapie *I* 204, 209, 222.  
 Leibschmerzen *I* 246.  
 Leptomeningosis haemorrhagica interna *II* 111.  
 Leukämie, akute *II* 70.  
 —, — Myelose *II* 83.  
 —, chronische Myelose *I* 212.  
 —, lymphatische und akute Lymphadenose *I* 212; *II* 79, 80.  
 —, Mikromyeloblasten *II* 84.  
 —, Paramyeloblasten *II* 85.  
 Liebigs Minimumgesetz *I* 5.  
 Lichen strophulus *I* 284.  
 Licht- und Vitamintherapie der Rachitis *I* 183f.  
 Little'sche Krankheit *I* 485, 486, 488.

- Linse des Auges, Ektopie und Iris-schlottern bei Arachnodactylie *II* 194.  
 — — —, Kugellinse *II* 197.  
 Lipoidnephrose *I* 463f.  
 Lues congenita *I* 415f.  
 Luftwege, Fremdkörper *I* 360f.  
 Lumisterin *I* 69.  
 Lungenabszesse *I* 352f.  
 Lungeninduration, braune, nach hereditärer Hämoptyse *II* 114.  
 Lungenödem, akutes *II* 367f.  
 Lymphknoten *II* 86.  
 — bei akuten Exanthenen Rubeolen *II* 91.  
 — bei Angina *II* 87.  
 — bei Besnier-Boeck-Schaumann *II* 92, 96, 97.  
 — bei exsudativ lymphatischer Diathese *II* 88, 89.  
 — bei Diphtherie *II* 87.  
 — bei Drüsenfieber *II* 91.  
 — bei Hodgkin *II* 92, 94.  
 — bei Leukämien *II* 92.  
 — bei Lues *II* 91.  
 — bei Scharlach *II* 88.  
 — bei Stillscher Krankheit *II* 91, 92.  
 — bei Tuberkulose *II* 89.  
 Lymphogranulomatose (Hodgkin), Granulomatosis maligna *I* 212; *II* 93.  
 —, benigne *II* 95.  
 Magnesium *I* 31, 32.  
 Malaria *I* 211.  
 Malariabehandlung der progressiven Paralyse *I* 428.  
 Maltose *I* 20.  
 Maltose-Dextrin *I* 20.  
 Malzextrakte *I* 21, 170, 171.  
 Malzsuppe *I* 170.  
 Mandelmilch *I* 98, 99.  
 Mangan *I* 34.  
 Masern, Immunbiologie *I* 317.  
 —, Riesenzellen *I* 248.  
 Masernrekonvaleszentenserum *I* 319, 320.  
 Meeresklima *I* 399, 400.  
 Megacolon congenitum *II* 5, 8.  
 Megakaryocyten *II* 135.  
 Megasigma *II* 14.  
 Mehle, dextrinisierte *I* 21, 81.  
 Mehlährschaden *I* 165f.  
 Melaena spuria *II* 144.  
 — vera *II* 144.  
 Meningealapoplexie *II* 113.  
 Meningitis cerebrospinalis, acetonämisches Erbrechen *II* 218.  
 — —, Arthritis *II* 213.  
 — —, Cibazol *II* 222, 377.  
 — —, foudroyante Form *II* 216.  
 Meningitis cerebrospinalis, Gastroenteritis und Toxikose *II* 213.  
 — —, hyperästhetische Form *II* 214.  
 — —, katarrhalische Form *II* 212.  
 — — beim Kleinkind und Schulkind *II* 217.  
 — —, Krampftypus *II* 214.  
 — —, latente Form *II* 212.  
 — —, position en chien de fusil *II* 215.  
 — —, prolongierte kachektisierende Form *II* 215.  
 — — und Purpura *II* 217.  
 — —, Pyocephalus *II* 215.  
 — — im Säuglingsalter *II* 211.  
 — —, Schlafsuchttypus *II* 214.  
 — —, Sulfapyridin *II* 222, 376.  
 — —, Syndrom de froin *II* 215.  
 — —, Syndrom Waterhouse-Friderichsen *II* 216.  
 Meningitis, idiopathische abakterielle mononucleäre *II* 282f.  
 — serosa bei Meningitis cerebrospinalis *II* 222.  
 Meningo-Encephalomyelitis bei Keuchhusten *II* 278f.  
 — disseminata sporadica *II* 261f.  
 — — —, primäre Form *II* 267f.  
 — — —, sekundäre Form *II* 270f.  
 — — —, Vaccine- *II* 270f.  
 Meteorismus *II* 1.  
 Mikrocephalie *II* 306.  
 Mikropolyadenie *II* 91.  
 Milchährschaden *I* 168f.  
 Milchsäurevollmilch nach Marriott *I* 94, 95, 96.  
 Milchschorf *I* 281.  
 Milchzucker *I* 20, 78, 80.  
 Millard Gubler-Syndrom *II* 322.  
 Miliartuberkulose *II* 368.  
 Milztumor bei Myelose *I* 210f.; *II* 6, 83.  
 Milzvenenstenose im Kindesalter *I* 213; *II* 154.  
 —, pathologische Anatomie *II* 160.  
 —, Splenektomie *II* 161.  
 Mineralstoffe *I* 26f., 29f., 32f., 36f.  
 Minimumgesetz Liebig *I* 5.  
 Mißbildungen der Eingeweide *I* 250.  
 Mittelohrentzündung *I* 333.  
 Molke *I* 97.  
 Möller-Barlowsche Krankheit *I* 61, 174f.  
 Mondamin und Maizena *I* 81, 94.  
 Mongolismus und Kretinismus *II* 310.  
 Mongoloide Idiotie *II* 299, 309, 310.  
 — —, Aztekentypus *II* 300.  
 — —, cyklopische Hirnmißbildung *II* 301.  
 — —, Vierfingerfurche *II* 310.

- Morbus Banti *I* 213; *II* 158.  
 — haemorrhagicus neonatorum *II* 150.  
 — makulosus Werlhofii *II* 130.  
 — Pringle *II* 314.  
 — Schüller-Christian *II* 161.  
 Mumps *II* 250f.  
 Mumps-Meningo-Encephalitis *II* 251.  
 Muskelatrophie, cervikale Form *II* 345, 346, 347f.  
 —, neurale progressive *II* 343.  
 —, spinale progressive *II* 343, 344f.  
 Muskeldystrophie, alimentäre *II* 354.  
 Mutismus *II* 316, 317.  
 Mutter und Kind *I* 505.  
 Myatonia congenita *II* 339, 356f.  
 Myelitis transversale *II* 267.  
 Myelose, akute *II* 83.  
 Myocarditis *I* 404.  
 Myopathien *II* 337f.  
 — bei abortiven Formen von Myatonia congenita *II* 339, 340.  
 — bei Chorea minor *II* 339.  
 — bei Dystrophia musculorum progressiva *II* 340, 341, 342, 343.  
 — bei Feerscher Krankheit *II* 338.  
 — bei mongoloider Idiotie *II* 338.  
 — bei Nährschäden *II* 337.  
 — bei Rachitis *II* 338.  
 Myoral *I* 409.  
 Nabelkoliken *I* 250.  
 Nachtblindheit *I* 46, 47, 54.  
 Nährschäden *I* 137, 158f.  
 Nahrungstoleranz *I* 139.  
 Nahrungsverweigerung *I* 140f.  
 Nährwert, spezifischer, oder Sondernährwert *I* 6.  
 Natrium *I* 28.  
 Nausea *I* 143.  
 Nebennierenapoplexie (Waterhouse-Friderichsen) *II* 129, 216.  
 Nebennierenblutungen beim Neugeborenen *II* 144.  
 Nebennierenrindenhormon *II* 294.  
 Neo-Dmètys *II* 229.  
 Nephritis haemorrhagica bei anaphylaktoider Purpura *II* 121, 122, 123.  
 Nephrose *I* 463f.  
 Nephrosklerose *I* 468.  
 Neugeborenenkropf *I* 262, 263.  
 Neurose *I* 501f.  
 Nickel *I* 35.  
 Nickkrämpfe *I* 480.  
 Niemann-Picksche Krankheit *I* 214; *II* 43.  
 — —, kongenitale Cystenniere *II* 7, 8.  
 Nieren, kongenitale Mischgeschwülste *II* 7.  
 Nierenkoliken bei Nierensteinen *I* 251.  
 Nierenkrankheiten *I* 451, 456f.  
 Nierentätigkeit *I* 41.  
 Nikotinsäure *I* 58.  
 Nikotinsäureamid *II* 295.  
 Oberlappenpneumonie *I* 349.  
 Oligophrenien *II* 307.  
 —, endogene Formen *II* 309.  
 —, exogene Formen *II* 316.  
 Onanie *I* 502; *II* 336.  
 Ococephalie *II* 301, 303.  
 Operation nach Förster *I* 489.  
 — nach Stoffel *I* 488.  
 — nach Weber-Ramstedt *I* 157.  
 Oppenheimsches Phänomen *I* 484.  
 Oppenheimsche Trias *II* 322.  
 Os-good Schlattersche Krankheit *I* 412.  
 Osteoarthritis deformans *I* 413.  
 — ochronotica *I* 413.  
 Osteochondritis Larsen-Johannsen *I* 412.  
 — syphilitica *I* 418f.  
 Osteochondriten der Epiphysen *I* 411f.  
 Osteochondropathia juvenilis *I* 412.  
 Osteogenesis imperfecta Typus Vrolik *II* 178.  
 Osteomalacia von Kienböck *I* 412.  
 Osteomyelitis fibrosa *I* 419, 420, 421.  
 Osteoporosis *I* 216.  
 Osteopsathyrosis idiopathica Typus Lobstein *II* 179f.  
 Ostitis cystica multiplex (Jüngling) *II* 99.  
 Otitis media *I* 333; *II* 377.  
 Ovarialtumor *II* 6.  
 Oxyuren *I* 434f.  
 Pachymeningosis haemorrhagica *II* 111, 114, 115.  
 Pallidumepilepsie *I* 481.  
 Panencephalitis *II* 264.  
 Panhämocytophthase *II* 73, 210.  
 — bei Leukämie *II* 77.  
 Pancarditis *I* 403, 404, 405.  
 Panmeningosis haemorrhagica interna *II* 113.  
 Papaverin-Eumydrin-Suppositorien *I* 157.  
 Paraaminobenzoesäure *II* 373.  
 Paraaminobenzolsulfamidopyridin *II* 372.  
 Paraaminobenzolsulfamidothiazol *II* 372.  
 Paralyse, progressive *I* 427.  
 Parasiten des Darmes *I* 429.  
 Paratyphus A *II* 238.  
 — B *II* 237.  
 —, verschiedene Formen *I* 300; *II* 238.  
 Parathormon (Collip) *I* 30.  
 Parotitis, Behandlung *II* 252.

- Parotitis epidemica *II* 249f.  
 — Meningoencephalitis *II* 251.  
 — Orchitis *II* 251.  
 — Pankreatitis *II* 251.  
 Parotisschwellung bei Besnier-Boeck *II* 96, 97.  
 Parrotsche Pseudoparalyse *I* 418.  
 Paschensche Körperchen *I* 311.  
 Pektine *I* 103.  
 Pellagra *I* 173, 174.  
 Pericarditis *I* 404, 405.  
 Periostitis syphilitica *I* 419.  
 Peritonitis, akute diffuse *II* 5.  
 —, Pneumokokken- *II* 4.  
 —, tuberkulöse *I* 251; *II* 3.  
 Peroneusphänomen von Lust *I* 189.  
 Perthes *I* 412; *II* 187.  
 Pertussisgehirn *II* 227.  
 Pertussislunge *II* 227.  
 Pertussisvaccine *II* 229.  
 Petein *II* 229.  
 Pflanzenmilchen *I* 97, 98.  
 Phosphate bei Muskeldystrophie *II* 351.  
 Phosphor und Phosphorverbindungen *I* 35.  
 Phytosan *II* 229.  
 Pigmentkomplexe *I* 26.  
 Pituglandol *II* 330.  
 Pituitrin *II* 330.  
 Plasmon *I* 230.  
 Pleuropneumonie *I* 351.  
 Pneumokokkeninfektionen *II* 376f.  
 Pneumokokkentypen *I* 337.  
 Pneumonie, abortive *I* 351.  
 —, cerebral-toxische *I* 351.  
 —, croupöse *I* 34, 347f.  
 —, doppelseitige *I* 351.  
 —, hilifugale *I* 341.  
 —, miliare *I* 341.  
 — mit Pleuritis *I* 351.  
 —, pseudofokale *I* 341.  
 —, pseudolobäre *I* 341.  
 —, Sägefieber- *I* 347.  
 —, Wander- *I* 351.  
 Pneumothorax, Spontan- *I* 356f.  
 —, Ventil- *I* 358.  
 Pocken *I* 312, 313, 314; *II* 254.  
 Polioencephalitis *II* 264.  
 — Strümpell *I* 326; *II* 265.  
 Poliomyelitis *I* 322f., 489f.; *II* 272.  
 Pollakisurie *II* 333.  
 Polyarthrites ankylopoietica, progressive, symmetrische *I* 410.  
 — rheumatica *I* 403.  
 — —, sekundär chronische *I* 410.  
 Polyurie *II* 333.  
 Primäraffekt bei Tuberkulose *I* 374, 375.  
 Primärkomplex bei Tuberkulose *I* 374, 375.  
 Prophylaxe der Tuberkulose *I* 391.  
 Prontosil, album, Prontalbin *II* 371.  
 — rubrum *II* 371, 375.  
 — solubile *II* 371, 375.  
 Prothrombindefizit der ersten Lebenswoche *II* 149.  
 Prothrombin, Störungen des Stoffwechsels *II* 148.  
 Prothrombinzeit, Bestimmung *II* 147, 148.  
 Pseudoappendicitis *I* 247.  
 Pseudocroup *I* 282, 362; *II* 210.  
 Pseudodiphtherie *II* 208.  
 Pseudotumor cerebri *II* 324.  
 Pubertät, verzögerte *I* 274.  
 Pufferwirkung *I* 41.  
 Pulmonalstenose *I* 440, 441f.  
 Purpura abdominalis Henoch *II* 121, 123.  
 —, anaphylaktoide *II* 111, 117.  
 — und Arzneiallergene *II* 124.  
 — fulminans *II* 111, 125.  
 — und Infektallergene *II* 124.  
 —, menstruelle *II* 124.  
 — und Nahrungsaltergene *II* 124.  
 —, orthostatische *II* 118.  
 —, postinfektiöse Kokarden- *II* 111, 125, 127.  
 —, Tuberkulin- *II* 124.  
 — und Überempfindlichkeit gegen Sedormid *II* 124.  
 Pustulosis vacciniiformis oder varioliformis *I* 289; *II* 254, 255, 256.  
 Pyelitis *I* 473f.  
 Pyelographie *I* 477.  
 Pyknolepsie *I* 480, 482.  
 Pylorusstenose, hypertrophische *I* 153f.  
 Pyopneumothorax *I* 358, 359.  
 Pyramidon *I* 408.  
 Pyrrolgruppe *I* 26.  
 Pyurie *I* 470f; *II* 375, 377.  
 Rachitis *I* 64f., 176f., 181, 183.  
 Reaktion, orthodoxe *I* 139.  
 —, paradoxe *I* 139.  
 — von Prausnitz-Küstner *I* 293.  
 Regulation des pH im Urin *I* 42.  
 Rekurrierende abdominale Schmerzen *I* 246, 251.  
 Respiratorische Affektkrämpfe *I* 481.  
 — Tätigkeit *I* 41.  
 — Anämie *II* 164.  
 — Cholesterinspeicherung *II* 165.  
 Retikuloendotheliose, Faltenpurpura *II* 162.  
 — infektiöse *II* 161f.

- Retikuloendotheliose, hypophysärer  
   Landkartenschädel *II* 164, 165.  
 —, Milztumor *II* 163, 164.  
 Retraktocym *II* 112.  
 Retropharyngealabsceß *II* 87.  
 Rhagaden der Lippen *I* 416.  
 Rheumatische Infektion *I* 402f.  
 Rheumatismus nodosus *I* 406, 407.  
 Rheumatoide *I* 410.  
 Rhinopharyngitis acuta *I* 330f.  
 Riboflavin *I* 58.  
 Rickettsien *II* 299.  
 Rivanol *I* 295.  
 Roger, maladie de *I* 444.  
 —, — —, Indikation *I* 239, 240, 241, 242.  
 Rohkost, Nutzen und Schaden *I* 237f.  
 Röteln *II* 239.  
 —, Drüenschwellungen *II* 91, 239.  
 —, Blutbild *II* 240.  
 Rubeola scarlatinosa *II* 201.  
 Rubeolön *II* 91, 239.  
 Rubeosis diabetica *I* 278.  
 Rüben, gelbe *I* 102.  
 Ruhrbazillen *II* 377.  
 Rumination *I* 152.
- Salaamkrämpfe *I* 480, 482.  
 Salhumín *I* 408.  
 Salicyl *I* 408.  
 Salvarsan *I* 425.  
 Salzsäuremilch *I* 96.  
 Sauermilchen *I* 89f.  
 Säuglingsekzem *I* 287, 291f.  
 Säure-Basen-Gleichgewicht *I* 40.  
 Schädelbau bei Dysostosis craniofacialis  
   *II* 304.  
 — bei Hypertelorismus *II* 302.  
 — bei Mikrocephalie *II* 306.  
 — bei mongoloider Idiotie *II* 299f.  
 — bei Skaphocephalie *II* 305.  
 — bei Trigonoccephalie (Oocephalie) *II*  
   301, 303.  
 — bei Turmschädel *II* 305.  
 Scharlach, Angina *II* 199.  
 —, Angina Ludovici *II* 205.  
 —, apyretischer *II* 205.  
 —, bakteriologische und biologische Dia-  
   gnose *I* 310; *II* 202.  
 —, Blutbild *II* 200.  
 —, Diagnose *II* 198f.  
 —, — im Intervall *II* 203.  
 —, — des zweiten Krankseins *II* 203.  
 —, Differentialdiagnose *II* 201.  
 —, Exanthem *II* 199.  
 —, Scarlatina fulminans, blauer Schar-  
   lach *II* 204.  
 —, — sine exanthemate *II* 205.
- Scharlach, Scarlatinella variegata *II* 202.  
 —, Scarlatinella *II* 206.  
 —, septische Form *II* 205.  
 Scharlachsutzimpfung *I* 311.  
 Scheintod, blasser *II* 141.  
 —, blauer (Asphyxie) *II* 142.  
 Scheuermannsche Krankheit *I* 412.  
 Schick-Test *I* 308, 309.  
 Schlafstörungen *I* 503.  
 Schleime *I* 21, 80, 81.  
 Schrumpfnieren *I* 468f.  
 Schüller-Christian *I* 214; *II* 164, 165.  
 Schwarzman-Sanarelli-Phänomen *II* 126.  
 Schwefel *I* 36.  
 Sclerem *I* 233.  
 Sedormid-Thrombopenie *II* 111, 124.  
 Seeklima *I* 399.  
 Seifenstühle (Kalkseifen) *I* 23, 168.  
 Sella bei Hypophysenerkrankungen *I* 272,  
   273.  
 Senfwickel und Senfkataplasmen *I* 343.  
 Senkungsabsceß *I* 251.  
 Sepsis *J* 298.  
 Septacin *II* 371.  
 Silber *I* 35.  
 Simmondssche Krankheit *II* 361f.  
 Skaphocephalie *II* 305.  
 Skorbut *I* 59f.  
 — des Säuglings *I* 61, 64.  
 Sojabasan *I* 100, 474.  
 Sojamilch *I* 99, 100.  
 Sonnenblumensamenmehl *I* 100.  
 Spasmophilie *I* 188f.  
 Spinat *I* 102.  
 Spine sign *I* 322.  
 Spirocid *I* 424.  
 Splenomegalie, thrombophlebitische *I*  
   213; *II* 154—161.  
 Spondylarthrosis deformans *I* 413.  
 Spontanpneumothorax *I* 356.  
 Staphylokokkeninfektion *II* 377.  
 Stärke und Stärkemehle *I* 21, 81.  
 Staubeffekt *I* 19.  
 Sterilisation der Milch *I* 119.  
 Stillen *I* 106, 107f.  
 Stillende, Ernährung *I* 109f.  
 Stillsche Krankheit *I* 411; *II* 91, 92.  
 Stilltechnik *I* 110f.  
 Stoffwechselanomalien *I* 258.  
 Streuung bei Tuberkulose *I* 381f.  
 Stridor, respiratorischer *I* 262, 378.  
 Strontium *I* 32; *II* 182.  
 Struma *I* 262f.  
 — und Thymushyperplasie *I* 256f.  
 Stuhl *I* 140.  
 Stühle, flüssige *I* 226.  
 —, grüne *I* 226.

- Stühle, schleimige, gehackte *I* 226.  
 Sturge-Webers Krankheit *II* 111.  
 Submineralisation, alimentäre *I* 44.  
 Sulfadiazol *II* 372.  
 Sulfanilamide, Dosierungsschema *II* 374.  
 Sulfanilamidtherapie *II* 370f.  
 Sulfanilsäure *II* 371.  
 Sulfapyridin *II* 372.  
 Sulfathiazol *II* 372, 376.  
 Sulfonamid *II* 371.  
 Supermineralisation *I* 44.  
 Suprasterine *I* 69.  
 Syndactylie *I* 256.  
 Syphilis *I* 413, 414f.
- Tachycardie *I* 443.  
 Tachy- und Toxisterin *I* 70.  
 Tachyurie *II* 333.  
 Taenia solium, saginata etc. *I* 438.  
 Telangiektasie, hereditäre hämorrhagische (Osler) *II* 111, 112.  
 Testpsychologie *I* 491f.  
 Testsystem nach Arnold-Gesell *I* 495f.  
 — nach Binet-Simone *I* 498f.  
 Tetanie *I* 188f., 480.  
 Tetanus *I* 301, 302.  
 Thiamin *I* 57.  
 Thorakotomie *I* 347.  
 Thrombasthenie (Glanzmann) *II* 111, 137.  
 Thrombinbildung *II* 112.  
 Thrombopathie, Typus Jürgens *II* 139.  
 —, Typus Naegeli *II* 139.  
 — von Willebrand-Jürgens *II* 112, 138.  
 Thrombopenie, essentielle *II* 111, 134.  
 —, hereditäre kongenitale Form *II* 111, 137.  
 —, symptomatische *II* 111, 130.  
 Thymushyperplasie *I* 286f.  
 Toleranz der Nahrung *I* 139.  
 Tonephinschnupfpulver *I* 276.  
 Tonsillenhypertrophie *I* 282, 333.  
 Tonsillitis *I* 333.  
 Torsionsdystonie *I* 488.  
 Torsionsspasmen *I* 488.  
 Tortikollis *I* 406.  
 Toxikose *I* 231f.  
 Toxin bei Diphtherie *I* 303.  
 — bei Scharlach *I* 310.  
 Toxinkrankheiten *I* 301f., 308f.  
 Toxische Pneumonie *I* 338.  
 Transmineralisation *I* 46.  
 Trichocephalus dispar *I* 437, 438.  
 Trockenmilch *I* 86, 87f.  
 Trophoedem bei Brachydactylie *II* 197.  
 Trotzneurose *I* 504, 509, 511.  
 Trousseau-Phänomen *I* 189.
- Tuberkulinprüfung *I* 372f.  
 — nach Hamburger *I* 373.  
 — nach Mantoux *I* 373.  
 — nach Moro *I* 372.  
 — nach Pirquet *I* 373.  
 —, Stichreaktion *I* 373, 374.  
 Tuberkulöse Athropathien *I* 413.  
 — Peritonitis *I* 251.  
 Tuberkulose, Allergie *I* 375, 377, 390, 391.  
 — der Bronchialdrüsen *I* 378f.  
 —, hämatogene Streuung *I* 381f.  
 —, Initialfieber *I* 376.  
 — der Meningen *I* 384.  
 —, miliare *I* 383, 384.  
 —, — chronische *I* 384, 385.  
 —, Primärfiltrierung *I* 379.  
 —, Primärkomplex *I* 374f.  
 —, Prophylaxe *I* 391, 392, 398, 399, 401.  
 — und Rheuma *I* 402, 403.  
 —, sekundäre oder epituberkulöse Infiltration *I* 385f.  
 —, supramiliare Form beim Säugling *I* 383.  
 — der Wirbelsäule *I* 251.  
 Turgor der Haut *I* 138.  
 Turmschädel (Turri- oder Pyrgocephalie) *II* 305.  
 Typen des Habitus *I* 257.  
 — der Pneumokokken *I* 337.  
 Typhoide Form der Miliartuberkulose *I* 384.  
 Typhus abdominalis *I* 300, 301; *II* 231.  
 —, Angina *II* 233.  
 —, Diazoreaktion *II* 234.  
 —, Differentialdiagnose *II* 232, 233.  
 —, Frühdiagnose *II* 234.  
 —, Milztumor *II* 233, 234.  
 —, Nervensystem *II* 234.  
 —, Roseolen *II* 233.  
 —, Therapie *II* 236.  
 —, Urochromogenreaktion *II* 234.
- Überernährung *II* 1.  
 Übergangsdiaät *I* 240.  
 Ulcus ventriculi et duodeni *I* 251.  
 Uliron und Neuliron *II* 372.  
 Urämie, echte, bei Schrumpfnieren *I* 469.  
 —, eklamptische *I* 459.  
 Urin bei Glomerulonephritis *I* 457.  
 — bei glomerulotubulärer Mischform *I* 462.  
 — bei Lipoidnephrose *I* 464.  
 — bei Pyurie *I* 471.  
 — bei Schrumpfnieren *I* 469.
- Vaccine-Meningo-Encephalomyelitis *I* 315; *II* 270f.

- Variola *I* 311, 315; *II* 254, 255.  
 — pustulosis varioliformis *II* 254, 255, 256.  
 Varicellae gangraenosae *II* 257.  
 Varicellen *I* 315; *II* 252f.  
 — und Herpes zoster *II* 256.  
 —, nervöse Komplikationen *II* 257, 274.  
 Vasano bei Pylorusstenose *I* 155.  
 Ventrikulographie *II* 322.  
 Vererbung *I* 251f.  
 Verletzungen des Abdomens *I* 251.  
 Verstopfung, habituelle *I* 250.  
 ViDe *I* 186.  
 Vigantol *I* 185.  
 Vigantollebertran *I* 186.  
 Viruskrankheiten im Kindesalter *I* 311f.  
 Vitamin A, Entdeckung *I* 52.  
 — A, Formel *I* 55.  
 — -A-Mangel *I* 171, 172.  
 — A (Karotin) *I* 56.  
 — B<sub>6</sub> (Adermin) *I* 58, 59; *II* 295, 351.  
 — B<sub>1</sub> (Aneurin) *I* 58.  
 — -B-Komplex *I* 57f., 72.  
 — B<sub>2</sub> (Lactoflavin) *I* 58, 74.  
 — -B-Mangel *I* 172, 173.  
 — C, Entdeckung *I* 59f.  
 — C, Formel *I* 63.  
 — C bei Keuchhusten *II* 230.  
 — -C-Mangel *I* 174.  
 — -C-Präparate zur Blutstillung *II* 170.  
 — -C-Wirkung *I* 73.  
 — D, Entdeckung *I* 64f.  
 — D<sub>2</sub>, Formel *I* 71.  
 — D<sub>3</sub>, Formel *I* 70, 71.  
 — D, Hypervitaminose *I* 69.  
 — D bei Keuchhusten *II* 230.  
 — D, natürliches *I* 70.  
 — -D-Stoß *I* 188.  
 — E *II* 351f., 353, 354.  
 — H<sub>1</sub> *II* 373.  
 — H = Biotin *II* 373.  
 — K *I* 72; *II* 146f., 170.  
 — -K-Avitaminose, klinisches Bild *II* 149.  
 — K (Hypoprothrombinämie) bei Sprue und Coeliakie *II* 151.  
 — -K-Mangel der ersten Lebensstage *II* 149.  
 — K und Buhlsche Krankheit *II* 150.  
 — K und kongenitale Gallengangsatresie *II* 150.  
 Vitamin K und hypertrophische Pylorusstenose *II* 150.  
 — K und Icterus gravis *II* 150.  
 —, Pellagraschutzstoff PP *I* 72, 174.  
 — P, Permeabilitätsvitamin *II* 170.  
 Vitamine D *I* 68f.  
 —, Einteilung und Wirkungsweise *I* 72f.  
 —, Entdeckung *I* 46f.  
 —, fettlösliche *I* 72.  
 —, wasserlösliche *I* 72.  
 Vogan *I* 172.  
 Vorderlappenpräparate *I* 275.  
 Wachstum *I* 7f.  
 Wachstumsfaktoren *I* 10.  
 Wachstumstabelle *I* 13, 14.  
 Wasser, extracelluläres *I* 37.  
 —, intracelluläres *I* 37.  
 Wasserbedarf des Säuglings *I* 12, 15.  
 Wassermannsche Reaktion *I* 414, 415, 417.  
 Waterhouse-Friderichsen-Syndrom *II* 128f., 216.  
 Weber-Ramstedt-Operation *I* 157.  
 Weber-Syndrom *II* 321.  
 Wolhynisches Fieber *II* 296.  
 Wilson-Pseudosklerosekomplex *I* 488; *II* 284f.  
 — -Torsionsspasmus oder Torsionsdystonie *II* 286.  
 Windpocken *II* 252f.  
 Wurminfektionen *I* 429f.  
 Wurmkuren *I* 433, 434, 436, 437, 439.  
 Wutanfälle *I* 504, 511.  
 Xanthophyll *I* 53.  
 X-Chromosome *I* 254, 255.  
 Xerophthalmie *I* 47, 171.  
 Zähne, Entwicklung *I* 9, 125.  
 —, Ernährung *I* 126.  
 —, Hypoplasie und Caries *I* 128.  
 — und Vitamine *I* 126.  
 Zink *I* 34.  
 Zuckerarten *I* 19, 20, 22.  
 Zuckerspiegel im Blut *I* 19.  
 Zuckertage bei Nephritis *I* 458.  
 Zuckungen *I* 477f.  
 Zwergwuchs, hypophysärer *I* 274.  
 Zwillinge *I* 256.

### **Berichtigung.**

- Seite 91, 10. Zeile von oben, lies: „gummös“ statt „genuös“.
- Seite 125, 7. Zeile von oben, lies: „Extr. Belladonnae 0,005“ statt „Extr. Belladonnae 0,0005“.
- Seite 128, im Titel und Text, lies: „Friderichsen“ statt „Fridrichsen“.
- Seite 379, linke Spalte, 5. Zeile von unten, lies: „Anämie, akute“ statt „—, akute“.
- Seite 379, rechte Spalte, 1. Zeile von oben, lies: „Anämie, aregeneratorische“ statt „Amyloidnephrose, aregeneratorische“.
- Seite 380, linke Spalte, Auslöschphänomen *II* 202 entfällt nach „Arachnodactylie“ und gehört als selbständiges Stichwort nach „Atrophie“.
- Seite 380, linke Spalte, lies: „Ascites *II* 3“ statt „Ascites *I* 3“.