

HANDBUCH DER INNEREN MEDIZIN

BEGRÜNDET VON
L. MOHR † UND R. STAEHELIN

Dritte Auflage

HERAUSGEGEBEN VON
G. v. BERGMANN UND R. STAEHELIN
BERLIN BASEL

UNTER MITWIRKUNG VON
V. SALLE
BERLIN

SECHSTER BAND / ERSTER TEIL

INNERE SEKRETION
FETTSUCHT UND MAGERSUCHT
KNOCHEN · GELENKE · MUSKELN
ERKRANKUNGEN
AUS PHYSIKALISCHEN URSACHEN

BERLIN
SPRINGER-VERLAG
1941

INNERE SEKRETION
FETTSUCHT UND MAGERSUCHT
KNOCHEN · GELENKE · MUSKELN
ERKRANKUNGEN
AUS PHYSIKALISCHEN URSACHEN

BEARBEITET VON

H. ASSMANN · TH. BENZINGER · H. GLATZEL
E. HÄSSLER · H. LUCKE · H. MARX

MIT 265 ABBILDUNGEN



BERLIN
SPRINGER-VERLAG
1941

ISBN-13: 978-3-642-88860-1 e-ISBN-13: 978-3-642-90715-9
DOI: 10.1007/978-3-642-90715-9

**ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1941 BY SPRINGER-VERLAG OHG. IN BERLIN.**

Softcover reprint of the hardcover 3rd edition 1941

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Innere Sekretion. Von Dozent Dr. H. MARX - Bethel. Mit 136 Abbildungen. . . .	1
Einleitung	1
Stand der Forschung	1
I. Die Schilddrüse	9
1. Thyreotoxikose	9
Die Angaben der Kranken	12
Die Krankheitszeichen	12
Das Auge	13
Exophthalmus	17
Struma	25
Kreislauf	30
Atmungsorgane	40
Haut	40
Magen-Darmkanal	41
Leber	42
Blut	43
Lymphatisches System	45
Knochen und Gelenke	46
Stoffwechsel	47
Körpertemperatur	57
Jod und Basedow	58
Nervensystem	67
Psyche	70
Ursachen und Entstehungsbedingungen	79
Schilddrüse	82
Endokrine Wechselwirkungen	86
Sympathicus	88
Hypophysenzwischenhirnsystem	89
Formen, Verlauf, Prognose	92
Verhütung	99
Behandlung	99
2. Das Myxödem	111
Die Klagen der Kranken	112
Die objektiven Krankheitszeichen	113
Pathologische Anatomie	122
Ätiologie und Pathogenese	124
Entwicklung und Verlauf	127
Behandlung	128
3. Der Kretinismus	134
Die objektiven Krankheitszeichen	135
Pathologische Anatomie	144
Pathogenese	147
Entwicklung und Verlauf	150
Verhütung und Behandlung	151
II. Nebenschilddrüse	152
1. Tetanie	152
Die Beschwerden der Kranken	153
Der Anfall	154
Intermediärer Eiweißstoffwechsel	168
Kalkstoffwechsel	170
Säurebasenhaushalt	175
Tetanie und Rachitis	179
Tetanie und Keimdrüsen	181

	Seite
Tetanie und Infektion	183
Die idiopathische Tetanie	185
Die parathyreooprive Tetanie	187
Pathologische Anatomie	189
Pathogenese	190
Prognose	193
Therapie	193
2. Ostitis fibrosa (RECKLINGHAUSEN)	201
Die Beschwerden der Kranken	202
Die Krankheitszeichen und ihre Bedeutung	203
Entstehung und Entwicklung	212
Differentialdiagnose	215
Alter und Geschlecht	216
Prognose	216
Therapie	217
III. Thymus	220
IV. Nebennieren	224
1. Morbus Addison	224
Die Beschwerden der Kranken	224
Die Pigmentierung	225
Adynamie	227
Der Kohlehydratstoffwechsel	228
Grundumsatz	231
Der Stickstoffwechsel	232
Der Fettstoffwechsel	233
Der Mineralstoffwechsel	234
Kreislauf	238
Immunität	244
Magen- und Darmkanal	245
Blut	246
Pathologische Anatomie	246
Pathogenese	248
Formen und Verlauf	251
Prognose	252
Behandlung	253
2. Tumoren des Nebennierenmarkes	256
3. Tumoren der Nebennierenrinde. (Das adreno-genitale Syndrom.)	259
V. Die Keimdrüsen	268
1. Die Störungen der Reifung	268
Reifungshemmung. Spätpubertät	270
Die disharmonische Pubertät und die Erkrankungen während der Pubertät	273
2. Infantilismus	282
3. Kastration	284
4. Eunuchoidismus	288
5. Hermaphroditismus	290
6. Homosexualität	292
7. Pubertas praecox	293
8. Das Klimakterium	297
9. Behandlung	301
VI. Die Zirbeldrüse	313
VII. Das Hypophysenzwischenhirnsystem	315
1. Hypophysäre Erkrankungen	315
Diagnose und Differentialdiagnose	318
Die Stoffwechseluntersuchung	323
Der Grundumsatz und die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung	324
Kohlehydratstoffwechsel	327
Wasserhaushalt	328
2. Der hypophysäre Zwergwuchs	331
3. Der hypophysäre Riesenwuchs	340
4. Akromegalie	343
Akromikrie	368

	Seite
5. Morbus Cushing	368
6. MORGAGNI-Syndrom	389
7. Dystrophia adiposo-genitalis (BABINSKI-FRÖHLICH) LAWRENCE-MOON-Syndrom	391 401
8. Die hypophysäre Kachaxie (Morbus Simmonds).	407
9. Diabetes insipidus	419
Literatur.	444
Fettsucht und Magersucht. Von Dozent Dr. H. GLATZEL-Kiel. Mit 24 Abbildungen	477
I. Einleitung	477
II. Fettgewebe und Fettstoffwechsel	478
1. Das Fettgewebe	478
2. Der Fettstoffwechsel	484
a) Fettaufbau und Fettabbau	484
b) Die hormonalen Regulationen des Fettstoffwechsels	496
Insulin	496
Adrenalin und Nebennierenrindenhormon	498
Schilddrüsenhormon	499
Hormone der Keimdrüsen, Thymus, Epithelkörperchen und Epiphyse	500
Hypophysenhormone	501
c) Die nervösen Regulationen des Fettstoffwechsels	503
III. Fettsucht und Fettleibigkeit	507
1. Fettansatz und Fettleibigkeit	507
2. Allgemeines Krankheitsbild und Prognose	508
3. Die Fettleibigkeitstypen	511
4. Organ- und Stoffwechselstörungen (Spezielle Symptomatologie)	521
a) Kreislauforgane	521
b) Atmungsorgane	523
c) Verdauungsorgane	523
d) Harn- und Geschlechtsorgane	524
e) Skelet	524
f) Morphologisches Blutbild.	525
g) Haut	525
h) Gesamtumsatz	526
i) Wärmeregulation und Wasserstoffwechsel	526
k) Eiweißstoffwechsel.	527
l) Fettstoffwechsel	527
m) Kohlehydratstoffwechsel	527
n) Mineralstoffwechsel	529
5. Ätiologie der Fettsucht	529
6. Behandlung der Fettleibigkeit	536
a) Anzeigen und Gegenanzeigen	536
b) Ernährung und Muskelarbeit	539
c) Mineralwässer und Bäder	547
d) Arzneibehandlung	548
IV. Allgemeine Magersucht und Magerkeit	552
1. Allgemeine Symptomatologie der Magerkeit	553
2. Die Magerkeit durch Unterernährung	554
3. Die Magerkeit durch Magersucht	558
4. Behandlung von Unterernährung und Magersucht	565
a) Ursächliche Behandlung der Magerkeit	565
b) Allgemeinbehandlung der Magerkeit	567
V. Pathogenese der Fettsucht und Magersucht	575
1. Grundumsatz und Leistungsumsatz	576
2. Fettstoffwechsel	582
3. Überernährung und Unterernährung	585
4. Örtliche Veränderungen des Zellstoffwechsels	589
VI. Örtliche Fettsuchts- und Magersuchtszustände.	590
1. Lipomatose	590
2. Lipomatosis dolorosa (DERCUMSche Krankheit)	597
3. Lipodystrophia progressiva	599

	Seite
4. Insulin-Lipodystrophia	602
5. Verschiedenartige andere örtliche Fettsuchts- und Magersuchtszustände	604
VII. Vererbung von Fettsucht und Magersucht	608
Literatur	616
Krankheiten der Knochen, Gelenke und Muskeln (mit Ausnahme des akuten Gelenkrheumatismus). Von Professor H. ASSMANN-Königsberg i. Pr. Mit 86 Abbildungen.	632
I. Erkrankungen der Knochen	633
Entwicklungsstörungen der Knochen	633
Riesenwuchs	634
Eunuchoider Hochwuchs	635
Pubertas praecox.	638
Zwergwuchs	639
Chondrodystrophie	645
Multiple Epiphysenstörungen (MORQUIOSche Krankheit)	647
Osteogenesis imperfecta	649
Osteomalacie	652
Hungerosteopathie	657
Renale Osteopathie, renale Rachitis	659
Knochenatrophie, Osteoporose	660
Osteofibrosis deformans juvenilis (ÜHLINGER)	664
Ostitis deformans (PAGET).	665
Osteosklerose.	669
Marmor Knochenkrankheit	670
Osteopoikilie	672
Melorheostose	672
Periostitis hyperplastica (Osteoarthropathie hypertrophiante PIERRE MARIE)	672
Trommelschlegelfinger	672
Akromegaloide Ostose.	674
Neurofibromatosis	675
Entzündliche Knochenkrankungen	676
Osteomyelitis durch Eitererreger	676
Knochenkrankungen bei Typhus und BANGScher Krankheit	678
Knochenlues	678
Knochentuberkulose	679
Knochenkrankungen bei Lymphogranulomatose, Lepra, Aktinomykose	681
Knochenechinokokken.	681
Knochenveränderungen bei Erkrankungen des Blutes	682
Knochenveränderungen bei Erkrankungen des Stoffwechsels	683
Geschwülste der Knochen	684
Multiple Enchondrome (Chondromatose)	684
Kartilaginäre Exostosen	685
Multiple Myelome und Endotheliome	686
Metastatische Knochengeschwülste	688
II. Erkrankungen der Gelenke	692
Akute Arthritiden	692
Arthritis durch Streptokokken-, Pneumokokken-, Meningokokken-, Staphylokokkeninfektionen	697
Gonokokkenarthritis	698
Arthritiden bei Scharlach und anderen exanthematischen Infektionskrankheiten	699
Arthritiden bei Ruhr, Typhus, Morbus Bang usw.	699
Tuberkulöse Arthritiden.	700
Luische Arthritiden	702
Anaphylaktische Gelenkerkrankungen.	703
Chronische Gelenkerkrankungen	703
Chronische Arthritis	706
Sekundäre Polyarthritiden	708
Primäre chronische Polyarthritiden	711
Spondylarthritis ankylopoetica	715
STILLSche Krankheit	717

	Seite
Rheumatische Knötchen	718
Behandlung der chronischen Polyarthrit.	718
Gicht	721
Osteoarthrosis deformans	722
Spondylosis deformans	728
Knorpelknötchen	730
Calcinosis intervertebalis	730
Behandlung der Arthrosis und Spondylosis deformans	730
Neuropathische Gelenkerkrankungen	731
Osteoarthrosis (Osteochondrosis) deformans juvenilis (necroticans)	733
Osteoarthrosis (Osteochondrosis) coxae juvenilis (PERTHES)	734
KÖHLERSche Krankheit und ähnliche Zustände	736
KASCHN-Becksche Krankheit	737
Blutergelenke	738
Geschwülste der Gelenke	739
III. Erkrankungen der Muskeln und Sehnen	739
Angeborene Muskeldefekte	739
Muskelatrophie	739
Akute Schädigungen der Muskulatur	741
Haffkrankheit	744
Muskelschmerzen nach Anstrengungen	747
Muskelrheumatismus und Myalgie	747
Polymyositis	754
Myositis acuta epidemica (Bornholmsche Krankheit)	755
Lokale Myositis	756
Myositis ossificans	756
Calcinosis universalis	758
Verkalkung von Schleimbeuteln (Periarthritis humeroscapularis usw.)	760
Calcaneus- und Olecranonsporn	760
Entzündungen der Sehnen und Schleimbeutel	761
Literatur	761
Spätrachitis (Rachitis tarda). Von Dozent Dr. E. HÄSSLER-Leipzig. Mit 13 Abbildungen	783
Geschichtliches S. 783. — Definition des Begriffes Rachitis tarda S. 783. — Verbreitung der Spätrachitis S. 783. — Klinik S. 784. — Ätiologie und Pathogenese S. 785. — Röntgenbefunde bei Spätrachitis S. 787. — Differentialdiagnose S. 790. — Therapie S. 793.	
Literatur	795
Erkrankungen aus äußeren physikalischen Ursachen. I. [Kälte, Hitze, Licht, Röntgen- und Radiumstrahlen, Elektrische Energie, Lärm, Erschütterung, Passive Bewegung (Seekrankheit und ähnliche Zustände), Preßluft.] Von Professor Dr. H. LUCKE-Göttingen	796
I. Hitze- und Kälteschäden	796
Einleitung	796
A. Schädigungen durch Kälte	798
1. Örtliche Kälteschädigungen	800
2. Allgemeine Kälteschäden	810
Anhang: Kälteüberempfindlichkeit	818
3. Erkältung und Erkältungskrankheiten	822
B. Schädigungen durch Hitze	841
1. Die örtliche Verbrennung	841
Anhang: Wärmeüberempfindlichkeit	845
2. Die allgemeine Hitzewirkung	845
3. Überwärmungskrankheiten	861
II. Erkrankungen durch Lichtstrahlen	863
III. Erkrankungen durch Röntgen- und Radiumstrahlen	870
Einleitung	870
A. Die Schädigungen durch Röntgenstrahlen	873
1. Haut	873
2. Muskulatur	877

	Seite
3. Knorpel und Knochen	878
4. Respirationsorgane	878
5. Verdauungsorgane	879
6. Uropoetisches System	880
7. Nervensystem	880
8. Auge	881
9. Blut und blutbereitende Organe	881
10. Drüsen	883
11. Geschlechtsdrüsen	885
12. Keimschädigung	886
13. Fruchtschädigung	888
14. Allgemeinschädigungen durch Röntgenstrahlen	889
B. Schädigungen durch Radium und radioaktive Substanzen	891
IV. Erkrankungen durch elektrische Energie. Der elektrische Unfall. Der Blitzschlag.	894
V. Schädigungen durch Lärm	912
VI. Schädigungen durch Erschütterung	914
VII. Schädigungen durch passive Bewegung (Kinetosen). Seekrankheit und ähnliche Zustände	920
1. Die Seekrankheit	920
2. Andere Kinetosen	932
VIII. Preßluftkrankheiten	932
1. Der Aufenthalt in Preßluft	933
2. Die Kompressionsstörungen	934
3. Die Dekompressionskrankheiten	935
a) Pathogenese und Symptomatologie	935
α) Caissonkrankheit	935
β) Taucherkrankheit	941
b) Propylaxe und Therapie	942
Anhang: Die Absturzerkrankung der Taucher	946
Literatur.	948
 Erkrankungen aus äußeren physikalischen Ursachen. II.	
Krankheiten durch verminderten Luftdruck und Sauerstoffmangel. Von Reg.-	
Medizinalrat Dr. med. et phil. TH. BENZINGER-Reclin. Mit 6 Abbildungen	
I. Erkrankungen durch verminderten Luftdruck	966
1. Die Druckfallkrankheit bei Unterdruck	966
2. Unterdruckwirkung auf vorgebildete Gasräume im Körper	969
II. Erkrankung durch ungenügenden Sauerstoffpartialdruck der ein- geatmeten Luft (Sauerstoffmangelkrankheit, Höhenkrankheit, Bergkrankheit).	971
1. Physikalische und physiologische Grundlagen	971
2. Höhenumstellung und Höhenanpassung	978
3. Zustände besonderer Gefährdung durch Sauerstoffmangel	981
4. Heilwirkungen des Sauerstoffmangels	982
5. Bergkrankheit	982
a) Symptomatologie	982
b) Verlauf, Prognose und Behandlung	987
6. Die Höhenkrankheit der Flieger, Symptomatologie	988
7. Der Sauerstoffmangelkollaps	993
8. Die Höhenkrankheit der Flieger, Vorbeugung und Behandlung	994
9. Pathologische Anatomie des Sauerstoffmangels	997
III. Erhöhter Sauerstoffpartialdruck als Krankheitsursache	998
IV. Das Fliegen als Ursache gesundheitlicher Schäden	999
Literatur	1005
 Namenverzeichnis	 1007
Sachverzeichnis	1052

Innere Sekretion.

Von

H. MARX - Bethel-Bielefeld.

Mit 136 Abbildungen¹.

Einleitung.

Stand der Forschung.

Eine Gesamtdarstellung der Klinik der inneren Sekretion wird heute durch die Fülle des Stoffes sehr erschwert. Zu einer Zeit, in der — nach einer Berechnung von EVANS — in der Weltliteratur jährlich 2000—3000 Arbeiten über Fragen der inneren Sekretion erscheinen, ist dem Einzelnen eine vollständige Berichterstattung nicht mehr möglich; er ist gezwungen, wegzulassen und auszuwählen. Dadurch bekommt das Handbuch die Eigenschaft eines persönlichen Berichtes mit den Gefahren, vielleicht auch den Vorzügen der subjektiven Darstellung.

Den größten Zuwachs an neuen Daten und Erkenntnissen haben in den letzten Jahren die *allgemeine* Endokrinologie, besonders die Chemie und Pharmakologie der Hormone und die vergleichende Endokrinologie erfahren, dagegen wurde die *klinische* Endokrinologie weniger durch neue Entdeckungen als durch das Auftreten neuer Fragestellungen bereichert.

Von der großen Zahl verschiedenartiger *Wirkstoffe*, die die Steuerung der Funktionen des Organismus besorgen, beschäftigen uns hier nur die Hormone (BAYLISS und STARLING 1905) im engeren Sinne, die wir nach KOLLER einteilen können in *Zellhormone*, *aglanduläre Gewebshormone* und *glanduläre Gewebshormone*. Die letzteren entsprechen den Inkreten der Drüsen mit innerer Sekretion des Menschen; doch verwenden wir die Begriffe Hormon und Inkret dafür gleichermaßen. Beispiele für die Zellhormone sind die Realisatoren der Gene, die Genhormone, deren Erforschung wir besonders KÜHN verdanken. Welche Rolle sie beim Menschen spielen, wieweit etwa die Geschlechtsmerkmale gebildet oder hormonbedingt sind, wissen wir noch nicht, doch ist ein enges Zusammenwirken zwischen Gen-Realisatoren und Sexualhormonen wahrscheinlich geworden. Von den aglandulären Gewebshormonen sind besonders die Häutungs- und Verpuppungsstoffe der Insekten näher untersucht worden. Von allgemeinem Interesse ist dabei die Entdeckung, daß sie offenbar vorwiegend im Zentralnervensystem gebildet werden (vgl. E. PLAGGE). Die Untersuchung der Geschlechtsumwandlung der Crustaceen im Gefolge einer parasitären Infektion der Keimdrüsen hat Befunde von allgemeiner Bedeutung für das Verständnis der Geschlechtsumwandlung und der Keimdrüsenenerkrankungen überhaupt gebracht (KOLLER). Von den aglandulären Hormonen des Menschen sind

¹ Soweit nicht anders vermerkt, handelt es sich bei den Abbildungen um eigene Beobachtungen, die der Medizinischen Poliklinik Bonn, der Medizinischen Klinik Heidelberg, der I. Medizinischen Klinik der Charité, Berlin und der Inneren Abteilung der Krankenanstalten Bethel entstammen.

besonders die *Endsubstanzen* zu nennen (LOEWI, DALE), von denen Acetylcholin und Sympathin genau durchforscht sind. Dabei hat sich die bedeutungsvolle Tatsache ergeben, daß der nervöse Reiz in der Peripherie in einen hormonalen Impuls verwandelt wird, so daß hier neurale und hormonale Effekte grundsätzlich nicht mehr getrennt werden können. Entsprechenden Befunden werden wir bei der Betrachtung der zentralen Apparate des Zwischenhirns begegnen.

Viel besprochen ist die Frage einer „Spezifität“ der Hormone. Innerhalb des Reiches der Wirbeltiere finden wir keine artspezifischen Hormone, darum können wir die Hormone des Wirbeltieres ohne weiteres zur Behandlung des Menschen verwenden. Manche Hormone erstrecken ihren Wirkungskreis weit über das Reich der Wirbeltiere hinaus: So hat das Schilddrüsenhormon eine allgemeine Wirkung in zahlreichen Tierklassen, wobei freilich je nach der Tierart verschiedene Funktionen darauf ansprechen: Bei Wirbeltieren steuert das Thyroxin Wärmeregulation und Gesamtvitalität, bei anderen besonders den Winterschlaf, bei wirbellosen Tieren leitet es die Metamorphose. Hormone des Hypophysenvorderlappens können ihre gonadotrope Eigenschaft noch bei Würmern zeigen, so führen sie bei *Lycastis* zu verfrühter Eibildung. Besonderes Interesse haben die Mitteilungen von SCHOELLER und GOEBEL erregt, wonach die beim Menschen wirksamen östrogenen Substanzen auch einen Einfluß auf Wachstum, Blüte und Fruchtbildung der Pflanze haben. Diese Annahme ist dann freilich durch Kritik von botanischer Seite (HARDER, STÖRMER, ORTH) dahin eingeschränkt worden, daß es sich hierbei nicht mehr um eine „gonadotrope“, sondern nur mehr um eine allgemein proliferierende Wirkung handele. In der gleichen Weise ist auch wohl die bei der Handhabung der Therapie bedeutungsvolle Wirkung der Sexualhormone auf das Wachstum der Tumoren zu verstehen (vgl. SEEGER). Bei der weiten Verbreitung des Steringerüstes in den Stoffen der organischen Natur wird man der Anwesenheit von Sterinoiden, etwa in den Schieferölen, keine allzu große Bedeutung zusprechen können, selbst wenn mit ihnen im Tierversuch eine östrogene Wirkung zu erzielen ist. Auch wird man sich vor Spekulationen über die Ähnlichkeit mancher Herzglykoside mit den Sterinen der Hormone hüten müssen, solange darüber kein einwandfreies Versuchsmaterial vorliegt. Praktisch wichtig ist die Entdeckung von DODDS und ROBINSON, daß Stoffe von grundsätzlich anderem Aufbau, wie die Derivate des Diphenylmethans, eine östrogene Wirkung besitzen, die — nach der Menge beurteilt — diejenige der Sterine übertreffen kann. Dem entspricht die Entdeckung KÖGLs, daß die Wirkung des Auxins der Pflanze in gleicher Weise durch die β -Indolessigsäure ausgeübt wird. Diese Fragen sind von Bedeutung für die Hormontherapie überhaupt.

Weite Ausblicke haben die Untersuchungen über das Verhältnis der Hormone zu den *Vitaminen* ergeben. Die Zuordnung der einen zum Pflanzenreich und der anderen ausschließlich zum Tierreich hat sich nicht mehr aufrecht erhalten lassen, seitdem einmal in den tierischen Organen Vitamine in beträchtlicher Menge nachgewiesen wurden — so Vitamin C im Hypophysenvorderlappen, in Nebennierenrinde, -mark und Corpus luteum, Vitamin A in der Keimdrüse — und andererseits Hormone, besonders östrogene Substanzen, in den Pflanzen gefunden wurden. Enge Beziehungen haben sich im chemischen Aufbau der beiden Wirkstoffgruppen ergeben. So gehören Vitamin D und E wie die Sexualhormone zu den Sterinabkömmlingen. Darüber hinaus läßt sich in manchen Funktionssystemen ein enges Zusammenwirken erkennen — so zwischen Vitamin A und Schilddrüse, Vitamin-B-Komplex und Nebennierenrinde, Vitamin A und besonders E und Keimdrüsen. Manche endokrine Erkrankungen, besonders hypophysäre Störungen, zeigen ähnliche Symptome wie die Avitaminosen. Dementsprechend können die Vitamine bei der Behandlung endokriner Störungen

eine gewisse Hilfe leisten. Den Mechanismus des Zusammenwirkens deutet WACHHOLDER dahin, daß die Vitamine als Zellfermente die lokale Steuerung besorgen und in der Zelle die Voraussetzung für den Angriff der Hormone schaffen, deren Aufgabe die übergeordnete Fernsteuerung sei.

Unser Wissen um physiologische und pathologische Zusammenhänge ist in den letzten Jahren besonders durch die *Reindarstellung und Synthese* einiger Hormone, so der Sexualhormone und der Nebennierenrindenzellen erweitert worden. Mit diesen Stoffen wurden erfreuliche therapeutische Fortschritte erzielt. Es darf jedoch nicht verschwiegen werden, daß sich dabei gerade für die Klinik auch eine Reihe von Überraschungen und Enttäuschungen ergeben haben, die zur Aufgabe mancher Theorien und mancher therapeutischen Hoffnung geführt haben. So hat sich gezeigt, daß die verschiedenartigen Reifungsstörungen des Menschen nur teilweise und indirekt mit Störungen der Keimdrüsenaktivität in Beziehung stehen und daß infolgedessen die Sexualhormone hier nur geringen Einfluß haben. Es ergab sich, daß andere Regulationen, die teilweise im Zentralnervensystem und tief in der Konstitution des Menschen verankert sind, übergeordnet sind. So hat auch die Erforschung des menschlichen Alterns ergeben, daß die Veränderungen der Drüsenfunktion dabei den übrigen Umwandlungen des Organismus koordiniert sind und daß therapeutische Hoffnungen, hier mit Hormonen entscheidend eingreifen zu können, hinfällig sind.

Ein großer Teil der endokrinologischen Arbeiten unserer Tage beschäftigt sich mit der *Hypophyse*. Es hat sich gezeigt, daß der Zusammenschluß der endokrinen Drüsen zu einem einheitlich arbeitenden System vorwiegend durch die Hypophyse gesteuert wird. JORES hat mit guten Gründen die Hypothese vertreten, daß die wichtigsten, wenn nicht die gesamten Korrelationen im endokrinen System über die adenotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens ablaufen. Ein Teil der adenotropen Hormone konnte inzwischen isoliert und geprüft werden. Da der Eiweiß- und Fermentcharakter dieser Stoffe ihre chemische Aufklärung bislang verhindert hat, sind wir auf biologische Tests angewiesen, von denen einige freilich, wie etwa die Glykogenbestimmung der Leber nach Hormonzufuhr, einer ganzen Reihe von Stoffen zukommen und darum wenig verlässlich sind. Es erscheint möglich, daß die Drüse selbst nur 2 oder 3 verschiedene Wirkstoffe bildet, und daß erst die Extraktion, die Präparation und die Testung an verschiedenen biologischen Objekten eine größere Zahl vortäuscht. Die Begriffe von Hypo- und Hyperfunktion, die im übrigen endokrinen System häufig — wenn auch mit Vorsicht — anwendbar sind, sind bei den hypophysären Störungen nur selten brauchbar. Ebenso hat sich die Frage eines *Antagonismus* der Hormone als sehr viel komplizierter erwiesen, als man es früher — etwa an dem Beispiel Insulin-Adrenalin — annahm. Der sog. Antagonismus, der sich z. B. zwischen dem gonadotropen Vorderlappenhormon und dem Sexualhormon nachweisen läßt, ist vielmehr der Ausdruck eines eigenartigen regulatorischen Verhaltens, das wir am besten mit den Begriffen einer „Kreisfunktion“ und von „Wirkungsketten“ kennzeichnen können. Eine Reihe neuartiger Fragen hat die Entdeckung der sog. *Antihormone* durch COLLIP ergeben. Es ist noch unklar, ob es sich hier um selbständige Stoffe oder um reaktive Veränderungen in der Plasmastruktur des fortlaufend mit Hormon behandelten Organismus handelt. Die Fragen, ob die Antihormone artspezifisch sind, ob sie auch gegen endogene Hormone gebildet werden und ob sie in Beziehung zur Antikörperbildung oder anderen immunbiologischen Reaktionen stehen, warten noch auf Antwort. Es ist möglich, daß wir dabei einen Mechanismus kennenlernen werden, der für die allgemeine Steuerung der Hormonbildung und Hormonabgabe wichtig ist. Auch ergeben sich hier therapeutische Hoffnungen verschiedener Art. Die bislang vorliegenden Versuche sind nun freilich ausschließlich

Tierversuche, beim Menschen haben sich Antihormone bislang noch nicht mit Sicherheit nachweisen lassen.

Dazu ist allgemein zu sagen, daß die Übertragung *tiereexperimenteller Ergebnisse* auf die Biologie des Menschen oft mit einer erstaunlichen Leichtgläubigkeit geschieht. Die entscheidende Bedeutung tiereexperimenteller Arbeit für die Endokrinologie steht außer Frage, doch muß gefordert werden, daß bei jedem einzelnen Ergebnis die Möglichkeit einer Anwendbarkeit auf den Menschen erneut mit Kritik, ja mit Skepsis geprüft wird. Manche Irrwege und therapeutische Fehlschlüsse können so vermieden werden. Wenn die mustergültigen Untersuchungen HOUSSAYS über die Beziehungen zwischen Hypophyse und Pankreas an der Kröte Ergebnisse gezeitigt haben, die zweifellos auch für den Säugetierorganismus gelten, und die heute im Begriffe stehen, unsere Anschauungen über die Pathologie des menschlichen Diabetes zu erschüttern, so darf dieses Beispiel doch nicht verallgemeinert werden. Zahlreiche Versuchsergebnisse, die an Kaltblütern gewonnen sind, sind für den Menschen bedeutungslos; auch ist zu bedenken, daß schon zwischen verschiedenen Tierarten, etwa zwischen Maus und Ratte, Hund und Katze, beträchtliche Unterschiede im Verhalten gegenüber ein und demselben Hormon bestehen. Hier ist die Frage der Bedeutung des Melanophorenhormons für den Menschen zu nennen, die eng mit der anderen Frage, der Existenz einer Zwischenzone in der menschlichen Hypophyse verknüpft ist. Wenn sich im Blut des Menschen große Mengen melanophorenwirksamer Substanz nachweisen lassen, so bedeutet das noch nicht, daß diese aus der Hypophyse stammen und für den Menschen eine biologische Bedeutung besitzen; doch erscheint die Hypothese von JONES über Beziehungen des Hormons zu der Adaptation der Beachtung wert. Kürz möchten wir darauf hinweisen, daß die Erfahrungen der *Tiermedizin* für den Menschen noch wenig ausgewertet sind. So ergibt das Schroten der Schweine — die temporäre Sterilisierung des Tieres durch Einführen eines Fremdkörpers in den Uterus — einen Hinweis auf die Anschauungen, die LOESER neuerdings über die Beteiligung des Uterus am hormonalen Geschehen des Genitalapparates entwickelt hat.

Die hervorragende Bedeutung der Hypophyse liegt besonders darin, daß sie zugleich dem endokrinen und dem nervösen Regulationssystem angehört, daß sie ein „*Hypophysenzwischenhirnsystem*“ bildet. Damit steht sie zwischen zwei verschiedenartigen Funktionskreisen und stellt die Verbindung der beiden wichtigsten Regulationssysteme des Organismus dar. Wir begegnen also im Kerngebiet der Regulationen dem gleichen Zusammenschluß von neuraler und hormonaler Funktion, wie ihn die Erforschung der „*Endsubstanzen*“ in der Peripherie ergeben hat. Zu den Fragen der Endokrinologie tritt demnach die Problematik der Neurologie. Die Erforschung der anatomischen Verhältnisse steht noch im Beginn, doch kann der Systemcharakter und die Anwesenheit einiger Bahnverbindungen innerhalb dieses Systems schon als sichergestellt angesehen werden. Die Abgrenzung des Zwischenhirns gegen die höhergelegenen Zentren ist dagegen noch sehr unsicher.

Die Transformation nervöser Reize in hormonale Impulse ist beim Kaninchen an dem Beispiel des Follikelsprunges nach der Kopulation von FEE und seinen Mitarbeitern eingehend untersucht worden. Dabei konnten sowohl die Bahnen, auf denen diese Reize geleitet werden, als auch die zeitlichen Verhältnisse der Umwandlung weitgehend geklärt werden. In anderer Weise ist die charakteristische Stellung der Hypophyse zwischen Nerven- und Hormonsystem durch neuere Untersuchungen (BENOIT u. a.) über die Wirkung der Belichtung des Organismus erwiesen worden. Es ergab sich, daß das Licht eine intensive Einwirkung auf die Keimdrüsentätigkeit besitzt, die auf dem Wege über das Auge, genauer gesagt, den Nervus opticus und die vegetative Sehbahn zum

Hypophysenzwischenhirnsystem geleitet und hier hormonal umgestaltet wird. Ein Teil der jahreszeitlichen und Tagesrhythmen des Organismus dürfte so der Erklärung nähergebracht sein. Da die vegetative Sehbahn neuerdings auch beim Menschen sichergestellt ist (FREY, SCHARREK), sind diese Ergebnisse von allgemeiner Bedeutung.

Auch die *morphologische* Forschung wird zu einem Teil von der Problemstellung neural-hormonal beeinflusst. Hier sind die Untersuchungen von SCHARREK und GAUPP zu nennen, die in den Nervenzellen der vegetativen Hirnzentren und des Sympathicus sekretorische Abläufe nachweisen konnten und die Bildung hormonartiger Substanzen im Nervensystem, die als „*Neurokrinie*“ bezeichnet wurde, wahrscheinlich machen konnten. Auch das neuro-hormonale Zellsystem, das sich in den nervösen Syncytien des Schilddrüsenparenchyms findet (SUNDERPLASSMANN) und das funktionell eng mit dem Parasympathicus verbunden erscheint, gehört hierher. Die sogenannten diffusen, endokrinen epithelialen Organe, besonders die gelben endokrinen Zellen des Verdauungstrakts (FEYRTER), lassen sich bislang noch nicht in das übrige endokrine System einordnen.

Klinik der inneren Sekretion. Wenden wir uns nun unserem eigentlichen Thema, der *Klinik der inneren Sekretion des Menschen* zu. Im Gegensatz zu der verwirrenden Fülle neuer und neuartiger Befunde in der allgemeinen Endokrinologie sind die Fortschritte in der Klinik weniger deutlich und zahlreich. Das mag damit zusammenhängen, daß unsere Generation, bestimmt von einer naturwissenschaftlichen Denkweise, erst allmählich Verständnis für die Eigenart klinischer Fragestellungen und für die Anerkennung einer Eigengesetzlichkeit der Klinik zeigt. Ganz im Vordergrund steht hier die Entdeckung des *Morbus Cushing*. Sie ist ein Beweis, daß auch in unseren Tagen noch die Entdeckung neuer Krankheiten von größter allgemeiner Bedeutung möglich ist. Die Aufklärung des *Morgagni*-Syndroms und des adreno-genitalen Syndroms schließen sich daran an. Die Entdeckung des *Morbus Cushing* hat uns nicht nur die Einordnung und die Aufklärung einer Reihe bislang verkannter und unter verschiedenen Namen laufender Krankheitsfälle gebracht, sondern darüber hinaus die Diskussion einer großen Reihe allgemeiner endokrinologischer Fragen eröffnet. Man hat zunächst den *Syndrom*charakter des Krankheitsbildes betont und es damit in Gegensatz zu den anderen „klassischen“ endokrinen Krankheitsbildern stellen wollen. Dabei wird im Hintergrund noch manchmal der Versuch einer Unterscheidung in „*uniglanduläre*“ und „*pluriglanduläre*“ Krankheiten erkennbar. Eine solche Unterscheidung ist aber schon seit geraumer Zeit nicht mehr möglich; wir können heute rein uniglanduläre Krankheitsbilder nicht mehr anerkennen. Der *Morbus Basedow* und die *Akromegalie* zeigen durchaus pluriglandulären Charakter in nicht geringerem Maße als etwa die neuerdings eigens als *Syndrom* bezeichneten Krankheitsbilder wie das *MORGAGNI*-Syndrom *HENSCHENS* und das *adrenogenitale* Syndrom. Damit entfällt aber bereits eine wesentliche Stütze der Unterscheidung zwischen „Syndrom“ und „Krankheit“. Auch der Nachweis einer Hypo- oder Hyperfunktion einzelner Drüsen kann als bestimmendes Kennzeichen einer endokrinen „Krankheit“ nicht mehr anerkannt werden, zumal wir inzwischen erfahren haben, daß es sich hierbei häufig nur um eine Arbeitshypothese gehandelt hat, deren Fruchtbarkeit freilich nicht zu bezweifeln ist.

Man wird heute — etwa bei der Untersuchung des endokrinen Hochdrucks — nicht nur nach einem Reizstoff (WESTPHAL) zu suchen haben, sondern auch die Möglichkeit in Erwägung ziehen müssen, daß die peripheren Gebilde, wie hier die Arteriolen, auf eine bestimmte Hormonstruktur des Blutes eingestellt sind und daß schon geringfügige Änderungen darin eine völlig veränderte Reaktionslage bewirken. So haben wir erfahren, daß die Erregbarkeit des

peripheren Nerven und die der nervösen Zentren schon auf geringfügige Änderungen des Ionenmischungsverhältnisses reagieren. Wieweit durch die Verschiebungen in der hormonalen Konstellation auch die Ansprechbarkeit der Peripherie gegenüber den Ionen des Blutminerals abgeändert wird, ist noch ganz hypothetisch. In ähnlicher Weise, wie die moderne Neurologie gezeigt hat, daß uns bei einem Nervenkranken nicht eigentlich der „Ausfall“ bestimmter Bahnen oder Kerne, sondern vielmehr die — geänderten Bedingungen unterliegende — Funktion des „Restes“ entgegentritt, so müssen wir auch bei dem hormonalen „Ausfall“ und der hormonalen Minderfunktion nicht nur die Frage berücksichtigen, welche Funktionen sind hier ausgefallen, sondern die Eigenart des vorliegenden Funktionsgefüges im ganzen zu ergründen suchen. Auch die Plastizität des Systems, die eine weitere Ähnlichkeit zu dem Verhalten des Nervensystems darstellt, ist dabei zu beachten.

Das Problem der „*formes frustes*“, der leichtesten und beginnenden Fälle, ist bei dem *Morbus Cushing* darum besonders reizvoll, weil wir dabei auf Krankheitszeichen wie Hochdruck oder Polycythämie stoßen, deren endokrine Genese noch wenig erforscht ist. Die moderne Klinik hat bei einer Reihe verschiedenartiger Funktionsstörungen, so des Wasserhaushaltes, der Vasomotoren, der Nieren und des Blutes, endokrine Mechanismen nachgewiesen, deren Kenntnis auch für das Verständnis der eigentlichen endokrinen Krankheitsbilder fruchtbar zu werden beginnt.

Als entscheidend wichtig haben sich die Beziehungen der inneren Sekretion zur *Konstitution* des Menschen erwiesen. Wenn wir unter der Konstitution nach der Definition von RÖSSLE allgemein „die dem Individuum eigentümliche Anordnung seiner Organisation“ verstehen, so kommen wir zu dem Schluß, daß alle endokrinen Störungen zugleich „konstitutionelle“ Erkrankungen sind. Man wird der Funktion des Endokriniums eine wichtige Rolle bei der Ausprägung des Konstitutionstypus des gesunden Menschen zuerkennen müssen (SALLER, PENDE); allerdings scheint es uns heute nicht mehr möglich zu sein, „endokrine Formeln“ für bestimmte Wuchsformen des gesunden Menschen oder gar für die Rassetypen aufzustellen (КЕИТН). Es ist erwiesen, daß die innere Sekretion hierbei eingegliedert ist in eine höhere regulative Ordnung, die wir wiederum als „konstitutionell“ bedingt ansprechen. Damit meinen wir dann in diesem Zusammenhang *die durch die Erbanlage gegebenen Möglichkeiten der Entwicklung und der Reaktion des Menschen*. So können wir einmal sehen, daß die Zufuhr von Schilddrüsenstoffen die „Konstitution“ zu ändern vermag, indem sie auf die Anordnung der Organisation einwirkt, andererseits ist aber der Ausfall einer Schilddrüsenbehandlung des Menschen wiederum durch dessen Konstitution bedingt; die genotypisch gegebene „Konstitution“ entscheidet, ob der Kranke auf die Zufuhr des Stoffes mit einer leichten Grundumsatzsteigerung oder mit einer bedrohlichen thyreotischen Allgemeinreaktion antwortet. Es ergeben sich hierbei noch tieferliegende Zusammenhänge, wie sie etwa in der Beziehung zwischen Wuchsform und Geschlechtsreife deutlich werden: Wir sehen in der organischen Welt weitverbreitet das Gesetz eines Antagonismus zwischen vegetativer und generativer Entwicklung; wir wissen, daß die Pflanze unter gewissen Bedingungen des Mangels einen starken Wachstumsimpuls erfährt und dabei nur spärlich Blüte und Frucht anzusetzen vermag, wir kennen beim Tier die Hemmung der Fortpflanzung durch Mast. Hierbei handelt es sich zweifellos um ein allgemeines Gesetz, das für zahlreiche Lebensformen gilt.

Unsere Kenntnisse von der *Vererbung* endokriner Erkrankungen sind noch recht lückenhaft; lediglich der Erbgang des hereditären Diabetes insipidus und (weniger deutlich) des LAWRENCE-MOON-Syndroms haben sich aufklären lassen (vgl. HANHART). In der experimentellen Forschung hat sich der erbliche

hypophysäre Zwergwuchs bei Mäusen als einfach monomer recessiv nachweisen lassen (SNELL, KEMP). Manches spricht für die Existenz einer „dyskrinen Familie“ (WIMMER) in Analogie zur „neuropathischen Familie“ CHARCOTS. Systematische Untersuchungen hierüber liegen jedoch bislang nicht vor.

Die Frage „konstitutionelle Eigenart“ oder „endokrine Erkrankung“ beschäftigt uns besonders bei der Aussonderung der an Zahl weit überlegenen „formes frustes“, der Grenzfälle. Die Leistungsfähigkeit des Menschen im eigenen und im Volksleben, die erfolgreiche Einordnung in die Gefüge von Welt und Leben müssen hierbei berücksichtigt werden. Diese Frage überschneidet sich oft mit der anderen Erwägung „stationäres Zustandsbild“ oder „Prozeßerkrankung“, die für die Krankenbeurteilung ausschlaggebend sein kann. Die Beantwortung dieser Frage bereitet uns bei allen jugendlichen Kranken erhöhte Schwierigkeiten. So läßt das kindliche Myxödem häufig einen ausgesprochenen Prozeßcharakter erkennen (WIELAND) im Gegensatz zu der Erkrankung des Erwachsenen, der dadurch zu erklären ist, daß bei gleichbleibendem Hormonanfall, aber steigendem Hormonbedarf des reifenden Organismus eine Verschärfung der Notlage eintritt.

Bei der *Diagnose* der endokrinen Störungen kommt dem „ärztlichen Blick“ eine wichtige Aufgabe zu. Die unerläßliche Beurteilung der Wuchsformen, der Fettverteilung und der Vitalität des Kranken entzieht sich bis zu einem gewissen Grade der rechnerischen Erfassung, wenn auch hier beachtenswerte Versuche (GÜNTHER) vorliegen. Merkwürdigerweise haben uns die Erfolge der Identifizierung und Reindarstellung mancher Hormone bislang kaum Nutzen für die Diagnostik der endokrinen Erkrankungen gebracht. Wir vermögen immer noch kein einziges Hormon *im Blute* quantitativ zu bestimmen. Es ist zugleich fraglich geworden, ob wir auf diesem Wege überhaupt weiterkommen können, da wir zunächst die Verhältnisse der *Hormonbildung* und des *Hormonverbrauchs* kennen müßten. So hat man den Befund nur kleiner Mengen thyreotropen Hormons im Blute bei Morbus Basedow dahin erklärt, daß es begierig von der Schilddrüse und dem Gewebe aufgenommen werde, und daß deshalb der Blutspiegel niedrig sei, andere haben einen erhöhten Spiegel an thyreotropem Hormon angenommen und glaubten schon dadurch das Zustandekommen des M. Basedow erklären zu können. Auch die Messung der Hormonausscheidung *im Harn*, z. B. im Klimakterium, erlaubt bislang keine sichere Entscheidung, ob es sich dabei um eine vermehrte Hormonproduktion, etwa des gonadotropen Hormons, oder um einen verminderten Verbrauch der Erfolgsorgane handelt.

Die vielfach angepriesene Methode der *Interferometrie* erfüllt auch heute noch nicht die einfachsten Bedingungen, die wir an eine wissenschaftliche Methode stellen müssen; auch sind ihre theoretischen Grundlagen immer noch als fragwürdig zu bezeichnen.

Zu einem Problem von großer Tragweite hat sich die Frage *Endokrinium und Psyche* entwickelt. Dabei ist uns die Auffassung der älteren Generation, die so bereitwillig war, der inneren Sekretion das Primat über seelisches Geschehen zuzuschreiben, heute ferngerückt. Es ist uns schwer verständlich, wenn C. G. JUNG noch 1932 meint, es sei mit der Möglichkeit zu rechnen, daß alles Psychische durch Triebe bestimmt und darum „in letzter Linie eine Drüsenfunktion“ sei.

Wir kommen heute nicht mehr mit den einfachen Feststellungen aus, daß etwa endokrine Erkrankungen zu symptomatischen Psychosen führen oder psychisch überlagert sein können, sondern wir müssen vorbehaltlos einen fundamentalen Zusammenhang der beiden Sphären Psyche und Endokrinium anerkennen. Doch sollen wir uns als Ärzte hierbei sorgfältig vor Schema und Dogma hüten und die Beziehungsfülle, die uns hier entgegentritt, nicht allzu

rasch zu „verstehen“ und zu vereinfachen suchen. Wir begegnen einmal dem Phänomen der „Psychogenie“, das sich bei näherer Betrachtung als recht verwickelt erweist. Wenn wir versuchen, einen Fall von Schreckbasedow zu analysieren, so werden wir dem „Schrecken“ hierbei kaum eine pathogenetische Wirksamkeit der gleichen Art zusprechen können, wie wir es bei anderen Basedowkranken etwa mit dem „Jod“ tun; es wird sich vielmehr oftmals erweisen, daß der Schreck nur die Zuspitzung einer schwierigen psychologischen Situation bedeutet und das Merkmal eines schicksalhaften Erlebnisses ist. Wir begegnen weiterhin bei manchen endokrinen Erkrankungen einer eigentümlichen Verkettung von Empfindung, Trieb und Erleben, so besonders bei der hypophysären Magersucht und dem Diabetes insipidus. Dabei kann das führende Symptom, etwa der Durst, eine symbolhafte Bedeutung gewinnen, die sinnvoll in das Triebgefüge des Menschen eingegliedert ist. Die Aufklärung solcher Zusammenhänge ist von Bedeutung für die Beantwortung mancher allgemeiner Fragen wie: Zentralnervensystem — Endokrinium, Psyche — Physis, vegetatives — animalisches Leben, Mensch — Kosmos, Person — Welt. Darüber hinaus ergeben sich aber hier wichtige Anhaltspunkte für die Beurteilung unserer Kranken und die Durchführung einer erfolgreichen Behandlung. Es sind besonders die klinischen Erfahrungen bei den Keimdrüsenenerkrankungen und Reifungsstörungen, die uns die entscheidende Bedeutung einer Psychotherapie mit ihren verschiedenen Möglichkeiten, von einer seelischen Führung des Kranken durch gütiges Zureden bis zur Hypnose, bewiesen haben. Die vielfältigen Beobachtungen über rein suggestive Behandlungserfolge — mit oder ohne Anwendung von Hormonpräparaten — werden so unserem Verständnis nähergebracht.

Auch die Frage einer „spezifischen“ Therapie der endokrinen Erkrankungen erhält, von hier aus gesehen, einen neuen Inhalt. Wenn wir es als erwiesen ansehen müssen, daß Beruhigung und Erregung des Menschen auf mancherlei Wegen das Hypophysenzwischenhirnsystem und von hier aus das Endokrinium erreichen, wenn wir annehmen können, daß die Sexualerregung und Reize des Lichtes in echte hormonale Impulse umgeformt werden, dann können wir auch eine Psychotherapie der Reifungsstörungen oder eine Behandlung der Thyreotoxikose mit Hypnose oder Barbitursäure nicht mehr als „rein symptomatisch“ bezeichnen. Vielmehr rücken dann derartige Maßnahmen in die Rechte einer „Kausaltherapie“ ein, gleichbedeutend mit den direkten Eingriffen in das Drüsensystem selbst. Die praktische Erfahrung der Ärzte hat das schon lange gezeigt, unser erweitertes Wissen um Chemie und Pharmakologie der Hormone darf uns solche Erkenntnis nicht verwirren.

Die **Prognosestellung** der Erkrankungen der inneren Sekretion gehört zu den schwierigsten ärztlichen Aufgaben und kann nur im Rahmen einer allgemeinen Krankenbeurteilung erfolgreich durchgeführt werden. Es müssen zahlreiche Vorfragen erledigt sein, insbesondere müssen wir zunächst wissen, wieweit es sich um eine konstitutionell bedingte Abweichung oder um einen endokrinen Prozeß handelt. Auch die Kenntnis des Grundleidens, der Nachweis eines Tumors oder einer Infektion als primäres Leiden kann entscheidend werden. Der ungewöhnlich langsame Verlauf, die Chronizität der meisten endokrinen Störungen bereitet besondere Schwierigkeiten. Eine *allgemeine Krankheitsprognose* ist nur in seltenen Fällen möglich, an ihre Stelle muß zumeist die *Individualprognose* treten. Wir können die Frage, wie verläuft der Morbus Addison oder der Morbus Cushing, nicht allgemein beantworten, sondern können nur versuchen, zu bestimmen, welche Aussichten dieser oder jener Kranke für seine Leistungsfähigkeit und für sein Leben hat, wieweit sein Schicksal schon entschieden ist und wieweit wir versuchen können, mit unserer Behandlung in diese Entscheidung

eingreifen. Hierbei ist neben einer Kenntnis der typischen Bilder und der gesetzlichen Verläufe das Wissen um die *Vorgeschichte* und um die gesamte *Situation* des Kranken erforderlich. So können wir bei einem Handarbeiter mit Myxödem erwarten, daß wir durch Schilddrüsenbehandlung eine Kompensation mit voller Leistungsfähigkeit erreichen, während wir bei einem Geistesarbeiter meist mit dem Zurückbleiben störender Defekte rechnen müssen. Wir müssen weiter bedenken, daß ein Myxödemkranker, auch wenn er hormonal kompensiert erscheint und einen normalen Grundumsatz aufweist, trotzdem gegen Infekte anfällig bleibt und durch Infektionen in ungewöhnlicher Weise gefährdet ist. Ein klimakterieller Hochdruck kann bei einer Schauspielerin Aufgabe des Berufes und Invalidität bedeuten, während er die Leistungsfähigkeit einer Hausfrau manchmal nur wenig beeinträchtigt. Infantilistische Züge können in dem Werk eines bildenden Künstlers reizvoll und anziehend erscheinen, während sie bei einem Offizier im Kriege zu einem katastrophalen Versagen führen können. Bei der elementaren Bedeutung des Endokriniums für die Entwicklung des Menschen, für den Ablauf seiner Funktionen und für sein *Verhalten* im weitesten Sinne ist es verständlich, daß Störungen der inneren Sekretion stets ernst zu beurteilen sind und daß die Vorhersage des zukünftigen Schicksals unserer Kranken mit der größten Zurückhaltung erfolgen muß.

Wir begegnen in der modernen Endokrinologie einer Unzahl von Problemen und Aufgaben. Wir sind von Fragen rings umgeben. Einige hoffen wir auf den folgenden Seiten einer Klärung zuzuführen, viele kann uns erst die Forschung der Zukunft beantworten.

I. Die Schilddrüse.

1. Thyreotoxikose¹.

Geschichtliches. Ein kurzer Überblick über die Geschichte der Lehre von der Thyreotoxikose läßt uns bereits einen großen Teil der Fragen erkennen, die uns die Erkrankung auch heute noch aufgibt.

Die erste im Schrifttum niedergelegte Beschreibung dürfte die des römischen Arztes FLAJANI (1802) sein. Die Erkrankung wird deshalb in Italien heute noch mit seinem Namen bezeichnet. OSLER hat darauf hingewiesen, daß die erste Beschreibung im englischen Schrifttum von PARRY stammt, dessen Beobachtungen schon im Jahre 1786 gemacht worden sind, also 16 Jahre früher als die FLAJANIS und 59 Jahre vor derjenigen GRAVES'.

¹ Die *Namengebung* bei den Störungen der inneren Sekretion ist noch wenig einheitlich. Neben den althergebrachten Namen wie Myxödem, Tetanie und Akromegalie finden wir rein anatomische Bezeichnungen wie Ostitis fibrosa cystica. Das Wort Thyreotoxikose wird von manchen Ärzten für eine Sonderform der Erkrankung, die Bezeichnung Morbus Basedow für eine andere Form derselben Krankheit verwandt. Im allgemeinen geben wir der Bezeichnung durch den Namen des Entdeckers den Vorzug. Hierbei wird man sich aber um historische Gerechtigkeit bemühen müssen. So hat PARRY zweifellos als erster die Erkrankung beschrieben, die in den englisch-sprechenden Ländern mit dem Namen GRAVES und in den deutschsprechenden Ländern nach BASEDOW benannt wird. Da sich diese Namen seit langem eingebürgert haben, wird man sie kaum ändern können. Im Falle der Dystrophia adiposo-genitalis stammt die Erstbeschreibung von BABINSKI, während FRÖHLICH seine Beobachtung erst 1 Jahr später veröffentlichte. Das LAWRENCE-MOON-Syndrom ist im Jahre 1866 von diesen beiden Ärzten klar beschrieben worden. Wenn BARDET 1920 und BIEDL 1922 die Erkrankung erneut ohne Kenntnis ihrer Vorgänger beschrieben, so verdienen sie darum doch nicht die Ehre, daß das Krankheitsbild mit ihrem Namen bezeichnet werde. Ebenso hat HENSCHEN gezeigt, daß das zunächst nach STEWART-MOREL benannte Syndrom bereits eindeutig von MORGAGNI geschildert wurde und darum seinen Namen tragen sollte. Die Bezeichnungen MARCHAND-FRIEDRICHSEN-WATERHOUSE-Syndrom und ACHARD-THIERS-Syndrom dürften heute überflüssig geworden sein.

Veröffentlicht worden sind diese Beobachtungen jedoch erst im Jahre 1825 unter dem Titel „Herzkrankungen“. PARRY beschreibt hier Kranke mit Vergrößerung der Schilddrüse in Verbindung mit Vergrößerung und Palpitation des Herzens. Wir geben die wichtigsten Stellen seiner Arbeit Collected works London 1825 I. 478:

„E. S., aged twenty-one, was thrown out of a wheel chair in coming fast down hill, 28. of April last, and very much frightened, though not much hurt. From this time she has been subject to palpitation of the heart, and various nervous affections. About a fortnight after this period she began to observe a swelling of the thyroid gland, which has since varied at different times, so as to be once or twice nearly gone. It is now swelled on both sides, but more especially the right, without pain or soreness on pressure. The pulsation of the carotids is very strong and full on both sides; but evidently in the greatest degree on the right. Menses regular; and bowels uniformly open. She voluntarily tells me that she used to be very subject to headaches, which have ceased ever since the commencement of these swellings. Pulse 96, small, hard, and regular. Her head was much relieved by the blood-letting and the swelling of the thyroid gland was evidently diminished. On the 25., she was ordered to take thrice a day a teaspoonful of a mixture of Tincture of Digitalis thirty drops, Syrup of Squills an ounce and a half. Aug. 31. The medicine made her sick on the second day, but she has continued it ever since without the same effect. Her bowels have been regularly purged once or twice a day, but the palpitation of the heart has been frequent, especially on exercise, which much fatigues her.“

Die nächste Beschreibung stammt von ROBERT JAMES GRAVES aus dem Jahre 1835. In der englischen und amerikanischen Literatur trägt die Erkrankung darum weithin seinen Namen. Er beschreibt unter dem Titel: „Newly observed affection of the thyroid gland in females“ 3 Kranke, bei denen wiederum die Palpitation des Herzens in Verbindung mit einer Schilddrüsenschwellung im Vordergrund steht. London Med. a. surg. Journal 1835 VII 516:

„A lady, aged twenty, became affected with some symptoms which were supposed to be hysterical. This occurred more than two years ago; her health previously had been good. After she had been in this nervous state about three months, it was observed that her pulse had become singularly rapid. This rapidity existed without any apparent cause, and was constant, the pulse being never under 120, and often much higher. She next complained of weakness in exertion, and began to look pale and thin. Thus she continued for a year, but during this time she manifestly lost ground on the whole, the rapidity of the heart's action having never ceased. It was now observed that the eyes assumed a singular appearance, for the eye-balls were apparently enlarged, so that when she slept or tried to shut her eyes, the lids were incapable of closing. When the eyes were open, the white sclerotic could be seen, to a breadth of several lines, all round the cornea. In a few months, the action of the heart continuing with increasing violence, a tumour, of a horseshoe shape, appeared on the front of the throat and exactly in the situation of the thyroid gland. This was at first soft but soon attained a greater hardness though still elastic.“

5 Jahre später, im März 1840, erscheint dann in der Wochenschrift für die gesamte Heilkunde die berühmte Arbeit von KARL ADOLF v. BASEDOW: „Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle.“

Der 1. Fall von BASEDOW betrifft eine 33jährige Frau, die einen schweren Gelenkrheumatismus durchmacht, wobei es zu einer allgemeinen Abmagerung, Amenorrhöe, Herzklopfen und Pulssteigerung kam. „Schon war aber auch eine bedeutende Hervortreibung der übrigens ganz gesunden und vollkommen sehkräftigen Augäpfel zugegen. Dabei schief die Kranke mit offenen Augen, hatte ein erschreckendes Aussehen, zeigte in ihrem Benehmen sich aufgeweckt und sorglos und war bald in der ganzen Stadt für wahnsinnig ausgesprochen. Eine gleichzeitig entstandene strumöse Anschwellung der Glandula thyroidea ließ eine ähnliche Intumeszenz des Zellgewebes hinter dem Bulbus vermuten, invitierte zur Anwendung des Jod und Digitalis, wodurch auch in allen Beziehungen Besserung herbeigeführt wurde, die sich durch zwei neue Schwangerschaften in den darauf folgenden 5 Jahren noch vervollständigte.“

Es verdient festgehalten zu werden, daß BASEDOW hier bereits eine Thyreotoxikose erfolgreich mit Jod behandelt hat.

Auch die 2. Kranke hatte als Kind häufiger Anfälle von Gelenkrheumatismus gehabt und erkrankte $\frac{3}{4}$ Jahre nach einer Entbindung an einem fieberhaften akuten Gelenkrheumatismus. Sie „verfiel in hartnäckige Diarrhöe, hatte Nachtschweiße, magere auffallend ab, wobei jedoch die Augäpfel aus der Orbita hervorzutreten anfangen. Die Kranke klagte dabei über Mangel an Atem, Brustbeängstigung, konnte jedoch tief einatmen, sie hatte einen sehr frequenten kleinen Puls, einen klingenden Herzschlag, konnte die Hände nicht ruhig halten, sprach auffallend hastig, setzte sich, weil sie sich immer sehr brennend heiß fühlte, gern mit bloßer Brust und Armen der kalten Zugluft aus, zeigte eine unnatürliche Heiterkeit und Sorglosigkeit über ihren Zustand, ging oder fuhr aus, ohne durch das

Auffallende ihrer Erscheinung in Gesellschaften geniert zu sein. Sie befriedigte ohne Rücksicht ihren sehr starken Appetit, schlief gut, jedoch mit offenen Augen. Am Halse zeigte sich eine strumöse Fülle der Schilddrüse. Der Herzschlag war verbreitert, Sägegeräusche in den Carotiden hörbar. Was aber die Augen betrifft, so waren dieselben so weit hervorgetrieben, daß man unter und über der Cornea dreilinienbreit die Albuginea sah und die Augenlider weit voneinander getrieben waren und auch mit aller Anstrengung nicht geschlossen werden konnten, da die Kranke mit ganz offenen Augen schlief. Schon lange hatte sich in unserer Stadt das Gerücht über sie verbreitet, sie sei verrückt, werde nächstens in ein Narrenhaus gebracht. Und in der Tat gewährte sie auch für den Arzt einen durchaus befremdenden Anblick. Bei mehrmals wiederholtem, alle 8 Tage angestelltem Ansetzen mehrerer Blutegel ad mammae und dem Gebrauch des (jodhaltigen!) Adelheid-Brunnens ging zum erstenmal eine reelle Besserung hervor.“

Der 3. Kranke *BASEDOWS* litt als Knabe viel an Angina tonsillaris. „Als Materialist hatte er Geschäfte, die mit häufigen nächtlichen Reisen über die nahe Grenze und zurück, mit Aufwand körperlicher Anstrengungen und, weil dabei immer viel auf dem Spiel stand, mit nicht wenig Herzensbeängstigungen verbunden waren. In diesen Geschäften erlitt er große Verluste, welche den erwerbslustigen Mann immer leidenschaftlicher machten. Er erkrankte an Brechdurchfall und wurde danach nicht wieder gesund. Er hatte einen metallplattenartig klingenden starken Herzschlag, der Puls war unordentlich, hervorgetriebene Augen, ein heftiges, hastiges Benehmen und dergleichen Sprache. Schilddrüse war angeschwollen, 3—4mal täglich eine unverdaute Leibesöffnung. Trotzdem war aber ein reger Appetit zugegen. *Jod* wurde äußerlich am Hals gegeben. Der Puls wurde nach Verlauf weniger Monate immer irregulärer, machte bald große, bald kleinere, bald beschleunigte, bald retrahierte Schläge, fing an auszusetzen. Die allgemeine Hitze des Körpers wurde sehr groß, Patient schlief nun, da die Augen immer mehr hervorgetreten waren, ganz mit offenen Augen. Das Sehvermögen hatte nicht die geringste Störung erlitten, nur in der Luft litt Patient an Tränenlaufen, trotzdem war er nicht dahin zu bewegen, seiner so sehr leidenden Gesundheit zu Gefallen zu leben. Er machte in der schlechtesten Witterung Reisen im offenen Wagen und zog sich so, auf seinem rechten, am weitesten hervorgetretenen Auge eine rheumatische Corneitis zu. Auch die *Conjunctiva* schwell bald, soweit sie nicht von den auseinandergetriebenen Lidern bedeckt werden konnte, sarkomatös an. Endlich nahm auch die *Iris* an der Entzündung teil, es zeigte sich ein Absceß in den Lamellen der *Cornea*, der sich nach oben entleerte, und peinigete jetzt die *Ophthalmia interna* mit eigentümlichen Kopfschmerzen den Kranken unsäglich. Mehrmals wurden, als schon Ausscheidungen in der Pupille das Auge erblindet hatten, die Punktionen der *Cornea* gemacht, *Calomel* mit *Opium*, *Senega* in großen Gaben gegeben, *Ungt. hydrarg. cinereum* eingerieben; das Auge ging langsam, aber unaufhaltsam verloren. Durch Verschnürung der *Cornea* und ach! wie viele Schmerzen hätte ich dem armen Kranken ersparen können, hätte ich statt der Punktion, die er erlaubte, einen Durchschnitt durch den ganzen *Bulbus* gemacht und ihn entfernt, wozu der Kranke später nicht zu bewegen war. Noch jetzt schorft die Narbe der *Cornea*. Auch das linke Auge ging ein halbes Jahr später unter anderer ärztlicher Behandlung, nur rapideren Verlauf machend, auf dieselbe Art verloren. Beide Stümpfe ohne Vorderkammer stehen, wie die Krebsaugen gestielt, zwischen den ganz voneinander getriebenen Lidern weit hervor. Auf beiden Seiten schorft die Narbe der *Cornea* und ist die *Conjunctiva*, soweit sie nicht von den Lidern bedeckt ist, sarkomatös geschwollen. Auf beiden Augen sieht man durch die *Tension* der *Recti* lange Furchen von vorn nach hinten verlaufend, die den *Bulbus* wie die Stricke einen Warenballen in 4 Wülste teilen möchten und entstehen Schmerzen jetzt nur oberflächlich durch das Trockenwerden der von den *Cornearesten* immer neu gebildeten Schorfen.“

Hier haben wir also zugleich die erste Schilderung des malignen *Exophthalmus* vor uns. *BASEDOW* weist darauf hin, daß *Jod* in manchen Fällen sehr günstig wirken könne und daß Schwangerschaft und Wochenbett zur Verbesserung des Zustandes beitragen können. Als Ursache des *Exophthalmus* vermutet er eine „strumöse Hypertrophie des Zellgewebes“ hinter dem *Bulbus*, die er als sekundäre Erscheinung einer erkrankten Zirkulation und einer fehlerhaften *Krisis* des Blutes betrachtet, „einer *Dyskrasie*, die sich in kranken Drüsenvegetationen und Zellgewebsentzündungen ausspricht.“

Im Jahre 1864 beschreibt *ALBRECHT v. GRAEFE* das nach ihm benannte *Bulbussymptom*. Er weist darauf hin, daß die *Retraktion* des Oberlides unabhängig vom *Exophthalmus* besteht und als Störung der *Innervation* gedeutet werden muß. Er teilt die Beobachtung mit, daß er das Symptom schlagartig nach einer *Morphiuminjektion* verschwinden sah. 1860 veröffentlicht *TROUSSEAU* seine Arbeiten, in denen er die Erkrankung des *Sympathicus* als Ursache beschreibt. Auch er gab, wie vor ihm schon *BASEDOW*, zur Behandlung *Jod*. 1880 konnte *TILLAUX* als erster einen *M. Basedow* durch Operation der *Struma* heilen. 1884 führte *RHEIN* die ersten derartigen Operationen in Deutschland aus. 1885 beschreibt *CHARCOT* als weiteres wichtiges Zeichen den *Tremor*. 1886 definiert *MOEBIUS* die Erkrankung als eine *Hyperfunktion* der Schilddrüse und erkennt das Verhältnis zum *Myxödem*.

1893 findet FRIEDRICH v. MÜLLER die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches. 1920 führt NEISSER die Behandlung mit kleinen Joddosen ein. 1926 veröffentlicht PLUMMER die Jodbehandlung als Vorbehandlung vor der Operation.

Die Angaben des Kranken.

Unter den Beschwerden des Basedowkranken stehen die Klagen über das Verhalten des Herzens meist im Vordergrund: Herzklopfen „bis in den Hals hinauf“, „auch ohne Anstrengung“, „bei jeder kleinen Erregung“, läßt den Kranken nicht zur Ruhe kommen und wird als störend, ja qualvoll empfunden. Kranke mit guter Selbstbeobachtung bringen im Zusammenhang mit ihren Herzbeschwerden häufig einen Komplex von Beschwerden vor, den man als das „Durchschlagen der Affekte“ bezeichnen könnte. „Über die Fliege an der Wand kann ich mich so erregen, daß mir das Herz zum Halse hinauf schlägt.“ „Wenn mich jemand schief ansieht, werde ich rot, muß ich schwitzen und bekomme ich Herzklopfen.“ „Schon bei kleinem Ärger kommen mir die Tränen.“ „Bei geringster Anstrengung habe ich Stuhlgang und Durchfall.“ „Wenn ich laute Geräusche höre, bricht mir der Schweiß aus.“ „Ich brauche mir nur etwas Dummes vorzustellen und schon bekomme ich nasse Hände und Füße.“ Auf die Bedeutung dieser charakteristischen Beschwerden werden wir bei der Betrachtung der Pathogenese zu sprechen kommen.

Hieran schließen sich die Klagen über Affektlabilität mit raschem Wechsel zwischen Lachen und Weinen, Verstimmtheit, Gereiztheit, Unverträglichkeit, veränderte Libido, Mangel an Spontaneität und Konzentrationsfähigkeit, Nachlassen der Leistungsfähigkeit, Zwangsvorstellungen.

Sehr stark wird oft der Tremor empfunden, der die Handschrift verändern und feine mechanische Arbeit, wie Nähen, unmöglich machen kann.

Die Nächte bringen keine genügende Erholung mehr. Der Schlaf ist oberflächlich, durch lebhaftere Angstträume, durch häufiges Wasserlassen oder Stuhldrang unterbrochen. Morgens fühlen sich die Kranken unfrisch, zerschlagen, unlustig.

Frauen klagen fast stets über stärkeren Haarausfall. Bei Männern scheint diese Störung seltener zu sein. Durchfälle treten nur bei einem Teil der Kranken, dann aber unter Umständen sehr heftig auf. Bei einzelnen können Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund stehen. Die Abmagerung fällt den Kranken besonders darum auf, weil sie zumeist einen guten, ja gesteigerten Appetit haben, nur selten versagt der Appetit. Auch ohne Gewichtsveränderung klagen die meisten Kranken über Abnahme der Körperkräfte, erhöhte Ermüdbarkeit, Schläffheit, „weiche Knie“.

Die Struma wird nur von einem Teil der Kranken bemerkt und geklagt, in einzelnen Fällen kann sie der Anlaß zu heftigen Beschwerden sein. Der Exophthalmus tritt meist erst im späteren Verlauf der Erkrankung in Erscheinung.

Diese Klagen werden von der Mehrzahl der Kranken lebhaft und dramatisch vorgetragen, der Kontakt mit dem Arzt ist meist unschwer herzustellen. In anderen Fällen freilich (wir verweisen auf die Schilderungen BASEDOWS) kann die unkritische, zerfahrene, unstete und erregte Art des Kranken auch die Verbindung zum Arzt erschweren.

Die Krankheitszeichen.

Was uns bei der Begegnung mit einem Basedowkranken zunächst auffällt und oft schon die sofortige Diagnose ermöglicht, ist der *Ausdruck des Gesichtes* und die Eigenart des Blickes. Es sind eine Reihe verschiedener Abweichungen, die hier zu beachten sind (Abb. 1—4): Die Mimik des Kranken spiegelt seine

Augen verschieden stark ausgeprägt ist. Auch die gegenteilige Störung mit auffälliger Trockenheit des Auges ist beobachtet worden, so daß wir als Ursache eine Störung der Innervation annehmen müssen. WESSELY (1928) nahm als Ursache des Glanzauges eine verstärkte Quellung der Hornhautepithelien an. Nach SATTLER (1911) führt allein die Erweiterung der Lidspalte zu der Vermehrung der Lichtreflexe auf der Hornhaut und damit zu einer Erhöhung des Glanzes.

Der intraoculare Druck ist nicht gesetzmäßig verändert, doch fand IMRE (1922) bedeutende Druckschwankungen, die er auf eine allgemeine Labilität der Regulation des Augendruckes bezieht. Auch fand er zwischen beiden Augen ungewöhnlich starke Differenzen des Druckes.

Über die Weite der Pupillen gehen die Angaben in der Literatur auseinander. SAINTON-RATHERY (1908), DEUSCH, NOTHMANN geben an, daß häufig eine Erweiterung der Pupille zu beobachten sei. Nach KYRIELEIS (1938) und meinen eigenen Beobachtungen ist das aber keineswegs zu verallgemeinern. Man beobachtet nicht selten schwerste Basedowfälle mit normaler Weite der Pupillen. Das ist deshalb nicht unwichtig, weil daraus hervorgeht, daß sich die Erscheinungen am Auge nicht auf die einfache Formel „Sympathicusreizung“ bringen lassen. Nicht selten findet man eine geringe Anisokorie. Pupillenstarre gehört nicht zu der Erkrankung. Nach Eintropfen von Adrenalin in den Bindehautsack tritt nach LOEWI (1907) oft eine Pupillenerweiterung ein. Der ASCHNER-Reflex — Bradykardie nach Druck auf den Bulbus — zeigt kein gesetzmäßiges Verhalten. Man beobachtet in einzelnen Fällen eine sehr starke bradykardische Reaktion, die in anderen völlig fehlt, ohne daß Beziehungen zu Art oder Schwere der Störung erkennbar wären. Katarakt kommt sehr selten vor und dürfte meist eine zufällige Komplikation darstellen.

Die Betrachtung des *Augenhintergrundes* zeigt unter Umständen eine gewisse Erweiterung der Arterien bis zu dem Kaliber der Venen und eine verstärkte Pulsation der Arterien. In seltenen Fällen kann eine retrobulbäre Neuritis mit nachfolgender Opticusatrophie hinzutreten. CURSCHMANN (1920) beobachtete einen Kranken, der auf diese Weise blind wurde. Nach SATTLER (1911) kann eine Verminderung des Visus auch ein Frühsymptom darstellen. Nach COFFEZ (1900) und SATTLER kann es durch übermäßigen Gebrauch von Schilddrüsenpräparaten zur Sehnervenatrophie kommen, doch dürfte das sehr selten sein. Eine bitemporale Gesichtsfeldeinschränkung bei Basedow soll nach KYRIELEIS (1938) durch eine Hypophysenschwellung verursacht sein können. Bei konzentrischen Gesichtsfeldeinschränkungen muß nach NOTHMANN stets auch die Möglichkeit einer hysterischen Reaktion mit berücksichtigt werden.

Häufig wird ein leichter Tremor des Bulbus beobachtet, während echter Nystagmus selten zu finden ist. Bei leichtem Lidschluß zeigt das Oberlid einen starken Tremor (ROSENBAACH 1886), doch wird dieses Zeichen auch bei neuropathischen Kranken gefunden.

Isolierte Augenmuskellähmungen gehören nicht zum eigentlichen Bilde, wenn sie auch als Komplikationen vorkommen. Eine Ausnahme bilden die Fälle von malignem Exophthalmus (Abb. 6). Hier kommt es — vorwiegend wohl durch interstitielles Ödem — zu schweren Veränderungen der Augenmuskeln, die zu einer Bewegungseinschränkung bis zu völligen Bewegungsunfähigkeit des Bulbus führen können. Der höhergradige Exophthalmus erschwert schon aus mechanischen Gründen die muskuläre Führung des Augapfels.

Bei etwa der Hälfte der Kranken, KOCHER (1919) beschreibt es in 53% seiner Fälle, EPPINGER nur bei 30%, wird das STELLWAGSche Zeichen, der seltene Lidschlag gefunden. Während der gesunde Mensch das obere Augenlid in der Minute 3—10mal bis zum völligen Lidschluß nach unten bewegt, kann diese

Erregung und Unruhe, sie ist zugleich aber mit einer seltsam maskenartigen Starre des Ausdruckes vermischt. Die Abmagerung ist im Gesicht oft deutlich erkennbar, die Haut des Gesichtes ist stark durchblutet und durchfeuchtet, die Stirnhaut talgig glänzend. Eine fleckige Röte setzt sich oft bis auf die obere Hälfte der Brust fort. Die Umgebung des Auges ist häufig kissenartig geschwollen, wobei das Ödem des Oberlides stärker als das des Unterlides zu sein pflegt [SAENGER und SUDECK (1911)]. In anderen Fällen findet man ausschließlich unter den Augen schlaffe Säckchen (Abb. 5). Das Umstülpen des Oberlides kann durch das Ödem erschwert sein [GIFFORD (1906)]. Dieses Ödem



Abb. 1.

Abb. 1. H. T., 38 Jahre. Typischer Vollbasedow. Seit 2 Jahren krank. Wegen der schweren Kreislaufdekompensation wurde eine Röntgenbestrahlung durchgeführt, mit gutem Erfolg.



Abb. 2.

Abb. 2. Derselbe. Deutlicher Exophthalmus.

ist dem des Myxödemkranken ähnlich. Die Wimpern und Brauen des Auges können bei gleichzeitig starkem Verlust des Kopfhaares ausfallen. Die unmittelbare Umgebung des Auges ist bei etwa 20% der Kranken bräunlich verfärbt, sei es, daß nur einzelne braune Pigmentflecken oder Streifen in der Haut des Lides sichtbar sind — ähnlich wie bei einem beginnenden M. Addison — sei es, daß ein tiefolivfarbener Ring rings um die Orbita zieht [JELLINEK, TELLACES, SAINTON, FAYOLLE (1906)]. Nach der Erfahrung französischer Kliniker ist diese Pigmentverschiebung reversibel und oft ein Frühsymptom, das im späteren Verlauf der Erkrankung wieder völlig verschwinden kann.

Das Auge.

Somit wird die Aufmerksamkeit besonders auf das *Auge* hingelenkt. Der erhöhte Glanz kommt zum Teil durch eine gesteigerte Tränensekretion zustande. Diese kann so stark sein, daß im Schlaf die Tränen hervorquellen. Es liegt nahe, dabei in erster Linie an einen Reizzustand der Konjunktiven infolge der Veränderungen des Lidapparates zu denken. Dagegen sprechen jedoch Beobachtungen, die gezeigt haben, daß auch bei genügendem Lidschlag starker Tränenfluß vorkommt, der unter Umständen nur ein Auge betrifft, oder auf beiden



Abb. 3.



Abb. 4.

Abb. 3. A. D., 46 Jahre. Seit 1 Jahr krank. Eingeliefert im Coma basedowicum, das durch Jodkali beseitigt werden konnte. Fortführung der Jodbehandlung mit Dijodthyrosin. Nach 5 Wochen Operation und Heilung. Vorübergehende Flimmerarrhythmie, die schon durch Jod zu beseitigen war.

Abb. 4. Dieselbe. Kein Exophthalmus nachweisbar. Starke Abmagerung des Gesichtes und Halses. Derbe, knotige Struma.



Abb. 5.



Abb. 6.

Abb. 5. A. H., 40 Jahre. Rechtsseitiger isolierter Exophthalmus, der nach starken Erregungen innerhalb der letzten 2 Jahre aufgetreten ist. Kopfschmerzen, verstärkter Durst, Dysmenorrhöe. G.U. 1350 Cal. = -8%. Nach Zuckerbelastung Plateau der Blutzuckerkurve. Im Trinkversuch mehrphasige Ausscheidung. (Vgl. REICHLING und MARX: Arch. f. Ophthalm. 141, 391 (1940).)

Abb. 6. P. F., 52 Jahre. Einseitiger Exophthalmus bei Thyreotoxikose. G.U. + 40%. Nach subtotaler Resektion der Struma kam es zugleich mit einer Tetanie zu einer wesentlichen Verschlimmerung des Exophthalmus und Erblindung des linken Auges. (Vgl. REICHLING und MARX, S. 382.)

unwillkürliche Bewegung bei Basedowkranken minutenlang ausbleiben, und auch dann erfolgt die Bewegung meist nicht bis zum Lidschluß. Das STELLWAGSche Zeichen, das unter Umständen als Frühsymptom auftritt, trägt wesentlich zu dem Eindruck der Starre des Blickes bei. Es wird in ähnlicher Weise bei Kranken mit Parkinsonismus beobachtet.

Eine Reihe von weiteren Proben untersucht die Bewegungsfähigkeit des Auges. Klinisch von geringer Bedeutung ist das MOEBIUSsche Zeichen der Konvergenzschwäche. Während MOEBIUS (1863) es für ein konstantes Zeichen hält, sah KOCHER (1919) es nur bei 3%, SATTLER (1911) bei 7% seiner Kranken. Man prüft es, indem man den Zeigefinger in Blickhöhe der Nase des Kranken bis auf etwa 10 cm nähert. Bei Schwäche der Konvergenz weicht dann das eine Auge rasch ab. Die gleiche Erscheinung wird jedoch auch bei Myopie stärkeren Grades, bei Parkinsonismus und Neuropathie beobachtet. Es ist auch zu bedenken, daß starkes Konvergieren den guten Willen und eine gewisse Bemühung des Kranken voraussetzt.

BOSTON: Der Kopf des Patienten wird aufgestützt und der Kranke aufgefordert, der Bewegung des vorgehaltenen Fingers zu folgen. Man beginnt in Höhe des Kinnes, geht bis zur Höhe der Stirn und danach wieder abwärts. Bei der Abwärtsbewegung kann es nun zu einem kurzdauernden Spasmus des Oberlides, das der Bewegung des Bulbus mit Verzögerung nachfolgt, kommen.

KOCHER (1919): Man läßt einen Gegenstand fixieren und bewegt ihn etwas auf und ab. Bei der Bewegung nach oben kommt es dabei unter Umständen zu einer kurzen ruckartigen Aufwärtsbewegung des Oberlides, das der Bewegung des Bulbus voraussetzt.

SUKER (1917): Man läßt den Finger in extremer Innenrotation des Auges fixieren und geht dann rasch mit dem Finger in die Medianlinie. Hierbei kann ein Auge in der Bewegung zurückbleiben, so daß vorübergehend ein Strabismus divergens entsteht.

Das älteste und wichtigste dieser Zeichen ist das von GRAEFE (1864): Der Untersucher senkt den zu fixierenden Finger möglichst langsam und gleichmäßig von oben nach unten; während beim Gesunden das Oberlid dem Bulbus gleichmäßig nachfolgt, zögert es beim Basedowkranken, so daß zwischen dem Rand der Iris und dem Oberlid die Sklera sichtbar wird. Zugleich bewegt sich das Oberlid ruckweise; in schweren Fällen folgt es der Bewegung des Bulbus überhaupt nicht. Die Bewegung des Lides von unten nach oben verläuft dagegen meist ungestört. Dieses Zeichen ist bei etwa der Hälfte aller Basedowkranken nachweisbar. MOEBIUS (1863) hielt es für konstant, CHVOSTEK (1872) erklärt es als sehr selten, GRAEFE (1864) weist schon in seiner 1. Mitteilung darauf hin, daß das Symptom unabhängig vom Exophthalmus ist, da es bei Orbitaltumoren mit Exophthalmus fehlt. Er berichtet zugleich, daß es in einem Fall sofort nach einer Morphiuminjektion verschwand.

JOFFROY: Während beim Gesunden beim Blick nach oben meist die Stirn durch Kontraktionen des Musculus frontalis gerunzelt wird, bleibt sie bei manchen Basedowkranken glatt. Das Zeichen kann freilich mitunter auch beim Gesunden positiv sein.

BRAM hat darauf hingewiesen, daß Kranke mit Exophthalmus die Augen nicht in der gleichen Weise beim Lachen schließen, wie der Gesunde es tut. Dieses Zeichen ist nach meiner Beobachtung auch bei Basedowkranken ohne Exophthalmus zu beobachten. Die während des Lachens weit aufgerissenen Augen kontrastieren dabei in eigentümlicher Weise mit dem sonstigen Ausdruck des Gesichtes.

Der starrende, erschrockene Gesichtsausdruck des Basedowkranken ist zunächst durch die Weite der Lidspalte und danach durch den Exophthalmus

bedingt. Diese beiden Zeichen sind zwar häufig miteinander verbunden, sie kommen jedoch nicht selten isoliert vor, so daß wir sie einzeln betrachten müssen.

Das *Klaffen der Lidspalte*, als DALRYMPLESches Zeichen beschrieben, führt dazu, daß oberhalb oder unterhalb der Iris ein weißer Streifen von Sklera sichtbar wird. Dadurch kann ein Exophthalmus vorgetäuscht werden, was durch die Betrachtung des Patienten im Profil leicht nachzuprüfen ist (Abb. 3 und 4). Andererseits kann das Fehlen der erweiterten Lidspalte auch einen schon bestehenden Exophthalmus durch längere Zeit verbergen. Nicht selten ist das Zeichen nur auf einem Auge oder doch auf beiden Augen in verschiedener Stärke ausgeprägt.

Als Ursache der Lidsymptome (DALRYMPLE, GRAEFE, BOSTON, KOCHER, STELLWAG) muß ein erhöhter Tonus des vom Oculomotorius versorgten M. Levator palpebrae angesehen werden. Zugleich steht der gesamte Lidapparat unter einer vermehrten Öffnungsspannung. Ob dabei auch die Spannung des M. orbicularis vermindert ist, wie STELLWAG (1869) vermutet, ist unsicher.

SATLER und BORCHARDT (1931) nehmen an, daß die von KRAUSS und MÜLLER (1891) dargestellten glatten Muskelsysteme beteiligt sein können. Die von KUBIK gefundenen histologischen Veränderungen der Augenmuskeln dürften eher eine Folge als die Ursache der veränderten Innervationsverhältnisse sein.

Zugleich bestehen aber tiefgreifende Störungen der *Koordination*.

Das geht besonders aus der Betrachtung der Zeichen von JOFFROY, BRAM, MOEBIUS und SUKER (1917) hervor. Es scheint mir nicht möglich zu sein, diese Zeichen durch Vorgänge in peripheren Nerven oder gar in den Augenmuskeln selbst zu erklären, wie es immer wieder versucht wird. Es handelt sich hierbei nicht mehr um „Tonuserhöhung oder Erniedrigung“ in einzelnen Nervenbezirken für den es sonst kein Beispiel gibt, sondern, wie NOTHMANN (1937) schon betont hat, um tieferliegende Störungen der Synergie und der Koordination. Diese Störungen können nur in den cerebralen Zentren gelegen sein. Als Ort kommen die Kerngebiete des Oculomotorius, wahrscheinlicher aber noch die übergeordneten Bezirke des Zwischenhirns und des Thalamus in Betracht. Wir erinnern an die Beobachtung GRAEFES (1864) über die Einwirkung des Morphiums und haben besonders die Beziehungen zu den Symptomen des Parkinsonismus zu beachten.

Exophthalmus.

Eine gesonderte Besprechung erfordert der *Exophthalmus*. Das „Glotzauge“ gehört zu den charakteristischen und oftmals führenden Krankheitszeichen, die Frage seiner Entstehung und Behandlung führt uns tief hinein in die Problematik der Thyreotoxikose.

Es wurde erwähnt, daß eine klaffende Lidspalte einen Exophthalmus vortäuschen kann, und ebenso, daß ein normales Verhalten des Lidapparates den Exophthalmus für längere Zeit verbergen kann. Objektive Anhaltspunkte gibt uns hier das HAERTELSche Ophthalmometer, das den Abstand des Cornealscheitels vom Orbitalrand mißt. Als mittlerer Normalwert gilt 16 mm, jedoch finden sich schon beim Gesunden erhebliche Abweichungen nach beiden Seiten, rassische und familiäre Eigentümlichkeiten sind dabei beteiligt.

Zur Differentialdiagnose des Exophthalmus ist an raumbeengende Prozesse in der Orbita zu denken, wie maligne Tumoren, leukämische Infiltrate, Aneurysmen der Arteria ophthalmica. Im letzteren Fall kann eine Pulsation des Exophthalmus beobachtet werden, in anderen Fällen ist ein Schwirren über den vorgetriebenen Augäpfeln zu fühlen. Hämatomie in der Orbita pflegen meist nur einen einseitigen, rasch rückbildungsfähigen Exophthalmus zu erzeugen. Cystische Veränderungen des Knochens in der Umgebung können durch das

Röntgenbild aufgedeckt werden. Es ist auch zu bedenken, daß der exzessive Langbau des Auges bei hochgradiger Myopie einen Exophthalmus vortäuschen kann. Schwer deutbar und bis jetzt noch wenig bearbeitet sind die Fälle von Exophthalmus bei Bronchialasthma, Angina pectoris und Herzfehlern mit Lungenstauung. Hier scheint der Grad der Atemnot für das Ausmaß des Exophthalmus bestimmend zu sein.

Die Angaben über die *Häufigkeit des Exophthalmus* bei der Thyreotoxikose schwanken zwischen 60 und 80%. CHVOSTEK (1872) meint, daß in jedem Fall früher oder später ein Exophthalmus zu finden sei. Es hängen diese Zahlenangaben wie immer davon ab, wo man die Grenze zwischen einer leichten Thyreotoxikose und dem echten M. Basedow zieht. Der Exophthalmus gehört zweifellos nicht zu den konstanten Symptomen, wir kennen schwerste Erkrankungen, bei denen er völlig fehlt. Das Alter der Kranken hat gewisse Beziehungen zur Ausprägung des Zeichens: Bei Kindern bis zu 10 Jahren pflegt es meist nur mäßig ausgeprägt zu sein. Aber schon in der Zeit der Pubertät werden alle Grade beobachtet. Im höheren Alter ist ein stärkerer Exophthalmus wieder seltener. Er kommt aber noch im 8. Jahrzehnt vor. Bei Frauen soll er nach BRAM häufiger und in allen Graden vorhanden sein, während er bei Männern seltener, entweder gering oder aber sehr stark ausgeprägt sein soll.

Gelegentlich — nach SATTLER (1911) in 16% der Fälle — tritt der Exophthalmus nur auf einer Seite auf (Abb. 5 und 6). Er kann während des ganzen Verlaufes der Erkrankung einseitig bleiben. In anderen Fällen wird zuerst die eine Seite und später dann die andere befallen. Asymmetrie des Exophthalmus beobachtet man recht häufig. Zu ihrer Erklärung nahm FRIEDRICH VON MÜLLER (1893), Beziehungen zwischen der Stärke der Struma einer Seite und der Ausprägung des Exophthalmus an. Er beobachtete nach einer einseitigen Resektion der Struma Rückgang des Exophthalmus der betreffenden Seite. Von SATTLER (1911) und BRAM wird dieser Zusammenhang als unwahrscheinlich abgelehnt. Man sieht bei seitenungleichen Kröpfen oft symmetrischen Exophthalmus und umgekehrt. Auch bei der Rückbildung des Exophthalmus können Asymmetrien entstehen. Manchmal bleibt er nur auf einem Auge zurück.

Die Zusammenhänge zwischen *Kropf und Exophthalmus* scheinen recht lose zu sein, doch läßt sich allgemein sagen, daß Kranke mit Kropf häufiger einen Exophthalmus haben als solche ohne Kropf. Zwischen der Größe des Kropfes und dem Ausmaß der Vortreibung bestehen jedoch keine Beziehungen. Für das *toxische Adenom* gilt als differentialdiagnostisch wichtig, daß der Exophthalmus fehlt. Ist er jedoch vorhanden, so spricht das für eine echte Basedowstruma, bei der nur zufällig ein Adenomknoten vorhanden ist.

Schwieriger ist die Frage zu beantworten, ob zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Exophthalmus Beziehungen bestehen. Während MOEBIUS (1863) die völlige Unabhängigkeit zwischen Exophthalmus und den anderen Krankheitszeichen betont, meint NOTHMANN (1937), daß in schweren Fällen doch die stärkeren Grade des Exophthalmus zu beobachten seien. BRAM (1936) wiederum lehnt das ab, wobei er den Grundumsatz als Gradmesser der Schwere verwendet. Fest steht, daß Kranke mit hohem Grundumsatz unter Umständen keinen Exophthalmus erkennen lassen, während bei normalem, ja erniedrigtem Grundumsatzwert hochgradiger Exophthalmus entstehen kann.

Für den Verlauf des Exophthalmus lassen sich einfache Regeln nicht geben. In der großen Mehrzahl der Fälle tritt er im späteren Verlauf, nach den Zeichen des Herzens und nach der Entwicklung einer Struma auf. Die Ansicht CLAIRBORNE (1920), daß er ein Frühsymptom sei, ist heute allgemein aufgegeben. Kranke, die als einzige Klage den Exophthalmus angeben, lassen bei näherer Untersuchung stets auch schon Tachykardie, Tremor, Dermographismus usw.

erkennen. Er ist freilich oft das erste Symptom von seiten der Augen. Im Falle des Schreckbasedow kann der Exophthalmus zusammen mit den anderen Zeichen innerhalb von 1—2 Tagen entstehen. So berichtet BRAM über einen 45jährigen Mann, bei dem sofort nach einem Autounfall der Exophthalmus auftritt. Bei einem 18jährigen Mädchen, das auf einem Jahrmarkt vom Karussell heruntergeschleudert wurde, trat der Exophthalmus innerhalb von 2 Tagen auf. Manchmal dürfte der Exophthalmus schon längere Zeit bestanden haben, um erst nach dem Unfall, oder dem Schreckerlebnis von dem Kranken und seiner Umgebung bemerkt zu werden. In einem Fall meiner Beobachtung trat nach einem schweren Schrecken — tödlicher Unfall des Mannes vor den Augen der Frau — ein akuter schwerster M. Basedow mit starkem Exophthalmus auf, der in 3 Tagen zum Koma führte. Während die ersten Angaben der Angehörigen dahin lauteten, die Augen seien vorher ganz normal gewesen, ergab eine nähere Nachprüfung im Dorf, daß schon seit geraumer Zeit das Glotzen und Starren der Frau aufgefallen sei. In den Fällen des akut entstandenen oder verschlechterten Exophthalmus klagen die Kranken mitunter über Schmerz, Druck und Spannung in der Orbita.

Der Zeitpunkt der Entwicklung des Exophthalmus bis zu seinem Maximum wechselt zwischen Tagen und Jahren. Nicht selten sieht man während eines akuten Schubes der Erkrankung bei starken Kreislauferscheinungen auch eine vorübergehende Verstärkung der Vortreibung. Körperliche Strapazen, seelische Erregung und die Menstruation können ebenfalls eine vorübergehende Verstärkung bewirken. Auch Tempo und Grad der Rückbildung lassen sich niemals voraussagen. Manchmal verschwindet er besonders frühzeitig, etwa nach der Operation. In der größeren Zahl der Fälle überdauert er die anderen Krankheitszeichen, unter Umständen um Jahre. Der intraoculare Druck soll nach FUCHS (1922) dabei meist niedrig sein.

Eine Sonderstellung nehmen der *postoperative* und der *maligne Exophthalmus* ein (Abb. 7—9) (vgl. REICHLING und MARX 1940). In einer kleinen Anzahl von Fällen kommt es Wochen oder auch Monate nach der Operation einer Basedowstruma zu folgender Entwicklung: Die Operation hat zunächst den gewünschten Erfolg, die Herzsymptome verschwinden, der Allgemeinzustand hebt sich, der Grundumsatz kehrt zur Norm zurück. Nur der vorher schon bestehende Exophthalmus bildet sich nicht zurück, vielmehr schreitet er langsam und in bedrohlichem Ausmaße fort. Es kann auch in solchen Fällen, in denen vor der Operation noch keinerlei Exophthalmus bestanden hatte, nun erst zur Entwicklung eines solchen progredienten Exophthalmus kommen. Die übrigen Lidsymptome, besonders das GRAEFESCHE Zeichen, fehlen dabei meist, nur die Konvergenzschwäche pflegt frühzeitig sehr deutlich zu sein. Die Lider erscheinen diffus ödematös. Es entwickelt sich bald eine beträchtliche Chemosis, die nicht nur als Folge einer Schlußunfähigkeit des Lidapparates mit sekundärer Reizung der Conjunctiva angesehen werden kann, sondern eine selbständige Entwicklung durchmacht. Das Vorquellen der Conjunctiva beginnt meist am inneren Canthus und führt bald zu einem unförmigen Schleimhautwulst, der nun seinerseits den Lidschluß behindert; es kommt zu heftigen Reizerscheinungen am Auge. Die Cornea ist aufs Äußerste gefährdet. Nicht selten kommt es zur Trübung, zur Infektion und Ulceration. Ist es erst zur Infektion der vorderen Kammer gekommen, so bleibt meist als einzige Hilfe die Evisceration oder Enukleation des Auges (CRILE 1932, NAFFZIGER 1931). Eine kleine Zahl solcher Fälle verläuft dann gutartig, der Exophthalmus kommt zum Stillstand und bildet sich, wenn auch manchmal erst im Laufe der Jahre, langsam zurück.

Die Beziehungen dieser Form des Exophthalmus zu den anderen Basedow-symptomen sind noch ungeklärt. Auffällig ist das Verhältnis zum Grundumsatz:

Während sich manchmal der Zustand mit dem Absinken des Grundumsatzes bessert, kann sich auch ein reziprokes Verhältnis zwischen der Höhe des

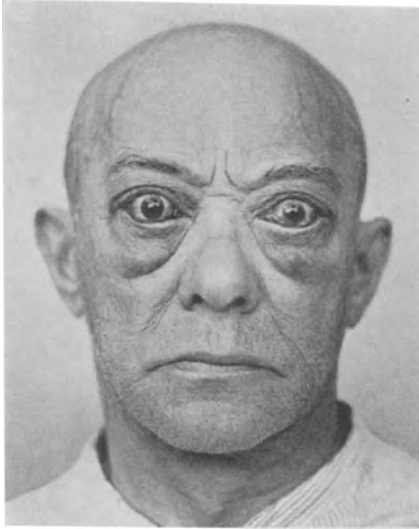


Abb. 7.

Abb. 7. A. H., 60 Jahre, Jude. 14. 9. 35. Asymmetrischer Exophthalmus bei Thyreotoxikose. G.U. + 40%. Ausgeprägte hypophysäre Stoffwechselstörung. (Vgl. REICHLING und MARX, S. 385.)

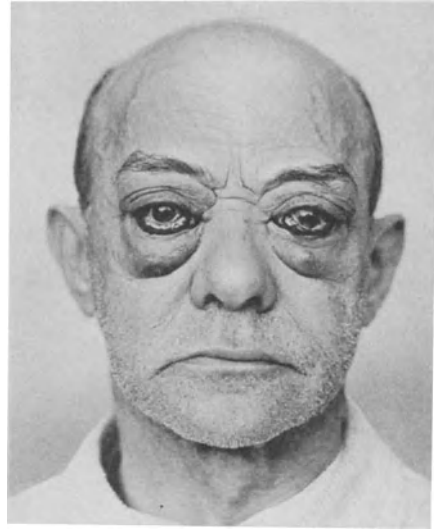


Abb. 8.

Abb. 8. Derselbe, 19. 10. 35. Unter der Behandlung mit Jod ist es zu einer Besserung der thyreotoxischen Beschwerden und zum Absinken des G.U. auf + 4% gekommen. Trotzdem beträchtliche Zunahme des Exophthalmus. Beginnende Stauungspapille. Entwicklung einer symptomatischen Psychose.

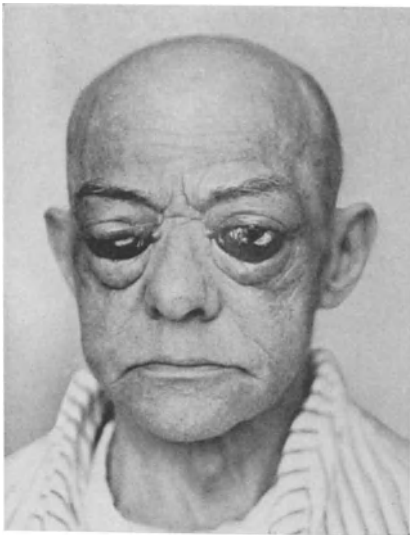


Abb. 9. Derselbe, 24. 1. 36. Starke Progredienz des Exophthalmus. Hornhauttrübung. Nach Röntgenbestrahlung der Hypophyse und erneuter Jodbehandlung beträgt der G.U. + 9%.

Grundumsatzes und der Stärke des Exophthalmus entwickeln. In einem Falle eigener Beobachtung begann der Exophthalmus 14 Tage nach der Strumektomie. Mit dem Absinken des Grundumsatzes verschlechterte sich der Zustand des Auges beträchtlich, bei — 21% hatten Exophthalmus und Chemosis ihren Höhepunkt erreicht, so daß das rechte Auge durch eine Canthotomie entlastet werden mußte. Zugleich bestanden deutliche Zeichen eines Myxödem. Die Haut war kühl und von vermehrter Succulenz, der Gesichtsausdruck und das Wesen des Kranken stumpf und teilnahmslos, seine Bewegungen kraftlos, langsam, träge. Wir begannen eine Thyroxinbehandlung, die zu einem Ansteigen des Grundumsatzes auf — 5% und zu einer langsamen Rückbildung der Augenstörungen führte.

Einen ähnlich gelagerten Fall hat GASTEIGER (1931) veröffentlicht. Auch RUEDEMANN (1931) beobachtete unter seinen

Kranken schwerste postoperative Augenveränderungen gleichzeitig mit den Zeichen der Hypothyreose. Er weist darauf hin, daß der Exophthalmus in solchen

Fällen unter Umständen zu der irrigen Meinung eines Rezidivs der Thyreotoxikose führen kann und sogar zu einem zweiten operativen Eingriff, der unbedingt vermieden werden muß, verleiten könne. LAHEY (1920) beschreibt einen Fall, bei dem es unter intensiver Röntgenbestrahlung zur Besserung des Allgemeinzustandes, Verminderung der Pulszahl und Gewichtszunahme, zugleich aber auch zur Entwicklung eines progressiven malignen Exophthalmus kam. MOOREHEAD (1921) sah bei einer 55jährigen Frau mit Myxödem unter der Behandlung mit Thyreoidea einen einseitigen schweren Exophthalmus auftreten. Es liegt somit nahe, diese Form des Exophthalmus dem Myxödem zuzurechnen und myxödematöse Veränderungen innerhalb der Orbita als Ursache anzunehmen. Demgegenüber ist jedoch zu betonen, daß beim spontanen Myxödem eine derartige Störung bislang niemals beobachtet werden konnte.

Während also ein großer Teil solcher Fälle postoperativ entstanden ist, kann es auch ohne Operation zur Entwicklung der schweren Form mit Verlust des Auges kommen. Wir begegneten einem solchen Fall schon in der ersten Beschreibung von BASEDOW (1840). GRAEFFE hat 1867 schon 20 derartige Fälle zusammengestellt.

Da in der Literatur bislang Besonderheiten über das klinische Verhalten solcher Fälle nicht mitgeteilt wurde, berichte ich kurz über 2 eigene Beobachtungen:

1. Ein 47jähriger Uhrmacher erkrankt 1921 mit einer rasch zunehmenden Schwellung an der rechten Halsseite, die einen lebhaften Hustenreiz auslöste. Zugleich wurde er hastig, erregt, auch in der Arbeit ungeschickt, der Schlaf war unruhig. Er rieb den Hals mit einer Salbe ein, daraufhin waren nach 2 Monaten die Beschwerden wesentlich gebessert, es blieb nur eine Vergrößerung der rechten Schilddrüsenhälfte zurück. 12 Jahre später, im Sommer 1933, bemerkte er zunächst als einzige Beschwerde eine Schwellung des linken Oberlides und ein Hervortreten des linken Auges. Schon nach kurzer Zeit konnte er das rechte Auge nicht mehr schließen, so daß eine starke entzündliche Rötung der Bindehaut einsetzte. Einige Wochen später traten die Veränderungen in geringerem Maße am rechten Auge auf. Zugleich bekam er heftige Kopfschmerzen. Die Untersuchung ergab einen hochgradigen Exophthalmus beiderseits, links stärker als rechts, stärkstes Ödem von Oberlid und Unterlid und heftige Chemosis. Auf dem linken Auge sind die Bewegungen des Bulbus nach allen Richtungen hin stark eingeschränkt. Die weitere Untersuchung ergibt eine Tachykardie zwischen 80 und 90 mit starker respiratorischer Arrhythmie, gesteigerten Dermographismus, feinschlägigen Tremor der Finger. Der Grundumsatz betrug +75%. Nach Bettruhe und kleinen Dosen Luminal war er nach 2 Tagen auf +32%, nach 8 Tagen auf +11% abgesunken. Im Harn fand sich reichlich Zucker. Bei einer Zufuhr von 150—170 g Kohlehydraten wurden 5—11 g Zucker in 24 Stunden ausgeschieden. Der Blutzucker lag stets niedrig. Er betrug morgens nüchtern zwischen 52 und 100 mg-%. Die Zuckerausscheidung im Harn war von der Zufuhr weitgehend unabhängig. Insulin bewirkte vorübergehend eine deutliche Steigerung der Zuckerausscheidung auf etwa das Doppelte. Die Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung verlief normal. Da die Untersuchung der Ohrenklinik eine ausgedehnte Infektion der Stirnhöhlen ergeben hatte, und man annahm, daß die ödematösen Veränderungen des Auges mit dieser Erkrankung im Zusammenhang stehen könnten, wurde die Radikaloperation der Stirnhöhlen durchgeführt. Trotzdem nun die Infektion rasch abklang, verschlechterte sich der Zustand der Augen erheblich. Trotz strengster fachärztlicher Überwachung kam es zur Perforation der Cornea mit Irisprolaps am linken Auge, so daß die Evisceration des linken Auges vorgenommen werden mußte. Der Grundumsatz war um diese Zeit wieder auf +54% angestiegen. Der Allgemeinzustand hatte sich wesentlich verschlechtert. Ohne daß eine weitere spezifische Behandlung durchgeführt wurde, besserte sich einige Wochen nach der Operation des linken Auges der Allgemeinzustand erheblich. Der Grundumsatz blieb unverändert um 30 und 40% erhöht. Die Glykosurie war von unveränderter Stärke, auch die Struma zeigte keine Veränderungen. Der Patient nahm unter einer sorgsamten Ernährung um 10 kg an Gewicht zu und konnte mit nur geringen Beschwerden entlassen werden. Der Trinkversuch zeigte erhebliche Abweichungen von der Norm. Das spezifische Gewicht sank nach dem Trinkversuch von 1027 auf 1003, kehrte aber dann nur langsam zum Ausgangswert zurück. Die Mengenausscheidung war deutlich verzögert, die Konzentrationen von Stickstoff und Kochsalz verliefen nicht parallel. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung war mit einer Grundumsatzerhöhung von 34% deutlich ausgeprägt. Die höchste Steigerung nach 60 g Eiweiß lag 4 Stunden nach dem Eiweißfrühstück und betrug 36%.

2. (Vgl. Abb. 7—9.) Ein 60jähriger jüdischer Tapeziermeister sucht im September 1935 die Klinik auf, da die Augen stark hervorgetreten waren und eine entzündliche Rötung der Conjunctiva beiderseits bestand. Er gab an, daß er im Laufe des letzten Jahres 20 Pfund an Gewicht abgenommen habe, zugleich habe er viel Herzklopfen gehabt und sei nervöser geworden. Die Augenerscheinungen seien innerhalb der letzten 14 Tage aufgetreten. Die Untersuchung ergab starke Reduktion des Allgemeinzustandes, mäßige Tachykardie zwischen 85 und 95 in der Minute, geringen Tremor der Hände. Der Grundumsatz betrug zwischen 41 und 45%. Wir begannen mit einer Behandlung mit Dijodtyrosin. Der Patient erholte sich dabei rasch, nahm 2 kg an Gewicht zu, der Grundumsatz sank auf +4% ab. In diesem Zustande nahmen wir eine eingehende Stoffwechseluntersuchung vor. Nach der Belastung mit Eiweiß kam es zu einer kurzdauernden geringen Steigerung des Grundumsatzes um 17% für 2 Stunden. Die Blutzuckerkurve nach Belastung ergab ein hohes Plateau und ein Fehlen der hypoglykämischen Nachschwankung. Im Trinkversuch beobachtete man das Auftreten mehrerer Diuresewellen mit einer Dissoziation zwischen Wasser- und Molenausscheidung. Die Röntgenaufnahme der Sella turcica ergab normale Verhältnisse, im Liquor fand sich eine geringe Eiweißvermehrung.

Während sich der Allgemeinzustand unter der Behandlung mit Dijodthyroxin deutlich besserte, verschlechterte sich der Zustand des Auges langsam. Der Patient klagte über Abnahme der Sehschärfe. Der Augenspiegel zeigte eine doppelseitige Stauungspapille. Von der Annahme ausgehend, daß ein Tumor in der Gegend der Hypophyse beteiligt sein könne, begannen wir mit einer Röntgenbestrahlung mit insgesamt 2000 r. Der Erfolg war im ganzen sehr gering. Die Kopfschmerzen waren nur durch wiederholte Lumbalpunktionen, die einen deutlich erhöhten Liquordruck ergaben, günstig zu beeinflussen. Nach einigen Wochen stellten sich psychische Störungen ein. Der Patient war zeitweise verwirrt, negativistisch und stark erregt. Er verweigerte tagelang die Nahrung, nahm wiederum 12 kg an Gewicht ab. Der Grundumsatz stieg auf +90% an. Es entwickelte sich eine schwere symptomatische Psychose. Bei dieser Sachlage entschlossen wir uns zu einer erneuten Jodbehandlung, die wir diesmal mit Jodkali, 3mal täglich 0,5 g, durchführten. Der Erfolg trat sehr rasch ein. Die psychotischen Erscheinungen verschwanden. Die Pulszahl sank ab, das Körpergewicht stieg an. Der Grundumsatz sank auf +6%. Im Gegensatz zu der Besserung des Allgemeinzustandes verschlechterte sich jedoch der Zustand des Auges von neuem. Das Ödem der Lider und die Chemosis nahmen enorm zu. Trotz einer erneut vorgenommenen Entlastungsoperation kam es zur Ulceration der Hornhaut. Auch dichte Linsenstrübungen traten hinzu, so daß der Patient nur noch Lichtschein wahrnehmen konnte.

In diesen beiden Fällen ließen sich tiefgreifende Stoffwechselstörungen zentraler Natur nachweisen (vgl. S. 323). Im zweiten Fall bestanden schwere cerebrale Krankheitszeichen wie Stauungspapille, erhöhter Liquordruck und symptomatische Psychose.

Bei 3 weiteren Fällen von malignem Exophthalmus, von denen 2 postoperativ entstanden waren, haben wir ebenfalls die deutlichen Zeichen einer zentralen Stoffwechselstörung nachweisen können. Eigene Untersuchungen haben ergeben, daß Zeichen einer Stoffwechselstörung auch bei anderen Basedowformen vorkommen können, wenn auch in geringerem Maße und nicht in solcher Häufigkeit. Erwähnenswert ist noch, daß von meinen 5 Kranken mit malignem Exophthalmus 3 jüdischer Rasse waren.

Wir haben nun die Frage der *Pathogenese des Exophthalmus* näher zu betrachten.

Die direkten Untersuchungen des Orbitalinhaltes sind auffallend spärlich und wenig ergiebig. Die Annahme BASEDOWS und seiner Nachfolger, daß eine „strumöse Hypertrophie“ des Zellgewebes oder eine Anhäufung von Fettgewebe in der Orbita vorläge, hat sich nicht bestätigt. NAFFZIGER (1931) fand in Einzelfällen ein intensives Ödem des Orbitalfettes, ausgedehnte Verquellung der Augenmuskeln mit lymphocytären Infiltraten und — bei längerer Dauer — Bindegewebsvermehrung. Man hat das Verhalten der Gefäß- und Lymphapparate in der Orbita besonders beobachtet. O'DAY (1916), McCALLUM (1904), CORNELL, GRAEFE (1864), SATTLE (1911) stellen die Stauung des venösen Abflusses in den Vordergrund, während KOCHER (1919), MOEBIUS, KING der Verstärkung des arteriellen Zustroms eine besondere Bedeutung zumessen. REISMANN (1916)

beobachtete in Einzelfällen auch ohne die Anwesenheit eines Aneurysma eine verstärkte Pulsation mit Gefäßschwirren über dem Augapfel. F. VON MÜLLER (1893) und KLOSE (1913) erwägen die Möglichkeit eines angioneurotischen Ödems der Orbitalgewebe. Der Einwand J. BAUERS (1923) hiergegen, daß Stauungszustände bei Kompression der oberen Hohlvene wohl zu einem Ödem der Kopfhaut, aber nicht zum Exophthalmus führen, übersieht, daß Störungen der Gefäßdurchlässigkeit auch regionär je nach der Art der Grundkrankheit sehr verschieden sein können, so daß man solch verschiedene Ödemformen wie das venöse Stauungsödem und das angioneurotische Ödem nicht einfach in Vergleich setzen kann. RONDOPOULO (1919) hat 2 Fälle von Exophthalmus bei chronischer Nephritis beschrieben. Seine Schätzung, daß man derartige Veränderungen bei 3% aller Nephritiden beobachten könnte, dürfte viel zu hoch gegriffen sein. MCCALLUM (1904) beschreibt einen Fall, bei dem es als Spätfolge einer Adhäsivmeningitis zu einer hochgradigen Lymphstauung der Orbita mit Exophthalmus kam.

An den Vorgängen der Stauung und des Ödems dürfte der muskuläre Apparat der Orbita wesentlich mitbeteiligt sein. Der Streit über die Existenz und die Bedeutung der VON MÜLLER und LANDSTROEM (1907) beschriebenen glatten Muskulatur dürfte heute, nach den Untersuchungen von W. KRAUSS (1911, 1912) entschieden sein. Danach muß man annehmen, daß eine durch Sympathicusreizung entstandene Kontraktion dieses Muskelsystems beim Menschen auf direktem mechanischem Wege nicht zum Exophthalmus führen kann, wohl aber daß es dadurch zu einer Drosselung der aus der Orbita abfließenden Lymph- und Blutbahnen kommen kann, so daß sekundär Anschoppung und Ödem im hinteren Orbitalraum entstehen können. Schließlich ist auf die Untersuchungen REICHLINGS (1940) hinzuweisen, der in den Gefäßen des Auges schwere Veränderungen gefunden hat, die denen sehr ähnlich sind, wie sie FAHR (1921) bei der malignen Nephrosklerose beschrieben hat. REICHLING konnte zeigen, daß es sich hierbei wahrscheinlich um eine primäre Erkrankung des Augengefäßapparates und nicht um die Folge der Stauung handelt. Man wird, worauf BRENZER (1932) schon hingewiesen hat, die Gesamtheit der vaskulären und muskulären Vorgänge, die veränderten Bedingungen für die Mechanik und die Permeabilität in Rechnung setzen müssen.

Die Steuerung dieser Vorgänge soll durch den Sympathicus erfolgen. Diese Annahme geht auf die berühmten Versuche CLAUDE BERNARDS zurück, der 1882 mitteilte, daß es durch Reizung des Sympathicus bei Kaninchen, Hunden und Katzen zum Exophthalmus komme und daß die Durchschneidung des Ganglion dies verhindere. Solche Versuche sind von MACCALLUM (1904), CORNELL und KRAUSS wiederholt und bestätigt worden. Ihre Übertragung jedoch auf die menschliche Pathologie bereitet noch Schwierigkeiten. Wenn WÖLFFLIN (1922) und UNVERRICHT (1925) beim Menschen während einer Kropfoperation durch Sympathicusreizung keinen Exophthalmus erzielen konnten, so kann man das durch die besonderen Umstände der Operation (Narkose, Anästhesie) und die Kürze der Reizung erklären. Es sind einzelne Fälle bekannt geworden, bei denen sich durch Druck von Tumoren oder Aneurysmen auf den Grenzstrang ein einseitiger Exophthalmus der betreffenden Seite gebildet hat. Viel häufiger wird umgekehrt nach einer Zerstörung des Grenzstranges der Enophthalmus, bei dem HORNER-Syndrom beobachtet. Man wird sich jedoch hüten müssen, im HORNER-Syndrom einen „Exophthalmus mit negativen Vorzeichen“ zu sehen. Von den Versuchen CLAUDE BERNARDS (1882) und der sich daran anschließenden Lehre TROUSSEAU'S (1860) von der Sympathicusreizung ausgehend, hat man auch beim Menschen verschiedentlich bei Exophthalmus den Halssympathicus durchtrennt. Die Ergebnisse waren wechselvoll und nicht ermutigend. JABOULAY

(1896) sah in manchen Fällen eine deutliche Verminderung des Exophthalmus, C. H. MAYO (1925), CUNLIFFE und SHAV sahen hingegen keinen deutlichen Einfluß. Wir wiesen schon bei der Besprechung der Pupillenweite darauf hin, daß der Begriff der Sympathicusreizung für die Erklärung dieser verwickelten Vorgänge zu einfach erscheint. Auch die Fälle von Exophthalmus bei beginnendem Myxödem, die postoperativen und malignen Fälle widersprechen durchaus der Annahme, daß stets ein gesteigerter Sympathicustonus die Ursache sein müsse.

Neue Gesichtspunkte sind durch die Versuche mit Hormonen des Hypophysenvorderlappens aufgetaucht. LOEB und FRIEDMANN (1932) ist es als ersten gelungen, mit der Zufuhr von thyreotropem Vorderlappenextrakt experimentell Exophthalmus zu erzeugen. FRIEDGOOD (1930), CHOICKART und PAULSON (1939) haben diese Versuche bestätigt. MARINE und ROSEN (1934), die systematische Untersuchungen zu dieser Frage angestellt haben, konnten zeigen, daß ein essigsaurer Vorderlappenextrakt beim Meerschweinchen auch dann einen Exophthalmus hervorzurufen vermag, wenn die Schilddrüse exstirpiert ist. An jungen Kaninchen konnten sie schließlich zeigen, daß die Schilddrüsenexstirpation die Entwicklung des Exophthalmus wesentlich erleichtert, beschleunigt und das Ausmaß des Exophthalmus verstärkte. Fütterung der Tiere mit frischen Gemüse konnte dabei den Exophthalmus verhindern. Sie nehmen auf Grund ihrer Beobachtungen an, daß die Entwicklung des Exophthalmus das Zeichen einer Schilddrüseninsuffizienz sei und schlagen zur Behandlung Schilddrüsenextrakte vor.

In diesem Zusammenhang ist noch auf die Fälle von zentralem Exophthalmus hinzuweisen. Der Fall von LABBÉ und JUSTIN-BESANCON (1935) von Exophthalmus bei Akromegalie könnte als eine Illustration zu den Versuchen von LOEB und MARINE angesehen werden. Leichte Grade von Exophthalmus werden bei Akromegalie nicht selten beobachtet. BRAM beschreibt eine Reihe verschiedener Fälle von cerebraler Herderkrankung mit nukleären und supranukleären Augenmuskelerkrankungen mit Ophthalmoplegia interna et externa, bei denen zugleich ein einseitiger oder doppelseitiger Exophthalmus bestand. Der Fall von CLAIRBORNE (1920), bei dem in direktem Anschluß an eine Apoplexie ein akuter Exophthalmus entstand, dürfte eine Seltenheit darstellen. Eigenartig liegt der Fall von MYERS (1924): Eine Frau von 42 Jahren leidet seit 9 Jahren an einem Exophthalmus, der nach einem schweren Schlag auf die rechte Nasenseite plötzlich verschwindet und erst nach 3 Jahren langsam wieder hervortritt, während die linke Seite unverändert blieb. Bei Kranken mit Metencephalitis und Parkinsonismus beobachten wir nach meinen Erfahrungen nicht selten einseitigen oder doppelseitigen Exophthalmus. Auch das typische Vollsyndrom des M. Basedow kann sich bei diesen Kranken entwickeln (RISAK). Wenn der Fragenkomplex des „zentralen“ Exophthalmus auch noch sehr der weiteren Bearbeitung bedarf, so scheint uns doch hier ein weiterer Hinweis auf die Pathogenese des Symptoms gegeben zu sein.

Die *Behandlung des Exophthalmus* findet im Rahmen der allgemeinen Behandlung der Thyreotoxikose statt, nur im Falle des malignen Exophthalmus ist die besondere Hilfe des Augenarztes notwendig. Er wird zunächst versuchen, durch Uhrglasverbände, Salben und Spülung die Chemosis zu bekämpfen, die Infektion zu verhüten bzw. auszuheilen. Schreitet der Exophthalmus fort, so ist die Canthotomie das sicherste Mittel, um die bedrohliche Strangulation der Conjunctiva zu verhüten. In den schwersten Fällen wird man sich unter Umständen zu der NAFFZIGER-Operation entschließen, bei der das Dach der Orbita entfernt, das Foramen opticum weit eröffnet wird und die Orbitalfascie mit dem ZINNSchen Ring gespalten wird, um Raum für den vermehrten Orbitalinhalt zu schaffen.

Struma.

Die Struma gehört zu den häufigsten Krankheitszeichen, doch gehen die Angaben über den Grad der Häufigkeit auseinander. Es gibt keine festen Maße, weder für den Halsumfang, noch für die sicht- und tastbare Ausdehnung der Drüse am Hals. Menge und Anordnung des subcutanen Fettes am Hals, Länge und Kürze des Halses spielen bei dem Seh- und Tasteindruck mit. Der Hals muß bei entspannter Muskulatur möglichst im Liegen untersucht werden, bei der Anspannung der Halsfaszie, wie sie beim Heben des Kopfes aus dem Liegen geschieht, können selbst große Kröpfe verschwinden. Auch an die Möglichkeit einer substernalen Entwicklung der Struma ist zu denken, wenn dies auch bei der Thyreotoxikose selten ist; noch seltener ist die Basedowifizierung einer dystopischen Schilddrüse am Zungengrund.

Aus diesem Grunde sind die Angaben der Kranken über eine Veränderung des Halses, ein Vollerwerden der Jugulargrube, ein Engerwerden des Kragens und ein Größerwerden der Drüse bedeutungsvoll. Die Struma ist nur in seltenen Fällen das erste Krankheitszeichen, meist gehen Herzerscheinungen, Augenveränderungen und nervöse Zeichen voran.

Was die *Häufigkeit* der Struma anlangt, so fand KOCHER (1919) bei 1250 Basedowoperationen jedesmal eine Struma. Auch CHVOSTEK hält sie für ein konstantes Zeichen, BRAM fand sie in 100%, SATTLER in 94% seiner Fälle.

Die *Größe* der Struma hält sich meist in mäßigen Grenzen und ist geringer als bei dem euthyreoten Kropf. Große Strumen werden meist nur dann beobachtet, wenn ein euthyreoter Kropf nachträglich toxisch geworden ist. Da die Größe der Struma nur in geringem Maße durch die Parenchymveränderungen, zum größeren Teil durch die verstärkte Durchblutung bedingt ist, so kann sie in kurzen Zeiträumen stark wechseln. Bei Erregung und Anstrengung kann sie rasch an Größe zunehmen. Auch die Menstruation führt nicht selten zu einer vorübergehenden Zunahme. Bei Entspannung und Beruhigung kann sie ebenso rasch wieder abnehmen. Auch das Jod kann rascheste Volumenverminderung bewirken. Die Anschwellung der Drüse betrifft meist das ganze Organ gleichmäßig, doch können auch einzelne Teile besonders hervortreten. So kann eine starke Schwellung des Isthmus einen Knoten vortäuschen. Da der rechte Schilddrüsenlappen schon beim Gesunden etwas größer ist als der linke, so erscheint auch die Schwellung des rechten Lappens häufig besonders ausgeprägt.

Die *Konsistenz* der Drüse ist in den frischen Stadien weich. Der tastende Finger vermag deutlich in das Parenchym einzudringen. Läßt man die Finger beider Hände über die Drüse rollen, so kann man damit eine größere Blutmenge aus ihr herauspressen, die Drüse erscheint dann für kurze Zeit härter und kleiner. Bei längerem Bestand kommt es zu bindegewebigen Einlagerungen und damit zu einem Derberwerden der Drüse. Legt man die Hand nur lose auf, so fühlt man mitunter ein Schwirren, ähnlich wie über dem Herzen bei der Mitralstenose.

Die *Auskultation* der Drüse, die mit einem Schlauchstethoskop bei zur Brust geneigtem Kinn vorzunehmen ist, ist ein wichtiges Hilfsmittel. In der Mehrzahl der Fälle hört man über der Drüse ein langgezogenes, lautes, systolisches Geräusch, das oft auch in der Diastole anhält. Bei einiger Übung läßt es sich leicht von den Geräuschen über den Carotiden, die kürzer und rein systolisch zu sein pflegen, abgrenzen. Nur bei starkem Druck einer rasch angeschwollenen Drüse auf die Halsgefäße kann die Unterscheidung der Geräusche unmöglich werden. Sehr eindrucksvoll ist zumeist der Einfluß des Jod auf die Geräusche. Schon wenige Tage nach Beginn der Jodbehandlung können sie völlig verschwinden, um nach Aussetzen der Jodbehandlung in 1—2 Tagen wieder in ursprünglicher Lautstärke

hörbar zu werden (BRAM). Schon hieraus geht der starke Einfluß des Jod auf die Vaskularisation der Drüse hervor.

Bei der *Pulsation* der Schilddrüse muß man zwischen der durch die gesteigerte Pulsation der Carotiden entstehende fortgeleitete Hebepulsation und der durch die Arterienerweiterung in der Drüse selbst zustande kommende Expansivpulsation unterscheiden. Das Auge kann diese Unterscheidung mitunter besser treffen als der fühlende Finger.

Eine *Kompression* der Trachea und der Halsgefäße kommt nur dann vor, wenn ältere und große Strumen basedowifiziert werden oder in den seltenen Fällen von maligner und zugleich toxischer Struma.

Die *Entwicklung* der Struma nimmt meist einige Wochen oder auch Monate in Anspruch. In Einzelfällen kann sie aber auch in wenigen Tagen, ja sogar in Stunden entstehen, bzw. bemerkbar werden (RIEDEL). Während im Beginn der Erkrankung die Größenzunahme der Drüse und die Entwicklung der übrigen Krankheitszeichen oft Hand in Hand gehen, bestehen späterhin keine festen Zusammenhänge mehr zwischen der Größe der Struma und der Schwere der Erkrankung. Wir sehen leichte Fälle mit großen Strumen und schwere Fälle mit kaum nachweisbaren Strumen.

Wenn somit bei einer ersten Betrachtung die Struma als ein regelmäßiger und obligater Befund bei Thyreotoxikose erscheint, so ergeben sich bei näherem Zusehen eine Reihe von Schwierigkeiten. Zunächst gilt das, was wir gesagt haben, nur für die Form der Erkrankung, die wir als eigentlichen M. Basedow zu bezeichnen gewöhnt sind, während bei den leichteren Thyreotoxikosen und Übergangsfällen, von den *formes frustes* ganz zu schweigen, gesetzmäßige Veränderungen der Schilddrüse nicht zu finden sind. Wir kommen bei der Einteilung der Krankheit in verschiedene Formen darauf zurück.

Die *pathologische Anatomie* lehrt uns eine Reihe von charakteristischen Veränderungen der Schilddrüse als häufige und typische Befunde bei der Thyreotoxikose kennen. Die wichtigsten sind folgende: Makroskopisch ist die herauspräparierte Drüse meist auf das 2—4fache der Norm vergrößert, wobei der Blutreichtum der Drüse auffällt. Arterien, Venen und Capillaren erscheinen gleichermaßen strotzend gefüllt. Die Arterien sind nicht selten geschlängelt, bei der Bewertung von operativ gewonnenem Material ist zu bedenken, daß hier meist zunächst eine Unterbindung der Gefäße vorgenommen wurde. Beim Durchschneiden der Drüse fällt die erhöhte Konsistenz auf, auf der Schnittfläche erscheinen die Läppchen vergrößert, die Farbe spielt in das Grau-Gelb, es läßt sich nur wenig verdünntes Kolloid abstreifen.

Das *histologische Bild*, das zum erstenmal 1893 von FRIEDRICH v. MÜLLER beschrieben wurde, zeigt vielgestaltig und unregelmäßig geformte Follikel, an Stelle der rundlichen und ovalen Bläschen mit reichlichem Kolloid findet man ungleichmäßig gefaltete, tief ausgebuchtete Schläuche mit geringem Kolloidgehalt. Diese Formänderung entsteht durch das Einsprossen von polsterartigen Epithelleisten, deren Einzellzellen zylindrisch geformt, dicht gelagert und durch chromatinreiche Kerne — unter Umständen auch Rieskerne — ausgezeichnet sind (vgl. hierzu JOSSELYN DE JONG 1933). Hinzu tritt eine starke Abschilferung der Epithelzellen in das Lumen der Follikel, die völlig von einem feinkörnigen Zelldetritus ausgefüllt werden können. In den bindegewebigen Septen findet man regelmäßig Anhäufungen von Lymphocyten, die um so größer und dichter zu sein pflegen, je deutlicher zugleich die Veränderungen der Epithelien sind. Diese Rundzellenhaufen können das Bild eines normalen Lymphfollikels mit Keimzentren darbieten. Sie können aber auch das Gewebe diffus durchsetzen, so daß dadurch das Bild einer „Thyreoiditis“ entstehen kann.

Diese, als typisch geltenden Veränderungen können — entsprechend der „Struma diffusa“ — die Drüse ganz durchsetzen, sie können aber auch zunächst nur in einzelnen Stellen, die dann als Wachstumszentren angesprochen werden, nachweisbar sein. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer sorgsameren Durchmusterung der ganzen Drüsen, nach Möglichkeit mit Hilfe von Stufenschnitten, wenn man verbindliche Aussagen über die Anwesenheit oder das Fehlen der verschiedenen Veränderungen machen will. Neuerdings (1941) hat SUNDER-PLASSMANN weitere interessante histologische Befunde ermittelt, unter denen die Veränderungen der vegetativ-nervösen Terminalreticula besonders wichtig erschienen.

Eine Erklärung dieser anatomischen Zeichen und eine Deutung ihres physiologischen Sinnes ist heute noch nicht möglich. So kann die Verminderung des Kolloidgehaltes ebensogut durch eine verminderte Sekretion wie durch eine vermehrte Resorption zustande kommen. Auch die Epithelwucherungen und die Desquamierung der Epithelien können verschieden gedeutet werden.

Durch diese Unsicherheiten lassen sich heute leider auch die Fäden zwischen den anatomischen Befunden und den klinischen Zeichen der Krankheit noch nicht mit Sicherheit knüpfen. WEGELIN (1926) meint, daß in denjenigen Fällen, in denen man die genannten Merkmale in ihrer Gesamtheit vorfindet, meist auch klinisch eine typische Thyreotoxikose vorliegen dürfte. Doch wird von erfahrenen Untersuchern immer wieder angegeben, daß die anatomischen Zeichen auch in solchen Kröpfen zu finden sind, deren Träger niemals klinische Zeichen einer Toxikose geboten haben. Das gilt besonders für die Lymphocyteninfiltrate, aber auch für die Epithelveränderungen. Andererseits betont auch WEGELIN, daß die sog. typischen Zeichen in Drüsen von Kranken mit sicherer Toxikose vermißt werden können. Es scheint außer Zweifel zu stehen, daß es Kranke mit Vollbasedow gibt, bei denen sich lediglich das Bild der diffusen Kolloidstruma findet.

In diesen letztgenannten Fällen taucht dann die Frage auf, ob sie der Gruppe der Struma *basedowificata* zuzurechnen seien, worunter man im Gegensatz zu der Struma *basedowiana* diejenigen Fälle versteht, bei denen die Toxikose auf eine schon vorher bestehende Struma colloides aufgepfropft wurde. Solche Fälle werden naturgemäß in den Gegenden mit endemischer Verkropfung relativ häufig beobachtet, wenn auch die Gesamtzahl der Thyreotoxikosen in diesen Gebieten gering zu sein pflegt. Auch hier scheinen freilich zwischen verschiedenen Ländern und Endemiebezirken beträchtliche Unterschiede zu bestehen. Die ursprüngliche Meinung KOCHERS, daß der Kropf einen Schutz gegen M. Basedow darstelle, läßt sich in dieser allgemeinen Form heute kaum mehr aufrecht erhalten, doch wird man SAUERBRUCH zustimmen müssen, wenn er betont, daß der Zustand der Drüse zu Beginn der Erkrankung die Entwicklung und den Verlauf der Krankheit entscheidend beeinflussen kann. Auch mag es richtig sein, daß ein Kolloidkropf der Umwandlung in eine toxische Struma einen gewissen Widerstand entgegensetzt. Auf der anderen Seite muß uns die große Zahl derjenigen Jod-Basedowfälle zu denken geben, bei denen die Toxikose durch große oder kleine Joddosen unter vorsichtiger oder leichtfertiger Behandlung aus einer harmlosen endemischen Struma entstanden ist. Diese Kranken stellen ja die Mehrzahl aller Fälle von Struma *basedowificata* dar, die der Internist zu sehen bekommt. Das anatomische Bild solcher Jod-Basedowfälle unterscheidet sich nicht von den anderen Formen der Erkrankung, auch wenn die Drüse bei der chemischen Untersuchung sich als besonders jodreich erweist. Andererseits ändert das Jod in der Vorbehandlung der Basedowkranken vor der Operation das anatomische Bild, wenn auch von einer gesetzmäßigen Normalisierung des histologischen Drüsenbildes keine Rede sein kann. Wir sehen auch bei solchen Kranken, bei denen das Jod einen vollen Erfolg gehabt hat, den Grundumsatz zur Norm senkte, die Tachykardie beseitigte, dann im Operationspräparat unter Umständen alle die typischen Zeichen der hochaktiven Struma mit Epithelwucherung, Desquamation und lymphocytären Infiltraten.

Widersprechen müssen wir der Ansicht, daß das klinische Bild der Struma *basedowificata* — auch sekundärer M. Basedow genannt — im Durchschnitt leichter sei als das des Vollbasedow bei diffuser Struma. Gerade die Fälle von Jodbasedow bei endemischer Struma zeigen unter Umständen schwerste Bilder und typischen Verlauf. Die Mehrzahl der Kranken mit leichteren Thyreotoxikosen und Basedowoid hat zweifellos kleine und mikroskopisch kaum veränderte Schilddrüsen.

Toxisches Adenom. Etwas ausführlicher müssen wir auf die Frage des toxischen Adenoms eingehen, zumal dieser Begriff in neuerer Zeit im klinischen und anatomischen Schrifttum Verwirrung angestiftet hat.

Von den Ärzten der MAYO-Klinik, C. H. MAYO, PLUMMER, WILSON und BOOTHBY wurde die Beobachtung gemacht, daß einzelne Adenomknoten Thyreotoxikose auslösen und verursachen können. Die Vorstellung einer mechanischen Reizung des Drüsengewebes durch Druck der Knoten als Ursache der Toxikose wurde bald wieder fallen gelassen. Da diese Fälle der PLUMMERSchen Klinik zunächst vorwiegend gutartigen Charakter zu haben schienen und relativ symptomarm waren, wurde der Begriff dann mit der Zeit ausgeweitet und unter Verzicht auf seine anatomische Begründung allgemein auf leichte und symptomarme Fälle angewandt. Er wird in USA. weiterhin zur Kennzeichnung einer leichteren Thyreotoxikose im Gegensatz zum Basedow, dem „Exophthalmic Goiter“, benutzt.

In der deutschen Literatur hat man zeitweise die Meinung vertreten, als handle es sich bei dem toxischen Adenom um eine Besonderheit der neuen Welt, die bei uns nicht vorkomme, bis WEGELIN (1936) u. a. die anatomische Abgrenzbarkeit solcher Fälle bestätigt haben.

Zur Differentialdiagnose des toxischen Adenoms kommt nach BRAM folgendes in Betracht:

1. Die Betastung und Betrachtung der Schilddrüse kann ein Adenom in verschiedener Größe erkennen lassen. Es kann jedoch auch die ganze Schilddrüse verändert sein. In der Regel zeigt schon der Anblick eine unsymmetrische Verteilung des Schilddrüsengewebes. Es fehlen die typischen physikalischen Zeichen der Basedowschilddrüse, vorwiegend deswegen, weil die Durchblutung geringer ist. Im Fall eines substernalen Adenoms können die Zeichen der Kompression der Atemwege und der großen Venen auftreten.

2. Es fehlen zumeist der typische Gesichtsausdruck und die charakteristischen Augensymptome des Basedowkranken. Nur im Falle einer intrathorakalen Strumaentwicklung können die gleichen Augenveränderungen wie bei anderen Kranken mit Asphyxie auftreten. Echter Exophthalmus spricht für eine Kombination mit M. Basedow.

3. Die Erscheinungen von seiten des Kreislaufes pflegen erst nach längerem Bestande des Adenoms und nicht in der gleichen Heftigkeit wie bei M. Basedow einzutreten. Im Gegensatz zu dem refraktären Verhalten des Basedowherzens gegenüber der Digitalis läßt sich beim toxischen Adenom ein deutlicher Digitaliseffekt nachweisen. Auch körperliche Ruhe und der nächtliche Schlaf pflegen die Tachykardie zu vermindern.

4. Der Blutdruck ist bei den Kranken mit toxischem Adenom meist erhöht. Dabei ist zu bedenken, daß es sich in der Mehrzahl der Fälle um ältere Kranke handelt, die schon seit Jahren eine Struma aufweisen. Auch Myokardschäden werden hierbei sehr häufig beobachtet. Die Ansicht BRAMS, daß bei echtem M. Basedow der Blutdruck regelmäßig niedrig sei, kann freilich heute nicht mehr aufrecht erhalten werden.

5. Der Tremor der ausgestreckten Finger ist in der gleichen Weise wie bei M. Basedow erkennbar, wenn er auch häufig grobschlägiger ist und mehr an den senilen Tremor erinnert. Die starke Belästigung des Kranken durch den Tremor fehlt beim toxischen Adenom zumeist.

6. Die Abnahme des Körpergewichtes vollzieht sich beim toxischen Adenom in längeren Fristen, es läßt sich dabei meist zeigen, daß der schlechte Appetit die Hauptursache der Gewichtsabnahme ist. Der Gewichtsverlust hält sich meist in mittleren Grenzen und beträgt selten mehr als 10—15 kg, der Stuhlgang ist häufig angehalten.

7. Kranke mit toxischem Adenom klagen nicht in gleichem Maße über Muskelschwäche und Hinfälligkeit wie Basedowkranke. Die Abnahme der Körperkraft steht hierbei meist im Zusammenhang mit der Verminderung des Körpergewichtes.

8. Auch die Erscheinungen an der Haut sind weniger ausgeprägt. Das Schwitzen ist meist nur gering, die Dermographie ist schwach ausgeprägt. Die Klagen über vasomotorische Beschwerden treten zurück.

9. Ein deutlicher Gegensatz besteht besonders im psychischen Verhalten gegenüber dem Basedowkranken. Die prämorbidie Persönlichkeit der Kranken mit toxischem Adenom ist häufig durch phlegmatische Ruhe und seelische Ausgeglichenheit charakterisiert. Mit der Entwicklung des toxischen Adenoms kommt es wohl zu einer deutlichen Steigerung der nervösen Erregbarkeit, jedoch nicht zu den schweren Erregungszuständen des M. Basedow. Symptomatische Psychosen gehören zu den größten Seltenheiten.

10. In der Familienvorgeschichte finden wir in 30% oder mehr der Fälle Angaben über Kropf, jedoch nicht wie bei M. Basedow über nervöse oder allergische Stoffwechselförungen.

11. Die Entwicklung des toxischen Adenoms nimmt mehrere Jahre in Anspruch. BRAM rechnet einen Durchschnitt von 15 Jahren. Das Durchschnittsalter der Kranken liegt demnach bei 35—40 Jahren. Nur in Gegenden mit endemischem Kropf und nach Jodbehandlung kommen Ausnahmen vor. Der Knotenkropf ist stets eine Voraussetzung zur Entwicklung der Krankheit.

12. Der Entstehungsmechanismus der Toxizität des Adenoms ist bislang unbekannt. Die amerikanischen Pathologen neigen dazu, mechanische Vorgänge im Gefolge der Adenomentwicklung mit in Rechnung zu setzen. Seelische Traumen spielen als Ursache und Auslösung der Erkrankung keine Rolle.

13. Die Entwicklung des toxischen Adenoms und der Verlauf der Erkrankung ist meist träge und erfordert mehrere Monate, wenn nicht Jahre. Solch stürmische Verlaufsformen wie bei M. Basedow sind beim toxischen Adenom unbekannt.

14. Es ist damit zu rechnen, daß sich zum toxischen Adenom ein echter M. Basedow hinzugesellt, eine solche Kombination ist jedoch als selten zu bezeichnen. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß sich ein echter M. Basedow bei einem Kranken entwickelt, in dessen Schilddrüse sich Adenome finden, ohne daß diese selbst toxisch verändert sind. Diese Unterscheidungen können freilich vom Kliniker nur in den seltensten Fällen getroffen werden.

15. Die Wirkung des Jod ist beim toxischen Adenom weniger günstig und dramatisch als bei M. Basedow; zwar beobachtet man auch hier eine deutliche Beeinflussung des funktionellen Verhaltens der Schilddrüse, doch ist die Wirkung niemals so zuverlässig wie bei M. Basedow. Auch die Gefährdung durch die Operation wird durch die Jodbehandlung nicht in der gleichen Weise verringert wie beim echten M. Basedow.

16. Die angemessene Behandlung des toxischen Adenoms ist die operative Entfernung. Dabei genügt unter Umständen lediglich die Entfernung und Ausschälung des Adenoms ohne die Resektion der gesamten Drüse. Die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung können allgemein als sehr gut bezeichnet werden, zumal das Risiko der Operation wesentlich geringer ist als bei M. Basedow. Die postoperative Krisis ist beim toxischen Adenom unbekannt, ebenso werden Rezidive nach glücklich vollbrachter Operation kaum beobachtet. Die Erfolge der konservativen Behandlung sind außerordentlich gering. Spontane Remissionen können nicht erwartet werden, so daß die Operation das beste und einzige Hilfsmittel darstellt.

Hinzuweisen ist noch auf den neueren Untersuchungen von SUNDER-PLASSMANN (1941) über das *neurohormonale Zellsystem* in der Schilddrüse das in enger

Verbindung mit dem nervösen Syncytium des Schilddrüsenparenchyms, mit Gefäßwandzellen und Thyreocyten steht und als funktionell bedeutsames, kolloidresorbierendes Zellsystem angesprochen wird.

Überblicken wir die anatomischen Befunde an der Schilddrüse in ihrer Gesamtheit, so ist festzustellen, daß zwar eine Reihe von charakteristischen Befunden mit großer Häufigkeit zu erheben ist, als gesetzmäßig freilich können alle diese Veränderungen nicht angesehen werden. Es muß auf das häufig recht weitgehende *Mißverhältnis* zwischen den anatomischen Veränderungen und den klinischen Befunden nachdrücklich hingewiesen werden. Fragen, wie die nach einer Hyperfunktion oder einer Dysfunktion der Schilddrüse bei M. Basedow sind mit Hilfe der anatomischen Befunde nicht zu entscheiden. Die Frage nach der Ursache der vielfältigen Schilddrüsenveränderungen ist nur schwer zu beantworten. In den seltensten Fällen scheinen die Veränderungen vom Schilddrüsenewebe selbst auszugehen. Alle diejenigen Fälle, in denen angegeben wurde, daß entzündliche Veränderungen, etwa als Verletzungsfolge, oder Adenomknoten der Ausgangspunkt der spezifischen Umwandlung des Schilddrüsenorgans seien, halten einer strengen Kritik nicht stand. Die experimentelle Forschung ergibt, daß es mit Hilfe des Hypophysenvorderlappenhormons mit großer Sicherheit gelingt, die für die Toxikose typischen Veränderungen der Schilddrüse zu erzeugen. Auch tiefgreifende Veränderungen in der Kost können — vielleicht auf dem Umweg über den Hypophysenvorderlappen — zu einer charakteristischen Umwandlung des Drüsenbildes führen. Wieweit diese experimentellen Ergebnisse auf die Klinik der Thyreotoxikose übertragen werden können, wird später zu besprechen sein.

Kreislauf.

Es erscheint bedeutungsvoll, daß die Thyreotoxikose durch PARRY (1825) und GRAVES (1835) unter die Herzerkrankungen eingereiht wurde. Trotz der Erweiterung unserer Kenntnisse gelten auch heute noch die Sätze von MOEBIUS: „Die Basedowkranken leiden und sterben durch das Herz, selten nehmen andere Symptome die Führung. Fast immer ist der Zustand des Herzens maßgebend und in der Frage nach der relativen Heilung entscheidet er durchaus.“ So wird im Gange der Untersuchung der Arzt nach der Beobachtung des Gesichtsausdruckes des Zustandes der Schilddrüse nach dem Puls greifen und das Herz untersuchen.

Im Vordergrund der subjektiven und objektiven Veränderungen steht die *Tachykardie*, mehr oder weniger deutlich verbunden mit der *Palpitation* des Herzens. CHARKOTS Satz: „Ohne Tachykardie kein Basedow“, gilt auch heute noch. Die Schlagzahl liegt in der großen Mehrzahl der Fälle zwischen 85 und 120 Schläge je Minute, wobei vorausgesetzt wird, daß der Puls in der Ruhe, d. h. unter Grundumsatzbedingungen, morgens nüchtern im Bett gezählt wird. Höhere Schlagzahlen finden sich nur in 10—20% aller Fälle, hier werden Frequenzen bis zu 170 und 200 beobachtet. Paroxysmale Tachykardien mit noch höheren Frequenzen sind als sehr selten zu bezeichnen, wenn wir die Fälle mit Vorhofflattern und Vorhofflimmern außer acht lassen (v. HOESSLIN 1927). Alter und Geschlecht der Kranken sind ohne Einfluß auf die Schlagzahl.

Hingegen bestehen Beziehungen zwischen der Höhe des Grundumsatzes und der Größe der Pulszahl. Dieses wurde zuerst von ANDERSON (1917), BARKE und RICHARDSON (1919), STURGIS und TOMPKINS (1920) gefunden, danach von WILLIUS (1923), HAMILTON (1924), SMITH und CALVIN (1927), HAMBURGER, LEVI (1928), PRIESTLEY (1931), HOWARD, SPANG und KORTH (1939) bestätigt. Die Einwände von PENATI und BERTINI dagegen sind nicht mehr stichhaltig.

SPANG und KORTH, denen wir eine gründliche monographische Bearbeitung der Frage der Herzveränderungen aus jüngster Zeit verdanken, weisen darauf hin, daß man in dem Bereich von 90—120 Schlägen je Minute und 30—75% Grundumsatzsteigerung eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Werten findet. Bei noch höherer Grundumsatzsteigerung steigt jedoch die Pulszahl meist nicht entsprechend weiter an. READ hat versucht, diese Zusammenhänge in einer Formel zu erfassen und hat diese Formel, bei der außer der Pulszahl noch der Blutdruck berücksichtigt wird, sogar als Ersatz für die Grundumsatzbestimmung vorgeschlagen. Dagegen ist jedoch einzuwenden, daß zahlreiche Faktoren, die die Schlagzahl des Herzens beeinflussen, nicht zugleich auch eine deutliche Wirkung auf den Grundumsatz erkennen lassen, so daß die READ-Formel im Einzelfall gewisse Anhaltspunkte geben kann, jedoch niemals die Grundumsatzbestimmung zu ersetzen vermag.

Es bestehen weiter Beziehungen zwischen der Höhe der Tachykardie und den übrigen Zeichen der Toxikose, so daß man mit einigen Vorbehalten sagen kann: je höher eine dauernde Tachykardie liegt, desto schwerer ist die Erkrankung.

Neben der Erhöhung ist die *Labilität* der Pulsfrequenz ein charakteristisches Zeichen. Die Variabilität ist bei niederen Frequenzen meist größer als bei höheren. Doch gibt es auch hier Ausnahmen. Eine Fülle von Faktoren, die beim gesunden Menschen die Schlagzahl wenig oder gar nicht beeinflussen, können bei dem Schilddrüsenkranken sofort eine erhebliche Frequenzsteigerung von ungewöhnlicher und wechselnder Dauer hervorrufen. Es genügen geringe seelische Erregungen, wie sie das Kommen der pulszählenden Schwester, die ärztliche Visite und der Besuch von Angehörigen bedeuten, um hohe Frequenzen hervorzurufen. Geringe körperliche Anstrengungen wie Aufsitzen und Stehen führen zu heftiger Tachykardie. Im Prämenstruum und bei geringen Infekten kommen ebenfalls ungewöhnliche Steigerungen vor. Die normale Verlangsamung der Pulszahl im Schlaf bleibt meist erhalten, sie kann jedoch auch verloren gehen, ja die Pulszahlen können am frühen Morgen vor dem Erwachen der Kranken besonders hoch gelegen sein. BOAS (1932) hat gezeigt, daß man mit Hilfe einer fortlaufenden Pulsschreibung im Schlaf eine thyreotoxische Tachykardie von einer rein „neurogenen Sinustachykardie“ unterscheiden kann. Im ersteren Falle pflegt die Verminderung der Pulszahl wesentlich geringer zu sein als im letzteren.

Für die klinische Beurteilung der Kranken ist die Tatsache von besonderer Bedeutung, daß die *Digitaliskörper* keinen oder nur einen geringen Einfluß auf die Tachykardie erkennen lassen. Wenn andererseits eine langdauernde Tachykardie durch Digitalis nicht beeinflußt werden kann, so spricht das für eine Thyreotoxikose. Im Elektrokardiogramm läßt sich die thyreotoxische Tachykardie nicht sicher von den anderen Formen der Sinustachykardie abgrenzen; wohl kann man mitunter ein hohes T und P, die auch zusammenfallen können, beobachten, als typisch oder gar spezifisch kann dieser Befund jedoch nicht angesehen werden. Da die Digitalis jedoch, wie SPANG und KORTH gefunden haben, bei diesen Kranken eine besonders deutliche Wirkung auf die Nachschwankung ausüben, ohne die Frequenz zu vermindern, so können auf diesem Wege einigermaßen charakteristische Bilder entstehen.

Die Frage nach der Ursache der Tachykardie wird heute meist dahin gestellt, ob das Schilddrüsenhormon auf dem Umweg über das vegetative Nervensystem, den Accelerans, oder direkt am Herzmuskel angreife. Diese Fragestellung dürfte schon im Ansatz falsch sein, da es nach den neueren anatomischen Untersuchungen kaum möglich ist, zu sagen, wo das vegetative Nervensystem aufhört und der „reine Herzmuskel“ anfängt, da ja die Fasern der vegetativen Reticula bis in die Muskelzellen des Herzens hinein zu verfolgen sind. Daß die

Zufuhr von Thyroxin eine Tachykardie erzwingen kann, erscheint sichergestellt. Nach den Beobachtungen über die Wirkung des Gynergen lehnt MORAWITZ (1931) eine rein nervöse Genese der Tachykardie ab. MERKE und EISNER (1928) fanden dagegen jedoch eine deutliche pulsverlangsamende Wirkung des Ergotamin. Nach GOETSCH (1918) besteht eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber dem Adrenalin, die NETER (1934) auf einen verminderten Vagustonus bezieht. Während ENDERLEN und BOHNENKAMP (1927) in ihren bekannten Versuchen sahen, daß die Entnervung des Herzens die Wirkung der Schilddrüsenstoffe auf das Herz verminderte oder aufhob, haben neuere Untersuchungen von DE MOOR, McEACHERN und ANDRUS (1930) u. a. gezeigt, daß die charakteristische Wirkung des Thyroxin auch am isolierten Herzen in Erscheinung tritt. In besonders eindrucksvoller Weise hat FRANK MANN zusammen mit PRIESTLEY und MARKOWITZ (1931) die Frage angegangen: Bei jungen Hunden wurde ein zusätzliches Herz an die Halsgefäße mit Gefäßnaht angeschlossen, das nach einiger Zeit den Rhythmus des an normaler Stelle schlagenden Herzens annimmt. Wurden die Tiere nun mit Thyroxin behandelt, so schlugen sowohl das eigentliche als auch das transplantierte Herz schneller. Mit diesen Beobachtungen erscheint bewiesen, daß ein intaktes vegetatives Nervensystem des Herzens nicht unbedingte Voraussetzung für eine Wirkung der Schilddrüsenstoffe sein kann. Nach ANDRUS, McEACHERN und YATER (1931) ist eine „direkte“ Einwirkung der Schilddrüsenstoffe auf den Stoffwechsel der Herzmuskelzellen anzunehmen. Diese Möglichkeit zugegeben, ist immer wieder zu betonen, daß wir keine nervenlosen Zellen annehmen können, und daß deshalb stets damit zu rechnen ist, daß ein Stoff wie das Thyroxin sowohl an den Nervenzentren des Gehirns als an den untergeordneten nervösen Zentren im Herzen, als auch schließlich an den Nervenendapparaten in der Herzmuskelzelle ihren Angriffspunkt haben kann.

In seltenen Ausnahmefällen wurden Kranke mit vollentwickeltem thyreotoxischen Syndrom und einer Bradykardie bis herab auf 44 Schläge beobachtet. Solche Kranken scheinen im übrigen keine Besonderheiten aufzuweisen. Mit der Erklärung CHVOSTEKs, daß solche Erscheinungen „konstitutionell“ bedingt seien, ist zunächst nicht sehr viel gewonnen, denn man kann von der Tachykardie mit gleichem Recht dasselbe aussagen. Auch der Begriff der Vagotonie gibt uns hier noch keine genügende Aufklärung (vgl. BICKEL und FROMMEL 1925, HAAS und PARADE 1931, SMITH und CALVIN 1927).

Trotz der erhöhten Labilität der Pulsfrequenz beobachten wir eine eigentliche *Sinusarrhythmie* nur sehr selten. Die Mehrzahl der Beobachter stimmt darin überein, daß eine deutliche respiratorische Arrhythmie nur in 1—2% der Fälle zu beobachten ist. Während MISSKE und SCHÖNE (1933) die Arrhythmie häufiger sahen, halten PARADE und FÖRSTER (1936) die Regelmäßigkeit der Tachykardie geradezu für ein Charakteristicum der Thyreotoxikose. Nach BRAM ist das Auftreten einer respiratorischen Arrhythmie mit Verlangsamung des Pulses bei tiefer Ausatmung im Verlauf der Behandlung als günstiges Zeichen der Genesung zu betrachten.

Auch *Reizbildungsstörungen* im Sinus gehören zu den Seltenheiten. Von PARADE sind einzelne Fälle beschrieben worden. Er beobachtete nach der Strumektomie Leitungsstörungen vom Sinus zum Vorhof, die rasch wieder abklangen, nach Behandlung mit Dijodthyrosin eine schwere Störung der gleichen Art mit ADAM-STOKES-Anfällen. Es ist jedoch in diesen Fällen nicht sicher, welche Rolle der prämorbid Zustand des Herzens dabei gespielt hat.

Extrasystolen kommen bei Schilddrüsenkranken recht häufig vor, zur Literatur verweisen wir auf SPANG und KORTH (1939). Sie dürften jedoch in den meisten Fällen nicht in direkter Abhängigkeit von der Toxikose stehen und können nur

dann, wenn sie gehäuft oder als Vorboten des Flimmerns auftreten, als klinisch wichtig bewertet werden.

Die wichtigste Rhythmusstörung ist die *absolute Arrhythmie*. Gerade hierbei sollte man die Bezeichnung Arrhythmia „perpetua“ vermeiden, weil diese Störung, wie vorausgeschickt sei, hier relativ leicht ausgleichbar ist und sogar ohne eine besondere Behandlung des Herzens vorübergehend sein kann. Die Angaben über die Häufigkeit der Störung schwanken danach, wieweit das Krankengut gesichtet und welche Einteilung der Beurteilung zugrunde gelegt wurde. Aus einer Zusammenstellung des Schrifttums, die mehr als 1000 Kranke umfaßt, haben SPANG und KORTH eine durchschnittliche Häufigkeit von 15% errechnet. Die Fragwürdigkeit derartiger statistischer Angaben wird durch die Mitteilung von WILLIUS beleuchtet (1923), wonach sich in dem großen Material der MAYO-Klinik die Anzahl der Fälle mit absoluter Arrhythmie verdoppelt hat, nachdem die Beobachtung der Kranken über längere Zeit hin ausgedehnt wurde. Welch große Rolle die Thyreotoxikose allgemein bei der Entstehung der absoluten Arrhythmie spielt, geht aus der Angabe FRIEDRICH VON MÜLLERS (1893) hervor, wonach etwa $\frac{1}{4}$ aller Fälle mit absoluter Arrhythmie durch eine Thyreotoxikose verursacht sei. Es bestehen Beziehungen zwischen der Häufigkeit der Arrhythmie und der Schwere der Erkrankung, beurteilt nach Allgemeinzustand und Grundumsatz; nimmt man eine Gruppe von Schwerkranken, so kann man die Arrhythmie in der Hälfte aller Fälle beobachten. Freilich erscheint es etwas zu weit gegangen, zwischen der Höhe des Grundumsatzes und der Häufigkeit der Arrhythmie eine Parallele zu ziehen, wie KÄMMERER und OBERMEIER (1933) es tun. Gegen eine solche Verallgemeinerung haben sich WILLIUS und BOOTHBY gewandt. Alle Beobachter von HAMILTON (1924) bis PARADE (1933) stimmen dahin überein, daß das *Alter* einen sehr wichtigen Faktor für das Zustandekommen der Arrhythmie darstellt. KEPLER und BARNES (1933) zeigten, daß die Arrhythmie bis zum 30. Jahr sehr selten, danach jedoch mit jedem Jahrzehnt ungleich häufiger vorkommt. Es erscheint dies bereits als Hinweis, daß zu dem toxischen Faktor der Schilddrüsenstörung andere zusätzliche Faktoren hinzutreten müssen.

Einen weiteren Einfluß übt die *Dauer* des Krankseins aus. Bei längerer Dauer eines hochtoxischen Zustandes weisen bis zu $\frac{2}{3}$ aller Kranken eine absolute Arrhythmie auf. Im amerikanischen Schrifttum (BARKER, WILSON 1933, SMITH) findet sich die Angabe, daß das toxische Adenom häufiger zur Arrhythmie führe als der M. Basedow (Exophthalmic Goiter). Das dürfte seinen Grund darin haben, daß bei dem toxischen Adenom die Krankheitsdauer im Durchschnitt wesentlich länger ist als bei M. Basedow. Als kennzeichnend für die Thyreotoxikose kann die Tatsache angesehen werden, daß die absolute Arrhythmie hierbei sehr *flüchtig* sein kann. Es werden Anfälle beobachtet, die nur wenige Stunden, ja nur einige Minuten dauern. Hierbei können körperliche und seelische Erregungen den Anstoß geben. Selbst die geringe Kreislaufbelastung, die durch eine größere Mahlzeit gegeben ist, kann schon genügen; dabei können gerade solche kurzdauernden Anfälle recht erhebliche Beschwerden machen. Es kann zu absenceähnlichen Bildern kommen, zu mehr oder weniger schweren Zuständen von Verwirrtheit, Ratlosigkeit und Erregung bis zu halluzinatorischen Psychosen, die nach der Regularisierung des Herzens wieder völlig verschwinden können (BRAM). Ob es sich hierbei um Durchblutungsstörungen des Gehirns als Folge der akut einsetzenden Arrhythmie handelt, ob die cerebralen Zeichen den kardialen gleichgeordnet sind, oder ob die kardialen Zeichen als Folge einer zentralen Regulationsstörung aufzufassen sind, kann heute noch nicht entschieden werden. Beobachtungen an Kranken mit symptomatischen Basedowpsychosen scheinen uns aber die letztere Möglichkeit nahezu legen.

Eine zweite Besonderheit der absoluten Arrhythmie des Basedowkranken liegt in ihrer günstigen *therapeutischen Beeinflußbarkeit*. Es sind hierbei weniger die eigentlichen Herzmittel wie Digitalis und Chinidin, die sich als hilfreich erweisen, vielmehr haben diejenigen Mittel, die den Basedowkranken allgemein beruhigen, zugleich auch einen günstigen Einfluß auf die Regularisierung. So kann schon eine Behandlung mit Brom oder mit Barbitalen, insbesondere mit Prominal in wenigen Tagen zur Regularisierung führen, die dann freilich nicht immer anzuhalten pflegt. Wir sahen bei einer Kranken bei einer seit Wochen bestehenden absoluten Arrhythmie nach einer einzigen Morphiuminjektion die Arrhythmie für 4 Monate verschwinden. Hierin unterscheidet sich die Störung wesentlich von den Formen bei eigentlichen Herzerkrankungen, insbesondere bei der Mitralstenose. Zugleich scheinen uns solche Beobachtungen wichtige Hinweise auf die Genese der Störung zu geben. Therapeutisch überragend ist der Erfolg der Operation. Während PHILLIPS und ANDERSON (1927) nach der Operation in 60% der Fälle die Arrhythmie verschwinden sehen, berichtet LAHEY über 80% und ANDERSON bei 400 Kranken sogar über 90% Heilung. ANDERSON gab freilich zugleich zwischen dem 2. und 6. Tag nach der Operation Chinidin, eine Maßnahme, die er für seine Erfolge besonders hoch anschlägt.

Erfolg und Mißerfolg der Behandlung hängen weitgehend davon ab, ob das Herz schon vor dem Auftreten der Thyreotoxikose anderweitig geschädigt war oder nicht. Ein bereits durch einen rheumatischen Infekt oder durch einen Ventildefekt geschädigtes Herz vermag sich naturgemäß nicht in der gleichen Weise zu erholen wie ein muskel- und klappengesundes Herz.

Wir sehen aus diesen Angaben, daß für das Verständnis des Kreislaufes stets die Vielfalt aller möglichen Faktoren berücksichtigt werden muß. Zwar ist es BICKEL und FROMMEL (1925), LAUTER und DETERMANN (1926) gelungen, im Tierversuch lediglich durch übermäßige Zufuhr von Schilddrüsenstoffen eine absolute Arrhythmie zu erzeugen. Es ist jedoch fraglich, wieweit diese Versuche auf den Menschen übertragen werden können.

Geht man der *Vorgeschichte* dieser Kranken nach, so findet man ungewöhnlich häufig Anhaltspunkte für anderweitige Herzerkrankungen, besonders eindrucksvoll sind die Zahlen von HAMILTON (1924), der unter 372 Fällen in 9% eine absolute Arrhythmie beobachtete. Bei denjenigen seiner Kranken jedoch, die in der Vorgeschichte eine rheumatische Erkrankung aufwiesen, fand er dieselbe Störung in über 60%. SPANG und KORTH betonen nachdrücklich, daß der prämorbid Zustand des Herzens, die Flimmerbereitschaft, als entscheidend anzusehen ist und die Thyreotoxikose meist nur eine auslösende Wirkung haben dürfte. Die Thyreotoxikose führt dabei zur „Demaskierung“ des latent geschädigten Herzens. Diese Beobachtungen dürfen uns nicht zu einer Unterschätzung des Schilddrüsenfaktors führen. Die Besonderheiten der Störung dieser Kranken und die günstige therapeutische Beeinflußbarkeit beweisen in vielen Fällen die überragende Rolle der Schilddrüsenstörung.

Das *Elektrokardiogramm* läßt gegenüber den anderen Formen der absoluten Arrhythmie keine Besonderheiten erkennen. Die Angaben von BENJAMIN (1924), wonach niedere Frequenzen der Vorhöfe mit hoher Frequenz der Kammern charakteristisch sein sollen, kann heute als widerlegt angesehen werden. Nach SPANG und KORTH findet man ebenso Flimmern mit hoher Frequenz und kaum sichtbaren Flimmerwellen, wie auch langsame und gröbere Flimmerwellen mit dem Übergang zum Vorhofflattern. Eigentliches Flattern beobachteten sie nur bei 3 Kranken in einer Gruppe von 200, die die Zeichen einer tiefgreifenden Herzmuskelschädigung darboten. Von zahlreichen Autoren ist eine Erhöhung der Vorhofschwankung beschrieben worden. Die Form ähnelt dabei meist mehr dem pulmonalen als dem mitralen P, freilich sind Höhe und Form des P auch im

Einzelfall sehr wechselvoll. Diese Veränderung ist von der Frequenzsteigerung unabhängig und kann deshalb nicht ohne weiteres als eine Folge der vegetativen nervösen Störung aufgefaßt werden, vielmehr lenkt dieser Befund schon die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit einer Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf. Die Negativität von P in der 3. Ableitung hat, wie auch bei anderen Krankheiten, hier keine besondere pathognomonische Bedeutung. Auch die R-Zacke ist häufig besonders groß, was schon durch die veränderten Leitungsbedingungen in der Haut, infolge der verstärkten Durchblutung und Durchfeuchtung, erklärt werden kann. Bei klinischer Besserung, etwa nach einer Operation, kann die R-Zacke dann erheblich kleiner werden.

Klinisch ungleich bedeutungsvoller erscheinen die Veränderungen der *Nachschwankung*, wobei das S-T-Stück und T gemeinsam zu betrachten sind. Bei intaktem Herzmuskel findet man häufig ein ungewöhnlich hohes T, das auf die Acceleransreizung bezogen werden kann. Ist bei längerer Dauer der Erkrankung der Herzmuskel jedoch geschädigt, so kann T flach oder negativ werden. Im schweren toxischen Zustand und besonders im Anschluß an die Operation sahen SPANG und KORTH eine Senkung des S-T-Stückes mit einer konvexen Biegung nach oben und stark negativem, zugespitztem T, ein Befund wie er ähnlich bei Coronarkerkrankungen und bei der toxischen Diphtherie zu erheben ist. Auch die Abgrenzung von der Digitaliswirkung kann dabei schwierig sein. Diese Abweichung im Stromverlauf kann etwa nach einer Operation sehr rasch entstehen und sich dann im Verlauf von Wochen langsam zurückbilden. Bei dieser „schweren“ Veränderung des Elektrokardiogramms findet man häufig keine entsprechenden klinischen Zeichen eines Myokardschadens oder einer Coronarinsuffizienz. Trotzdem wird man solche Kranken wohl besonders aufmerksam beobachten und schonend behandeln müssen. Auch die Flüchtigkeit der Zeichen spricht ja dagegen, daß es sich hierbei um den Ausdruck einer tiefgreifenden organischen Störung im Herzmuskel handeln könne.

Angina pectoris-Beschwerden sind bei Basedowkranken recht selten, wenn man von geringgradigen Beschwerden wie Stechen und Drücken in der Herzgend absieht. Bei größeren Gruppen von Kranken wurden einzelne Fälle beobachtet (ERNSTENE 1938, HAINES und KEPLER 1930), doch ist es fraglich, ob der Anteil größer ist als bei einer gleichgroßen Gruppe andersartiger Erkrankungen. Das erscheint verwunderlich, wenn man bedenkt, welch enorme Ansprüche an die Blutversorgung des Herzmuskels bei der Thyreotoxikose gestellt werden, bei Kranken, bei denen die Schlagzahl des Herzens unter Umständen durch Jahre hindurch fast das Doppelte der Norm beträgt. Hier sei noch einmal auf den Einfluß der Digitalis auf die Endschwankung im Elektrokardiogramm hingewiesen: Während die Wirkung der Digitalis auf die Frequenz meist fehlt und auch die Verlängerung des P-Q-Intervalles meist nicht vorhanden ist, so kann die muldenförmige Senkung des Zwischenstückes besonders deutlich ausgeprägt sein. Es kommt dadurch zu einer Art von Dissoziation der Digitaliswirkung am Herzen, die nach SPANG und KORTH für die Thyreotoxikose typisch und theoretisch von großem Interesse ist. Ob man freilich aus solchen Beobachtungen schließen kann, daß die Beeinflussung der Frequenz auf dem Wege über das Nervensystem geht, während die Veränderung der Endschwankung durch eine direkte Wirkung der Digitalis auf den Herzmuskel zustande kommt, scheint mir sehr unsicher zu sein. Jedenfalls aber widerlegen die Beobachtungen des Stromablaufes am Herzen durchaus die Annahme, als ob das Herz der Schilddrüsenkranken gegen Digitalis refraktär oder immun sei. Es läßt sich im Gegenteil zeigen, daß bei zahlreichen Kranken eine erhöhte Digitalisempfindlichkeit besteht. Auch die rein klinische Erfahrung lehrt, daß die Digitalis bei der muskulären Insuffizienz der Basedowkranken und der absoluten Arrhythmie

gute Erfolge haben kann, das muß man den skeptischen Stimmen von MORAWITZ (1931) und ZONDEK gegenüber betonen. Es kommt hierbei freilich ganz auf den Zeitpunkt an, in dem man mit der Therapie einsetzt. Entscheidend für den Erfolg ist die gesamte Situation des Kranken. In der Regel wird man — worauf besonders PARADE hingewiesen hat — die besten Erfolge nach einer Jodvorbehandlung sehen. Das Jod scheint dabei aber keine selbständige Wirkung auf das Herz bzw. den Ablauf der nervösen Erregung im Herzen zu haben.

Das Q-T-Intervall, das der elektrischen, aber nicht der mechanischen Systolendauer entspricht, ist in der Regel normal. Angaben des Schrifttums über Verkürzung der Systolendauer sind deshalb schwer verwertbar, weil meist nicht beachtet wurde, daß schon die Digitalis, womit ein großer Teil dieser Kranken behandelt wurde, diese Wirkung ausüben kann. Relativ häufig sahen SPANG und KORTH eine U-Welle, die möglicherweise auf Erregungsvorgänge in den großen Gefäßen („Aktionsstrom der Aorta“) zu beziehen ist.

Unter den *Reizleitungsstörungen* steht die Verlängerung des P-Q-Intervalles oben an. Werte über 0,18—0,26 werden auch bei solchen Kranken, bei denen die Vorgeschichte keinen Anhaltspunkt für eine anderweitige Herzschiädigung ergibt, häufig beobachtet. Man kann deshalb annehmen, daß die Schilddrüsenstörung als solche am Zustandekommen der verlängerten Überleitung beteiligt ist. Atrioventrikuläre Blockierung und intraventrikuläre Reizleitungsstörungen scheinen dagegen sehr selten zu sein und können wohl nur in einem schon vorher geschädigten Herzen ausgelöst werden.

Kehren wir zu den klinischen Beobachtungen am Herzen zurück, so finden wir über die *Größe des Herzens* sehr verschiedene Angaben. Bei längerer Dauer einer schweren Toxikose, zumal beim älteren Menschen wird man meist eine Vergrößerung des Herzens finden, doch spielen auch hierbei der prämorbid Zustand des Organs und vorhergegangene Infekte eine wichtige Rolle. Auch hochgradige Erweiterungen können sich bei Besserung des thyreotoxischen Zustandes, z. B. nach der Operation, in erstaunlichem Maße zurückbilden, andererseits kann es aber auch gerade postoperativ, zu einer Vergrößerung des Herzens kommen.

Die *Silhouette* des erweiterten Herzens entspricht in der Mehrzahl einem Kugelherzen, während die Schuhform des Aortenherzens wohl nur bei einer zufälligen Kombination mit Aortenfehlern entstehen kann. Bei genauerer Untersuchung, wozu besonders die Durchleuchtung im schrägen Durchmesser zu rechnen ist, zeigen sich gewisse Unterschiede gegenüber dem reinen Mitrallerzen: Die Verbreiterung der Herztaille kommt nicht durch eine Vorbuchtung des linken Vorhofs, sondern durch einen vorspringenden Pulmonalbogen zustande. Auch der Schatten der Vena cava superior ist mitunter stark verbreitert. Mit Regelmäßigkeit scheint an der Formänderung auch eine Erweiterung des rechten Herzens beteiligt zu sein. Die Verkleinerung des Herzschatens nach erfolgreicher Operation dürfte vorwiegend durch eine Rückbildung der Rechts-erweiterung zustande kommen. Derartige Veränderungen spiegeln sich oft mit großer Deutlichkeit im Elektrokardiogramm. Daß die Form der P-Zacke oft derjenigen entspricht, wie wir sie bei Widerstandserhöhungen im kleinen Kreislauf mit Überlastung des rechten Vorhofs, etwa beim Bronchialasthma, sehen, wurde erwähnt. Auch hier kann die Rückbildung der Veränderungen nach der Operation sehr eindrucksvoll sein.

Was den *Lagetypus* angeht, so findet man bei etwa der Hälfte der Kranken ein normales Verhalten, bei dem Rest scheint der Linkstyp zu überwiegen, doch sind die Angaben des Schrifttums hier recht widerspruchsvoll. Wichtiger als Einzelbilder scheinen Beobachtungen über eine Wandlung des Lagetypus im Verlauf der Erkrankung, wie sie SPANG und KORTH bei 70 Fällen beobachtet

haben. Sie fanden nach erfolgreicher Operation häufig einen Typenwandel mit Neigung zum Linkstypus, wobei ein Rechtstypus normalisiert und ein Linkstypus verstärkt wurde. Die Zeichen einer Linkshypertrophie wurden dabei nur selten beobachtet. Veränderungen der Herzlage, etwa durch Gewichtszunahme der Kranken, ließen sich dabei ausschließen, vielmehr muß man eine Umwandlung der *Kreislaufdynamik* als Ursache des Typenwandels annehmen.

Es sind eine Reihe von Beobachtungen, so die auffällige Helligkeit der Lungenfelder, die dafür sprechen, daß bei der Thyreotoxikose der Widerstand im *kleinen Kreislauf* erhöht ist. Als Ursache nahm F. VON MÜLLER eine aktive Kontraktion der Lungengefäße an. RÖSSLE vermutet, daß die Kontraktion nur relativ sei, dadurch, daß die Gefäße des kleinen Kreislaufes nicht an der allgemeinen Gefäßerweiterung teilnehmen. Auf dieselbe Weise erklären auch MENARD und HURXTHAL (1932) die charakteristische Vortreibung des Pulmonalbogens durch eine im Verhältnis zur Peripherie ungenügende Erweiterung des arteriellen Systems der Lunge und einen dadurch — bei steigender Auswurfmenge des Herzens — erhöhten Druck im rechten Ventrikel. SPANG und KORTHE weisen auf die Möglichkeit hin, daß im großen Kreislauf während der Toxikose eine größere Zahl von arteriovenösen Anastomosen geöffnet seien, wodurch die erhöhte Kreislaufgeschwindigkeit und die verminderte Sauerstoffnutzung der Peripherie zu erklären seien, während solche Anastomosen im Lungenkreislauf offenbar zu fehlen scheinen. Es genügt hier zweifellos schon eine geringfügige Umstellung der Regulation der Gefäßweite verschiedener Bezirke, um gewaltige hämodynamische Wirkungen zu erzeugen.

Bei der *Auskultation* des Herzens hören wir über der Spitze zumeist laute paukende Töne, die auch verwaschen oder durch ein dumpf brausendes Geräusch ersetzt sein können. Auch diastolische Geräusche sind über der Spitze nicht selten vernehmbar, ohne daß andere Zeichen einer Mitralstenose zu finden wären. Die Geräusche haben den Charakter des Accidentellen. Bei akuter und stärkerer Dilatation des Herzens können sich dazu die Geräusche einer relativen Schlußunfähigkeit der Klappen gesellen. Nach CHVOSTEK treffen echte Klappenfehler und M. Basedow häufiger zusammen, als nach der Wahrscheinlichkeit zu erwarten wäre (Syntropismus). Über der Auskultationsstelle der Arteria pulmonalis hören wir fast regelmäßig ein systolisches Geräusch ohne Verstärkung des zweiten Pulmonaltons. Über der Aorta pflegen die systolischen Geräusche leise und fortgeleitet zu sein. Nach LERMAN und MEANS (1932) hört man über der Mitte des Sternums nicht selten ein feines pleuroperikardiales Reibegeräusch.

Der *Spitzenstoß* des Herzens ist, zumal dann, wenn die Kranken abgemagert sind, ungewöhnlich deutlich fühlbar und sichtbar. Er erschüttert unter Umständen die Brustwand in erheblicher Ausdehnung. Der Kontraktionsablauf ist dabei meist „schnellend“ und nur in den seltenen Fällen einer Hypertrophie des Herzens bei längerer Krankheitsdauer von „hebendem“ Charakter. Die Celerität der Kontraktionswelle kann besonders deutlich am Herzkymogramm dargestellt werden. Die lebhaft pulsierende des zugleich häufig erweiterten rechten Ventrikels führt zu einer gesteigerten epigastrischen Pulsation. Hierbei ist freilich auch die Pulsation der Aorta abdominalis beteiligt. Die Anspannungszeit des Herzens, die BLUMBERGER neuerdings systematisch untersucht hat, kann verkürzt sein.

Die Heftigkeit der Herzkontraktion, die große Amplitude bei hoher Frequenz, überträgt sich auf das gesamte arterielle System. Hier entsprechen die Erscheinungen weitgehend denen der Aorteninsuffizienz. Auch die dadurch hervorgerufenen subjektiven Beschwerden, die das ganze Krankheitsbild beherrschen können, ähneln denen bei Aortenerkrankungen. Die Kranken spüren den Schlag des Pulses am Halse und bis in den Schädel hinauf, die oft quälende

Schlaflosigkeit kann durch die Celerität des Carotispulses mitbedingt sein. Die Pulsation der Arteria temporalis, der Carotis und Subclavia ist ungewöhnlich deutlich zu sehen. Es kann dabei zu rhythmischen Erschütterungen des Kopfes wie bei der Aorteninsuffizienz kommen (MUSSET-Zeichen). Echten Leberpuls haben wir nur bei gleichzeitiger Tricuspidalinsuffizienz gesehen. BECHER beobachtete eine lebhaft pulsation auch an den Gefäßen der Netzhaut.

Während der Puls der Carotis und auch der Brachialis meist deutlich schnellend ist, ist der Radialis puls infolge eines sehr raschen Druckabfalls zur Peripherie hin (ODDO) oft klein und weich. In diesen Fällen ist dann die *Dikrotie* des Pulses nachweisbar. In den häufigen Fällen, die mit Hochdruck verbunden sind, pflegt die Celerität meist auch am Radialis puls deutlich nachweisbar zu sein. Hierbei kommt es zugleich zum Capillarpuls, den man besonders deutlich an der für kurze Zeit blutleer gemachten Fläche des Handtellers nachweisen kann.

Der *arterielle systolische Druck* ist in der großen Mehrzahl der Fälle deutlich erhöht, das fällt besonders bei den jugendlichen Kranken zwischen 20 und 30 Jahren auf, bei denen Druckwerte von 150—170 mm nicht selten zu beobachten sind (BARATH 1929). Der Druck ist zwar recht labil, doch beobachtet man eine deutliche und anhaltende Senkung meist erst bei einer allgemeinen Besserung des toxischen Zustandes. Nach GOODALL und ROGERS (1922) lassen sich verschiedene Phasen des Druckverlaufes unterscheiden: Zu Beginn der Erkrankung ist er regelmäßig erhöht, dann kann man durch längere Zeit hindurch normale Druckwerte finden, bis er schließlich wieder auf höhere Werte ansteigt. Da der diastolische Druck meist normal oder sogar vermindert ist, ist die Pulsamplitude groß und kann Werte über 100 mm Hg erreichen (PENDE 1928). (Der häufig verwandte Ausdruck „Pulsdruck“ sollte hierbei besser vermieden werden.) Auch erscheint es bei den Besonderheiten des Kreislaufes der Thyreotoxikose noch recht unsicher, ob das bei der Auskultation registrierte Aufhören der Gefäßgeräusche dem „diastolischen Druck“ gleichgesetzt werden kann.

Typisch sind die Zeichen einer erhöhten *Vasolabilität*. Wir haben davon schon bei der Besprechung der Vorgeschichte der Kranken gehört. Erröten und Erblassen geschieht in ungewöhnlichem Ausmaße und bei geringsten Anlässen. Die Rötung der Capillarbezirke ist dabei flächenhaft oder grobfleckig, das erstere ist mehr bei Jugendlichen, das letztere bei älteren Kranken der Fall. Auch die Empfindlichkeit der Vasomotoren gegen mechanische Reize ist gesteigert. Bei leisem Streichen der Haut kommt es zu einer lebhaften Rötung, nicht selten zum negativen Dermographismus, d. h., an Stelle der Berührung entsteht ein Capillarkrampf mit weißem Strich in roter Umgebung. Auch Urticaria factitia, quaddelförmige Anschwellung im Bereich der mechanischen Reizung, ist häufig. Diese vasomotorischen Erscheinungen haben freilich häufig schon vor dem Ausbruch der eigentlichen Erkrankung bestanden. Sie können deshalb nach der üblichen Nomenklatur als „konstitutionelle“ Zeichen gewertet werden. Die Quaddelzeit nach ALDRICH, d. h. die Zeit des Verschwindens einer intracutan angelegten Kochsalzquaddel ist oft verkürzt. Allgemeine Urticaria, flüchtige Ödeme im Gebiet der Augen, auch Hydrops intermittens der Gelenke kommen vor. Es erscheint jedoch nicht möglich, von einer gesetzmäßigen Veränderung der Permeabilität der Capillaren zu sprechen. Prüft man nach dem Vorgang von MORAWITZ und KROGH (1933) mit Hilfe der venösen Stauung oder auch mit fein-dispersen Farbstoffen wie Trypaflavin, so findet man, wie auch bei anderen Kranken, ein sehr wechselvolles Verhalten der Permeabilität.

Auch der *venöse Anteil* der Strombahn kann in Mitleidenschaft gezogen werden. Die peripher gelegenen großen Venen erscheinen oft schlaff und erweitert. Der Chirurg fürchtet die Zerreißlichkeit der erweiterten Venen in der Schilddrüse (NOTHMANN 1937). Der *pathologische Anatom* findet neben der

häufigen Erweiterung der Herzhöhlen und der seltenen Hypertrophie des Herzens bei der histologischen Untersuchung braune Atrophie der Muskelfasern (F. VON MÜLLER, ASKANAZY), fleckweise Verfettung (PETTAVEL 1911), herdförmige interstitielle Lymphocyteninfiltrate, unter Umständen vereinigt mit miliaren Nekrosen des Parenchyms (FAHR, CEELEN 1920). Diese Veränderungen können jedoch auch bei schweren und typisch verlaufenden Fällen ganz fehlen und sind nicht als ein gesetzmäßiges Korrelat der klinischen Herzstörungen zu bezeichnen. Doch nimmt die Mehrzahl der neueren Untersucher wie RÖSSLE und WILSON an, daß es sich dabei um eine spezifische Einwirkung der Schilddrüsenstörung auf den Herzmuskel handle. FAHR (1935) betont ausdrücklich, daß die Veränderungen meist zu geringfügig seien, um als morphologische Grundlage der klinischen Befunde gelten zu können. Eine Reihe von Untersuchern hat darauf hingewiesen, daß es sich meist um die Organe von älteren Kranken handelt, bei denen andersartige Herzscheidigungen nicht auszuschließen sind. GOODPASTURE (1921) weist auf die besondere Empfänglichkeit des Herzens gegenüber den Infekten hin.

Das *Minutenvolumen* des Herzens wurde sowohl von älteren Autoren, die nach dem FICKSchen Prinzip arbeiteten, wie auch von denjenigen, die die neue Acetylenmethode anwenden, regelmäßig erhöht gefunden (GROLLMANN 1935). Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ist dabei meist vermindert, so daß das Minutenvolumen relativ höher gesteigert ist als der Sauerstoffverbrauch.

Die Veränderung des Minutenvolumens, die sowohl durch eine Zunahme des Schlagvolumens, als der Frequenz zustande kommt, geht der Höhe des Grundumsatzes ungefähr parallel (LILJESTRAND und STENSTRÖM 1925). BANSI fand als Durchschnittswert bei Basedowkranken 8,2 Liter Minutenvolumen mit einer Steigerung bis auf 13 Liter bei einem Normalwert von 4—5 Liter für den Gesunden. Nach der Operation und nach der Jodbehandlung kehren die Werte rasch zur Norm zurück (FULLERTON, HARROP 1930). Während der Muskulararbeit fanden BANSI und GROSSCURTH bei Schilddrüsenkranken höhere Steigerungen des Minutenvolumens und des Sauerstoffverbrauchs, als bei Gesunden mit gleicher Arbeitsleistung, auch war die Erholung nach der Arbeit, die Rückkehr der Werte zur Norm, verzögert.

Die Steigerung des Minutenvolumens, die unter anderem zur Aufrechterhaltung des normalen Blutdruckes erforderlich erscheint, kann als eine Reaktion des Organismus auf die gesteigerten Stoffwechselbedürfnisse aufgefaßt werden (GROLLMANN).

Auch die *Umlaufgeschwindigkeit* des Blutes ist nach LESCHKE (1931) beschleunigt. Die *zirkulierende Blutmenge* wurde mit der Farbstoffmethode erhöht gefunden, doch hält sich die Erhöhung mit 96 ccm je Kilogramm Körpergewicht im Durchschnitt in mäßigen Grenzen. Berechnet man die Blutmenge auf das ideale Körpergewicht, so erhält man dieselben Werte wie beim Gesunden (ROWNTREE, BROWN, ROTH 1929, CHANG 1931), deshalb sind auch alle Angaben über die sog. „Entspeicherung“ des Blutes nur mit Vorsicht zu verwerten.

Zusammenfassend ergibt sich, daß bei der Thyreotoxikose eine Reihe von Veränderungen des Kreislaufes gefunden werden, die für das Herz etwa die Bedingungen der schweren körperlichen Arbeit ohne Training und ohne Erholungspause schaffen. Trotzdem ist das Herz imstande, diese enorme Mehrbelastung, die eine Erhöhung der Arbeitsleistung um 100% bedeuten kann, durch Monate und Jahre hindurch zu leisten, wenn nicht anderweitige Störungen im Muskel- und Klappenapparat, im Reizbildungs- oder Reizleistungssystem hinzukommen. Dann freilich genügt schon ein geringer Anstoß, und es kommt zur Dekompensation. Bei der großen Häufigkeit klinisch unterschwelliger Herzscheidigungen durch Infektionskrankheiten, Rheumatismus, Fokalinfekt und

toxische Einflüsse, Frühschäden, die wir heute erst allmählich kennen zu lernen beginnen, kommt es relativ häufig zu einem Versagen des Herzens. Das Bild der Dekompensation unterscheidet sich dabei nicht wesentlich von dem bei anderen Herzerkrankungen.

Bei der *Behandlung der Kreislaufschwäche* steht wie gewöhnlich die Diät ganz im Vordergrund. Analeptica treten naturgemäß zurück, zumal sich das Atemzentrum oft schon in einem Zustand erhöhter Erregbarkeit befindet. Von der Digitalisbehandlung und ihren Grenzen haben wir schon gesprochen. Bei der Behandlung der absoluten Arrhythmie kann Chinidin gute Dienste leisten, wobei die Dosen groß genug genommen werden müssen, da Kranke mit Thyreotoxikose relativ große Mengen von Chinin und Chinidin ohne erhebliche Nebenwirkungen erfordern und vertragen. Die *Prognose* ist relativ günstig, sie hängt ganz vorwiegend von dem Verlauf der Grundkrankheit ab. Selbst Kranke mit schwerer Dekompensation bei Dilatation des Herzens und Flimmerarrhythmie können wieder arbeitsfähig werden, wenn es gelingt, der Thyreotoxikose Herr zu werden. Auch hier hat die Jodbehandlung, besonders als Vorbehandlung zur Operation, erfreulichen Wandel geschaffen.

Atmungsorgane.

Die *Atmung* der Basedowkranken ist meist beschleunigt und oberflächlich. Die Vitalkapazität ist reziprok der Höhe des Grundumsatzes vermindert, unter Umständen bis auf die Hälfte des normalen Wertes. Die Schwäche der Atemmuskulatur kann zu einer bedrohlichen Steigerung der Atemnot mit Sauerstoffmangel führen.

Die beschleunigte und oberflächliche Atmung des Basedowkranken kann von heftiger Atemnot begleitet sein. Ob es sich hierbei um eine Adynamie der Atemmuskulatur handelt, wie BAUER angibt, erscheint noch nicht gesichert. Das eigenartige Unvermögen mancher Kranken, tief durchzuatmen (BRYSON-Zeichen) erinnert meines Erachtens mehr an die Störungen der Innervation, wie man sie bei Kranken mit Metencephalitis beobachtet. In diesem Sinne sprechen auch die Störungen im Rhythmus der Atmung (HOFBAUER 1903), die sich bis zu dem Bilde der CHEYNE-STOKES-Atmung entwickeln können. Diese Störungen können sich krisenhaft steigern und bedrohlichen Charakter annehmen, ohne daß die Untersuchung des Kreislaufes dafür genügende Anhaltspunkte ergibt (SCHARP 1903). In der älteren französischen Literatur findet man Angaben über sakkadiertes Atmen der Basedowkranken, das auf einen Tremor des Zwerchfelles bezogen wird.

Bronchitische Zeichen sind recht häufig. Bei Schwerkranken entwickelt sich regelmäßig vor dem Tode eine Bronchopneumonie, durch die das Ende beschleunigt werden kann. Bronchorrhöe und Bronchitis fibrinosa sind seltene Ereignisse (MURREY 1926, H. WEBER 1931). Etwas häufiger ist dagegen das Auftreten von Bronchialasthma (WIDAL, ABRAMI 1924, CURSCHMANN). Ein Zusammentreffen mit Lungentuberkulose ist selten, wenn auch bei der Tuberkulose der Lungen, zumal bei Jugendlichen, thyreotoxische Zeichen wie Glanzauge, Exophthalmus und Vasolabilität häufig zu beobachten sind. Die Stimme der Basedowkranken ist oft tonarm, leise, bei Frauen kann der infantile Charakter der Stimme sehr auffallend werden. Als Ursache einer Heiserkeit finden sich vorübergehende Stimmbandlähmungen.

Haut.

Die *Haut* des Basedowkranken ist glatt und zart, von gutem Turgor, rosiger Farbe, warm und gut durchfeuchtet. Wärme und Rotfärbung, die besonders

an den Ohren und am Nagelbett auffällig sein können, entstehen durch die verstärkte Durchblutung, die Verdünnung der Haut durch den Schwund des Unterhautfettgewebes. Charakteristisch ist die Steigerung der vasomotorischen Erregbarkeit. Flüchtige Erytheme, besonders am Hals und an der Brust, auf Druck und Reibung, urticarielle Exantheme, flüchtige Ödeme sind nicht selten. Die Schweißabgabe ist im ganzen vermehrt, besonders an Handflächen, Fußsohlen und in den Achselhöhlen. Das Schwitzen kann an beiden Körperhälften verschieden stark sein. Psychische Erregung wirkt besonders stark, körperliche Anstrengung weniger. Infolge der stärkeren Schweißbildung kommt es zu einer Verminderung des Hautwiderstandes für den galvanischen Strom und eine Erhöhung der Polarisationskapazität. Der Dermographismus kann bis zu quadelförmigen und stark juckenden Erscheinungen gesteigert sein.

Pigmentverschiebungen sind ebenfalls häufig, nicht selten ist die Gesichtshaut im ganzen bräunlich verfärbt. An Stirn und Wangen können sich chloasma-ähnliche Verfärbungen finden. Charakteristisch ist die bräunlich-bläuliche Verfärbung der Augenlider, wie sie JELLINEK beschrieben hat. In anderen Fällen wieder kommt es zu Depigmentierungen mit Verlust der Pigmentbildungsfähigkeit. Manche der Pigmentveränderungen weisen auf eine Beteiligung der Nebennieren hin, so insbesondere die intensive Braunfärbung der Brustwarzen, des Genitale, der Linea alba und der Achselhöhlen. Doch ist beobachtet worden, daß auch diese Pigmentierungen schon wenige Tage nach der Operation zurückgehen können. Bei den „Mischthyreosen“ ist die Haut besonders verdickt, zum Teil trocken und schilfernd. Auch sklerodermieartige Veränderungen können sichtbar werden, doch wird man sich hüten müssen, auf Grund der Hautveränderungen allein eine Vermischung mit Myxödem annehmen zu wollen. Das Kopfhaar ist fettlos, dünn, brüchig, oft früh ergraut, schütter. Haarausfall findet sich bei etwa der Hälfte aller Kranken, er betrifft meist nur das Kopfhaar, selten kommt es auch zum Verlust der Augenwimpern, der Brauen, des Bartes und der sekundären Geschlechtsbehaarung. Eine bandförmige Alopecie am frontalen Rand des Haarbodens wurde von WALSH mitgeteilt. Der Haarausfall läßt sich auch bei Tieren durch Schilddrüsenzufuhr erreichen. An den Nägeln ist häufig eine Rillenbildung zu beobachten, in seltenen Fällen kommt es zu Leukonychie. Dermatitis und Pruritus kommen nicht selten vor; da sie oft nach der Heilung des M. Basedow verschwinden, ist ihr Zusammenhang mit der Schilddrüsenerkrankung wahrscheinlich (OSWALD).

Magen-Darmkanal.

Der *Speichelfluß* der Kranken ist häufig derart verstärkt, unter Umstände anfallsweise, daß er sehr lästig wird, in anderen Fällen versiegt er dagegen weitgehend. Die Untersuchung des *Magensaftes* ergibt in etwa der Hälfte der Fälle eine Subacidität (LERMAN, MEANS 1932, WOLPE). Nach WILKINSON (1933) hängt sie von der Dauer der Erkrankung ab. Kranke mit Diarrhöe haben meist zugleich eine Subacidität, doch scheint diese nicht wesentlich am Zustandekommen der Diarrhöe beteiligt zu sein, da die Zufuhr von Salzsäure und Pepsin meist ohne Einfluß auf den Verlauf der Diarrhöe ist.

Über die Häufigkeit der *Diarrhöe* schwanken die Angaben des Schrifttum zwischen 20 und 60%. Sicher ist, daß schwere Formen des M. Basedow ohne Diarrhöe, ja mit Obstipation einhergehen können. Sonst wird man freilich einen gewissen Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und Häufigkeit der Diarrhöe nicht bestreiten können. Die Zahl der Kotentleerungen bewegt sich gewöhnlich zwischen 3—6, doch kommen auch cholera-ähnliche Bilder mit 20—30 wässrigen Entleerungen, denen Blut und Schleim beigemischt ist, vor.

In solchen Fällen werden die Kranken rasch sehr elend und erscheinen besonders durch die Austrocknung bedroht. Charakteristisch ist für die Diarrhöe des Basedowkranken, daß der Appetit der Kranken durch lange Zeit erhalten, ja gesteigert sein kann, darauf hat schon CHARKOT hingewiesen. Bekannt sind die Schwierigkeiten, die Diarrhöe zu beeinflussen. Salzsäure und Fermentpräparate nutzen wenig, Opium kann völlig versagen. Von Luminal und Prominal in größeren Dosen, auch von Knoblauchpräparaten, kann man manchmal gute und rasche Erfolge sehen. Entsprechend der Tatsache, daß seelische Erregungen die Auslösung der Durchfälle bewirken können, kann auch Beruhigung, etwa durch Hypnose, günstig wirken. Zuverlässig und oft schlagartig wirkt nach BAUER die Jodbehandlung, das spricht, ebenso wie eine Reihe von experimentellen Erfahrungen, für eine direkte Folge der Überschwemmung des Organs mit Schilddrüsenstoffen.

Das *Erbrechen*, das anfallsweise und unstillbar auftreten kann, kann die Situation bedrohlich gestalten. Auch hier kommt es durch den Verlust größerer Flüssigkeitsmengen zu der Gefährdung des Kreislaufes durch die Exsikkose. Seelische Beruhigung, unterstützt mit Narcoticis, hilft am sichersten.

Die Frage der Fettresorption ist von WENDT eingehend untersucht worden, er fand eine Hemmung, die er vorwiegend auf die kurze Verweildauer der Nahrungsstoffe auf Grund der Motilitätsstörung bezieht; eine Störung der Pankreasstätigkeit konnte er nicht nachweisen. Nach FALTA (1927) ist jedoch die Abgrenzung einer besonderen Form der Steatorrhöe möglich, die nicht durch die gesteigerte, nervös bedingte Dünndarmmotilität zustande kommt, sondern durch eine fermentativ bedingte, isolierte Hemmung der Fettresorption. Diese Störung soll schon bei leichten Formen mit Fehlen der Augensymptome vorkommen. FALTA nimmt hierbei Beziehungen zwischen einer Störung des exokrinen und des endokrinen Anteils des Pankreas an. Halten die Durchfälle durch längere Zeit hindurch an, so kann es sekundär zu katarrhalischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut kommen, die dann die Ausheilung von sich aus erschweren (GUTZEIT und WENDT 1930). In ihrem Gefolge kann sich auch ein infektiöser Milztumor entwickeln.

Leber.

Leberveränderungen finden sich bei schweren Erkrankungen so häufig, daß sie als typisch angesehen werden müssen. Zumeist ist die Aldehydreaktion im Harn positiv. Die Blutbilirubinwerte steigen auf etwa 3—5 mg. % an, Ikterus der Haut tritt oft erst spät in Erscheinung. KUGELMANN (1930) fand die Lävuloseprobe häufig positiv. Nach BEAVER und PEMBERTON (1933) hängt der Grad der Leberschädigung direkt von der Schwere der Intoxikation ab. Wenn auch ein Ausgang in akute gelbe Leberatrophie sehr selten ist, so stellt der Ikterus stets ein ernst zu nehmendes Warnungszeichen dar. Auf die Bedeutung der Leberstörung für die Entwicklung des thyreotoxischen Koma kommen wir zurück. Durch Jodvorbehandlung und Operation können aber auch noch Kranke mit einem fortgeschrittenen toxischen Leberschaden gerettet werden. Die Annahme, daß der Ikterus der Basedowkranken vorwiegend durch eine kardiale Stauungsleber zustande komme (LIECHTI, WEGELIN), kann heute nicht mehr aufrecht erhalten werden. Es sind besonders die Untersuchungen von RÖSSLE, die gezeigt haben, daß es bei der Thyreotoxikose zu typischen schweren Veränderungen im Leberparenchym kommt. Er beobachtete eine Form der Atrophie der Leber mit einer manchmal nur umschriebenen, manchmal weit ausgebreiteten Dissoziation der Leberepithelien. Hierbei handelt es sich um einen Ausdruck der spezifischen Leberzellenvergiftung durch die Capillarwand hindurch. Häufig beobachtete

er auch eigenartige Zirkulationsstörungen im Capillarkreislauf der Leber mit herdförmigen Bezirken von Hyperämie und Anämie. Auch Blutaustritte in das Leberparenchym und hochgradiges Ödem mit nachfolgender fibrinöser Umwandlung kommen vor. Im Endstadium entwickelt sich eine Sklerose als Folge der „serösen Hepatitis“. RÖSSLE nimmt an, daß die Störungen der Lebertätigkeit vorwiegend durch einen Angriff der toxischen Substanzen an den Capillaren des Organs zustande kommen. Ausmaß und Art der Leberstörung kann für das Schicksal der Basedowkranken entscheidend sein. Der Lebertod kommt nach RÖSSLE durch das Versagen der Entgiftungsfunktion gegenüber den Thyreotoxinen zustande.

EPPINGER (1937) nimmt an, daß beim Basedow nicht nur in der Leber, sondern auch in zahlreichen anderen Geweben eine „seröse Entzündung“ auftritt, die sich besonders an den Capillaren im Sinne einer Verdickung der Wand bemerkbar mache. Infolge dieses Capillarschadens kommt es zu Veränderung in der Gewebssauerstoffspannung, zu Erhöhung des Energieumsatzes und Grundumsatzes. J. BAUER hat dagegen eingewandt, daß eine Erschwerung der Sauerstoffdiffusion eher zu einer Senkung des Grundumsatzes führen müsse. LIECHTI fand im Gegensatz zu EPPINGER die Capillaren beim M. Basedow besonders dünnwandig. LANGHANS (1897) beschreibt eine Distanzierung zwischen Capillare und Parenchym als typisch für das Myxödem.

Von chirurgischer Seite wird neuerdings (HANKÉ) auf die Wichtigkeit der Leberbehandlung bei der präoperativen Behandlung hingewiesen.

Enteroptose als Ausdruck der konstitutionellen Eigenart der Kranken wird recht häufig beobachtet, meist ohne daß es zu klinischen Beschwerden kommt. Nach HÜBSCHMANN (1910) kann der Dünndarm bei Basedowkranken auf 4—5 m verkürzt sein.

Blut.

Das blasse Aussehen mancher Basedowkranken steht oft im Gegensatz zu den normalen oder leicht erhöhten Erythrocyten- und Hämoglobinwerten. Allgemein scheinen die Werte des *Blutes* eher hoch zu liegen. Als Ursache ist daran zu denken, daß die Basedowkranken häufig sowohl renal wie extrarenal rasch Flüssigkeit verlieren und es dadurch vorübergehend zu Austrocknungserscheinungen kommen kann. Wir konnten wiederholt bei Kranken mit besonders hohen Hämoglobinwerten zugleich erhöhte Plasma-Eiweißwerte mit 8—9,5 mg-% nachweisen. Der von THADDEA, HÖGLER, HERZ (1930) u. a. erhobene Befund einer erhöhten Reticulocytenzahl spricht dafür, daß zugleich eine gesteigerte Tätigkeit des roten Knochenmarks vorliegen kann. H. ZONDEK beschreibt eine Familie, bei der die Mutter eine Lues mit Polycythämie, eine Tochter und ebenso eine Nichte Polycythämie und thyreotoxische Zeichen aufwies, doch dürfte ein solches Zusammentreffen eine Seltenheit sein.

Die Anmerkung BAUERs hierzu, daß es sich bei beiden Symptomengruppen um den Ausdruck eines „degenerativen Milieus“ handle, ist wenig aufschlußreich. Nachdem wir durch HOFF (1937) u. a. erfahren haben, daß das Zwischenhirn einen regulatorischen Einfluß auf das Knochenmark ausübt, und daß manche Polycythämieformen als zentrale Regulationsstörungen aufgefaßt werden müssen, scheint mir hier am ehesten die Möglichkeit einer Verknüpfung der beiden Symptomengruppen Thyreotoxikose und Polycythämie gegeben zu sein.

BIERMERSche Anämie wurde von BRAM sehr selten, von MEULENGRACHT (1929) häufiger gefunden. Letzterer weist darauf hin, daß man in der Vorgeschichte von Kranken mit BIERMERScher Anämie nicht selten thyreotoxische Zeichen nachweisen kann, er vermutet hier erbmäßig bedingte Zusammenhänge.

Die Größe des Erythrocytendurchmessers scheint einem stärkeren Wechsel zu unterliegen.

Mit größerer Regelmäßigkeit finden wir Veränderungen des *weißen* Blutbildes. CIUFFINI (1906), CARO und TH. KOCHER (1908) haben sie zuerst beschrieben. Bei etwa $\frac{2}{3}$ aller Kranken findet man niedere Leukocytenwerte mit einer relativen oder absoluten Lymphocytose, bei schweren Fällen scheint die absolute Lymphocytose nur selten zu fehlen, doch kann ich mich nicht der Meinung anschließen, daß man hieraus prognostische Schlüsse ziehen kann. Die absoluten Leukocytenzahlen bewegen sich meist zwischen 2500 und 6000 (TURM), die relativen Lymphocytenzahlen zwischen 40 und 60%. NÄGELI (1931) beobachtete mehrfach pathologische Lymphocytenformen. KOCHER sah nach der Operation der Schilddrüse ein prozentuales Absinken der Lymphocyten und ein Ansteigen der Neutrophilen, doch kann das nach NÄGELI als unspezifische Proteinkörperwirkung, wie sie bei jeder Gewebszerstörung eintritt, aufgefaßt werden. Nach LAMPÉ (1912) und SUDECK (1914) kann die Lymphocytose die Operation aber auch überdauern.

Die Verschiebungen innerhalb des Blutbildes lassen sich nach TURM und STAEHELIN unschwer durch Schilddrüsenzufuhr im Experiment erzeugen; trotzdem gehen die Ansichten über das Zustandekommen der Veränderungen auseinander: Während A. KOCHER annimmt, daß die Überschwemmung des Organismus mit Schilddrüsenstoffen zu einer vermehrten Tätigkeit der lymphatischen Gewebe mit erhöhter Ausschüttung der Lymphocyten in die Blutbahn führt, steht für NÄGELI die Neutropenie als Ausdruck einer Knochenmarksinsuffizienz im Vordergrund. Auch das histologische Bild des Knochenmarks weist nach NÄGELI charakteristische Zeichen einer Insuffizienz auf. Die Mehrzahl der Autoren bringt demgegenüber die Lymphocytose in Zusammenhang mit der anatomisch sichergestellten Hyperplasie der lymphatischen Apparate wie der perithyreoidalen Lymphknoten, der Tonsillen, Darmfollikel, Milz und Thymus, auch an die Lymphocyteninfiltrate in der Schilddrüse selbst ist zu erinnern. LAMPÉ, LIESEGANG und KLOSE (1912) stellten die Hyperplasie des Thymus in den Vordergrund, zumal sie mit dem Preßsaft des Thymus Lymphocytose erzeugen konnten, freilich erst nach der Kastration der Tiere.

Da die Lymphocytose auch schon bei geringen thyreotoxischen Zeichen und vor Ausbruch der Basedowkrankheit gefunden werden kann, fassen CHVOSTEK und BAUER sie als ein Konstitutionszeichen auf. FALTA weist auf die Möglichkeit hin, daß es sich, zumal im Beginn der Erkrankung, auch um eine geänderte Verteilung der verschiedenen Leukocytenformen innerhalb der Strombahn des Blutes handeln könne.

Die Zahl der *Eosinophilen* kann sowohl erhöht wie vermindert sein, Mastzellen sind meist nur spärlich zu finden. Leider liegen bislang nur wenig gründliche Untersuchungen des Knochenmarks bei Basedowkranken vor (WEGELIN 1926).

Die Erfahrung des Chirurgen lehrt, daß die *Gerinnbarkeit* des Blutes oft herabgesetzt ist. Freilich sind an der Heftigkeit der Blutung nach der Thyrektomie oft andere Faktoren, wie die Gefäßveränderungen, mitbeteiligt. KOTTMANN, LIDSKY (1910), KOCHER und BRAM haben das bestätigt; nach DEUSCH (1927) sind die Veränderungen der Blutgerinnung jedoch nicht gesetzmäßig. Durch Fütterung von Schilddrüsenstoffen läßt sich die Gerinnbarkeit des Blutes vermindern. Man hat, von diesen Beobachtungen ausgehend, Schilddrüsenpräparate zur Verhütung von Thrombose und Embolie gegeben, ist jedoch neuerdings davon wieder abgekommen, da die Ergebnisse den Erwartungen offenbar nicht entsprachen. Purpuraerscheinungen werden, zumal nach der Operation, häufig beobachtet (H. SCHMIDT 1931, RAHM). Hierbei handelt es sich nicht um

einen Plättchenmangel, die Plättchenzahlen sind nach FONIO und NOTHMANN (1937) vielmehr nicht selten erhöht. Auch die Fibrinogenfraktion des Plasma läßt keine gesetzmäßigen Veränderungen erkennen (HUSSE, KOTTMANN 1920, LABBÉ, NEPVEUX, ORNSTEIN 1930). Das Verhalten der übrigen Eiweißfraktionen des Plasma scheint nach KOTTMANN (1920), DEUSCH (1927), HELLOWIG und NEUSCHLOSS (1920) sehr wechselvoll zu sein; das ist wenig verwunderlich, wenn man bedenkt, wie viele Faktoren, zumal des Wasser-, Mineral- und Eiweißhaushaltes hier einen Einfluß ausüben können.

Lymphatisches System.

Die Milz soll nach BAUER in der Mehrzahl der Fälle vergrößert sein, es entspricht das jedoch nicht den Erfahrungen der pathologischen Anatomen. Zwischen der Größe der Milz und den Veränderungen der Lymphdrüsen und des Thymus bestehen keine festen Beziehungen. Schon F. v. MÜLLER (1893) hat auf die Häufigkeit einer Anschwellung der Lymphfollikel in der unmittelbaren Nachbarschaft der Schilddrüse hingewiesen, eine Beobachtung, die von den Chirurgen bestätigt wurde. KOCHER nahm an, daß diese Schwellung durch eine Reizwirkung des auf dem Lymphwege abfließenden Schilddrüsensekrets zustande komme.

Der Pathologe findet häufig eine allgemeine Hyperplasie des lymphatischen Apparates, einen „Status lymphaticus“, wobei freilich zwischen den verschiedenen Provinzen deutliche Unterschiede in der Ausprägung der Hyperplasie zu bestehen pflegen. CHVOSTEK hält diesen Status für eine primäre Konstitutionsanomalie, während KOCHER annimmt, daß diese sich erst im Laufe der Erkrankung entwickelt, und eine Folge der hormonalen Störung sei. WEGELIN (1926) erinnert in diesem Zusammenhang an den regelmäßigen Befund eines Status lymphaticus bei der ADDISONschen Krankheit und denkt an Beziehungen zum chromaffinen System.

Zur Frage des *Thymus* müssen wir auf das pathologische und chirurgische Schrifttum verweisen. Das Thymusproblem erscheint heute immer noch recht verworren und von einer Lösung weit entfernt. Als feststehend kann die Häufigkeit einer Hyperplasie der Drüse bei M. Basedow angesehen werden, so fand HAMMAR bei 43 Fällen 27mal eine eindeutige Vergrößerung. Andere Autoren, wie BAUER, nehmen an, daß in 75% der Fälle eine Vergrößerung zu finden sei. Es scheinen hier auch beträchtliche regionäre Verschiedenheiten zu bestehen (WEGELIN, KLOSE, HABERER 1934). Zur Bedeutung der Thymusveränderungen ist zu sagen, daß die Annahme einer primären Thymuserkrankung mit einem M. Basedow als Folge (HART 1914) heute allgemein abgelehnt wird. Der Thymus dürfte vielmehr erst sekundär erkranken, wobei nach BAUER eine lymphatische Disposition eine Vorbedingung darstellt. Zu der Frage, ob M. Basedow und Thymushyperplasie koordinierte Erscheinungen sind, sind die Versuche von HANKE und WIDMANN von Interesse, denen es gelang, mit thyreotropem Hormon des Hypophysenvorderlappens Veränderungen des Thymusgewebes zu erzeugen. SUNDER-PLASSMANN (1941) nimmt an, daß aus dem Thymus neurohormonale Zellen in die Schilddrüse einwandern.

ADLER nimmt auf Grund experimenteller und klinischer Erfahrungen an, daß ein Zusammenhang zwischen der Hyperfunktion des Thymus und der myasthenischen Form des M. Basedow bestehe. BOMSKOV (1940) konnte diese Beobachtungen nicht bestätigen.

Auch über die Frage, wieweit der Thymus bei Basedowkranken mit dem Messer oder mit Röntgenstrahlen anzugehen sei, sind die Meinungen nicht einheitlich. Überzeugende Erfolge einer Thymusresektion hat von HABERER (1934) mitgeteilt, während die Mehrzahl der Chirurgen sich heute mit der Thyrektomie

begnügt. Auch die Röntgenbestrahlung des Thymus hat sich nicht allgemein durchgesetzt. An dem plötzlichen Tod von Basedowkranken und dem unglücklichen Ausgang von Operationen kann der Zustand des Thymus entscheidend beteiligt sein. BANSI hält die Thymusträger für besonders gefährdet, er konnte jedoch keine festen Beziehungen zwischen dem Basedowkoma und dem Befund eines persistierenden Thymus erheben.

Knochen und Gelenke.

Das Skelet des Basedowkranken weist einige Besonderheiten auf. So findet man bei der Erkrankung des Jugendlichen auffällig oft schlankwüchsige, schmalgliedrige Typen, auf die besonders HOLMGREN (1909) hingewiesen hat. Eigentlicher Riesenwuchs wird dagegen nur selten beobachtet. REVILLIOD (1895) hat zuerst auf die schmal und zugespitzt erscheinenden Endphalangen, die man auch bei Erwachsenen nicht selten sieht, hingewiesen. Ob es sich hierbei, wie CHVOSTEK vermutet, um eine Affinität des M. Basedow zu einem bestimmten, dem asthenischen Formenkreis nahestehenden Konstitutionstypus handelt, oder um eine sekundäre Einwirkung des Thyreoidismus auf das Skelet, läßt sich noch nicht mit Sicherheit entscheiden. Im Tierversuch läßt sich nach BIRCHER durch Schilddrüsenfütterung ein beschleunigtes Längenwachstum der Knochen erzeugen.

Das Röntgenbild zeigt, meist besonders deutlich am Handwurzelskelet, in etwa 20% aller Fälle *osteoporotische* Veränderungen. Nach den Untersuchungen von ASKANAZY und RUTISHAUSER findet man histologisch einen gesteigerten Knochenabbau mit Auflockerung des Spongiosagerüsts, der durch das Einwuchern von osteoklastenreichen Sprossen in die Spongiosabälkchen zustande kommt. ASKANAZY nimmt als Ursache den Thyreoidismus bzw. die damit verbundene Acidose an. Die von ZONDEK beschriebene Kombination von M. Basedow mit Akromegalie, die eine Seltenheit darstellt, läßt sich als durch den Hypophysenvorderlappen gekoppelt erklären.

Die *Gelenke*, die leicht überstreckbar sein können (REVILLIOD, KOCHER), werden häufig von einer Arthritis deformans befallen, die in den Schultergelenken oder in den kleinen Gelenken beginnt und durch heftige Schmerzen, starke Muskelatrophie der Umgebung und rasches Fortschreiten mit Ankylosierung gekennzeichnet ist (DUNCAN, VIERSMA (1936), CURSCHMANN, KOCHER, DEUSCH 1927). DEUSCH nimmt an, daß es sich hierbei um neurotrophische Störungen handelt. Die Operation der Schilddrüse kann nach DUNCAN auch bei fortgeschrittenen Fällen noch Heilung bringen. Auch häufig rezidivierende Polyarthritis rheumatica sah ich bei 2 Basedowkranken nach der Operation verschwinden.

Die Schwäche der *Skeletmuskulatur* gehört zu den regelmäßigen und besonders lästig empfundenen Beschwerden der Kranken, sie kann nach KOCHER zu einer Gangstörung führen, die an den Watschelgang der kongenitalen Hüftluxation erinnert. Sie kann zum Bilde der schweren Myasthenie mit völliger Bewegungsunfähigkeit führen (CHARKOT 1885, NOTHMANN 1937, CURSCHMANN, SCHERWINSKY 1929). Die Annahme, daß es sich hierbei um hysterische Zeichen handle, ist sicher für die meisten Fälle unrichtig. Während NOTHMANN und CURSCHMANN bei der elektrischen Prüfung der Muskulatur eine myasthenische Reaktion nicht nachweisen konnten, ist ADLER dieser Nachweis bei muskelschwachen Basedowkranken neuerdings gelungen. H. ZONDEK hat 1938 den *adynamischen Basedow* als eine Sonderform beschrieben, wobei er die Fälle mit Adynamie der Augenmuskeln, mit Ophthalmoplegie und Exophthalmus besonders heranzieht. In jüngster Zeit hat BANSI nachdrücklich auf das Symptom der

Adynamie hingewiesen. Er hält den muskelschwachen Kranken für besonders krisengefährdet. Als wahrscheinliche Ursache nimmt BANSI eine direkte Einwirkung des Schilddrüsenhormons auf den Muskelstoffwechsel an.

Nachdem OPPENHEIM zuerst 1901 auf die Beziehungen zwischen der myasthenischen Bulbärparalyse und M. Basedow hingewiesen hat, sind in der Folge von BRUNS (1903), KLIEN (1904) und MEIERSTEIN (1904) eine Reihe von Fällen mitgeteilt worden, bei denen neben bulbären Symptomen zugleich myasthenische Erscheinungen und M. Basedow zu beobachten waren. In manchen Fällen traten diese Erscheinungen freilich erst kurz vor dem Tode auf. Hiernach wäre eine Verknüpfung der Zeichen im Zentralnervensystem zu vermuten. BANSI weist in diesem Zusammenhang noch auf die besondere Rolle des Thymus in der Pathologie der Myasthenie hin (WEIGERT, GOLDFLAM 1902, GOLD 1931, OBIDITSCH 1937, ADLER, dagegen BOMSKOV 1940). Feste Beziehungen der echten ERBSCHEN Myasthenia gravis pseudoparalytica zu Schilddrüsenstörungen sind nicht erwiesen.

Stoffwechsel.

Grundumsatz. Die Mehrzahl der Basedowkranken ist mager. Dabei ist die Abmagerung häufig eines der ersten Krankheitszeichen, das den anderen Symptomen um Wochen und Monate vorausseilt. Sie verläuft meist schleichend, kann jedoch krisenhaft beschleunigt werden und dann zu rapiden Gewichtsstürzen führen. Die Gewichtsverluste sind besonders dann drastisch, wenn zugleich Erbrechen und Durchfälle auftreten, die Verluste an Wasser und Salzen bedingen, auch die Wasserverluste durch den Schweiß können mitwirken. Bei einem kleinen Teil der Kranken kann die Abmagerung durch Appetitverlust oder durch schlechte Ausnutzung der Nahrung infolge von Diarrhöe und Fettstühlen erklärt werden. Meist ist der Appetit erhalten oder bis zum Heißhunger gesteigert, und gerade die Beobachtung, daß das Körpergewicht trotz reichlicher Zufuhr abnimmt, führt manchen Kranken zum Arzt.

Quantitativ wurde die Frage der Energiebilanz zum erstenmal von F. VON MÜLLER (1893) untersucht; er kam zu dem Schluß, daß der Calorienbedarf des Organismus infolge einer Steigerung der Zersetzungs Vorgänge erhöht sein müsse. Den Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung erbrachte dann MAGNUS LEVY (1895), der mit Hilfe des ZUNTZ-GEPPERT-Apparates beim Basedowkranken den erhöhten Sauerstoffbedarf nachwies. Diese Beobachtung ist inzwischen tausendfach bestätigt worden, und die Bestimmung des Grundumsatzes ist zu einer der wichtigsten Untersuchungsmethoden beim Schilddrüsenkranken überhaupt geworden. DUBOIS (1916) hat gezeigt, daß die Werte der direkten Calorimetrie mit der indirekten Methode der Messung des Sauerstoffverbrauches im Bereiche der Fehlergrenze gut übereinstimmen.

Das Ergebnis all dieser Arbeiten läßt sich heute kurz dahin zusammenfassen, daß praktisch jeder Basedowkranke einen erhöhten Grundumsatz aufweist, und daß ein normaler Grundumsatz die Annahme eines M. Basedow unmöglich macht. Hierin stimmen die Mehrzahl aller Forscher wie F. v. MÜLLER (1893), DUBOIS (1916), BENEDICT, NOORDEN, FALTA (1827), MORAWITZ (1931), BOOTHBY, GRAFE, NOTHMANN (1937), KNIPPING (1927), SANDIFORD (1920) überein. Wenn von einzelnen Verfassern wie von BAUER, LESCHKE (1931), MOLLER (1924) und LUBLIN (1930) angegeben wird, daß bei echten Basedowfällen normale Grundumsatzwerte gefunden wurden, so wird man solche Angaben mit großer Skepsis betrachten und, wenn sie sich bestätigen sollten, als seltene Ausnahmen ansehen müssen.

Dies darf aber nicht zu einer Überschätzung der Methode bei der Krankenbeurteilung führen. Zunächst ist auf die methodischen Schwierigkeiten

hingewiesen, die auch bei den heute vorliegenden einfach zu handhabenden Apparaten KNIPPINGS und KROGHS noch nicht ganz überwunden sind. Schlechte Atemtechnik der Kranken, mangelhafte Mitwirkung während des Versuches und körperliche Unruhe, Undichtigkeit der Ventile können sehr leicht erhöhte Grundumsatzwerte vortäuschen. Es ist zu bedenken, daß die Berechnung des normalen Sollwertes (meist mit Hilfe der BENEDICT-Tabellen) eine zahlenmäßig gewonnene Norm zugrunde legt. Auch die Berechnung auf die Körperoberfläche, die nach SNELL gute Resultate ergibt, ändert hieran nichts. Wir müssen mit einer Fehlerbreite der Methode von $\pm 15\%$ rechnen. Nur Werte, die deutlich darüber hinausgehen und die mit einwandfreier Technik gewonnen sind, können als pathologisch angesehen werden. Es ist zu bedenken, daß schon die Bewegung eines Armes während des Respirationsversuches eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches um 10—15% bedingen kann. Wegen der großen Fehlerbreite, die den kurzfristigen Versuchen anhaftet, ist man zu längerdauernden Versuchen in der geschlossenen Kammer übergegangen, die zwar manche methodischen Schwierigkeiten vermeidet, dafür aber so zeitraubend und umständlich ist, daß sie nur für bestimmte klinische Fragen noch angewandt wird. Die Tätigkeit der Verdauungsorgane kann eine Erhöhung um 10% bewirken. Während der Menstruation fand SNELL stets etwas erhöhte Werte, in der Schwangerschaft kommt es zu einer Steigerung um etwa 15%. So ist es verständlich, daß erfahrene Ärzte wie PLUMMER und BRAM immer wieder vor einer Überschätzung der Methode gewarnt haben. Sie ist in vielen Fällen für die Diagnosestellung überflüssig oder doch den anderen Kardinalsymptomen unterlegen. Die Unspezifität der Grundumsatzsteigerung wird noch dadurch beleuchtet, daß wir auch bei malignen Tumoren, bei chronischen Infekten wie der Tuberkulose, bei der Malaria, und zwar auch in den fieberfreien Intervallen, bei der Herzinsuffizienz, besonders deutlich beim Lymphogranulom, erhöhte Grundumsatzwerte finden. Über die Frage, ob auch rein psychische Störungen, wie neurotische Reaktionen, zu einer Erhöhung des Grundumsatzes führen können, gehen die Meinungen auseinander. ZIEGLER (1925) bejaht die Frage auf Grund der Beobachtung, daß er im Verlauf der Psychotherapie beim Aufrühren wichtiger „Komplexe“ Grundumsatzsteigerungen sah. Zweifellos begegnen wir bei zahlreichen Neurotikern thyreotischen Zeichen. Wir werden auf das Bild der „Thyreoneurose“ noch zurückkommen. Zur Zeit erscheint mir die Annahme berechtigt, daß es bei dem Vorliegen einer Grundumsatzerhöhung im Verlauf einer Neurose zu einer Mitbeteiligung des Schilddrüsensystems gekommen ist.

Einheitlich beurteilt wird weiterhin die Tatsache, daß zwischen der Schwere der Erkrankung und der Höhe der Grundumsatzsteigerung gewisse Beziehungen bestehen, wie MAGNUS LEVY das bereits 1895 betont hat. Bei Erhöhungen der Grundumsatzwerte bis zu 50% pflegt es sich um leichte bis mittelschwere Fälle, bei Werte über 50% meist um Schwerkranke zu handeln. Freilich wird man sich hier vor Schematisierung hüten müssen und insbesondere Einzelbestimmungen nicht überwerten dürfen. Wie oft findet man bei einer einmaligen ambulanten Untersuchung Werte bis zu +70%; legt man den Kranken ins Bett und untersucht ihn erneut nach 3 Tagen, so ist der Wert schon auf +40% abgesunken. Doch behält die Grundumsatzbestimmung zweifellos ihren Wert zur Bestimmung der Schwere einer Erkrankung. Werte über 100% sind bei einwandfreier Technik nur bei Schwerkranken zu beobachten; RAHM, TROELL und MOLLER (1924) haben solche Fälle beschrieben. Die höchsten, bisher beobachteten Werte dürften bei 200% liegen, der Verdreifachung des Ruhebedarfes entspricht dabei eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches auf 10—12 ccm je Kilogramm Körpergewicht.

Auch bei der Kontrolle des Behandlungserfolges leistet die Grundumsatzmessung gute Dienste. Zwar bedeutet eine Senkung des Grundumsatzes allein

noch keine sichere Besserung der Erkrankung, eine fortlaufende Bestimmung vermag aber die Behandlung mit zu steuern. Man darf sich niemals auf den Grundumsatz als einziges Zeichen verlassen, denn nicht selten sehen wir ein rasches Absinken sehr hoher Werte zu Beginn der Behandlung, so daß man schon zuversichtlich den Erfolg einer konservativen Behandlung voraussehen zu können glaubt, bis plötzlich (nach meiner Erfahrung häufig in einer Höhe von etwa + 40%) ein unüberwindlicher Stillstand eintritt, der doch noch einen chirurgischen Eingriff notwendig macht. Auch zur Kontrolle der Jodvorbehandlung nach PLUMMER leistet die Grundumsatzbestimmung Gutes.

Sichere Beziehungen bestehen zwischen der Höhe des Grundumsatzes und den Veränderungen des Kreislaufes, insbesondere der Pulsfrequenz. Bei niedriger Pulsfrequenz finden wir meist normale Grundumsatzwerte, bei hoher Pulsfrequenz meist erhöhte Grundumsatzwerte (PETERSON, WALTER 1922, STURGIS, TOMPKINS 1920, MORAWITZ 1931). READ (1922) hat daraufhin unter Mitberücksichtigung des Blutdruckes eine Formel angegeben, mit deren Hilfe die Pulszählung die Grundumsatzbestimmung ersetzen soll. STEGEMANN (1931) und FRÜND haben dem zugestimmt, HAAS und RAHM (1930) haben widersprochen. In der Praxis hat sich die READ-Formel nicht durchsetzen können, da die Pulsfrequenz durch andere Faktoren mitbestimmt wird. Auf die engen Beziehungen zwischen Minutenvolumen, respiratorischem Quotienten und Grundumsatz haben DE QUERVAIN, PEDOTTI (1926), GROLLMANN und BAUMANN (1935) hingewiesen.

Die Ursache des erhöhten Sauerstoffverbrauches bei M. Basedow läßt sich heute noch nicht mit Sicherheit erkennen. Die verstärkte Tätigkeit des Herzens und des Darmes, die motorische Unruhe und der Tremor genügen zur Erklärung nicht, da die Grundumsatzsteigerung auch bei völliger körperlicher Ruhe, unter Morphium und im Schlaf anhält. Die neueren Arbeiten KNIPPINGS und seiner Schule haben erneut die überragende Bedeutung der Capillarisation, zumal der Muskulatur für den Sauerstoffbedarf des Menschen gezeigt; daran ist auch beim M. Basedow zu denken, bei dem Störungen der Vasomotoren- und Capillarfunktion beteiligt sind. Zugleich handelt es sich um eine allgemeine Einwirkung des Schilddrüsenstoffes auf den Atemmechanismus der Zellen. So haben die Untersuchungen GRAFES (1935) gezeigt (vgl. dazu auch OEHME und PAL), daß Thyroxin auch an der isolierten Zelle des Gewebes in der WARBURG-Apparatur eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches bewirken kann. Auf die Annahme EPPINGERS, daß die „seröse Entzündung“ die Grundumsatzsteigerung erklären könne, sind wir bei der Besprechung der Hepatitis schon eingegangen.

Die Beobachtung der Wirkung von Schilddrüsenstoffen auf den Grundumsatz des Gesunden und Kranken zeigt die Bedeutung des Ausgangswertes für Richtung und Ausmaß der Reaktion. Es handelt sich hier um eine allgemein gültige biologische Regel, die von uns 1925 bei der Bewegung des Blutzuckers im Belastungsversuch beschrieben und von J. WILDER (1926) als „Ausgangswertgesetz“ formuliert wurde. Da jeder biologischen Reaktion eine gewisse Spielbreite zukommt und gewisse Höhen- und Tiefenwerte nicht unter- oder überschritten werden, so muß die Einstellung des Systems, die in dem Ausgangswert zum Ausdruck kommt, die Richtung und das Ausmaß der Reaktion weitgehend bestimmen. Allgemein läßt sich sagen, daß bei einem hohen Ausgangswert die Reaktionen weniger deutlich zu sein pflegen als bei einem niederen Ausgangswert. Bei sehr hohen Einstellungswerten kann jede Steigerung fehlen und unter Umständen eine negative Schwankung allein beobachtet werden. Wieweit solche negativen Schwankungen, die in der zweiten Phase der Reaktion bei der Blutzuckerbelastung deutlich nachweisbar sind, auch bei den Reaktionen des Grundumsatzes eine Rolle spielen, scheint noch nicht ganz geklärt. Die Annahme

BERNHARDT's (1938), sogar die Fettsucht durch solche negative Nachschwankungen mit zu erklären, dürfte etwas zu weit gehen.

Wir beobachten somit beim Myxödem mit seinen niederen Grundumsatzwerten nach einer bestimmten Menge von Thyroxin eine sehr viel stärkere Steigerung des Grundumsatzes als mit der gleichen Menge bei einer Thyreotoxikose. Immerhin läßt sich auch bei Basedowkranken der Grundumsatz noch weiter in die Höhe treiben, wenn hierzu auch sehr große Mengen notwendig werden. Bei einer Grundumsatzsteigerung über etwa 65% kann jedoch eine weitere Erhöhung auf diesem Wege nicht erzwungen werden. Hinzu kommt, daß die Reaktionsbereitschaft des Organismus auf die Schilddrüsenstoffe von Mensch zu Mensch sehr verschieden ist. Diese Unterschiede entsprechen zum Teil der verschiedenen Einstellung der nervösen Regulationsapparate, da ja ein großer Teil der Schilddrüsenwirkung seinen Weg in den Organismus über das zentrale und vegetative Nervensystem nimmt. Hiermit dürften auch die Besonderheiten des jugendlichen Organismus im Zusammenhang stehen, der nach HIRSCH und MARK (1925) sehr viel weniger lebhaft auf Schilddrüse reagiert als der Erwachsene. Erinnert sei hier an die Seltenheit und Gutartigkeit des jugendlichen Basedow.

Auf diese Weise dürften auch die widerspruchsvollen Angaben der Literatur über die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Basedowkranken zu erklären sein. Während MAGNUS LEVY (1895), KLEINE, BRÜTT und KNIPPING (1928) über normale oder verringerte Reaktionen berichten, stellen PRIBRAM, PORGES (1908), WEISS und ADLER (1922) eine erhöhte Wirkung des Eiweißes fest. Nach PLAUT (1922) wird das Ausmaß der Reaktion durch den Ernährungszustand der Kranken bestimmt, nach ABELIN und MIYAZAKI (1924) wird auch die spezifisch-dynamische Wirkung der Fette und Kohlehydrate durch Schilddrüsenstoffe gesteigert. Hiernach kann man von einer allgemeinen Steigerung der Reaktionsbereitschaft der Stoffwechselmechanismen sprechen. ZONDEK berichtet, daß es zu Beginn einer Thyreoidinbehandlung zu einer Steigerung, späterhin dagegen zu einer Abschwächung der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes komme.

Neben der Abmagerung des Basedowkranken fällt seine oftmals unverhältnismäßig große Kraftlosigkeit auf. Diese *Adynamie* kann den Kranken durch lange Zeit hindurch in seiner Leistungsfähigkeit beeinträchtigen, sie kann aber auch plötzlich, zumal bei einer stärkeren Anstrengung in Erscheinung treten. Hierbei kann dann das Bild der sog. „BASEDOWSchen Paraplegie“ entstehen. Auf die Beziehungen dieser Störungen zur Myasthenie und die Möglichkeit einer Mitwirkung des Thymus hierbei wurde schon hingewiesen. Eine andere Ursache dieser Störungen ist in den Veränderungen des *Arbeitsumsatzes* beim M. Basedow zu suchen.

Die Steigerung des Sauerstoffverbrauches während der Arbeit liegt beim Basedowkranken wesentlich höher als beim Gesunden (KISCH 1926, SCHLESINGER 1925, BOOTHBY, BERNHARDT). Die experimentell gewonnene Ansicht KOMMERELL's (1931), daß dies durch eine Steigerung des Energiebedarfes für die Leerbewegungen bedingt sei, wird von NOTHMANN abgelehnt. Es besteht weiterhin eine erhebliche Steigerung des „Nachverbrauches“. Kurz nach Beendigung der Arbeit finden wir beim Gesunden eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches, die etwa 35% des Gesamtverbrauches ausmacht. Dieses erklären wir nach HILL damit, daß die bei der Muskelarbeit entstandene Milchsäure, soweit sie nicht zu Glykogen resynthetisiert wird, unter Aufnahme von Sauerstoff zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird. Beim Basedowkranken ist die nach der Arbeit verbrauchte Sauerstoffmenge fast doppelt so groß wie beim Gesunden. Man kann annehmen, daß hier ein relativ großer Teil der Milchsäure für die Glykogen-

neubildung ausfällt und direkt verbrannt wird. Damit stimmt überein, daß bei der Arbeit des Basedowkranken ein höherer Anstieg der Milchsäurebildung im Blut als beim Gesunden gefunden wird (BANSI, THADDEA, WALY).

So wichtig diese Versuche auch erscheinen, um den Mechanismus der Stoffwechselstörungen aufzuklären und quantitativ festzulegen, so wird man doch nicht die großen Schwierigkeiten übersehen dürfen, die einer Übertragung dieser im Experiment und im Laboratorium gewonnenen Ergebnisse auf die Klinik gegenüberstehen.

Schon die Betrachtung der *Fettverteilung* eines Basedowkranken gibt eine Reihe von neuen und schwer lösbaren Fragen auf. BASEDOW selbst hat schon beobachtet, daß die Abmagerung verschiedene Körpergebiete ganz verschieden stark betreffen kann. Nicht selten magert nur der Oberkörper ab, während die untere Körperhälfte relativ fett bleibt. Auch Fettansatz an einzelnen Körperregionen, bei Abmagerung anderer wird beobachtet. In seltenen Fällen wurde von CHVOSTEK und JOHNSTON (1893) eine halbseitige Abmagerung beobachtet, in anderen Fällen wieder kann es im Verlauf der Erkrankung zu einem Umschlag des Bildes kommen derart, daß ein vorher magerer Basedowkranker, trotz Fortbestand ernster Krankheitszeichen, Fett anzusetzen beginnt. Solche neuen Fettansammlungen beschränken sich meist auf die Hüfte oder das Gesicht. Nach ZONDEK kann besonders die Schwangerschaft und die Lactation derartige Umstimmungen hervorrufen. Für diejenigen Fälle, in denen zur gleichen Zeit Zeichen eines Myxödems auftreten (hierher wäre besonders ein steiles Absinken des Grundumsatzes zu rechnen), könnte man die Meinung annehmen, daß die Schilddrüse „ausgebrannt“ wäre. Wenn jedoch in solchen Fällen, die ZONDEK als „Mischthyreosen“ bezeichnet, der Grundumsatz hoch bleibt, scheint mir eine solche Deutung unmöglich zu sein. Hier dürfte die Hypothese ZONDEKs, daß es in der Körperperipherie zu einer Umstimmung der Empfindlichkeit der Gewebszellen gegenüber den Schilddrüsenhormonen kommt, zu berücksichtigen sein.

Die Fälle von para- und hemiplegischer Fettsucht und Magerkeit im Verlauf eines M. Basedow weisen naturgemäß in erster Linie auf die zentralnervösen Momente hin, die ja im Geschehen des M. Basedow stets eine besondere Rolle spielen. Man wird vielleicht nach Veränderungen im Höhlengrau der Ventrikel und im Zwischenhirn fahnden müssen, wenn man diesen Vorgängen lokalistisch näherkommen will.

Eiweißstoffwechsel. So sicher die Steigerung des allgemeinen Energieumsatzes bei M. Basedow ist, so umstritten war lange Zeit die Frage, welcher Anteil den verschiedenen Stoffwechselgebieten bei dieser Steigerung zukommt. Frühzeitig wurde erkannt, daß der Eiweißumsatz stets besonders erhöht ist. F. VOIT (1897) fand bei Gesunden nach Fütterung mit Schilddrüse stets eine negative Stickstoffbilanz und zwar auch dann, wenn die Tiere so reichlich mit Fett ernährt wurden, daß sie Fett zum Ansatz bringen konnten; MAGNUS LEVY (1895) hat ähnliches beschrieben. Nun entfernt sich aber eine solch einseitige Ernährungsweise so weit vom physiologischen Geschehen, daß man diese Ergebnisse kaum verallgemeinern kann. So gelang es denn auch BLEIBTREU und WENDELSTADT (1895), die Stickstoffverluste unter Thyroxin auszugleichen, wenn neben dem Fett Kohlehydrate in genügender Menge gegeben wurden. RUDINGER (1908) konnte unter FALTA zeigen, daß der LANDERGREENSEHE Minimalstickstoff, der bei dem gesunden Menschen bei stickstoffarmer Ernährung 4—5 g beträgt, beim Basedowkranken fast doppelt so hoch gelegen ist. Bei der Aufstellung der Stickstoffbilanz müssen nach HIRSCHLAFF auch die unter Umständen beträchtlichen Stickstoffverluste durch den Schweiß der Kranken berücksichtigt werden. Nach der Strumektomie sah MATTHES (1897) einen Ausgleich der Stickstoffbilanz eintreten. Die Frage, ob hierbei der Eiweißstoffwechsel bevorzugt gestört ist, oder

ob das Eiweiß nur als Calorienträger in die allgemeine Steigerung des Energieumsatzes einbezogen ist, ist durch die Untersuchungen RUDINGERS und BERGMANNs, neuerdings besonders durch die der MÜLLERSchen Schule, in letzterem Sinne entschieden worden. Unter der Zufuhr von ausreichenden Mengen Kohlehydrat konnte RUDINGER auch bei der Thyreotoxikose den LANDERGREENSchen Minimalstickstoff erreichen. KRAUSS und LAUTER fanden bei Basedowkranken einen normalen Stickstoffbedarf, wenn der erhöhte Calorienbedarf durch Fett und Kohlehydrate ausreichend abgedeckt war. Hiernach kann eine übermäßige Eiweißzersetzung, d. h. eine besondere Störung dieser Stoffwechselprovinz bei M. Basedow mit Sicherheit abgelehnt werden. Ganz anders liegen die Dinge beim Fieberkranken, wo unter diesen Bedingungen eine beträchtliche Erhöhung des Eiweißbedarfs auf etwa das Dreifache der Norm zu finden ist.

Veränderungen im *qualitativen Eiweißstoffwechsel* haben sich bislang nicht nachweisen lassen. Der Anteil der verschiedenen Stickstofffraktionen in Blut und Harn scheint etwas stärker zu wechseln als beim Gesunden, eindeutige Verschiebungen haben sich jedoch nicht nachweisen lassen (MAGNUS LEVY, CLEMENS). Die Ausscheidung der Harnsäure im Harn soll nach FALTA erniedrigt, nach BRUGSCH erhöht sein. FALTA diskutiert die Frage, ob die Harnsäure bei M. Basedow weiter abgebaut werde als beim Gesunden.

Die Untersuchung des *Kreatinin-Kreatinstoffwechsels* wird heute noch durch methodische Schwierigkeiten gehemmt. Während die Kreatininausscheidung im Harn vermindert ist (FORSCHBACH 1907, SCHITTENHELM und BÜCHLER 1931), und nach HEDRICH (1931) die Werte im Blut tief liegen, ist die Kreatinausscheidung erhöht (PALMER 1930, KEPLER, BOOTHBY 1932). Beim Gesunden soll nach Schilddrüsenzufuhr sowohl Kreatinin als Kreatin vermehrt ausgeschieden werden, auch in solchen Fällen, in denen die allgemeine Stickstoffausscheidung nicht erhöht ist. Unter der Jodbehandlung sah BOOTHBY einen Ausgleich dieser Veränderungen. Nach den grundlegenden Arbeiten SCHAFFERS (1908) und BÜRGERs (1919) über die Beziehungen des Kreatinstoffwechsels zur Muskulatur ist hier an Störungen im Muskelchemismus zu denken, wie sie BANSI auch zur Erklärung der Adynamie des Basedowkranken annimmt. Nach den Ansichten BRENTANOS sind Störungen des Glykogenabbaus in Leber und Muskulatur anzunehmen; es ergeben sich Beziehungen zu den Störungen des Kohlehydratstoffwechsels.

Kohlehydratstoffwechsel. Bei der Häufigkeit der Thyreotoxikose einerseits und des Diabetes andererseits ist es verständlich, daß Kombinationen der beiden Erkrankungen vorkommen. Wenn FITZ unter 1800 Basedowkranken 9 Diabetiker findet, so könnte man annehmen, daß diese Zahl etwa der wahrscheinlichen Erwartung entspricht, ohne daß ein besonderer Syntropismus der Erkrankungen zueinander angenommen zu werden braucht. Andere Autoren berichteten jedoch über wesentlich höhere Zahlen. Eine genaue Bestimmung des „PFAUNDLER-Index“ an einem größeren Material liegt jedoch, soweit ich sehe, noch nicht vor. SATTLEr fand bei einer großen Zahl von Basedowkranken Diabetes, wobei es freilich nicht ganz klar ist, ob es sich jedesmal um ein voll ausgeprägtes Krankheitsbild gehandelt hat. Bei 40 Fällen, die er aus der Literatur zusammenstellt, ging in 20 Fällen der M. Basedow dem Diabetes voraus, und nur in 6 Fällen bestand zuerst der Diabetes. FALTA und EPPINGER halten ein Zusammentreffen für relativ häufig, wobei EPPINGER besonders auf das Auftreten der Erkrankungen in Sippen und Familien hinweist und einen genotypischen Zusammenhang annimmt. FALTA dagegen denkt an eine „selbständige Erkrankung des Inselapparates“.

Die Frage, ob und wie weit sich die beiden Erkrankungen *gegenseitig* zu beeinflussen vermögen, wird verschieden beantwortet. Während FALTA und NOTHMANN die Selbständigkeit der Verläufe beider Erkrankungen betonen, wird

besonders in der amerikanischen Literatur auf die Abhängigkeit der diabetischen Störungen von der Stoffwechsellaage des Basedowkranken hingewiesen. Auch NOTHMANN beobachtete vereinzelt eine auffällige Besserung des Diabetes bei Besserung des M. Basedow. Ich selbst sah bei 2 Kranken mit leichtem Diabetes und mittelschwerer Thyreotoxikose bei einer Verschlechterung des thyreotischen Zustandes, der in einem Fall durch eine E-Ruhrerkrankung und in dem andern Fall durch ein psychisches Trauma ausgelöst war, eine bedrohliche Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellaage mit sehr hartnäckiger Ketonurie und Azidose. Im Fall der E-Ruhr stieg der Grundumsatz von +20 auf +60%, der Insulinbedarf von 40 Einheiten auf 150. Man hatte hierbei den Eindruck, daß die beiden Erkrankungen eng aneinander gekoppelt sind, andererseits hat R. WILDER sehr eindrucksvoll über Verschlechterung des M. Basedow bei Einsetzen eines Diabetes berichtet.

Von diesen Erfahrungen ausgehend hat man sich in Amerika zu dem sehr eingreifenden Experiment der *Totalexstirpation der Schilddrüse bei schwerem Diabetes* entschlossen. Die Ergebnisse waren im ganzen enttäuschend. Zwar kommt es nach dem Eingriff zu einer deutlichen Hebung der Zuckertoleranz, diese entspricht jedoch zumeist genau der Senkung des Grundumsatzes, also der allgemeinen Hemmung aller Verbrennungsvorgänge. Wurde der Grundumsatz mit Hilfe von Schilddrüsenpräparaten wieder auf das alte Niveau gehoben, so war auch die Stoffwechsellaage des Zuckerkranken die gleiche wie vorher (R. WILDER). Man ist deshalb mit Recht von diesem Eingriff wieder abgekommen. Es steht zu hoffen, daß er in Deutschland nicht erst eingeführt wird. Der echte Diabetes pflegt bei Basedowkranken meist recht schwer zu sein. NOTHMANN (1937) sah unter 7 Fällen 5 schwere, BUDDÉ und HANNEMANN sahen ein Koma entstehen. Besonders muß man auf die Labilität der Stoffwechsellaage solcher Kranken hinweisen. Man erlebt bei ihnen nicht selten das, was LICHTWITZ als „Stoffwechselgewitter“ bezeichnet hat, ähnlich, wie es bei Akromegaliekranke zu beobachten ist. FALTA sah bei seinen zuckerkranken Basedowfällen besonders heftige Diarrhöen.

Das Problem *M. Basedow und Diabetes* wird dadurch erschwert, daß bei der Mehrzahl aller Basedowkranken Störungen des Kohlehydratstoffwechsels zu beobachten sind, die eine Abgrenzung von dem echten Diabetes oftmals schwer machen.

Schon 1891 wurde von KRAUS und LUDWIG, etwas später von CHVOSTEK eine „alimentäre Glykosurie“ bei M. Basedow beobachtet. Diese Störung ist ungemein häufig, wenn auch in ihrem Ausmaß sehr wechselnd. Während A. KOCHER (1919) unter 59 Fällen nur zweimal bei gewöhnlicher Kost Zucker im Harn beobachten konnte, bei anderen Autoren wie LÉVI (1934), v. NOTTHAFT (1898) und FALTA liegen diese Zahlen etwas höher, findet man die Störung sehr viel häufiger, wenn man den Kranken mit größeren Mengen akut belastet und besonders, wenn man leicht resorbierbares Kohlehydrat, etwa reinen Traubenzucker, verwendet (TROELL, KOCHER). Besonders deutlich werden Ausmaß und Häufigkeit der Störung des Kohlehydratstoffwechsels bei Berücksichtigung der *intermediären* Verhältnisse. Schon der Nüchternblutzucker liegt nach THANNHAUSER (1929), TROELL, THYRENIUS (1931) und OLAVSON oft an der oberen Grenze der Norm. Werte von 135—145 mg-% sind keine Seltenheit. Im Zuckerbelastungsversuch findet man (nach BRAM) in fast 100% aller Fälle einen übermäßig hohen Anstieg, einen verzögerten Abfall der Blutzuckerkurve und häufig das gleiche Plateau, wie wir es beim Diabetiker beobachten (TACHAU 1911, SÄNGER und HERZ, HUN (1922), BOOTHBY, WAHLBERG (1926), PENDE (1928), THUNE (1933). Man hat wegen der Häufigkeit dieser Störungen zunächst versucht, die Blutzuckerkurve auch zur Diagnosestellung bei zweifelhaften Fällen

heranzuziehen. Das hat sich jedoch in der Praxis nach den Erfahrung von PETERSON, LEVINSON und LAIBE (1922) nicht durchführen lassen, da die Zahl der Faktoren, die die Blutzuckerkurve zu beeinflussen vermögen, zu groß ist. Man wird deshalb auch in der Deutung dieses Befundes recht vorsichtig sein müssen.

Zur Erklärung hat man zunächst auf die Glykosurie und Hyperglykämie hingewiesen, die bei einzelnen Menschen und Tieren nach der Zufuhr großer Mengen von Schilddrüsensubstanz zu beobachten ist (DALE 1894, DENNIG 1895, EWALD, FALTA). Freilich pflegt nur ein kleiner Teil der Versuchstiere derartig zu reagieren, nach Absetzen der Schilddrüsenzufuhr verschwindet die Störung rasch wieder. Der Fall EWALDS, bei dem es unter Thyreoideabehandlung eines Myxödems zur Auslösung eines echten andauernden Diabetes kam, stellt eine Seltenheit dar, die hier außer acht gelassen werden kann. Solche Beobachtungen erlauben jedenfalls noch nicht den Schluß, daß die Störung „rein thyreoogen“ sei. Die Vorstellung eines solchen einfachen Antagonismus zwischen verschiedenen Hormondrüsen, in diesem Falle Schilddrüse — Inselorgan (NOORDEN), haben wir, wie in der Einleitung besprochen, aufgegeben. Will man organmäßig lokalisieren, so wird man auch den Zustand der Leber nicht außer acht lassen dürfen, deren bei M. Basedow sehr verschieden große Glykogenreserven den Verlauf der Blutzuckerreaktion zu beeinflussen vermögen. In diesem Zusammenhang wäre noch auf die Zuckerbelastungsversuche von DEPISCH und HASENÖHRL (1930) hinzuweisen, die bei Basedowkranken im Zustande der Gewichtsabnahme diabetesähnliche Blutzuckerkurven mit Fehlen der Nachschwankung und hoher Zuckerausscheidung, im Zustande der Besserung und Gewichtszunahme hingegen nur geringen Blutzuckeranstieg und deutlich ausgeprägte negative Nachschwankungen fanden. Die Annahme BANGS und TRAUOGOTTS, daß dieser Typus der Blutzuckerkurve immer eine Glykogenverarmung der Leber beweise, kann freilich nach den Beobachtungen an Hypophysenkranken heute nicht mehr aufrecht gehalten werden. POLLITZER und KUGELMANN (1930) haben die Ergebnisse der Lävulosebelastung im gleichen Sinne einer Leberfunktionsprüfung gedeutet.

Die Annahme H. ZONDEKS, daß das Thyreoidin die Empfindlichkeit der Niere gegen Zucker erhöhe und demnach die Glykosurie des Basedowkranken dem Phlorhizindiabetes gleichzusetzen sei, scheint mir bislang noch nicht ausreichend begründet. Gegen diese Anschauung spricht das regelmäßige Vorkommen der intermediären Störungen des Blutzuckers, die unabhängig von der Glykosurie verlaufen. Nach Phlorhizin pflegt die Zuckerausscheidung beim Basedowkranken etwa doppelt so hoch zu sein als beim Gesunden (GROTE 1921, BAUER, KERTI 1923).

Für eine allgemein erhöhte Labilität des Kohlehydratstoffwechsels und seiner Steuerung sprechen weiterhin die Beobachtungen nach Adrenalinzufuhr (GOETSCH 1918, NOTHMANN, ZONDEK). Sowohl die Höhe der Blutzuckersteigerung als die Häufigkeit der Glykosurie ist größer als bei Gesunden. Freilich ist auch diese Störung nicht, wie man früher angenommen hat, für eine Thyreotoxikose charakteristisch, man findet sie vielmehr bei zahlreichen Menschen mit erhöhter vegetativer Erregbarkeit. Die Unsicherheit der Steuerung des Kohlehydratstoffwechsels kommt auch bei der Belastung mit anderen Zuckerarten zum Ausdruck. Nach Milchzucker ist die Blutzuckersteigerung erhöht und die Zuckerausscheidung im Harn vermehrt (MAGER, SNELL), das gleiche gilt für die Lävulose.

Eine Gruppe von Autoren (THANNHAUSER 1929, BAUER, GOLDSCHIEDER 1923, UMBER 1925, NOTHMANN 1937) stellt die Veränderungen des *vegetativen Nervensystems* ganz in den Vordergrund. NOTHMANN sieht als das Wesentliche die Tonussteigerung des vegetativen Systems an, wie sie ähnlich nach Adrenalin-

zufuhr zu beobachten ist. Er fand gemeinsam mit COBET (1930) nach der Zufuhr von Traubenzucker und ebenso nach Adrenalininjektion eine Vermehrung des Blutinsulingehaltes. Er vergleicht die Blutzuckerkurve des Basedowkranken im Belastungsversuch mit der Blutzuckerkurve nach Adrenalinzufuhr beim Gesunden und nimmt an, daß die Tonussteigerung des vegetativen Systems auf dem Umwege über die Nebennieren zu einer vermehrten Adrenalinausschüttung führe, die dann andererseits Hyperglykämie und Glykosurie im Gefolge habe. Die Tonussteigerung soll durch den vermehrten Thyroxingehalt des Blutes bedingt sein.

Nach den neueren Untersuchungen über die Rolle des Hypophysenvorderlappens bei den Störungen des Kohlehydratstoffwechsels und andererseits der Schilddrüsentätigkeit liegt es heute nahe, an dieser Stelle die Aufklärung des Problems zu suchen; hier erscheint eine Koppelung der Symptome am besten verständlich. Man darf sich freilich darüber nicht täuschen, daß zunächst noch nicht sehr viel gewonnen ist, wenn man die Glykosurie des Basedowkranken als „hypophysär“ bezeichnet. Wie wir sehen werden, bereitet die Abgrenzung der „hypophysären“ Formen der Glykosurie von den „zentralen“ und „renalen“ Formen noch größte Schwierigkeiten, ja, es ist sehr fraglich geworden, ob eine solche Abgrenzung grundsätzlich möglich ist und ob nicht alle Glykosurien, auch die des echten Diabetikers vom Hypophysensystem aus mit bestimmt werden. Man muß immer wieder darauf hinweisen, daß die Verhältnisse des experimentellen pankreopriven Diabetes beim Menschen praktisch niemals verwirklicht sind und daß, wie HOUSSAY gezeigt hat, auch die pankreoprive Glykosurie durch einen Eingriff am Hypophysensystem entscheidend beeinflusst werden kann.

Somit wird auch die Abgrenzung zwischen den thyreotoxischen Glykosurien und dem echten Diabetes bei M. Basedow fragwürdig. Aber gerade das scheint mir den Befunden der Klinik am ehesten zu entsprechen. Wir werden uns bei der Beurteilung des Basedowkranken selbstverständlich weiter bemühen müssen, zwischen einer harmlosen Glykosurie und dem echten Diabetes zu unterscheiden. Man soll sich aber dabei bewußt bleiben, daß diese Störungen im Grunde sehr eng miteinander gekoppelt sein dürften. Von Interesse ist hier noch die Meinung FALTAS, daß die „thyreogene Glykosurie“ besonders häufig bei dem „traumatischen Basedow“ zu beobachten sei, den wir als zentral ausgelöst ansehen.

Fettstoffwechsel. Wie schon die Betrachtung des Basedowkranken zeigt, kann das Fett, zumal der Subcutis frühzeitig zur Deckung des erhöhten Calorienbedarfes herangezogen werden. Wir kennen Kranke mit einem fast totalen Schwund des subcutanen Fettes, die das Bild der hochgradigen Kachexie bieten; durch eine Mitbeteiligung des BICHAT-Wangenfettes kann es zu dem Totenkopfgesicht kommen. Wir wiesen oben schon darauf hin, daß hierbei eine Reihe von eigenartigen Regulationsvorgängen zu beobachten sind, die zum Teil in der Peripherie verankert erscheinen. Die von FALTA beschriebenen Fettstühle können mit zu der Fettverarmung beitragen. Der Spiegel des Blutfettes scheint nicht gesetzmäßig verändert zu sein. Die Cholesterinwerte des Blutes unterliegen größeren Schwankungen als beim Gesunden (BING, HECKSCHER 1925, LAROCHE 1929); während sie beim Myxödem erhöht sein sollen, fanden sie NOTHMANN und LAROCHE beim schweren M. Basedow erniedrigt. Nach Strumektomie und Jodbehandlung steigen sie nach WEBER (1931) wieder an. Im Fettbelastungsversuch verläuft die Kurve des Blutcholesterins abgeflacht (NOTHMANN). Ein Einfluß der Schilddrüse auf den Lipoidstoffwechsel ist hiernach wahrscheinlich (PIGHINI, DE PAOLO 1925).

Säurebasenhaushalt. Der Säurebasenhaushalt des Basedowkranken ist noch wenig untersucht. Während HOLLÒ und WEISZ (1924) mit älterer Methodik eine

Verschiebung der Blutreaktion nach der alkalischen Seite mit pH -Werten bis 7,8 fanden, betonen neuere Untersucher die Neigung dieser Kranken zur Azidose (WALINSKI, HERZFELD 1926, MAJOR 1924, COELHO 1932). Die Kohlensäurespannung der Alveolarluft ist nach ALTENBURGER und BÖGER (1933) häufig herabgesetzt. Die Azidose dieser Kranken ist meist mit einer beträchtlichen Ketonurie und Ketonämie verbunden, daher ist an Beziehungen zu Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel zu denken. Der Basedowkranke ist gegen Kohlehydrat-entzug sehr empfindlich und antwortet nach KUGELMANN (1930) darauf mit einer ungewöhnlich heftigen Steigerung der Ketonämie.

Der Blutkalkspiegel wurde von PETOW, SIEBERT, ZONDEK, NOTHMANN, HERZFELD, NEUBURGER (1923) normal gefunden, in schweren Fällen beobachteten BALDORP und TRELLE eine Senkung. Im Bilanzversuch fand KUMMER (1938) die Kalk-Phosphor- und Magnesiumbilanz negativ. Die Calciumausscheidung ist nach FALTA stets erhöht. Sie steht offenbar im Zusammenhang mit den Veränderungen der Phosphatausscheidung, wie sie SCHULTZ im Tierversuch nach Schilddrüsenzufuhr beobachtet hat. Es scheint unter der Einwirkung des Thyreoidins zu einer Verschiebung der Ausscheidungsquoten auf Niere und Darm zu kommen (NOORDEN). Ein Teil der Vorgänge im Mineralstoffwechsel steht dabei in engem Zusammenhang mit den Veränderungen des Wasserhaushaltes.

Wasserhaushalt. Die Beobachtungen des Wasser- und Mineralhaushaltes beim Basedowkranke entsprechen weitgehend dem, was man bei Mensch und Tier nach der Zufuhr großer Mengen von Schilddrüsenstoffen beobachtet. Die Veränderungen bilden in den meisten Punkten das Gegenstück zu denen bei Myxödem. Während wir dort eine allgemeine Hemmung des Wasserumsatzes beobachten, ist hier der Wasserwechsel insgesamt gesteigert (FENWICK 1861, SCHITTENHELM, EPPINGER, FALTA, HÖGLER, ISENSCHMIDT 1920, SCHIFF, PEIPER 1921). Durst und Trinkmenge sind meist erheblich, oft auf das 2—3fache der Norm gesteigert (BARRON 1932). Zugleich steigt die Harnmenge, ebenso die extrarenale Wasserabgabe (LÖHR, HELLER), so daß das Wassergleichgewicht meist erhalten bleibt. Die Größe der Diurese entspricht oft der Grundumsatzsteigerung, in anderen Fällen geht sie den Stickstoffverlusten parallel (BOOTHBY, LICHTWITZ, CONITZER 1927). In eigenen Tierversuchen fanden wir ein auffälliges Verhalten im Wechsel zwischen Diurese und extrarenaler Wasserabgabe. Bei einigen Tieren stieg zunächst die extrarenale Abgabe an, während die Diurese absank. Einige Tage später änderte sich das Bild, die Diurese stieg steil an, während die extrarenale Abgabe entsprechend eingeschränkt wurde. Es weist das darauf hin, daß hier eine übergeordnete Regulation am Werke ist. Neben der Wasserausscheidung ist auch die Kochsalzausscheidung erhöht, so daß es meist zu einer negativen Bilanz kommt. Der Chlorgehalt des Serum bleibt meist unverändert, der Eiweißgehalt, gemessen am Serumtrockenrückstand, sinkt ab.

Diese Beobachtungen sprechen gegen eine primäre Beeinflussung der *Nierenfunktion*. So konnten wir auch in eigenen Versuchen am Herz-Lungen-Nierenpräparat keinerlei Wirkung des Thyroxins auf die Diurese beobachten. Daran mag die zeitlich verzögerte Wirkung des Thyroxin schuld sein. EPPINGER erklärt das Thyroxin für den wichtigsten Vertreter eines extrarenalen Diuretikums. Nach EPSTEIN (1929) wird die Schilddrüsenwirkung auf die Diurese durch Luminal und Chloreton in mittleren Dosen gehemmt, durch Paraldehyd und Chloreton in großen Dosen gesteigert. Er schließt daraus auf einen zentralen Angriffspunkt des Schilddrüsenhormons. Im Trinkversuch ist die Harnausscheidung meist vermehrt, so daß die Wasserbilanz negativ wird (GOLLWITZER-MEIER, BRÖCKER 1928, LÖHR, SCHAL, EPSTEIN 1929). Die genaue Verfolgung der

Wasser- und Molenausscheidung ergibt beim schweren M. Basedow nicht selten eine Dissoziation der Ausscheidungskurven, eine Mehrphasigkeit der Wasser- und Molenausscheidung, wie sie sonst bei hypophysären Störungen in Erscheinung tritt (s. S. 328). Die Wasserdepots der Gewebe sind allgemein vermindert, dabei kommt es zu auffälligen Verschiebungen des Wassergehaltes. Die Quaddelzeit der Haut wird verkürzt (MORA), der Wassergehalt von Leber und Niere steigt an, die Quellbarkeit der Muskulatur in hypotonischer Lösung ist erhöht. Plasma- und Blutmenge, zugleich das Minutenvolumen sind stark erhöht (THOMPSON 1932, MARX 1935, GROLLMANN). Im Blute findet sich eine Hydrämie, die, soweit sie nur durch Hämoglobinbestimmungen (LÖHR, HILDEBRAND) oder durch Messung der Sauerstoffkapazität (GOLLWITZER-MEIER 1928) bestimmt wird, schon durch die Zunahme der Plasmamenge erklärt werden kann. Zugleich nehmen jedoch auch der Trockenrückstand des Plasma, die Refraktometerwerte, die Oberflächenspannung und Viskosität ab (WILHELMI, FLEISCHER). Die Veränderungen des osmotischen Druckes sind nicht einheitlich (OELKERS 1931, MEYER). Das Verhalten der Blutsalze hängt von der Zufuhr und vom Zustande der Bilanz ab. Die Wasserverluste des Basedowkranken können nach KLEIN durch Insulin vermindert werden.

Bei diesen Beobachtungen ist stets die Beeinflussung des allgemeinen Stoffwechsels durch die Schilddrüsenstoffe in Rechnung zu setzen. Auch auf dem Weg über das vegetative System ist eine Beeinflussung des Wasserhaushaltes möglich. Ebenso müssen die Veränderungen des Kreislaufes bedacht werden, die sich sekundär im Wasserhaushalt auswirken können. Für die Mehrzahl der beobachteten Veränderungen jedoch ist eine direkte Einwirkung der Schilddrüsenwirkstoffe auf die zentralen und peripheren Apparaten des Wasserhaushaltes (Zwischenhirn- und Hypophysensystem, Capillarendothelien) als der wesentliche Mechanismus anzusehen, während eine direkte Beeinflussung der Niere keine Rolle spielen dürfte. Die Angaben über Nierenerkrankungen bei Schilddrüsenerkrankungen sind bislang wenig zuverlässig.

Körpertemperatur.

Die Unsicherheit der zentralen Steuerung, die als allgemeines Charakteristikum zahlreicher Störungen beim Basedowkranken immer wieder zum Ausdruck kommt, ist deutlich im Verhalten der Körpertemperatur zu erkennen. Die Steigerung der Hautdurchblutung führt zu einer relativen Erhöhung der Hauttemperatur, wobei die Spanne zwischen rectaler und axillarer Temperatur gering wird. Auch Differenzen in der Hauttemperatur verschiedener Körperstellen, etwa zwischen den beiden Achselhöhlen, sind zu beobachten. Körperliche Anstrengung führt leicht zur rectalen Hyperthermie, seelische Erregung kann über Tage hin subfebrile Temperaturen im Gefolge haben. Geringfügige Infekte, banale Erkältungen gehen mit heftigen Reaktionen der Körpertemperatur einher. Chinin kann paradoxerweise einen Temperaturanstieg bewirken (F. VON MÜLLER), ebenso Adrenalin (EPPINGER, HESS 1910). Temperatursteigerungen über 38° müssen freilich auch beim Basedowkranken immer eine besondere Ursache haben und können nicht ohne weiteres auf die Krankheit als solche geschoben werden. Gefürchtet ist das paroxysmale Fieber nach der Strumektomie, das unter anderem eine gefährliche Belastung des Kreislaufes bedeutet. Beim sterbenden Basedowkranken sah F. v. MÜLLER höchste Temperaturen bis 41°. Auf Amidopyrinpräparate reagieren die Kranken häufig nur gering. Es kommt dadurch zwar zu profusen Schweißausbrüchen, in denen die Temperatur vorübergehend abfällt, eine dauernde Senkung der Temperatur ist damit aber meist nicht zu erreichen.

Jod und Basedow.

Im Mittelpunkt des Problemkreises Jod und M. Basedow steht die Beobachtung, daß das Jod sowohl einen M. Basedow auszulösen und zu verursachen als auch ihn zu beseitigen vermag. Jede Theorie, die Anspruch auf Gültigkeit erhebt, muß versuchen, diesen paradoxen Tatbestand zu erklären. Die ungewöhnlich engen Beziehungen zwischen Schilddrüse und Jod können nicht deutlicher als durch diese Beobachtungen belegt werden. Wir müssen annehmen, daß einmal das Jod einen Einfluß auf die Schilddrüsentätigkeit ausübt und andererseits, daß die Schilddrüse als Regulator des Jodstoffwechsels dient.

Das Hindernis für eine endgültige Lösung des Jodproblems liegt heute noch in den Schwierigkeiten der Methodik. Eine große Anzahl älterer Arbeiten besitzt nur geringen Wert, weil die angewandte Methodik unzulänglich war. Trotz einer großen Zahl sorgsamer Untersuchungen von chemischer und ärztlicher Seite sind diese Schwierigkeiten auch heute noch keineswegs überwunden. Wenn auch der Streit über die Art der Veraschung im sauren oder alkalischen Medium, im geschlossenen oder offenen System heute entschieden sein dürfte, so sind die Ergebnisse der verschiedenen Laboratorien, auch bei Anwendung des gleichen Verfahrens, noch so wechselvoll, daß man nur mit großer Zurückhaltung an die Resultate herangehen kann. Fast jedes Laboratorium besitzt heute eine eigene Modifikation einer Methode, und die gefundenen Zahlenwerte sind kaum miteinander zu vergleichen. Hierbei geht es nun nicht an zu sagen, daß man doch die relativen Ausschläge unter gewissen Versuchsbedingungen oder die relativen Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken verwerten kann, wenn man auch zugeben muß, daß die absoluten Jodwerte heute noch nicht bestimmbar sind. Eine solche Auffassung widerspricht wissenschaftlicher Arbeitsweise. Die Schwierigkeiten sind zum Teil dadurch gegeben, daß die im Blute kreisenden und für den Stoffwechsel zur Verfügung stehenden Jodmengen außerordentlich klein sind. Der Jodgehalt des Blutes dürfte zwischen 10 und 30 γ , also bei 0,00001 g je 100 ccm Blut liegen. Zur Erläuterung der Schwierigkeiten diene die Tabelle, die SAEGESSER und FELLEBERG veröffentlicht haben.

Tabelle 1.

Name	Methode	Gesamtjod γ %
H. LÜCKER, Hmburg:	Saure Verbrennung nach PFEIFFER	8,2
		9,0
A. STURM, Jena:	Offene Veraschung nach v. FELLEBERG mod. Offene Veraschung nach A. STURM	13,1
		12,5
KEMPTÉ, Jena:	Offene Veraschung nach A. STURM	14,0
		13,4
MAASS, Jena:	Geschlossene Veraschung nach v. FELLEBERG	14,3
		15,0
WIDMANN, Freiburg i. Br.: K. CLOSS, Oslo:	Methode von v. FELLEBERG: alkohollöslich alkoholunlöslich	16,8
		15 } 20,0 5 }
L. SCHEFFER, Pécs (Ung.): Nach LUNDE u. CLOSS:	anorganisch organisch	13,3 } 20,2 6,9 }
		22,4
v. FELLEBERG, Bern: J. SCHWAIBOLD, München:	Geschlossene Verbrennung Methode SCHWAIBOLD, geschlossene Verbrennung	24,4
		24,0
PFEIFFER, Bonn:	Nach Zusatz von Jod und Abzug des Zugesetzten Saure Verbrennung nach PFEIFFER	24,0
		69,2
E. SZASC, Altschmecks:	alkalische Methode Im Blutextrakt in den Verbrennungsgasen	24,0
		21 } 35,0 15 }

Ein anderer Teil der Schwierigkeiten dürfte freilich seinen Grund auch in biologischen Begebenheiten haben. Dahin gehören die Schwankungen des Jodumsatzes und des Blut- und Organjodgehaltes im Wechsel der Jahreszeiten, die wahrscheinlich mit entsprechenden Funktionsänderungen der Schilddrüse verbunden sind. Es spricht manches dafür, daß der

„biologische Frühling“ (MORO) seine charakteristische Wirkung auf den Organismus auf dem Weg über die Schilddrüse nimmt.

Nach neuen Untersuchungen von LÖHR und seinen Schülern sollen die Blutjodwerte äußerst labil sein, zumal bei jeder Jodeinwirkung von außen her. Er berichtet (unter Benutzung der sauren Veraschung nach PREIFFER und Chromschwefelsäureaufschluß), daß die Inhalation kleinster Jodmengen aus der Luft zu gewaltigen Steigerungen des Blutjodgehaltes führe. So genügte ein Jodanstrich an der Haut eines Bettnachbarn, und es kam beim Gesunden schon nach einer Stunde zu einer Steigerung des Blutjodes auf das Sechsfache und höher. Demgegenüber scheint die Jodaufnahme durch die Haut, die von STURM und SCHULTZE (1933) genauer untersucht wurde, wesentlich geringer zu sein. Es ergeben sich hier neue Möglichkeiten, auch über die Einwirkungen von Klimafaktoren, die bislang freilich noch schwer faßbar sind. Die Erhöhung des Blutjodes nach peroraler Zufuhr ist nach VEIL und STURM (1925) erst nach einigen Tagen wieder abgeklungen. Hinzuweisen ist besonders noch auf die kritischen Untersuchungen von GUTZEIT und PARADE.

Betrachtet man unter dem Vorbehalt der methodischen Sorgen die Ergebnisse der Jodforschung der letzten Jahre, so ergibt sich etwa folgendes:

Jodanalysen des Blutes haben zunächst ergeben, und hier stimmen die einzelnen Methoden überein, daß die Werte bei M. Basedow höher liegen als beim Gesunden. Nehmen wir als Norm 10—20 γ , so finden wir bei M. Basedow Werte zwischen 50 und 90 γ (SCHITTENHELM und EISLER 1932), 24—108 γ (HENSCHEN), 43—276 γ (HOLST), 38—121 γ (SAEGESSER 1939), im Liquor cerebrospinalis fand HIRSCH (1930) normalerweise 10, bei Basedow 22—25 γ .

Es bestehen deutliche Beziehungen zu den Jahreszeiten, beim Basedowkranken ebenso wie beim Gesunden. Die Werte liegen im April und Mai am höchsten, sie sinken bis in den August hinein unter Umständen auf die Hälfte ab. Es scheinen hier Beziehungen auch zu der Häufigkeitskurve der Erkrankung zu bestehen (SAEGESSER).

Das *Blutjod* läßt sich vorwiegend durch die Feststellung seiner Alkohollöslichkeit in verschiedene *Fractionen* aufteilen (FELLENBERG 1926, VEIL, STURM 1925, HOLST, LUNDE, CLOSS, PETERSON, SAEGESSER 1939). Dabei bezeichnet man die alkohollösliche Fraktion als anorganisch, sie macht bei dem Gesunden 40—60% des Gesamtjod aus. Nach der Zufuhr von anorganischem Jod per os oder parenteral kommt es zu einer Zunahme vorwiegend des anorganischen Teiles. Zugleich aber — und das scheint wichtig — steigt auch die organische Fraktion hierbei deutlich an (SAEGESSER). Die Angabe von HOLST, daß es bei einem Anstieg des anorganischen Anteils automatisch zu einem Absinken des organischen, eiweißgebundenen Jodanteils komme, läßt sich heute nicht mehr aufrechterhalten. Die Erhöhung des Blutjodes bei M. Basedow geschieht vorwiegend auf Kosten des organischen Anteils, der anorganische Anteil sinkt hierbei auf 10—20% des Gesamtjodes ab. Es liegt die Vermutung nahe, daß diese Jodfraktion dem Jodanteil des Schilddrüsenhormons entspricht, es erheben sich aber gegen diese Annahme schwerwiegende Bedenken. Bei der Analyse von Schilddrüsen Gewebe lassen sich nur 15% des Gesamtjodes als Thyroxin und weitere 7% als Dijodthyrosin nachweisen. Das kann mit den technischen Schwierigkeiten der Analyse zusammenhängen. Man muß demnach aber doch damit rechnen, daß in der organischen Jodfraktion noch andere unbekannte Jodverbindungen vorliegen, die vielleicht nicht einmal immer in direkter Verbindung mit der Schilddrüse zu stehen brauchen. Es ist auch darauf hinzuweisen, daß die spezifische Wirkung der Schilddrüsenstoffe keineswegs nur von ihrem Jodgehalt abhängig ist. Einmal besitzt das jodfreie Thyrosin eine Stoffwechselwirkung, die der des Thyroxins nahe kommt, und außerdem kann auch das jodhaltige Thyroxin durch eine Abänderung seiner Molekülstruktur, etwa durch Acetylierung, trotz des unveränderten Jodgehaltes seine Wirksamkeit verlieren (KENDALL). Die Frage wird sich kaum eher entscheiden lassen, bis wir die Schilddrüsenstoffe quantitativ bestimmen können, und davon sind wir noch weit entfernt. Solange aber ist

größte Zurückhaltung am Platze gegenüber allen Versuchen, aus dem Jodgehalt des Blutes oder der Gewebe Rückschlüsse auf den Wirkstoffgehalt an Schilddrüsenhormon zu ziehen.

Zwischen der Schwere der Erkrankung und der Höhe des Blutjodes bestehen nur lockere Beziehungen. Während MOEBIUS, NOLTE und HOLST bei hohem Grundumsatz meist hohe Blutjodwerte fanden, vermißten SCHITTENHELM und EISLER (1932, 1923) einen solchen Zusammenhang, SCHNEIDER und WIDMANN (1931) fanden auch bei normalen Grundumsatzwerten erhöhte Jodwerte.

Die älteren Angaben über den Jodgehalt des *Schilddrüsengewebes* bei M. Basedow lassen sich heute nur zum Teil noch aufrechterhalten. Bestätigt auch mit neueren Methoden sind die bekannten Untersuchungen von MARINE und LENHART (1909), die als erste gefunden haben, daß bei zunehmender Hyperplasie der Schilddrüse der Jodgehalt abnimmt, und daß die Jodzufuhr bei der Basedowstruma zu einer Jod- und Kolloidspeicherung und zugleich zu einer Involution des Kropfes führt. SAEGESSER (1939), dem wir die neuesten Untersuchungen mit der FELLEBERG-Methode verdanken, fand, daß der Jodgehalt der Gewebe abhängig ist einmal vom Jodbindungsvermögen der Gewebe, das um so geringer zu sein pflegt, je stärker die kropfige Entartung der Drüse ist. Außerdem hängt der Jodgehalt aber noch von der Höhe des *Jodumsatzes* bzw. des Jodangebotes ab. So weist die Basedowdrüse ohne Jodvorbehandlung mit etwa 20 γ in 1 g Trockensubstanz den geringsten Jodgehalt überhaupt auf, der dem der Kretinestruma entspricht, während jodvorbehandelte Basedowschilddrüsen den 10fachen Wert aufweisen, von 260 γ gegenüber 200 γ in der Drüse des Gesunden.

Was lehrt nun die *Klinik* über die Wirkung der Jodzufuhr? Die ältesten Berichte über das Auftreten von Basedowerscheinungen nach Jodzufuhr stammen aus der französischen Klinik. COINDET (1820 in Genf), d'ESPINE, GAUTHIER, RILLIERT (1860), MOEBIUS, ORTNER (1898), WALTER, BRAUER, BUCHHEIM, RÖSER haben zuerst gesehen, daß nach Einnahme von Jod typische Basedowkrankung auftrat. Als eigentliches Krankheitsbild hat erst KOCHER (1910) den Jod-Basedow beschrieben. Dabei fiel es schon den ersten Beobachtern auf, daß nur ein Teil der Kranken, die Jod eingenommen hatten, thyreotoxische Reaktionen aufwiesen.

Welches sind die Bedingungen, unter denen Jod zur Thyreotoxikose führt? Es bestehen zunächst, worauf FLEISCHMANN zuerst hingewiesen hat, landschaftliche Verschiedenheiten. EPPINGER beobachtete, daß die Bevölkerung in Wien und Freiburg i. Br. sehr jodempfindlich sei, während der Arzt in Graz und Köln unbedenklich längere Zeit hindurch größere Joddosen geben könne. Als basedowgefährdet gelten nach den Schweizer Autoren (DE QUERVAIN, SAEGESSER 1939) besonders die Gebiete endemischer Verkropfung, doch scheinen auch hier Unterschiede zwischen einzelnen Schweizer Kantonen und etwa der Steiermark zu bestehen. Zweifellos müssen alle Kropfträger als erhöht gefährdet angesehen werden, andererseits kann sich aber auch ohne jede erkennbare Kropfanlage der schwerste Jodbasedow entwickeln. BRAUN sah unter 5000 Fällen von M. Basedow 150 Fälle von Jodbasedow.

Das Verhalten des Kropfes während der Jodbehandlung läßt keine sicheren Schlüsse auf das Auftreten toxischer Erscheinungen zu. RÖSER bezeichnet schon 1840 den Jodbasedow als die „Krankheit der vertriebenen Kröpfe“, BUCHHEIM betont 1878 ebenfalls das Kleinerwerden des Kropfes. Das entspricht weitgehend auch der heutigen Erfahrung. Man sieht den Jodbasedow häufig bei solchen Kranken, denen Jod vom Arzte zur Verkleinerung ihres Kropfes, und zwar in dieser Beziehung mit Erfolg gegeben wurde; dagegen betont die Schweizer Schule, daß bei solchen Kropfträgern, bei denen das Jod zu einer Verkleinerung führe, keine oder nur vorübergehende toxische Erscheinungen auftreten sollen.

Nimmt dagegen der Umfang des Kropfes zu, so treten im weiteren Verlauf häufig toxische Zeichen hinzu. Auch hier spielen offenbar regionäre Verschiedenheiten mit.

Frauen sind sehr viel häufiger betroffen als Männer, zur Zeit der Pubertät und des Klimakterium sind die Gefahren für sie am größten. Das kann damit zusammenhängen, daß sich in diesen Perioden am häufigsten ein Struma entwickelt, die den Anlaß zur Jodbehandlung gibt. Die Angabe SAEGESSERS, daß intelligente Leute keinen Jodbasedow bekommen, auch wenn sie in Kropfgebieten leben, läßt sich wohl kaum verallgemeinern. Ältere Menschen pflegen etwas weniger empfindlich zu sein als junge, wobei die Kropfträger freilich auszunehmen sind. ROTH sah auch bei solchen Kranken, die früher Jod gut vertragen hatten, später einen Jodbasedow entstehen.

Man hat in erster Linie an Unterschiede in der *Dosierung* gedacht, die die wechselvolle Wirkung des Jodes erklären könnten. Auf Grund der Schweizer Erfahrung mit der Jod-Salz-Prophylaxe, hat man die untere toxische Grenze des Jods mit 0,5 mg je Tag berechnet, es ist das ungefähr derselbe Wert, wie ihn D'ESPINE schon 1860 angenommen hat. WAGNER-JAUREGG (1925) betont auf Grund seiner Erfahrungen in Österreich, daß eine Dosis von 40 γ täglich sicher unschädlich sei, demgegenüber besagt die ärztliche Erfahrung, daß schon allerkleinste Jodmengen, die kaum berechenbar erscheinen, genügen, einen Vollbasedow zu erzeugen bzw. auszulösen (RÖVEKAMP 1933, KIMBALL 1925). Es genügt ein einmaliger Jodanstrich am Rücken oder am Halse, das Betupfen einer Wunde mit Jodtinktur, das Mundspülen mit einem jodhaltigen Mundwasser, die Benutzung einer jodhaltigen Zahncreme, eine kurze Kur in Hall oder Tölz zur Auslösung. KOFLER hat auf den verschleierte Jodgehalt nicht deklarierter pharmazeutischer Präparate und ihre Gefahren aufmerksam gemacht. DENNIGS Forderung nach der Recepturpflicht aller jodhaltigen Präparate ist nur zuzustimmen. Man hat sogar eine Zeitlang vermutet, daß kleine Dosen eher schädlich und große nützlich sein könnten, so daß hier vielleicht eine Umkehr der Regel der Homöopathie vorläge. Das ist sicher nicht der Fall, denn nach der allgemeinen Erfahrung sind es die größeren Joddosen, die toxisch wirken (BIRCHER, SAEGESSER).

Neben der Dosis kommt dem *Zeitfaktor* eine Bedeutung zu. Das Jod muß in der Regel eine gewisse Zeit eingewirkt haben, bis es nach einer Latenzzeit von Tagen bis Monaten zu dem Auftreten von toxischen Erscheinungen kommt, sei es, daß das Jod fortlaufend weitergegeben wurde, oder daß es schon seit geraumer Zeit abgesetzt wurde. Die letztere Tatsache kann für die forensische Begutachtung solcher Fälle wichtig sein. Es ist anzunehmen, daß Inkubationszeiten bis zu einigen Monaten vorkommen können.

Aufschlußreiche Unterschiede ergibt uns der Vergleich zwischen der Erfahrung der *Klinik* und des *Arztes in der Praxis*. Bei einer Jodbehandlung innerhalb des Krankenhauses und im Rahmen einer klinischen allgemeinen Behandlung gehört der Jodbasedow zweifellos zu den größten Seltenheiten. Ich habe in 15 Jahren keinen einzigen Fall von Jodbasedow in der Klinik entstehen sehen. Sehr viel mehr Kranke dieser Art erlebt jedoch der Arzt draußen in der Kassen- und Landpraxis. Man kann sagen, daß ein rascher Jodanstrich in der Sprechstunde des eiligen Arztes eine größere Gefahr in sich trägt, als eine längerdauernde Jodbehandlung, auch mit größeren Dosen, in der Ruhe des Krankenhauses. Dieses weist auf die Einwirkung psychogener Faktoren hin; das Gefühl der ständigen Pflege und des ruhigen Geborgenseins ergibt eine andere Krankheitsbereitschaft als die Empfindung eines hastig abgefertigten ambulanten Patienten. Nach BAUER sollen psychopathische Persönlichkeiten besonders zum Jodbasedow disponiert sein. Solche schwerfaßbaren Momente spielen beim

Zustandekommen der Thyreotoxikose eine große Rolle, wie wir bei der Betrachtung der Pathogenese noch näher zu besprechen haben. Zusammenfassend kann man die Bedingungen des Jodbasedow nach SIEBECK (1937) am besten dahin charakterisieren, daß es die *Situation des Kranken* im weitesten Sinne ist, in der er das Jod bekommt, die Erfolg oder Mißerfolg bestimmt.

Neuerdings hat SAEGESSER (1939) versucht, diese Situation näher zu analysieren und durch eine quantitative Bestimmung des *Jodumsatzes* zu ergänzen. Auf Grund sorgfältiger Jodbilanzen kommt er zu der Schlußfolgerung, daß es in erster Linie Jodverluste mit negativer Jodbilanz sind, die die *Umsetzungsgeschwindigkeit* des Jod unter ein gewisses Maß sinken lassen und dadurch zur Toxikose führen. Hierin unterscheidet sich der Jodbasedowkranke wesentlich vom Kretinen. Seine Schilddrüse hat die „Elastizität der Funktionsleistung“ verloren, die es der normalen Schilddrüse erlaubt, größere Jodmengen, die anfallen sollten, zur rechten Zeit und im rechten Sinne zur Ausscheidung zu bringen. Dieser Elastizitätsverlust ist meist durch eine kropfige Entartung der Drüse bedingt. Hierdurch kommt es dann zu einer Verminderung des Jodbindungsvermögens der Körpergewebe und damit zur negativen Jodbilanz. Je geringer aber das Jodbindungsvermögen des Organismus ist, um so kleinere Mengen genügen, um die Bilanz negativ werden zu lassen und damit eine Toxikose auszulösen. Zum Beweise führt SAEGESSER an, daß die Schilddrüse des Jodbasedowkranken häufig jede Epithelproliferation oder Basedowifikation vermissen läßt. In den seltenen Fällen mit positiver Jodbilanz nimmt er extrathyreoidale Ursachen für das verminderte Jodbindungsvermögen der Gewebe an. Jodbelastungsversuche zur Klärung des Jodbedarfes und Joddefizites sind besonders von STORM und CURTIS vorgenommen worden. GUTZEIT und PARADE weisen auf die Bedeutung der Blutjodquotienten hin.

Ganz andere Gesichtspunkte ergaben die Mitteilungen SCHITTENHELMs und EISLERS (1933), die bei vergleichenden Gewebsanalysen in verschiedenen Hirnteilen besonders hohe Jodwerte im Zwischenhirn, in der Hypophyse und Medulla oblongata fanden, während Hirnrinde, Kleinhirn und Rückenmark jodärmer waren. Bei Kranken mit M. Basedow lag der Jodgehalt des Zwischenhirns (Tuber cinereum und Corpora mamillaria) besonders hoch, nach der Injektion von Thyroxin wurde eine Jodspeicherung ebenfalls besonders in diesen Gebieten gefunden. Es sind zahlreiche Einwände gegen SCHITTENHELM erhoben worden. So konnten LÖHR und WILMANNs (1937) mit anderer Methodik erhöhte Jodwerte nicht finden; selbst, wenn diese sich aber bestätigen sollten, besagt eine vermehrte Jodspeicherung gewisser Bezirke noch keineswegs, daß das Jod hier auch wirksam angreifen muß. Wir wissen aus den Untersuchungen von SPATZ, daß das Zwischenhirn zahlreiche, auf dem Blutwege zuströmende Substanzen, wie z. B. Farbstoffe, speichert, ohne daß damit eine besondere Wirkung dieser Stoffe an dieser Stelle zu beweisen wäre. Es sind vielmehr die Besonderheiten der Gefäßversorgung und des Stoffaustausches zwischen Hirn und Blutbahn, die diesen Effekt erklären. Trotzdem hat sich die SCHITTENHELMsche Hypothese als fruchtbar erwiesen, indem sie die Aufmerksamkeit auf eine Stelle lenkte, die zweifellos bei jeder Diskussion der Schilddrüsenpathologie besondere Berücksichtigung erfordert. LOESER hat neuerdings die Wirkung des Jod auf die Bildung des thyreotropen Hormons nachweisen können.

Das *klinische Bild des Jodbasedow* unterscheidet sich nicht grundsätzlich von dem anderer Basedowformen. Es finden sich all die verschiedenen Zustandsbilder von der Thyreoneurose bis zum schweren Vollbasedow. Nach SAEGESSER sollen es häufig symptomarme, eintönige Krankheitsbilder sein, bei Frauen soll der adipöse Typ überwiegen, und die psychische Labilität soll weniger ausgeprägt sein. Es sollen gleichzeitig nicht selten myxödematöse Züge zu beobachten

sein. Es erscheint mir zweifelhaft, ob diese Schweizer Erfahrung auch für die Verhältnisse in anderen europäischen Ländern gelten.

Das *histologische Bild* der Schilddrüse zeigt meist nur eine geringe oder völlig fehlende Epithelproliferation, so daß der Gegensatz zwischen dem anatomischen Bild einer inaktiven Schilddrüse und dem klinischen Bild des M. Basedow besonders drastisch ist. Nach SÆGESSER kann durch Jod auch ein isoliertes Adenom toxisch werden, dessen Ausschälung dann schlagartig das Bild wenden kann.

Die Hauptschwierigkeit des Jodproblems liegt darin, daß das Jod einen M. Basedow nicht nur *verursachen*, sondern auch ihn *heilen* kann. Und zwar kann, um das vorweg zu nehmen, auch ein ausgeprägter Jodbasedow unter Umständen durch eine Jodbehandlung zur Ausheilung kommen.

Als *Heilmittel* gegen den Kropf ist das Jod im Volke von alters her bekannt. NOTHMANN (1937) berichtet, daß schon im 12. Jahrhundert durch die Schule von Salerno die Asche der Meerschwämme als Kropfmittel empfohlen wurde, wobei schon damals vor der Anwendung bei gefäßreichen Kröpfen gewarnt wurde. 1820 hat der Schweizer STRAUB das Jod als das wirksame Prinzip in der Kropfbehandlung mit Meerespflanzen erkannt. Der erste, der Jod bewußt den Kranken mit Thyreotoxikose gab, war BASEDOW (1840) selbst, während ich bei PARRY (1825) und GRAVES keine Angaben darüber finden kann. Den ersten Fall seiner Mitteilung behandelte BASEDOW mit Jod und Digitalis so erfolgreich, daß die Kranke in den folgenden 5 Jahren gesund blieb und 2 normale Schwangerschaften durchmachte. Im 2. Fall gab er mit Erfolg den jodhaltigen Adelheidsbrunnen, im 3. Fall, der zu einem malignen Exophthalmus führte, wurde Jod äußerlich am Halse gegeben. Wir sehen also schon hier sehr verschiedene Formen der Anwendung und verschiedene Ergebnisse. Sicherlich ist Jod auch in der Folgezeit häufig gegeben worden und gewiß nicht immer mit schlechtem Erfolg. Es fehlte nicht an Warnungen; TROUSSEAU (1860) sah unter Jod eine Verstärkung der typischen Erscheinungen, MOEBIUS sah nur in einzelnen Fällen Erfolge. Es war dann TH. KOCHER (1908), der die Gefahren des Jodes klar erkannte und formulierte und jede Jodbehandlung ablehnte. Ihm schlossen sich ein großer Teil der führenden internen Kliniker, unter ihnen F. v. MÜLLER und KREHL, an. Trotzdem wurde Jod in der ärztlichen Praxis unentwegt weiter verwandt, da den Warnungen der Schule stets einige augenfällige günstige Ergebnisse aus der allgemeinen Praxis gegenüberstanden.

Es erregte deshalb Aufsehen, als E. NEISSER (1920) mit der Angabe hervortrat, daß er mit Hilfe kleiner Joddosen regelmäßige und anhaltende Erfolge erzielt habe. Er gab von einer 5%igen Jodkalilösung anfangs täglich 2 bis 5 Tropfen und steigerte die Dosis bis zu 3mal 30 Tropfen. Daraus errechnet sich eine Jodmenge zwischen 5—55 mg. NEISSER wählte seine Patienten von vornherein aus und sah günstige Erfolge bei solchen, bei denen die Kreislauferscheinungen und Augensymptome nicht zu schwer, der Kropf nicht groß war und das Gewicht deutlich abgesunken war.

Bestätigt und weitergeführt wurden die Versuche NEISSERS zunächst durch LOEWY und ZONDEK (1921). Sie fanden, daß nicht nur leichte, sondern auch schwere Fälle mit hohen Grundumsatzwerten gebessert wurden, wobei sie auf die Möglichkeit regionärer Unterschiede hinwiesen. Für Berlin und Stettin nahmen sie eine geringere Jodempfindlichkeit an als für Heidelberg und Basel. In einzelnen Fällen sahen sie allerdings auch in Berlin Kranke, die schon auf die Zufuhr von einigen Milligrammen Jod mit Herzbeschwerden antworteten. Sie gaben von einer Jodkalilösung 1:20 während der ersten Tage 3mal täglich 2 Tropfen und steigerten die Dosis innerhalb von 4—5 Tagen fortlaufend, täglich 3 Tropfen. Unter Kontrolle, besonders des Körpergewichtes, steigerten sie die

Dosis bis auf 3mal 10, 3mal 20 und schließlich 3mal 30 Tropfen. Sie beobachteten, daß diese kleinen Jodmengen besonders auf den Grundumsatz einwirkten und diskutierten die Möglichkeit, ob es sich hier um eine spezifische Einwirkung auf den Energieumsatz handle. Sobald die Gewichtszunahme aufhört, muß die Behandlung für einige Zeit abgesetzt werden, dann kann mit kleineren Mengen wieder begonnen werden. Wenn Kranke schon bei der hier angegebenen Dosierung mit einer Steigerung der toxischen Erscheinungen antworten, so raten sie einen Versuch mit noch kleineren Jodmengen (Kaliumjodat 0,001 auf 150, täglich 1 Teelöffel, das entspricht 0,04 mg je Tag). Die Angaben ZONDEKS über die Dauer des Erfolges sind leider ungenau, in seinem Lehrbuch fehlt bei einigen Stellen jede Angabe der Zeit; bei einer Erkrankung wie M. Basedow kann eine Grundumsatzsenkung für Wochen nicht als „Heilung“ angesprochen werden.

Bei den geringen Aussichten der *internen* Basedowtherapie und der damals noch recht hohen Mortalität der Operationen gab es wohl kaum einen Internisten, der nicht einmal wieder den Versuch mit Jod in kleinen Dosen gemacht hätte, zumal um die gleiche Zeit 1924 die ersten Nachrichten von den Erfolgen der *Plummerbehandlung* über den Ozean kamen. Die Ergebnisse dieser Versuche dürften nicht ganz so verschieden gewesen sein, wie es bei einer Durchsicht des Schrifttums zunächst aussieht: Wer an einem größeren Krankengut mit Vorsicht und genügender Kritik die Jodbehandlung versuchte, erlebte fast regelmäßig zu Beginn der Behandlung eine erstaunliche Besserung; in einem Teil der Fälle hielt dieser Erfolg dann durch Monate, ja durch Jahre hindurch an. Das gab Kranken und Arzt neue Hoffnung, es kam zu einer psychischen Umstellung des Kranken mit Ruhigerwerden und Gewichtszunahme, Umstände, die dann von sich aus zu weiterem Wohlbefinden beitragen mußten. So haben BIEDL, REDLICH (1925), KOBES (1922), JAGIC, SPENGLER (1923), COWELL, MELLANBY (1924), MICHAUD (1930), READ, TILLEGREN und SUNDGREN (1931) über gute Erfolge einer Joddauerbehandlung berichtet. Freilich haftet einem großen Teil dieser Berichte der Fehler einer zu kurzen Beobachtungszeit und einer mangelhaften Katamnese an.

Zugleich kamen die Mißerfolge und Enttäuschungen. Die Besserung hielt manchmal nur einige Wochen an, dann war der alte Zustand wieder erreicht, oder aber es kam nach einer anfänglichen Besserung zu einer so ernsten Verschlechterung des Zustandes, daß die Berechtigung zur Weiterführung einer solchen Behandlung überhaupt fragwürdig wurde. Selbst bei größter Vorsicht und kleinsten Dosen kam es plötzlich zu katastrophalen Verschlimmerungen, die zu einem raschen Ende der Kranken führten (FALTA, DEPISCH 1927, FRASER, MORAWITZ (1931), PETRÉN (1927), STARR, WAHLBERG (1926), SCHLESINGER (1925), REDLICH (1925), WIESEL (1925), SUDECK (1914), F. v. MÜLLER (1893), RAHM, NOTHMANN 1937).

Wie waren diese Mißerfolge zu erklären? Es wurden die gleichen Gesichtspunkte erörtert, die wir bei der Besprechung des Jodbasedow kennen gelernt haben. Regionäre und individuelle Unterschiede und Fragen der Dosis wurden besonders diskutiert. Für die Frage der Berechtigung einer Dauerjodbehandlung gilt auch heute noch folgendes: Niemand kann im Voraus wissen, wie der Kranke auf die Behandlung reagiert, ob es gut oder böse ausgeht. Es ist dem Arzt hier sehr schwer, wenn nicht unmöglich gemacht, die Verantwortung zu übernehmen. Hinzu kommt die Unsicherheit in bezug auf die Dauer des Erfolges. Die Angabe ZONDEKS, man könne mit so kleinen Mengen wie 50 mg unmöglich schaden, und könne dann, wenn es zu einer Verschlechterung des Zustandes gekommen sein sollte, noch rechtzeitig abbrechen, ist ein gefährlicher Irrtum. Auch kleinste Dosen können eine Katastrophe einleiten, und niemand vermag dann den

Brand mehr zu löschen. Das gilt nach meiner Erfahrung für Bonn, Heidelberg Berlin und Westfalen in gleichem Maße.

Zur Vermeidung der Gefahren hat man eine Kombination mit Thymuspräparaten vorgeschlagen (LIEBESNY, BÖNHEIM 1923), doch verfügen wir heute noch nicht über brauchbare Präparate. Eine Sonderstellung kommt vielleicht dem *Dijodtyrosin* zu. Wenn auch die Theorien ABELINS über einen Antagonismus zwischen Thyroxin und Dijodtyrosin noch nicht allgemein angenommen worden sind, so überwiegen doch in der Literatur die günstigen Erfahrungen (MORAWITZ 1931, KOMMERELL 1931, NOTHMANN 1937, SCHÜRMEYER, WISSMANN 1932, GÜNTHER 1933, ZIMMERMANN, STEINITZ, THAU 1932, PARADE, WOLFERS und ARNOLD 1941). Neben der Senkung des Grundumsatzes und der Hebung des Allgemeinbefindens wird besonders die Zunahme des Körpergewichtes betont. Nach Aussetzen des Mittels kann der Grundumsatz wieder ansteigen, während die Besserung des Allgemeinbefindens anhält. NOTHMANN gibt an, daß Dijodtyrosin nach Belieben abgesetzt und von neuem wieder mit Erfolg gegeben werden könne. Hierin scheint es sich wesentlich von der LUGÖLSCHEN Lösung zu unterscheiden, bei der meist nur eine einmalige Besserung zu beobachten ist. Während das anorganische Jod um so besser wirkt, je kürzer die Erkrankungsdauer und je schwerer die Erscheinungen sind, soll das Dijodtyrosin in leichten und mittelschweren Fällen nützlich sein. Man gibt in der Regel 0,1—0,2 g, CHOTZEN (1932) sah eine Heilung einer Basedowpsychose bei 2mal täglich 0,3 g Dijodtyrosin. Auch JORES (1937) betont, daß hierbei Verschlechterungen des Zustandes sehr selten seien und vor allem, daß die Kranken nicht jodrefraktär wurden. Er beginnt mit 4mal 25 mg bis zu einer Gesamtdosis von 300 mg, nach 2—3 Wochen schaltete er eine Pause von 2 bis 3 Wochen ein. Andererseits haben DENNIG und SCHNELKE gezeigt, daß bei Anwendung gleicher Jodmengen bei demselben Kranken die Art der Jodbindung bedeutungslos ist.

Unbedingt indiziert ist die *Jodbehandlung* bei den schwersten Formen des M. Basedow, bei dem drohenden oder schon entwickelten *Coma basedowicum*. Hier sind stets große Mengen notwendig, bis zu 15 ccm LUGÖLSCHER Lösung am Tage (DEPISCH 1927). BERNHARDT (1938) empfiehlt für die schwersten Fälle das Endojodin, 2 ccm täglich zusammen mit Traubenzucker intravenös. KESSEL und HEYMAN (1935) gaben hierbei bis zu 5 mg Thyroxin täglich intravenös. Auf die Notwendigkeit hoher Dosen hierbei haben noch SIEBECK, MÜLLER und LIVADAS, BANSI, DENNIG und VEIEL hingewiesen. WOLFERS und ARNOLD (1941) haben ebenso wie BANSI bei der thyreotoxischen Krise mit Erfolg Dijodtyrosin intravenös gegeben in Mengen von 200—900 mg täglich. Die Unterlassung einer Jodbehandlung bei diesen Fällen stellt einen Fehler dar, und die Wirkung kann so schlagartig sein, daß der Vergleich mit der Wirkung von Traubenzucker und Insulin beim diabetischen Koma naherückt.

Demnach ist Jod 1. angezeigt, wenn eine Operation wegen der Schwere des Zustandes oder wegen Komplikationen, wie Dekompensation des Kreislaufes nicht möglich erscheint, wobei eine Flimmerarrhythmie allein keineswegs einen Gegengrund gegen die Operation darstellt.

2. Kann man Jod geben, wenn die Operation notwendig erscheint, aber verweigert wird, was bei den psychopathischen Formen des M. Basedow nicht selten vorkommt. Man wird hier aber stets die Angehörigen und nötigenfalls auch die Kranken selbst auf die Unsicherheit und Gefahr der Behandlung aufmerksam machen müssen.

So umstritten das Thema der internen Jodtherapie ist, so einheitlich lautet das Urteil über die *Jodvorbereitung* nach PLUMMER. Die Mortalität der Basedowkropfoperationen, die vor PLUMMER'S Entdeckung bei 5%, an manchen Orten beträchtlich höher lag, ist jetzt auf durchschnittlich 1—2%, zum Teil

auf unter 1% abgesunken. An dem großen Material der MAYO-Klinik wurde eine Verminderung der Mortalität von 3,27% vor Einführung der PLUMMER-Behandlung auf 0,82% errechnet. Manche Chirurgen konnten schon über 100 erfolgreiche Basedowoperationen ohne einen Todesfall berichten. Diese Ergebnisse reihen die Entdeckung PLUMMERS unter die Großtaten der Medizin ein.

Die PLUMMERSche Vorschrift lautet, daß man die amerikanische Lugollösung (Jod 5,0, Jodkalium 10,0, Aq. dest. ad 100,0) verwendet und hiervon zunächst 2mal 5 Tropfen täglich gibt. Die Dosis muß individuell variiert werden. In schwersten Fällen mit gastrointestinalen Krisen kann man bis auf 4mal täglich 10 Tropfen für einige Tage ansteigen. Man gibt das Jod in Wasser, Tee oder Saft verdünnt und läßt ein halbes Glas Wasser nachtrinken. Wird die LUGOLSche Lösung per os nicht vertragen, so kann die gleiche Menge rectal gegeben werden. Die Wirkung tritt oft schon nach 1—2 Tagen ein. Der Höhepunkt der Wirkung liegt meist zwischen dem 8. und 14. Tag, er kann aber auch erst nach 3 Wochen erreicht sein. Zur Kontrolle werden Pulsfrequenz, Körpergewicht und Grundumsatz beobachtet. Man sucht nach Möglichkeit, einen Grundumsatz unter 30% Steigerung zu erreichen. Manchmal muß man jedoch bei höherem Grundumsatz operieren. Es kommt alles darauf an, daß die Operation im richtigen Zeitpunkt vorgenommen wird. Am Tage der Operation bekommt der Kranke noch vor dem Eingriff 20—50 Tropfen und ebenso einige Stunden nach dem Eingriff 20—50 Tropfen. In den folgenden Tagen wird die Jodbehandlung noch einige Tage mit fallenden Dosen fortgesetzt.

Eine kleine Gruppe von Kranken reagiert nicht in der typischen Weise auf das Jod, sondern muß als *jodrefraktär* bezeichnet werden. Wie wir oben besprochen haben, gilt dieses Verhalten als typisch für das toxische Adenom, wobei dieser Begriff in den amerikanischen Arbeiten manchmal recht willkürlich und post festum angewendet erscheint. Auch im amerikanischen Schrifttum werden Stimmen laut, die betonen, wie schwierig es sei, „toxic“ und „exophthalmic Goiter“ zu unterscheiden, und die das Verhalten gegen Jod nicht als sicheres Kriterium hierbei gelten lassen. Man muß jedoch daran festhalten, daß es einzelne Fälle von typischem Vollbasedow gibt, die jodrefraktär scheinen und andererseits Kranke mit toxischem Adenom, die durch Jod gebessert werden können (BOOTHBY, WAHLBERG 1926, RAHM, MERKE, YOURMANS und KAMPMEIER 1928). Für die Praxis ist die Erfahrungstatsache wichtig, daß die Jodwirkung um so sicherer zu erwarten ist, je schwerer die thyreotoxischen Erscheinungen sind. Bei einem großen Teil der kropfigen Kranken mit toxischem Adenom, die auf die Jodbehandlung nicht in gleicher Weise ansprechen, besteht nicht die Operationsgefährdung wie bei einem Vollbasedow. Da die Jodvorbehandlung sozusagen mit dem Messer in der Hand begonnen wird, wird der Chirurg rasch eingreifen können, wenn es zu einer Verschlechterung kommen sollte und bevor es zu spät ist. Immerhin wird man bei den basedowifizierten Kolloidstrumen mit der Jodvorbehandlung zurückhaltend sein.

Die Bestätigungen der PLUMMERSchen Erfahrung sind in der ganzen Welt von seltener Einmütigkeit (PEMBERTON, READ, STARR, WALCOTT, SEGALL, MEANS 1924, FRASER 1925, JACKSON 1926, WAHLBERG 1926, MERKE, RAHM, SCHÜRER-WALDHEIM 1927, WINDHOLZ u. a. haben darüber berichtet).

Zur Erklärung der Jodwirkung ging PLUMMER von der Erfahrung aus, daß das Thyroxin bei einer großen Zahl von Basedowkranken die Symptome nicht zu steigern, sondern zu dämpfen vermag. Er folgerte daraus, daß es sich bei den toxischen Symptomen nicht nur um eine Folge von zu viel Schilddrüsensekret handeln könne, sondern daß ein *verändertes* Sekret gebildet werde, dessen schädigende Wirkung vielleicht durch eine mangelhafte Jodierung bedingt sei. Er stellte damit den Begriff der „Dysthyreose“ auf. Mit Hilfe der Zufuhr von Jod

soll es dann zu einer vollständigen Jodierung des gesamten Thyroxins und damit zur Entgiftung des toxischen Wirkstoffes kommen. Diese ebenso schwer begründbare wie widerlegbare Auffassung (denn auch PLUMMER war es in keiner Weise möglich, das von ihm postulierte pathologische Schilddrüsenprodukt zu erfassen) ist heute weitgehend verlassen worden.

Auf anatomischer Grundlage entwickelten MERKE und BREITNER eine Theorie, in der sie sich an ältere Untersuchungen KOCHERS anschlossen. Sie konnten zeigen, daß es unter der Jodbehandlung zu einer vermehrten Speicherung von Kolloid und zugleich zu einer Konsolidierung der Struma kommt. Durch Probeexcision einer Schilddrüse vor und nach Jodbehandlung konnte MERKE zeigen, daß das Jod zu einer Speicherung und Verfestigung des Kolloid, zugleich zu einer Hemmung der Epithelproliferation führte, während der Jodgehalt des Gewebes bedrohlich anstieg. RIENHOFF zeigte, daß Jodbehandlung zu Abnahme der Vascularisierung, Abflachung des Epithels und Regularisierung des Acinusbaues führt. Diese Beobachtungen sind freilich noch keine Erklärung, sondern nur eine Beschreibung der anatomischen Begleitvorgänge. Man schließt daraus wohl kaum zu Unrecht, daß das Jod zunächst zu einer Hemmung der Inkretausschüttung und der Inkretbildung in der Drüse führe. Der Vorgang der Verschlimmerung der toxischen Zeichen nach Unterbrechung der Jodbehandlung ist hiernach so zu deuten, daß es unter der Behandlung zu einer Aufstauung des Inkretes kommt, ohne genügende Hemmung der Inkretbildung und dann durch Unterbrechung des Staumechanismus zu einer bedrohlichen Überschwemmung des Körpers mit dem aufgestapelten Sekret.

SAEGESSER geht in seiner Deutung von der Annahme eines Antagonismus zwischen Thyroxin und Jod aus. Für das Wesentliche bei der Entstehung der Toxikose hält er die Veränderung der Jodumsatzgeschwindigkeit, die durch das Verhältnis zwischen Thyroxin und Jodkonzentrationswirkung bestimmt wird. Jede Maßnahme, die die Jodumsatzgeschwindigkeit steigert, muß zu einer klinischen Besserung führen. SUNDER-PLASSMANN (1941) sah unter Jodbehandlung eine verstärkte Autolyse der neurohormonalen Zellen und sucht dadurch die Jodwirkung zu erklären.

Neue Gesichtspunkte ergaben sich durch die Beobachtung, daß die Jodzufuhr im Tierversuch zu einer Hemmung der Bildung von thyreotropem Hormon im Hypophysenvorderlappen führt (JORES, LOESER). Bei der gewaltigen Wirkung des Jodes, das sowohl die Einregulation einer unsicher gewordenen Steuerung als umgekehrt auch eine tiefe Störung aller Regulationsvorgänge bewirken kann, wird man annehmen können, daß das Jod auch unmittelbar an den regulierenden Zentren angreift. Da ein Teil der individuellen Reaktionsbereitschaft im Hypophysensystem verankert ist, wird man vielleicht die so ausgeprägt individuelle Jodwirkung einmal von hier aus besser verstehen können.

Nervensystem.

Eines der regelmäßig anzutreffenden Krankheitszeichen ist der *Tremor*. Nachdem die ersten Beschreibungen der Krankheit ihn merkwürdigerweise nicht erwähnt haben, hat ihn CHARCOT dann im Jahre 1862 beschrieben und PIERRE MARIE hat ihn den Kardinalsymptomen zugereicht. Über die Häufigkeit sind sich alle Ärzte einig, KOCHER fand bei 63 seiner Kranken 60mal einen deutlichen Tremor, JORES (1937) fand ihn in 99% der Fälle.

Der Tremor ist am besten an den ausgespreizten Fingern zu erkennen, durch Auflegen eines Blattes Papier oder durch das Haltenlassen eines Glases Wasser wird er besonders deutlich. Wie NOTHNAGEL gezeigt hat, ist er feinschlägig, man rechnet mit 9—10 Schlägen je Sekunde bei einem regelmäßigem Rhythmus.

Bei intendierten Bewegungen und psychischen Erregungen nehmen Stärke, Schnelligkeit und Amplitude zu. Von dem Tremor, wie er bei vegetativ labilen Menschen in der Erregung häufig zu beobachten ist, unterscheidet er sich durch seine Konstanz und Feinschlägigkeit. Er kann sehr lästig empfunden werden, zumal er beträchtliche Störungen der Schrift verursachen kann. Eine meiner Kranken behielt nach erfolgreicher Basedowoperation als einziges Zeichen einen Tremor, der bei Intention so lebhaft wurde, daß sie nur noch mit der Maschine schreiben konnte. In schweren Fällen kann der Tremor mit choreatiformen Bewegungen untermischt sein (KAHLER).

Während der Tremor in leichten Fällen meist nur an der Hand nachzuweisen ist, kann er bei schwererer Erkrankung auch in zahlreichen anderen Muskelgebieten deutlich werden. Arme, Schulter, Zehen, Oberschenkel, Zunge, Augenlider (ROSENBACH-Zeichen), Zwerchfell und Atemmuskulatur können derartig befallen sein, daß der Eindruck eines generalisierten Tremors entsteht. Bei einer starken Beteiligung des Kreislaufes beobachtet man unter Umständen ein Nicken des Kopfes, das dem Herzschlag synchron verläuft und nicht mit dem Tremor verwechselt werden darf.

Der Tremor ist meist ein Frühsymptom und zugleich dasjenige Zeichen, das zuletzt verschwindet. Er kann den anderen Zeichen der Thyreotoxikose um Monate vorausgehen und als erstes den Verdacht auf die Erkrankung hinlenken. Auch nach sonst vollständiger Heilung kann ein sehr lästiger Tremor zurückbleiben. Seine Stärke geht meist der Schwere der Erkrankung parallel, so daß seine Kontrolle neben der des Pulses wichtige Anhaltspunkte für die Beurteilung geben kann. Für die Frage der Lokalisation sind die seltenen Fälle wichtig, in denen das Zittern nur auf eine Körperhälfte beschränkt ist. Zur Erklärung nehmen NOTHMANN und E. FRANK einen allgemein gesteigerten Sympathicustonus an. FALTA sah ihn nach der Zufuhr großer Mengen Schilddrüse auch beim Gesunden vorübergehend auftreten. Wichtig scheint mir in diesem Zusammenhang die Beobachtung von KUNDRATITZ zu sein, der bei der echten Chorea minor an Haut, Augen, im Blut, bei der Zuckerbelastung und im Grundumsatz eine Reihe von Veränderungen thyreotoxischer Art beobachtete. Auch die Psyche der Choreakinder ähnelt in manchen Zügen, etwa der Empfindsamkeit, der der Thyreotoxikosekranken.

Nahe verwandt, wenn auch im Symptomenbild zunächst andersartig erscheinend, sind die Störungen der Motorik im Sinne einer Erstarrung und *Verarmung der Motilität*, die wir oben schon bei der Besprechung des Maskengesichtes und des seltenen Lidschlages erwähnt haben. Nimmt man den starren Blick und die talglänzende Haut hinzu, so ist in zahlreichen Fällen die Ähnlichkeit mit dem Bilde des Parkinsonismus unverkennbar. Während der Tremor, die motorische Unruhe und die choreatiforme Bewegungsstörung auf das Striatum und die Bindearme hinweisen, wird der Symptomenkomplex der Erstarrung heute vorwiegend auf das Pallidum bezogen. In einzelnen Fällen, denen eine grundsätzliche Bedeutung zukommen dürfte, können diese Erscheinungen derart gesteigert sein, daß sie das Krankheitsbild ganz beherrschen. So hat KLIEN einen Kranken beschrieben, der neben einer Reihe von striopallidären Symptomen wie Amimie, Asynergismen, Bewegungsarmut und Tremor, dazu noch bulbäre Zeichen wie Schluck- und Sprachstörungen, Facialis- und Gaumenlähmung aufwies. Nach der Strumektomie trat für Monate eine deutliche Besserung des Befundes ein. Der Name „Encephalopathia thyreotoxica“, den er dafür prägt, wurde später auch von CREUTZFELD und ROGGENBAU übernommen. REISE (1928) beobachtete eine Reihe von Basedowkranken mit Bewegungsverarmung, bei denen zugleich eine echte Katalepsie nachzuweisen war. Er

weist auf die Beziehungen zwischen M. Basedow und Stammganglien hin und ordnet die Zeichen der Erstarrung des Menschen zu den übrigen Zeichen der Angst und des Entsetzens, wie weite Lidspalte, beschleunigte Herzstätigkeit, Schweiß, Zittern und Durchfälle. Die Zeichen der motorischen Unruhe und zugleich der Erstarrung lassen sich so auf den gemeinsamen Ausdrucksmechanismus einer bestimmten Affektlage des Menschen beziehen. Ähnliche Beobachtungen sind von WÜLLENWEBER (1931) und KROTOSKI (1924) mitgeteilt worden.

Veränderungen der gleichen Art sehen wir schließlich in höchst eindrucksvoller Weise in der Krise der Thyreotoxikose, dem *Coma basedowicum*, das im amerikanischen Schrifttum lange bekannt, in Deutschland von ZONDEK beschrieben, neuerdings von BANSI bearbeitet wurde. An Stelle der Hyperkinese treten hier unvermittelt hypokinetische Erscheinungen. Das Bild wird von einer eigentümlichen Starre des Mienenspiels und Leere des Gesichtsausdruckes, Katalepsie und Adynamie, von der zögernden und verwaschenen Sprache beherrscht. ZONDEK denkt an eine Schädigung der Hirnzentren, wenn auch die makroskopische Untersuchung der Gehirne seiner Fälle keine Veränderungen ergab. Ein solch negatives Ergebnis makroskopischer Untersuchung besagt freilich wenig.

Wieder zeigt uns die Neurologie entsprechende Befunde. So berichtet RIESE (1928) von einer Kranken mit metencephalitischer Starre, bei der sich neben anderen endokrinen vegetativen Störungen wie Lactation, ein Vollbasedow mit Struma, Exophthalmus und Tachykardie entwickelte. Eine größere Zahl gleichartiger Fälle hat RISAK (1934) bearbeitet. Bei manchen dieser Kranken entwickelten sich die Zeichen des M. Basedow gleichzeitig mit dem Parkinsonismus, in anderen Fällen gingen die Symptome der Encephalitis voraus. RAAB und BAADER sahen nach Kohlenoxydvergiftung M. Basedow entstehen; bei der Affinität des Giftes zu gewissen Hirnteilen ist auch hierbei an den zentralen Entstehungsmechanismus zu denken. Auch die Fälle von WECHSLER, LAVITSKY, ROWE, LAWRENS, COHEN und KING, die sowohl Paralysis agitans in Kombination mit M. Basedow wie auch andere cerebrale Zeichen boten, gehören hierher. Wenn man also für die Hirnsymptome des M. Basedow auf der einen Seite eine toxische Wirkung des Schilddrüseninikretes auf die Zentren annehmen will, in Analogie etwa zu den Ergebnissen PICKS (1931), der durch Thyroxin eine Sensibilisierung der thermoregulatorischen Zentren bewirken konnte, so muß man bei den letztgenannten Fällen doch wohl den umgekehrten Weg vom Zentralnervensystem zur Schilddrüse hin vermuten. Man wird hierbei zwangsläufig zu der Annahme einer wechselseitigen Beeinflussung dieser Organe, eines kreisförmig angeordneten Funktionssystems geführt.

Selten kommt es zu isolierten *Paresen* einzelner Hirnnerven, wie des Facialis, Hypoglossus und Trigeminus. Schwer deutbar sind auch die Fälle mit mono-, para- und hemiplegischer Lähmung. MORRISON und LÉVY (1934) sahen periodisch auftretende Lähmungen, die nach der Behandlung des M. Basedow seltener wurden. In gleicher Weise sahen DUNLAP und KEPLER in 4 Fällen ein Verschwinden der periodischen Lähmung nach Behandlung des M. Basedow. MORI (1915) freilich sah einen Fall nach der Operation auftreten. SHINOSAKI berichtet über 7 Fälle dieser Art und VOSS (1935) über eine passagere Hemiplegie. Diese Formen der Parese sind zu trennen von den Folgen der Myasthenie, die wir oben besprochen haben, die zu einer Pseudoparaplegie führen können (OPPENHEIM, CHARCOT, REUTER, KACENELSON 1925). Hierbei dürfte es sich weniger um eine Nervenmuskelschädigung handeln, als um Veränderungen, die mit dem Muskelstoffwechsel in Beziehung stehen. Trotz der großen Ähnlichkeit mit der Myasthenia pseudoparalytica fehlt meist die elektrische myasthenische Reaktion des Muskels.

Die *Sehnenreflexe* sind normal oder auch gesteigert. Der Muskel selbst kann bei Beklopfen die Zeichen einer gesteigerten mechanischen Erregbarkeit aufweisen. Die galvanische Erregbarkeit des peripheren Nerven ist nicht gesetzmäßig verändert. Die Befunde von HANSEN und VOSS (1932), die bei Vollbasedow eine Herabsetzung, bei Thyreotoxikose eine Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit fanden, wurden von MEDVEI (1933) und NOTHMANN bestritten.

Neuritische Zeichen werden besonders in den Armen recht häufig beobachtet. An zahlreichen Stellen, besonders an den Extremitäten, können neuralgiforme Schmerzen auftreten. Sie können so heftig und hartnäckig sein, daß sie dadurch zu einer Erschütterung des seelischen Gleichgewichtes der Kranken mit beitragen. Für ihre Erklärung ist es von Interesse, daß FALTA, NEWBURGH und NOBEL solche neuralgischen Schmerzen, besonders im Nacken, durch Schilddrüsenzufuhr experimentell erzeugen konnten. Kopfschmerz, der meist an der Stirn geklagt wird, ist ein häufiges und lästiges Frühsymptom, auch hemikranieartige Schmerzen sind nicht selten.

Die *Schlaflosigkeit* gehört zu den Zeichen, die als Ausdruck der inneren Unruhe des Kranken zu werten sind, die aber zugleich auch von sich aus erheblich auf den Verlauf der Erkrankung einwirken kann. Sie kann schon sehr frühzeitig bemerkt werden. Oft läßt dabei die Unruhe des Herzens den Kranken nicht einschlafen. Es gehört zu den charakteristischen Angaben der Kranken, daß sie morgens zerschlagen und müder als am Abend aufwachen. Mit der Besserung des Allgemeinbefindens bessert sich meist auch der Schlaf, ebenso kann eine sorgfältige Betreuung des Schlafes sehr zur Erholung der Kranken beitragen.

Psyche.

Der Problemkreis Thyreotoxikose und Psyche umschließt drei Probleme, nämlich die Frage nach der „Psychogenie“ des M. Basedow, nach den psychischen Veränderungen des Basedowkranken und schließlich nach der Psychotherapie. Wenn sich auch die Fragestellung und die grundsätzlichen Ergebnisse bei diesen drei Fragen zum Teil entsprechen, so ist für die klinische Beurteilung doch eine getrennte Darstellung wünschenswert. Die Beobachtung zeigt zunächst, daß psychogen entstandene Krankheitsbilder im weiteren Verlauf ohne stärkere psychische Abweichungen bestehen können. Der Nachweis einer Psychogenie beweist noch nichts für die Aussichten einer Psychotherapie bei einem solchen Kranken, vielmehr können auch psychogen entstandene Fälle eine Operation erfordern und durch Operation geheilt werden, während umgekehrt auch Kranke mit einem Jodbasedow psychotherapeutisch günstig beeinflußt werden können. Ebenso können Krankheitsbilder mit abnormen seelischen Zügen einer Psychotherapie unter Umständen weniger zugänglich sein, als symptomarme Bilder. v. BERGMANN (1932) hat nachdrücklich darauf hingewiesen, daß man die Diagnose der Art einer Erkrankung niemals ex juvantibus stellen kann. Schon diese Erfahrungen zeigen, daß man bei der Frage M. Basedow und Psyche recht zurückhaltend sein muß.

Die Psychogenese innerer Krankheiten stellt heute ein stark umstrittenes Problem dar. Da sich hier auf engem Raum Naturwissenschaften und Geisteswissenschaften begegnen, so liegt es in der Natur der Sache, daß verschiedene Betrachtungsweisen möglich sind, die zunächst schon durch eine verschiedenartige Nomenklatur getrennt zu sein pflegen. So sehen wir, daß ein Teil der Ärzte eine rein naturwissenschaftliche Position bezieht und diese Fragen mit den Methoden und der Ausdrucksweise der exakten Naturwissenschaften bearbeiten möchte, während ein anderer Teil, von einer allgemein geisteswissenschaftlichen Haltung ausgehend, von hier aus das Problem lösen möchte. Von ihnen ziehen

sich die einen nicht selten den Vorwurf des Rationalismus, die anderen den des romantischen Denkens zu, beide können verständlicherweise nur je eine Seite dieses Janus-Problems erfassen. Man wird deshalb an diese Fragen mit dem Vorsatz herangehen müssen, unter sorgsamer Beachtung der Grundregeln wissenschaftlicher Logik mit offenen Augen den Kranken und seine Geschichte zu beobachten, und bei der Deutung der Befunde die Verschiedenartigkeit der biologischen und anthropologischen Modalitäten zu berücksichtigen.

Die Beobachtung, daß psychisches Erleben mit der Entstehung eines M. Basedow eng verbunden sein kann, ist so alt wie die Kenntnis des Erkrankungsbildes überhaupt. So beschreibt PARRY (1786) eine junge Frau, die aus einem Rollstuhl fällt, dabei nur wenig verletzt wird, aber heftig erschrickt („very much frightened, though not much hurt“) und kurz danach einen M. Basedow bekommt. KARL ADOLF V. BASEDOW selbst erwähnt in seiner 1. Mitteilung 1840 einen Kranken, der „in seinen Geschäften große Verluste erlitt, welche den erwerbslustigen Mann immer leidenschaftlicher machten“ und der bald darauf erkrankt.

Seitdem sind unzählige derartige Ereignisse beobachtet und beschrieben worden, und kein Arzt wird heute mehr die psychogene Entstehung eines M. Basedow bezweifeln. Trotzdem ist es notwendig, an jeden einzelnen Fall mit großer Kritik heranzugehen. Es ist zunächst zu bedenken, daß wir oft auf die Angaben *des Kranken* selbst angewiesen sind. Der Bericht aber eines Basedowkranken über seine besonderen und erschreckenden Erlebnisse, die er als Ursache der Erkrankung anschuldigt, kann schon dadurch wesentlich beeinflusst sein, daß die Erkrankung bereits in ihrem Beginn die Erlebnisfähigkeit, die Empfänglichkeit und Verwundbarkeit im seelischen Bereich zu steigern pflegt. Wir beobachten, daß auch Kranke mit einem Jodbasedow in den ersten Wochen ihres noch nicht bewußt gewordenen Krankseins kleine und große Ereignisse ihres persönlichen Lebens ganz anders werten oder verarbeiten als vor der Erkrankung. Daraus ergibt sich, daß allgemeine Zahlenangaben über die Häufigkeit der Psychogenese des M. Basedow ganz unsicher bleiben. Es besteht auch die Gefahr, daß eindrucksvolle Einzelbeobachtungen, wie sie jedem Arzt zur Verfügung stehen, hier rasch verallgemeinert werden. Über die relative Häufigkeit eines Zusammenhanges sind sich alle Ärzte einig. Während BRAM bei seinen 5000 Kranken in 90% der Fälle ein sicheres „psychisches Trauma“ fand, möchte ich nach meinen, freilich viel geringeren Erfahrungen, annehmen, daß bei etwa $\frac{1}{3}$ der Kranken die psychischen Faktoren eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Krankheit mitspielen.

Der Einwand, daß es sich nur um eine „Auslösung“ und nicht um eine „Verursachung“ handeln könne, geht auf die allgemeine Problematik bei der Betrachtung eines jeden psychophysischen Problems zurück. Schwierigkeiten bereitet hier die „energetische“ Betrachtungsweise, die dem psychischen Geschehen keinen direkten energetischen Einfluß auf das Somatische zugestehen zu können meint. Wir nehmen für die Wirkung der seelischen Ereignisse ein Vermittlungssystem an, und gerade hier bei dem Schilddrüsensystem haben wir es zweifellos mit einem solchen — man könnte fast sagen spezifischen — Empfangsapparat und psychophysischen Vermittlungssystem zu tun. Hier liegt eine der Einbruchspforten, durch die psychisches Geschehen in das somatische Getriebe einzugreifen vermag. Es charakterisiert geradezu das Endokrinium als neuroendokrines Vermittlungssystem, daß hier sowohl Schreck wie Jodzufuhr als „adäquate Reize“ wirksam werden können.

In dem Streit um Verursachung oder Auslösung spielt weiterhin die Frage mit, ob und wie weit beim Auftreten einer psychogenen Erkrankung eine besondere

Disposition vorauszusetzen sei. Hier dürfte volle Einigkeit der Ärzte bestehen darin, daß stets zunächst gewisse konstitutionelle Voraussetzungen gegeben sein müssen. Seitdem CHARCOT in seiner Darstellung der neuropathischen Familie und CHVOSTEK den M. Basedow als eine konstitutionelle Erkrankung bezeichnet haben, ist hierüber sehr viel gesagt worden. Leider wird nun auch hier der Begriff der Konstitution in ganz verschiedenem Sinne gebraucht. Während CHVOSTEK eine erbliche, degenerative, körperliche Verfassung meint, die sich in zahlreichen nervösen „degenerativen“ Symptomen, sowohl bei dem Kranken selbst, als auch in seiner Sippe und Ascendenz, äußert, wobei die Schilddrüse nur ein Organ unter vielen anderen, die geschädigt sind, darstellt, ist die „hyperthyreotische Konstitution“ J. BAUERS der geringste Grad des Hyperthyreoidismus, der sich kontinuierlich zum Basedowoid und bis zum Vollbasedow entwickeln kann. v. BERGMANN (1932) wiederum, der den Begriff der thyreotischen Konstitution von J. BAUER übernommen hat, und ihn an Stelle des früher verwendeten allgemeinen Begriffs der „vegetativen Stigmatisierung“ gesetzt hat, betont, daß „diese Menschengruppe klinisch am wenigsten wichtig ist in ihrem Übergang zur ausgesprochenen pathologischen Hyperthyreose“. Vielmehr sieht er bei diesen Menschen gerade das Ulcus des Magen-Darmkanals besonders häufig, doch erkennt auch er die Übergänge von hier zum M. Basedow an. SIEBECK (1937) betont die Rolle der besonderen Konstitution für die Entstehung des echten M. Basedow, gerade im Gegensatz zur sog. Thyreotoxikose und sieht sie vorwiegend durch psychische Zeichen charakterisiert. Sehen wir von dem hier auftauchenden und später zu besprechendem Problem einer Unterscheidung zwischen M. Basedow und Thyreotoxikose ab, so geht die Meinung aller derer, die sich mit diesen Fragen beschäftigt haben, dahin, daß bei jeder Basedowerkrankung konstitutionelle Faktoren wesentlich mitbeteiligt sind. Das gilt ebenso für den Jodbasedow wie für die psychogene Form. Eine „spezifische“ Konstitution im Sinne einer besonders charakterisierten Disposition, gerade für eine psychogen auslösbare Form, scheint jedoch nicht vorhanden zu sein, so naheliegend eine solche Annahme zunächst erscheinen möchte. Man muß sich in diesem Zusammenhang immer wieder die Zweideutigkeit des heutigen Konstitutionsbegriffes klar machen. Wenn wir die von SIEBECK, CURTIUS u. a. angenommene Definition RÖSSLES zugrunde legen, daß Konstitution, „die dem Individuum eigentümliche Anordnung seiner Organisation der Organe sei“, so müssen wir betonen, daß der M. Basedow einmal eine andere Konstitution schaffen kann, und zum anderen, daß die Konstitution eine Voraussetzung zu seiner Entstehung darstellt.

Welcher Art sind nun die seelischen Einwirkungen, die zu einem M. Basedow führen können? Es braucht nach dem Gesagten nicht näher ausgeführt zu werden, daß entscheidend nicht Art und Ausmaß des äußeren Vorgangs sein können, sondern lediglich der „Erlebniswert“ des Ereignisses für den betreffenden Menschen. Dieser hängt wiederum von seiner Leidensbereitschaft und der besonderen Situation des Kranken ab. So kann ein Ereignis, das ihn selbst früher kaum berührt hat, bei einer Wiederholung und unter anderen Umständen zu einem tief wirksamen Trauma werden. Es können Bagatellen sein, wie sie der erste Fall von PARRY schildert, kleine Unfälle ohne Verletzungen können angeschuldigt werden, auch Operationen, wie eine Tonsillektomie, können den Ausgangspunkt darstellen, wenn hierbei freilich auch noch andere Faktoren mit in Betracht gezogen werden müssen. Bei dem Vorliegen solcher Bagatellereignisse wird man nun stets weiter fragen müssen, ob nicht tiefere Spannungen zugrunde liegen, die eigentlich entscheiden, daß aus dem Ereignis ein solches Erlebnis wird.

Verständlich und leichter erklärbar sind Fälle mit schwerem Erschrecken bei grauisgen Ereignissen.

So beobachtete ich eine 32jährige Kranke, die früher unauffällig und ruhig, wenn auch nach den Aussagen einiger Zeugen schon mit einer kleinen Struma behaftet, eines Tages mit ansehen mußte, wie ihr Mann, dem sie gerade das Mittagessen bringen wollte, von einer herunterstürzenden Last getötet und zerquetscht wird. Sie verfällt in tiefe Erregung und krampfhaftes Schreien. Etwa 8 Stunden nach diesem Ereignis wird sie mit dem Bilde des schweren Vollbasedow und mit den Zeichen eines beginnenden Coma basedowicum in die Klinik eingeliefert. Auch der Exophthalmus ist deutlich, der nach übereinstimmenden Aussagen der Zeugen am Vormittag noch nicht bestanden hat. Durch große Joddosen gelingt es, die Kranke über das Koma hinweg zu bekommen. Die Erkrankung dauert jedoch noch jahrelang an, die Frau verfällt später dem Alkoholismus und geht an einer Herzinsuffizienz zugrunde.

Bei Erdbeben, Feuersbrunst, Bombenangriffen und Bahnunglücken sind solche Fälle — wenn auch immer nur in einem kleinen Prozentsatz der betroffenen Menschengruppe — beobachtet worden. Nach BRAM spielen die Erlebnisse des einmaligen tiefen Erschreckens eine überragende Rolle, er sah sie in 35% seiner Fälle. Auch der Schreck über plötzliche Geldverluste an den „schwarzen Tagen“ der Börse wird häufig genannt.

Neben solchen akuten schreckhaften Ereignissen, die offenbar eine besondere Wirkung haben, spielen Sorgen und Nöte innerer und äußerer Art, die sich über längere Zeit hinziehen, eine geringere Rolle. SIEBECK betont, daß vorwiegend das erotische Gebiet betroffen ist. Krisen der Ehe, Bruch der Verlobung „sexual mal-adjustment“ werden genannt. Bei Frauen sollen diese Störungen häufiger den Anlaß geben als bei Männern (MARAÑON, GEYER). So beschreibt v. BERGMANN einen Fall, bei dem es nach Auflösung der Verlobung zu einem M. Basedow und nach der durch den behandelnden Arzt angeratenen wiederhergestellten Verlobung zu dessen Ausheilung kam. Ob es hierbei eine „spezifische Psychogenese“ im Sinne von WEIZSÄCKERS gibt, ist nach SIEBECK unwahrscheinlich. Auch der sehr eigenartige Fall J. BAUERS kann für diese Annahme nicht verwandt werden, zumal bei ihm die konstitutionelle Basis im Sinne einer familiären Disposition besonders deutlich ist.

„Es handelte sich um eine 30jährige, stets sehr nervöse Russin, die über den Anblick ihrer schwer an Basedow erkrankten und später auch von KOCHER operierten Kusine derartig entsetzt war, daß sie fortan in ständiger Angst lebte, gleichfalls an diesem Leiden zu erkranken. Wiederholt am Tage wurden Hals und Augen sorgfältig im Spiegel betrachtet und 2mal Prof. MINOR in Moskau konsultiert, der von dem gefürchteten Leiden gar nichts entdecken konnte und die Dame beruhigte. Eine spätere dritte Konsultation ergab aber schließlich doch einen ganz regelrechten Basedow mit Struma, Exophthalmus, 120 Pulsen und rascher Abmagerung.“

Die Beobachtung, daß die großen schreck- und angsterfüllten Erschütterungen das Trauma im engeren Sinne überwiegen, macht es verständlich, daß man hier Beziehungen zu dem physiognomischen Bild des Basedow gesucht hat, der den „Schreck in Permanenz“, den „frozen fright“ zeigt. Auffällig ist mir in diesem Zusammenhang, daß, soweit ich sehe, nirgends etwas über die Einwirkung freudiger Effekte und lustbetonter Erschütterungen berichtet wird, die doch wohl eine ebenso tiefgreifende vegetative Erregung zur Folge haben können. Man wird bei der Annahme des Symbolcharakters eines Krankheitsbildes stets sehr zurückhaltend sein müssen, denn es bleibt hierbei immer noch zu erklären, warum ein großer Teil dieser Kranken nichts Derartiges erlebt hat, obwohl er dasselbe Bild des Schreckens zeigt. Man wird den Kranken mit kongenitaler Ptoxis auch nicht als „hochnäsiger“ schlechthin bezeichnen und verstehen können. In solcher Weise nach dem „Sinne“ der Krankheit zu fragen, geht über das Recht des Arztes hinaus.

Wie sehr man sich von einer Überschätzung der Psychogenese hüten muß, und wie weitgehend stets hierbei die individuelle Reaktionsweise des Kranken in Rechnung gesetzt werden muß, zeigen die Beobachtungen aus dem Weltkrieg. Obwohl diese Zeit doch eine Flut von Erregung und Erschütterung über die

Menschen brachte, ist, wie die übereinstimmenden Berichte aus unserem Land und aus denen der Gegner zeigen, der M. Basedow damals nicht häufiger geworden (KLOSE, PULAY 1919, ROUSSY). Ob die Annahme von MARCUSE (1917) und TILING (1918), daß bei den psychogen entstandenen Fällen die Schilddrüsenvergrößerung oft fehlen soll, richtig ist, und ob, wie SCHÜTZINGER (1916) und ROTHACKER (1916) meinen, Tremor und Pulsbeschleunigung den anderen Zeichen lange vorauslaufen, scheint mir nicht genügend gesichert.

Es ist vielmehr anzunehmen, daß das klinische Bild des psychogen entstandenen M. Basedow gegenüber den anderen Formen keine typischen Abweichungen aufweist. Das muß besonders auch gegenüber den Bemühungen J. BAUERS u. a. betont werden, die einen „nervösen Hyperthyreoidismus“ von einer „autochthonen“ und einer „dysregulatorischen“ Form abgrenzen wollen. Wir kommen auf diese Frage zurück.

Bei der *Behandlung* solcher Kranken wird man naturgemäß besonderen Wert auf die seelische Führung legen und gerade hier auch die große Psychotherapie anzusetzen versuchen. Damit kann man nach meinen Erfahrungen freilich meist nur dann Erfolge erzielen, wenn es noch nicht zum schweren Voll-basedow gekommen ist, dann unterscheiden sich diese Kranken im Verlauf kaum mehr von den andersartig entstandenen Fällen und erfordern oftmals eine chirurgische Behandlung.

In diesem Zusammenhang sind auch die Gedanken CRILES zu nennen, der den M. Basedow zu den typischen Erkrankungen des *zivilisierten* Menschen rechnet. Er meint, daß durch die Entwicklung des modernen Lebens und insbesondere durch die zunehmenden Komplikationen der zivilisatorischen Entwicklung eine große Zahl von Sorgen und Ängsten über die Menschheit gekommen sei. Diese Sorgen kreisen um Besitz, Gesundheit, um die Erhaltung des sozialen Standard, insbesondere sieht er in den Beziehungen zur Umwelt eine Quelle zunehmender und neuer Ängste. Die Entwicklung des modernen Menschen hat nach ihm zu einer steigenden Überreizung der neuromuskulären und der Kreislaufmechanismen geführt. Es sind die Lebewesen mit der höchsten Hirnentwicklung, die der Angst im besonderen Maße ausgesetzt sind. Hierzu ist zu bemerken, daß es doch sehr zweifelhaft erscheint, ob die Angst vor den Mitmenschen in früheren Jahrhunderten wirklich geringer sein konnte, als sie heutzutage ist. Auch besitzen wir keine zuverlässigen Angaben, aus denen ein Häufigerwerden der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten mit Sicherheit zu ersehen wäre. Ebenso wäre die Frage des M. Basedow bei den primitiven Völkern näher zu untersuchen.

Welches ist nun das psychische Bild, das der Basedowkranke, gleich auf welche Art die Erkrankung entstanden ist, darbietet? Wir lassen dabei die „thyreotischen“ Züge, die auch der Gesunde aufweisen kann, zunächst außer Acht. An mehreren Stellen haben wir bereits darauf hingewiesen, daß die psychischen Veränderungen das Krankheitsbild einleiten und auch den weiteren Verlauf weitgehend charakterisieren können. Im Vordergrund der Erscheinungen steht die gesteigerte Erregbarkeit, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, und eine ungewöhnliche *Labilität* der Stimmung. Die gesteigerte Empfindlichkeit trifft nicht selten zusammen mit einem Verlust der Selbstständigkeit des Urteilens und der Stetigkeit der Lebensführung, so daß sich hierbei auch hysterische Züge ergeben können. Wir erinnern an die erste Beschreibung GRAVES von 1835. Der Ablauf der Gedanken ist beschleunigt, sprunghaft und bis zur Ideenflucht gesteigert. Es besteht ein erhöhter Drang zur Mitteilung, die Selbstbeherrschung leidet und wird durch die Äußerungen des Affektes unterbrochen. Leichte Formen dieser Störungen — sie gehen meist mit leichten Formen der Erkrankung im allgemeinen parallel — können noch als eine Steigerung

gewisser persönlicher Eigentümlichkeiten, als Temperament, Lebhaftigkeit und Impulsivität erscheinen, bald jedoch versagen diese Kranken. Die Lebhaftigkeit hält nur für Stunden an und wird von einer tiefen Abspannung und Erschlaffung abgelöst. Die Impulsivität wechselt mit Stunden und Tagen der Teilnahmslosigkeit, die Stimmung wechselt in unberechenbarer Weise und oft ohne adäquate Ursachen zwischen freudiger Erregung und Niedergeschlagenheit. Die Leistungsfähigkeit, die ganz zu Beginn gesteigert sein kann, läßt rasch erheblich nach, und dieses Versagen in der Arbeit steht oft in einem Widerspruch zu dem lebhaften und unruhigen Geben des Kranken. Er kann sich nicht mehr konzentrieren, wird unproduktiv und erscheint unzuverlässig. Das Urteil wird unsicher, der Gedankenablauf unordentlich bis zu deliranten Verwirrungen.

Die Kranken sind sich dabei der Störung oftmals deutlich bewußt. Sie kämpfen mit Willensanspannung dagegen und kommen unter Umständen zum Arzt, „weil es nun nicht mehr geht“. Der sog. „Nervenzusammenbruch“ leitet dann häufig die ärztliche Behandlung ein. Auch die Affektinkontinenz kann dem Kranken schmerzlich bewußt werden. Ein Kranker kam zu mir mit der Angabe: „Ich muß so oft ohne Grund und dann zu lange und zu laut lachen.“ Die *Vita sexualis* spielt nicht selten im Denken und Handeln des Kranken eine besonders wichtige Rolle. Neben Steigerungen der Libido werden Abschwächungen und nicht selten auch Perversionen beobachtet. Bei einer längeren Dauer der Erkrankung und auch bei älteren Menschen überwiegt das Bild der Erschöpfung, der Teilnahmslosigkeit und Niedergeschlagenheit. Sie erscheinen im Wesen mißtrauisch, nörglerisch, ängstlich und dabei stets von erhöhter Reizbarkeit. Es bestehen, im ganzen gesehen, gewisse Ähnlichkeiten zu den Ausdrucksformen des manisch-depressiven Irreseins, während schizoide Züge und paranoische Reaktionen sehr selten zu sein scheinen. Für das Verständnis dieser Veränderungen ist es von Interesse, daß eine Reihe dieser Zeichen auch beim gesunden Menschen nach Zufuhr größerer Schilddrüsenmengen beobachtet werden können. So sah FALTA Unruhe und Rededrang, manische Erregungszustände und Gehörstäuschungen, die nach Absetzen der Schilddrüsenzufuhr wieder verschwanden. Ebenso ist es wichtig, daß die Mehrzahl all dieser Zeichen von der Behandlung des M. Basedow im ganzen abhängig ist und nach der Heilung, etwa durch eine Strumektomie, zu verschwinden pflegen (KLOSE).

So regelmäßig auch der M. Basedow mit einer Veränderung der Persönlichkeit verbunden ist, und so häufig einzelne pathologische Züge im Wesen der Kranken in Erscheinung treten, so sind doch die echten Basedowpsychosen als recht selten zu bezeichnen. KLOSE fand in seinem Material 0,5—1% psychotische Veränderungen. Die ersten Mitteilungen darüber stammen von CANE (1877) und LAVAGE (1882). 1906 hat SAINTON dann den manisch-depressiven Typ der Basedowpsychosen beschrieben. Eine ausführliche Darstellung des Problems hat MASSAROTTI 1918 gegeben. BUCKLEY (1913) hat darauf hingewiesen, da in den Basedowfamilien Psychosen gehäuft vorkommen. Er hat dazu über eine Kranke berichtet, deren Tochter an Kretinismus litt. WIMMER (1919) hat auf die Beziehung zum manisch-depressiven Formenkreis hingewiesen. Andererseits fand KAISER bei einer Untersuchung von fast 1000 Geisteskranken in 13% Zeichen einer Thyreotoxikose, während PHILLIPS bei Frauen mit manisch-depressivem Irresein oder mit Involutionenpsychosen häufig Schilddrüsenvergrößerungen beobachtete. STONE (1929) berichtet über 22 Psychosen mit Zeichen des M. Basedow, davon waren 16 Frauen und 6 Männer, die Hälfte dieser Kranken gehörte zum manisch-depressivem Formenkreis. Von deutscher Seite hat SATTLEB (1911) unter 150 Fällen 70mal manisch-depressive Bilder gefunden. KLOSE und JOHNSON (1928) weisen auf die gleiche Verbindung hin, während KRAEPELIN (1927) nur einen lockeren Zusammenhang annimmt.

Während es sich in der Mehrzahl der hier aufgeführten Fälle aus dem englischen und amerikanischen Schrifttum um die Kombination zwischen endogener Psychose und M. Basedow handelt, wobei ein gewisser Syntropismus zwischen den cyclothymen Krankheitsbildern und der Erkrankung festzustellen ist, versteht man im deutschen Schrifttum unter Basedowpsychosen meist nur die symptomatischen Bilder, die sich im Verlauf der Erkrankung ergeben.

BONHOEFFER hat 1910 als erster auf den gemeinsamen Grundcharakter der *symptomatischen Psychosen* hingewiesen. Er macht darauf aufmerksam, daß bei aller Mannigfaltigkeit der Grundleiden eine große Gleichförmigkeit der psychischen Bilder bestehe. Daraus ergibt sich die Auffassung, daß es sich um typische *Reaktionsformen* handelt, die von der Eigenart der auslösenden Erkrankung weitgehend unabhängig verlaufen. So ergeben endokrine Störungen grundsätzlich ähnliche Bilder, wie wir sie bei Infektionskrankheiten, bei den zur Erschöpfung führenden somatischen Erkrankungen, bei Autointoxikationen usw. beobachten. Die wichtigsten dieser Reaktionsformen sind: Delirien, epileptiforme Erregungen, Dämmerzustände, Halluzinosen, Amentiabilder, bald mehr halluzinatorischen, bald katatonen, bald inkohärenten Charakters. Diesen Erscheinungsformen entsprechen bestimmte Verlaufstypen: Kritischer oder lytischer Abfall, Entwicklung emotionell-hyperästhetischer Schwächezustände, amnestische Phasen von KORSAKOWSchem Typus, Steigerungen zum Delirium acutum und zum Meningismus.

Eine besondere Schwierigkeit bereitet stets die Abschätzung des exogenen und endogenen Anteils im Krankheitsbilde, besonders bei den manischen Zuständen sind die endogenen Faktoren stets mit in Rechnung zu setzen. Daneben sind das Alter der Kranken, die Schwere der toxischen Schädigung und individuelle Faktoren zu berücksichtigen. Wichtig erscheint, daß die Differenzierung der verschiedenen psychischen Bilder auch heute noch vorwiegend auf Grund der auslösenden somatischen Veränderungen geschieht. Diese Auffassung BONHOEFFERs, die er zum ersten Male vor 30 Jahren ausgesprochen hat, ist auch durch die neueren Erfahrungen nicht erschüttert worden.

Über die Ursachen der Psychosen besteht heute noch keine einheitliche Auffassung. Man nimmt an, daß es meist weit fortgeschrittene Krankheitszustände sind, in denen es nach EWALD zur Entwicklung giftiger Stoffwechselprodukte kommen soll, die dann zur symptomatischen Psychose führen und nicht selten das Ende des Kranken einleiten. Das klinische Bild entspricht weitgehend der oben besprochenen „exogenen Reaktionsform“. Als das Achsensyndrom muß die Bewußtseinstörung und die Benommenheit gelten, die zu Dämmerzuständen und Delirien führen kann, die von epileptiformen Erregungen unterbrochen sein können. Die Erscheinung der organischen Demenz und der amnestischen Symptome, wie sie bei den chronischen Schädigungstypen in den Vordergrund treten, sind beim M. Basedow nur sehr selten zu beobachten. Die Benommenheit kann stumpf und teilnahmslos sein, sie kann jedoch auch durch gesteigerte Erregung zu schweren deliranten Zustandsbildern führen. Eigentliche Korsakowbilder, die sonst als typisch für die exogenen Delirien gelten können, kommen selten vor. Immerhin fällt bei manchen Kranken die schwere Störung der Merkfähigkeit, das Unvermögen, Erlebnisse des Augenblicks mit dem älteren Erlebnissgut der Vergangenheit in eine sinnvolle Verbindung zu bringen, auf.

BONHOEFFER sagt hierzu folgendes: „Ganz besonders gilt dies von den protrahierten paranoiden Bildern bei Thyreotoxikose. Im Beginn ist das psychische Bild noch ziemlich eindeutig. Aus der überempfindlich erregbaren und erregten Basedowstimmung heraus entwickelt sich zunächst eine Neigung zu sensitiver Eigenbeziehung mit starker Stimmungsreaktion. Die Kranken ärgern sich leicht über Schwierigkeiten, weinen aus nichtigen Anlässen, können sich ebenso übertrieben freuen. Häufig leiden sie selbst unter ihrer Launenhaftigkeit. Der eigentliche psychotische Beginn erwächst dann aus präkordialer Angst mit Vorliebe an ein affektbetontes Erlebnis anschließend. Es entwickeln sich dann Beziehungsideen gegen die häusliche Umgebung, gegen Medikamente, Essen, Schwestern und Ärzte. Schwierig wird die diagnostische Entscheidung dann, wenn sich, wie wir es gelegentlich gesehen haben, phantastisch hypochondrische Erscheinungen mit paranoiden Größenideen bei äußerer Ordnung einstellen, die ganz das Gepräge der paranoiden Schizophrenie tragen. Dabei hat sich uns in mehreren Fällen ein überraschender Verlauf gezeigt, insofern solche Basedowiker, die uns durchaus chronisch progressiv zu werden schienen, nach mehr-

monatiger Dauer mit guter Krankheitseinsicht eine Intermission zeigten, wieder erkrankten und nach mehreren Attacken ganz abheilten.

Solche paranoiden Basedowbilder, die überraschend zum Abklingen kamen, sind offenbar nicht vereinzelt, wir haben ähnliches in den letzten Jahren mehrmals gesehen. Wenn man zu dieser Erfahrung der relativ günstigen Prognose dieser paranoiden Basedows die Beobachtungen heranziehen darf, daß nämlich unter den durch die Insulinhocktherapie günstig beeinflussten Psychosen die Zahl der thyreotoxisch Stigmatisierten verhältnismäßig groß war, so könnte man sagen, daß eine thyreotoxische Komponente für die Prognose eines paranoiden Prozesses überhaupt eine günstige Bedeutung hat. Daß das nicht generell gilt, ergibt sich aus der Tatsache, daß man auch nicht abheilende Basedowparanoide sieht, und vor allem daraus, daß schwerer Hyperthyreoidismus unzweifelhaft auch zu schweren hirnatrophischen Prozessen führen kann, wie dies CREUTZFELD und ROGGENBAU bei schweren Basedow- und bei medikamentösen Degrasinvergiftungen gezeigt haben.“

Nach den Untersuchungen GAMPERS nehmen wir heute an, daß es in erster Linie Veränderungen im Hirnstamm sind, die für die Entwicklung und den Ablauf der symptomatischen Psychose von der leichten Benommenheit des Fiebernden bis zum schweren Korsakow bestimmend sind. Die histologische Untersuchung, die HECHST (1932) bei 7 Basedowkranken, die vor dem Tode das Bild einer verworrenen Manie geboten hatten, durchführte, ergab ausgedehnte degenerative Veränderungen in der Hirnrinde. Diese Veränderungen fanden sich jedoch auch in gleicher Weise bei anderen schweren Basedowkranken, die keinerlei psychotische Symptome aufgewiesen hatten. HECHST hält sie demnach nur für ein Hilfsmoment bei der Entstehung der Psychose.

Die erbbiologischen Untersuchungen der jüngsten Zeit haben die überragende Bedeutung des Genotypus für die Entwicklung auch der sog. exogenen symptomatischen Schädigungstypen erwiesen. Man findet in den Sippen dieser Kranken in gehäuftem Maße Erkrankungen des Zentralnervensystems und Veränderungen des Psychischen. Man hört in der Vorgeschichte der Kranken selbst häufig von ungewöhnlichen Reaktionen, psychopathischen Zügen, gehemmter oder überstürzter seelischer Entwicklung: kurzum, der Genotypus dieser Kranken ist als ein weiterer wesentlicher Faktor beim Zustandekommen der psychischen Veränderungen anzusehen.

Die *Behandlung* der Basedowpsychosen fällt zusammen mit der allgemeinen Basedowbehandlung überhaupt. Die Erfolge von KRAMMER (1931) mit Anti-thyreoidin werden von EWALD bestritten. Über die Erfolge der chirurgischen Behandlung gehen die Meinungen auseinander, vorwiegend deshalb, weil die Gefahr des chirurgischen Eingriffs verschieden bewertet wird. So haben CRILE, JOHNSON (1928), KAMP und BRAM ausdrücklich vor der Operation bei solchen Kranken gewarnt, andererseits haben DE CORNEY (1928), JACKSON und ALDENHOVEN (1933) gute Erfolge gesehen. FELDMANN (1931) hat auf die Notwendigkeit, diese Kranken besonders sorgfältig mit Jod vorzubehandeln, hingewiesen.

Die Prognose der Basedowpsychosen ist nach EWALD und KAT im ganzen ungünstig. KRAEPELIN (1927) berichtet, daß 4 seiner Kranken mit einer rasch einsetzenden deliranten Basedowpsychose in kurzer Zeit unrettbar zugrunde gingen.

Psychotherapie ist ein unerläßlicher Bestandteil jeglicher Behandlung des M. Basedow. Ebenso, wie wir als Kernstück der psychischen Veränderungen des Basedowkranken die Unruhe und gesteigerte Erregbarkeit sehen, so muß die Psychotherapie in erster Linie auf eine *Beruhigung* des Kranken abzielen. Das wird je nach der Eigenart des Kranken und seiner Persönlichkeit mit verschiedenen Mitteln zu erreichen und in verschiedenem Ausmaße möglich sein. Voraussetzung ist zunächst, daß zwischen dem Kranken und dem Arzt ein Kontakt hergestellt werden muß, der enger zu sein hat, als es eine flüchtige Visite mit einem Schwarm von Schwestern und Praktikanten erlaubt. Der Arzt fürchtet sich oft vor

der *Bindung* des Kranken an ihn, die ja zweifellos bedenkliche Folgen haben kann, hier jedoch scheint mir eine gewisse Bindung unerlässlich. Dazu genügt unter Umständen eine ausführliche Aussprache, die nicht gleich alle latenten Konfliktstoffe aufrühren soll, sondern zunächst behutsam zu klären und zu ordnen versuchen muß. Dabei wird der Arzt zugleich feststellen können, mit welchem Einsatz von Willen und Vernunft, Intelligenz und Haltung des Kranken zu rechnen ist. Jede Überforderung des Kranken in dieser Beziehung erschwert nur die Behandlung. Es kann hierbei zu einer echten Beichte kommen, der der Arzt nicht ausweichen darf, wenn die Situation dann auch den größten Takt verlangt. Die Aussprache allein, die Richtigstellung von Mißverständnissen, die Aufklärung eigener und fremder Motive kann oft schon zu einer wesentlichen Beruhigung beitragen. Auch ein einfaches Trösten kann sehr wohl helfen.

Ist der Kontakt hergestellt, so gilt es die Kranken sorgsam zu führen. Man wird bei der klinischen Behandlung zumal den Tageslauf genau einteilen, man wird für Beschäftigung und Ablenkung sorgen, wobei man Musik, Lektüre und Geselligkeit zur Hilfe nehmen kann, „smile und relaxation“ sollen dabei nicht das einzige Ziel bleiben. Eingehende Besprechung erfordert meist die Frage, ob und wieweit der Kranke im Beruf, in der Ehe oder in anderer Gemeinschaft versagt hat, und wieweit hier eine bessere Einordnung und Leistung möglich sein wird. Nicht selten werden Fragen der Umschulung, des Arbeitswechsels und der Ehetrennung diskutiert werden müssen, wobei der Arzt besonders der Hast und Unsicherheit des Kranken in seinen Entschlüssen zu begegnen haben wird.

Handelt es sich um einen echten Schreckbasedow, so wird man nur mit großer Vorsicht die Erinnerung an das Schreckerlebnis auffrischen und langsam auszugleichen suchen. Wichtig ist es, daß hierbei doch häufig tiefere Spannungen vorliegen, die die Heftigkeit des Erschreckens und die Tiefe des Traumas bedingt haben und denen zunächst nachgegangen werden muß.

Von der eigentlichen Psychoanalyse habe ich nur in dem Falle eines jüdischen Arztes einen zunächst frappanten Erfolg gesehen, der zu einem Rückgang fast aller Zeichen eines Vollbasedow mit Ausnahme des Exophthalmus und des Tremor geführt hatte, der aber den kurze Zeit später erfolgenden Selbstmord des Kranken nicht verhindern konnte. Über günstige Erfolge der sog. großen Psychotherapie haben FRIEDEMANN, KOHNSTAMM (1914) und Moos (1928) berichtet.

Die Hypnose der Kranken begegnet häufig großen Schwierigkeiten und gelingt infolge der Zerfahrenheit und Erregtheit der Kranken auch geübten Therapeuten oft nicht. Niemals soll sich ein Arzt ohne genügende Technik und Erfahrung an diese Behandlung heranwagen. Gelingt jedoch die Durchführung einer Hypnosebehandlung, so hat man damit ein Mittel zur Beruhigung der Tiefenperson und des vegetativen Geschehens in der Hand, das den meisten anderen überlegen sein dürfte. Folgende eigene Beobachtung mag dieses erläutern:

Eine 53jährige Frau kam mit den Zeichen eines toxischen Vollbasedow in die Sprechstunde unserer Poliklinik. Hochgradiger Tremor, Schweiß, Haarausfall, Tachykardie um 120, mit den Zeichen eines beginnenden Myokardschadens im Elektrokardiogramm, Grundumsatz bei 2maliger Bestimmung über 80% erhöht, Gewichtsabnahme in 4 Monaten 18 kg, mäßiger Exophthalmus. Wir rieten der Kranken zu einer Jodvorbehandlung und nachfolgender Operation. Sie kam jedoch nicht wieder zu uns. Nach 3 Monaten begegnet sie mir zufällig auf der Straße, sie ist kaum wiederzuerkennen, da sie inzwischen 20 kg an Gewicht zugenommen hat. Eine Kontrolluntersuchung ergibt nun einen Grundumsatz von +5%, Puls um 80, Tremor noch deutlich. Die Frau erzählt, daß sie, durch unseren Rat erschreckt, einen Heilpädagogen aufgesucht habe, der sie lediglich durch tägliche Hypnose zur Ruhe gebracht und geheilt habe. Die Heilung hielt noch 1 Jahr unverändert

an. Zu bemerken ist, daß es sich bei diesem Heilpädagogen um einen ungemein fähigen Vertreter seines Faches handelte, dessen Erfolge uns auch sonst bekannt geworden waren.

Man wird sich hüten müssen, solche überraschenden Einzelerfahrungen zu verallgemeinern. Sie enthalten aber doch eine Aufforderung für den Arzt, hier weiterzuarbeiten. Die Hypnosebehandlung kann außer einer allgemeinen vegetativen Beruhigung auch eine spezielle Klärung und Erledigung der schwebenden Fragen und eine Beseitigung der Konfliktstoffe erreichen.

Durch *Sedativa* und *Hypnotica* der Brom- und Barbitursäurereihe kann die Psychotherapie vorbereitet und gefördert werden. Noch manche andere Maßnahme, wie etwa der Klimawechsel, kann auf dem Wege über den hierbei stattfindenden Milieuwechsel auch psychotherapeutisch wirksam sein. Wenn der Arzt genügend Zeit und Energie aufzuwenden vermag, so wird man in manchen Fällen hiermit sehr schöne Erfolge haben. Bei Schwerkranken darf man sich keine übertriebenen Hoffnungen machen, doch bedeutet auch hier die Psychotherapie in jeder Form eine wesentliche Unterstützung aller anderen Behandlungsmethoden.

Ursachen und Entstehungsbedingungen.

Bei einer Erkrankung von solcher Mannigfaltigkeit der Veränderungen ist es von vornherein nicht wahrscheinlich, daß man eine einzelne Noxe als „Ursache“ der Krankheit oder eine Störung einzelner Funktionen als Erklärung des gesamten Geschehens wird annehmen können, vielmehr handelt es sich um eine große Reihe ätiologischer, pathogenetischer und pathoplastischer Faktoren, deren Zusammenwirken das Krankheitsbild bedingt, so wie es uns in einzelnen Kranken entgegentritt. Dabei ist fast jeder einzelne Faktor im Laufe der Zeit einmal als „die Ursache“ angeschuldigt worden. Es erscheint heute müßig, noch einmal zu betonen, daß sich die einzelnen Faktoren nicht summenhaft und mosaikartig zu einem Krankheitsbild zusammensetzen und bei der Betrachtung ebenso wieder herausnehmen lassen, vielmehr durchdringen und beeinflussen sie sich wechselseitig zu einem Ganzen, das man die Gestalt der Krankheit nennen mag. Zum Verständnis ist trotzdem der analytische Weg, der die Faktoren einzeln nennt und betrachtet, unerlässlich. Mit welchen verschiedenen Möglichkeiten hier gerechnet werden muß, geht schon aus dem hervor, was wir über die Rolle des Jodes und des seelischen Trauma gesagt haben.

Wir beginnen mit einer Gruppe *allgemeiner* Faktoren, die einmal eine Voraussetzung für die Krankheitsentstehung bilden, zugleich aber auch modifizierend, pathoplastisch in den Verlauf der Krankheit einzugreifen vermögen.

Vorkommen und Verteilung. Die Verwertbarkeit der meisten Statistiken über das Vorkommen und die Häufigkeit des M. Basedow ist erstens dadurch einträchtigt, daß die Abgrenzung zwischen Vollbasedow und leichten Formen der Thyreotoxikose Schwierigkeiten macht, und der Einschnitt in dieser Reihe je nach Überzeugung des Autors an ganz verschiedenen Stellen gemacht wird, zweitens darum, weil die Zahlen meist nicht im Verhältnis zur Größe der Bevölkerung und zu dem Vorkommen anderer Krankheiten gebracht werden können. Die Krankheit findet sich auf der ganzen Erde und unter allen Rassen, wenn auch in sehr wechselnder Zahl. Klare Endemien wie beim Kropf sind hier nicht nachweisbar, doch scheint er in den kropffreien Gegenden häufiger zu sein als in den kropfreichen, in diesen wird wiederum das toxische Adenom relativ häufig angetroffen. Dementsprechend findet man ihn an den Küsten der Länder häufiger als in den seefernen Gebirgsgegenden, das gilt für Deutschland und England, auch für große Teile Nordamerikas und Skandinaviens, während in Frankreich und der Schweiz die Verhältnisse offenbar anders liegen (SATTLER 1911, BIRCHER,

KRAUS 1906, DOCK, CAMPBELL 1921, TROELL). Die Gründe hierfür sind nicht klar und keinesfalls nur in dem Jodgehalt des Wassers, des Bodens und der Luft zu suchen, wenn dieser auch mitspielen mag. Die Bedingungen der Landschaft scheinen sehr komplex zu sein, das zeigen z. B. die Erfahrungen in den Gebieten der großen Seen Nordamerikas. Es müssen auch die Einflüsse des Lichtes, der Ernährungsweise, die Bedingungen des Wohnens und anderes berücksichtigt werden. In Indien und Japan soll die Erkrankung nach NOTHMANN selten sein, doch berichtete mir ein indischer Kollege über relative Häufigkeit in den großen Städten des Landes. Schon die Angaben aus Deutschlands Gauen wechseln sehr. Nach meiner Erfahrung steht die Seltenheit der Erkrankung in den ländlichen Gegenden Westfalens in einem starken Gegensatz zu der Häufigkeit in Berlin. Die Mehrzahl der Ärzte nimmt eine größere Häufigkeit in den Großstädten gegenüber den ländlichen Bezirken an, nur CAMPBELL hat in England das Umgekehrte beobachtet. Es ist naheliegend, dieses mit der Einwirkung der durch Technik und Zivilisation verursachten nervösen Erregung des Stadtmenschen in Verbindung zu bringen. Wir haben schon auf CRILE, der den M. Basedow als typische Zivilisationskrankheit bezeichnet, hingewiesen, BRAM nennt den M. Basedow einen Preis, den die Menschheit für die Fortschritte der Zivilisation zahlen muß. Die Angabe, daß der M. Basedow in den unzivilisierten Ländern selten sei, findet sich häufig, freilich ist dort die Erfassung der Kranken sehr unvollständig. Auch die in der gleichen Weise begründbare Behauptung, daß der M. Basedow im letzten Jahrhundert häufiger geworden sei, ist bislang noch durch keine einwandfreie Statistik belegt.

Rasse. Bei den Beziehungen der Krankheit zur Rasse ist zugleich die Verschiedenheit der zivilisatorischen Entwicklung, der geographischen Bedingungen und der Lebensweise zu bedenken. Es scheint eine besondere Anfälligkeit der jüdischen Rasse, der Mittelmeervölker und der Kaukasier zu bestehen. Diesen Rassen und Stämmen ist ein lebhaftes Temperament gemeinsam, bei sonst sehr verschiedenen Lebensbedingungen. Auch unter den Mongolen soll M. Basedow häufig vorkommen. Sichergestellt erscheint die Seltenheit bei den Negern, die in Beziehung zu ihrer tragen und gleichmütigen Lebensweise stehen kann. BRAM sah in Pennsylvania unter 5000 Basedowfällen nur 4 Negerfrauen, HERRMANN (1932) in Cleveland unter 7400 Basedowfällen 40 Neger, REDFERN (1895) in St. Louis unter 29000 ambulant untersuchten Negern nur 9 Basedowfälle.

Geschlecht. Das weibliche Geschlecht ist ungleich häufiger befallen als das männliche. SATTLER führt unter 3800 Fällen seiner Statistik 3200 Frauen auf. KOCHER gibt ein Verhältnis von 1:9, BRAM von 1:4 an. Es ist dabei an die Beziehungen zum weiblichen Genitalapparat und an die verschiedene seelische Struktur der Geschlechter zu denken. Nach WEINBERG (1921) hat das Überwiegen der Frau seinen Grund darin, daß die monocytogenen Männer mit pathologischer Konstitution frühzeitig absterben. Dafür scheint bei Männern die Erkrankung oft schwerer zu verlaufen als bei Frauen.

Über das Vorkommen bei Tieren liegen nur spärliche Berichte vor, es scheint eine gewisse Disposition von Tierrassen mit starker Inzucht zu bestehen.

Alter. Die große Mehrzahl der Kranken ist 20—40 Jahre alt. Die Zeit der vollen sexualen Entwicklung und größten Aktivität ist also bevorzugt. WHITE (1888) berichtet über einen angeborenen Fall, ELLIOT (1935) über eine Erkrankung mit 6, KLAUS mit 9 und BRAM mit 30 Monaten. BUFORD (1922) sah ein Mädchen von 6 Jahren. WELT-KAKELS (1917) einen Knaben von 14 Jahren mit einem Schreckbasedow. Meine jüngste Patientin war 10 Jahre alt (Abb. 10). In SATTLERS Statistik waren unter 3477 Fällen 184 jünger als 15 Jahre, bei BRAM unter 5000 Fällen 162 unter 15 Jahren, davon waren 9 über 5, 7 über 9, 44 über 12 und 92 über 14 Jahre alt. Zur Zeit der Pubertät ist ein erster Gipfel in der

Häufigkeit zu beobachten, zur Zeit des Klimakterium ein zweiter. Der kindliche M. Basedow zeichnet sich durch seine relative Gutartigkeit aus. Die Krankheit kann aber auch noch im hohen Alter vorkommen. FERNANDEZ-SANZ (1917) beschreibt eine Kranke von 82 Jahren mit einem plötzlich entstandenen und ohne Operation geheilten M. Basedow.

Jahreszeit. Der Beginn der Erkrankung scheint am häufigsten im Frühjahr und Frühlingszeit zu liegen, was mit der Höhe des Blutjodspiegels, der zur Zeit des „biologischen Frühlings“ am höchsten liegt, zusammenhängen dürfte (HIRSCH 1930, 1931; HUTTER 1928; JACOBOWITZ 1932).

Konstitution und Vererbung. Die Bedeutung der Konstitution ist in neuerer Zeit besonders eindringlich von CHVOSTEK hervorgehoben worden, der darüber folgendes sagt:

„Bei Kranken mit M. Basedow findet sich in der Ascendenz eine Reihe von Momenten, durch welche die Möglichkeit gegeben ist, daß abnormes Keimplasma zum Aufbau zur Verwendung gelangte. Als solche sind in erster Linie Erkrankungen anzuführen, die mit Anomalien in der Konstitution in Zusammenhang stehen: Gicht, Diabetes, Fettleibigkeit, Asthma, Chlorose und degenerative Erkrankungen des Nervensystems. Diese Momente lassen sich so häufig auffinden, daß ein bloß zufälliges Vorkommen auszuschließen ist. Als Ausdruck der stattgehabten Behaftung finden sich dann in der Anamnese solcher Kranken Daten über abnorme Entwicklung und über das Auftreten von Erkrankungen, die mit abnormer Konstitution in Verbindung gebracht werden (Chlorose usw.). Wir finden dann auch Entartungszeichen verschiedener Art, deren Wert durch die Erfahrung der Klinik fixiert erscheint, in solcher Konstanz, daß auch hier ein Zufall ausgeschlossen ist. Wir finden schließlich in einer so großen Anzahl dieser Fälle, daß auch hier eine bloße Zufälligkeit ausgeschlossen ist, anatomisch nachweisbare Veränderungen an den Organen, die als Ausdruck abnormer Körperverfassung gedeutet werden müssen.“

Alle diese Momente lassen nur den einen Schluß zu: In der Pathogenese des M. Basedow kommt konstitutionellen Momenten ein hervorragender Einfluß zu. Als solche haben wir bereits die im Geschlechte gelegenen physiologischen Differenzen in der Körperverfassung und die durch das Alter bedingten angeführt. Diesen müssen wir als weiteres Moment von maßgebender Bedeutung, ohne welches uns das Zustandekommen und die Eigenart der Erscheinungen des M. Basedow unverständlich blieben, anfügen: die durch die generative Anlage bedingte abnorme Körperverfassung.“

„Unzweifelhaft kommt den Veränderungen des Nervensystems ein wesentlicher Einfluß in der Pathogenese des M. Basedowi zu und spielt die durch die Anlage gegebene abnorme Ansprechbarkeit und abnorme Reaktion des Nervensystems, auch des vegetativen, eine große Rolle. Es kann auch zugegeben werden, daß vom Nervensystem solche Erregungen ausgehen und beispielsweise der Schilddrüse zufließen können, die dann, wenn die sonstigen Bedingungen vorhanden sind, zu den Erscheinungen eines M. Basedowi führen, doch darf daraus nicht generell der Schluß gezogen werden, daß der M. Basedowi eine Neurose ist. Es kann nur eingeräumt werden, daß ebenso wie Erkrankungen der Schilddrüse Anstoß zu dem Auftreten des M. Basedowi geben können, dies auch vom Nervensystem aus geschehen kann.“

Wodurch bei M. Basedowi die einzelnen Symptome ausgelöst werden und wie sie zustande kommen, wissen wir nicht. Sicher ist, daß eine große Reihe derselben irrtümlich als Basedowsymptome gedeutet werden, die nur Teilerscheinungen der degenerativen Anlage sind, sicher ist auch, daß diese Anlage bestimmend auf die Erscheinungen einwirkt, die mit dem M. Basedowi in Beziehung stehen.“

Das Auftreten der Erkrankung in *Familien* und *Sippen* ist von WHITE, CLIFFORD (1912), E. FREY (1911), OESTERREICH (1884), ORTNER (1898), BERGER, PACKARD, BUSCHAN (1894), MACKENZIE (1916), LERRIDE, DROUET (1921), MOSS (1914), BAUER, CHVOSTEK beschrieben worden. Über stark gehäuftes Auftreten in einer Familie berichtet OESTERREICH (8 Glieder einer Familie), BUNTSTARD (4 Geschwister), RICALDONI (Sohn, Mutter und Tante), HARVIER (1919) (Sohn, Mutter, dazu eine Tante, sowohl väterlicher- wie mütterlicherseits), SONQUES, LERMOYEZ (1919) (in 3 Generationen 7 Fälle und 11 von 16 Familiengliedern), CHIMENKO (in 3 aufeinander folgenden Generationen). BRAM zeigt Bilder von Vater und Tochter und 2 Schwestern, BAUER von 2 Schwestern, NOTHMANN sah eine kranke Mutter mit 2 kranken Töchtern. WEITZ beschreibt zwei eineiige Zwillingspaare mit übereinstimmenden Verlauf der Krankheit. Die Beobachtung, daß

in derselben Sippe auch andere nervöse und endokrine Störungen wie Myxödem und Psychopathie auftreten (BAUER, WHITE, CLIFFORD 1912, GROBER 1912, ZONDEK, OPPENHEIM, RICALDONI) spricht dafür, daß eine allgemeine Disposition vererbt werden kann. RISAK (1934) sah zwei eineiige Zwillingsschwestern mit Psychopathie, deren eine einen Schreckbasedow bekam. LENZ (1918) nimmt für die Thyreotoxikose eine dominante, geschlechtlich begrenzte Vererbung an.

Schilddrüse.

Seit MOEBIUS 1886 die Schilddrüse in den Mittelpunkt der Lehre vom M. Basedow gestellt hat, ist eine Fülle von neuen Fragen aufgetaucht, die uns nicht mehr erlauben, sie ohne weiteres als „Sitz der Krankheit“ schlechthin zu bezeichnen.

Es sind zunächst einige spärliche Beobachtungen, die dafür sprechen, daß die Krankheit von der Schilddrüse selbst ihren Ausgang nehmen kann. Wenn KOCHER und BRIEGER nach der Massage eines Kropfes, KOCHER und ROESER nach Operation eines Kolloidkropfes, CHVOSTEK, KIENBÖCK nach Röntgenbestrahlung eines Kolloidkropfes einen M. Basedow entstehen sahen, so handelt es sich doch jedesmal um pathologisch veränderte Schilddrüsen und recht komplizierte Verhältnisse. Etwas klarer liegen die Dinge in den sehr seltenen Fällen einer primären, bösartigen Neubildung der Schilddrüse, wie in den Fällen von HOXIE, SMITH (1924), KLOSE und KOCHER, während man bei metastatischen Tumoren in der Schilddrüse (MORI, KLOSE) und Schußverletzungen (WERTHEIMER) außer der lokalen Reizung des umgebenden Schilddrüsenorgans noch manche anderen Faktoren berücksichtigen muß. Entzündliche Erkrankungen der Schilddrüse sind sicherlich nur sehr selten als Ausgangspunkt eines M. Basedow anzunehmen (DE QUERVAIN, PLETNEW, WALKO). Es ist dabei zu bedenken, daß lymphocytäre Infiltrate, auch großer Ausdehnung, keineswegs die Diagnose der „Thyreoiditis“ erlauben, sondern ein Charakteristikum vieler Basedowstrumen sind. Bei der Tuberkulose (UEMARA 1917) und Lues (ENGEL, REIMERS 1895, KOOPMANN 1925) der Schilddrüse ist stets die Grundkrankheit wichtig.

Infektionskrankheiten spielen bei der Thyreotoxikose unbestritten eine wichtige Rolle (HALSTED 1896, HERTOGHE, EPSTEIN 1929, GAYLOR 1912, MCCARRISON 1922, LANE 1918, REVENO 1931, THOMPSON 1932). Hierbei kann der Infekt freilich nicht einfach als Stimulans des Schilddrüsenorgans angesehen werden, vielmehr greift er tief in das zentrale Regulationsgeschehen ein. So ist schon das klinische Bild des *Fiebers* weitgehend durch die vegetative, sympathische Erregung gekennzeichnet, und darum zum Teil mit den Vorgängen bei der Thyreotoxikose identisch, auch ohne daß eine besondere Beteiligung des Schilddrüsenorgans nachweisbar oder erforderlich wäre. Es überschneiden sich hier gewisse Reizfelder der zentralen Regulationsapparate. Besonders im Verlauf der Tuberkulose werden häufig thyreotische Zeichen beobachtet, die das Bild einer Thyreotoxikose vortäuschen oder auch einen echten M. Basedow darstellen können. BIALOKUR sah bei 100% seiner Tuberkulosekranken, GOLDSCHIEDER (1923) und UNVERRICHT (1925) bei 460 leichten Tuberkulosefällen 66mal thyreotoxische Zeichen. Man wird hierbei zu bedenken haben, daß Abmagerung, Glanzauge, feuchte Haut, Adynamie, Tremor und Tachykardie sehr allgemeine Zeichen einer Infektionskrankheit überhaupt darstellen. Bei sekundärer Lues sah ENGEL-REIMERS (1895) in der Hälfte der Fälle eine Schilddrüsenanschwellung, KOOPMANN (1925) beschreibt ein Ehepaar, beide mit Lues und M. Basedow.

Relativ häufig sehen wir bei der Grippe eine Thyreotoxikose entstehen. TODD (1919) sah unter 1500 Grippefällen 16mal einen Basedow, ROEDER (1920)

beschreibt 8 Fälle. Dabei ist von Interesse, daß die Erkrankung stets in der Rekonvaleszenz, also in einer Zeit der erhöhten Labilität der vegetativen Apparate entsteht. Auch der Gelenkrheumatismus bildet nicht selten den Ausgangspunkt der Erkrankung, ebenso sind zahlreiche Rheumatismuskranke allgemein mit thyreotischen Zeichen behaftet. Das gleiche gilt für Pneumonie, Typhus, Masern, Scharlach, Diphtherie.

Herdinfekte werden bei Basedowkranken häufig an den Zähnen, den Mandeln und im Magen-Darmkanal gefunden, doch sind sie nach PLUMMER und MAYO oft eher als die Folge denn als die Ursache des M. Basedow anzusehen. Andere haben über günstige Behandlungserfolge nach Fokalsanierung berichtet. Man sollte die Suche nach einem Infektionsherd niemals versäumen. Nach HARRIES (1923) sollen Intoxikationen vom Magen-Darmkanal aus eine Rolle spielen, wobei er das Tryptophan für besonders gefährlich hält. VANOTTI (1936) sah M. Basedow nach Bleivergiftung, EDENS (1917) und ZIMMERMANN nach Thymol, MINKOWSKI (1921) und BLANK nach Kampfgasvergiftung entstehen. Es kann nach all diesen Beobachtungen kein Zweifel darüber bestehen, daß Infekte und Intoxikationen den Weg zum M. Basedow bahnen können. Diese Beobachtungen sind jedoch nicht geeignet, die beherrschende Rolle der Schilddrüse als Organ zu beweisen. Es sei hier auch die Hypothese von NOTKI (1896) und BLUM (1932) erwähnt, wonach die Schilddrüse eine entgiftende Funktion gegenüber den Toxinen, besonders des Darmkanals besitzen soll, die beim M. Basedow gestört sei.

Für die Rolle der *Schilddrüse* und zugleich für eine *quantitative* Störung ihrer Inkretproduktion spricht der Vergleich zwischen den klinischen Bildern der thyreopriven Erkrankung und des M. Basedow, wie sie besonders anschaulich in der folgenden Tabelle TH. KOCHERS zum Ausdruck kommt.

<i>Kachexia thyreopriva.</i>	<i>Morbus Basedowii.</i>
Fehlen oder Atrophie der Glandula thyroidea.	Schwellung der Schilddrüse — meist diffuser Natur, Hypervascularisation.
Langsamer, kleiner, regelmäßiger Puls.	Frequenter, oft gespannter, schnellender, hie und da unregelmäßiger Puls.
Fehlen jeglicher Blutwellungen mit Kälte der Haut.	Überaus erregbares Gefäßnervensystem.
Teilnahmsloser, ruhiger Blick, ohne Ausdruck und Leben.	Ängstlicher, unsteter, bei Fixation zorniger Blick.
Enge Lidspalten.	Weite Lidspalten. Exophthalmus.
Verlangsamte Verdauung und Exkretion.	Abundante Entleerungen, meist abnormer Appetit, vermehrte Bedürfnisse.
Schlechter Appetit, wenig Bedürfnisse.	Gesteigerter Stoffwechsel.
Verlangsamter Stoffwechsel.	Dünne, durchscheinende, fein injizierte feuchte Haut.
Dicke, undurchsichtige, gefaltete, trockene bis schuppige Haut.	Lange, schlanke Finger mit spitzer Endphalanx.
Kurze, dicke, am Ende oft verbreiterte Finger.	Schlaflosigkeit und aufgeregter Schlaf.
Schläfrigkeit und Schlafsucht.	Gesteigerte Empfindung, Apperzeption und Aktion.
Verlangsamte Empfindung, Apperzeption und Aktion.	Gedankenjagd, psychische Erregung bis zur Halluzination, Manie und Melancholie.
Gedankenmangel, Teilnahmslosigkeit und Gefühlslosigkeit.	Stete Unruhe und Hast.
Ungeschicklichkeit und Schwerfälligkeit.	Zitternde Extremitäten, vermehrte Beweglichkeit der Gelenke.
StEIFigkeit der Extremitäten.	Schlanker Skelettbau, hie und da weiche und dünne Knochen.
Zurückbleiben des Knochenwachstums, kurze und dicke, oft deforme Knochen.	Unerträgliches Hitzegefühl.
Stetes Kältegefühl.	Oberflächliche Atmung mit mangelhafter inspiratorischer Ausdehnung des Thorax.
Verlangsamte, schwere Atmung.	Abnahme des Körpergewichtes.
Zunahme des Körpergewichtes.	Jugendliche üppige Körperentwicklung — wenigstens in den Anfangsstadien.
Greisenhaftes Aussehen auch jugendlicher Kranker.	

Eine aufmerksame Durchsicht dieser Tabelle zeigt freilich, daß längst nicht alle Symptomengruppen einander „entgegengesetzt“ erscheinen, sie sind zum Teil vielmehr von ganz verschiedenen Steuerungsvorgängen abhängig. Auf die Fragwürdigkeit der endokrinen „Antagonismen“ haben wir einleitend schon hingewiesen. Gegen diese Zusammenstellung und gegen die Theorie einer quantitativen Sekretionsstörung der Schilddrüse hat man weiterhin besonders diejenigen Fälle angeführt, bei denen zugleich Zeichen eines M. Basedow und eines Myxödems zu beobachten sind. Man hat mit Recht gesagt, daß man nicht zur gleichen Zeit eine Hypo- und Hypersekretion einer Drüse annehmen kann. SATTLER hat eine Reihe solcher Fälle zusammengestellt. Es ist nun schwer, sich aus solchen Fällen ein klares Bild zu machen, zunächst darum, weil sie extrem selten sind. FALTA hat auf eine Reihe von Täuschungsmöglichkeiten hingewiesen. Was z. B. die Fettsucht mancher Basedowkranken betrifft, so hat v. SCHRÖTTER (1903) gezeigt, daß es sich hierbei oft um echte Lipomatosen handelt. Man wird in solchen Fällen auch mit ZONDEK die regional und individuell verschiedene Empfindlichkeit der peripheren Gewebe gegenüber dem Inkret in Rechnung setzen müssen und kann auch damit manch auffallendes Zeichen erklären. Ein derartiger Fall, der mir wegen Bradykardie bei M. Basedow zugewiesen wurde, ergab bei näherer Untersuchung eine Digitalisvergiftung als Ursache der Bradykardie. Bei der Besprechung der Krankheitszeichen haben wir schon auf die starke Divergenz verschiedener Symptomgruppen, die eigenartige Bilder bewirken kann, hingewiesen. Hierbei spielt stets der Exophthalmus eine besondere Rolle. Wir haben gesehen, wie er bei einem Umschlag der Toxikose in das Myxödem sich stürmisch weiter entwickeln kann. Bei der Mehrzahl dieser, häufiger zitierten als beobachteten Kranken handelt es sich wohl um einzelne Etappen im Verlauf einer Schilddrüsenerkrankung, so kann besonders der Umschlag eines operierten M. Basedow in eine hypothyreotische Phase und umgekehrt die Thyreoidinbehandlung eines Myxödemkranken eigenartige Mischbilder zur Folge haben, die schon durch die ganz verschiedenen zeitlichen Bedingungen für die Entwicklung einzelner Symptomgruppen verständlich werden können. Es erscheint mir also fraglich, ob man diese Fälle als grundsätzlich gegen einen Hyperthyreoidismus beweisend verwerten kann. Immerhin erfordern sie unsere größte Aufmerksamkeit.

Ein gewichtiges Beweisstück für die *Hyperthyreose* sind die Beobachtungen, die bei der experimentellen Zufuhr größerer Mengen Schilddrüsenstoffes gemacht wurden. Der Fall NOTTHAFTS (1898), in dem ein Mann in 5 Wochen 1000 Tabletten Thyreoida einnahm und daraufhin einen Vollbasedow bekam, ist infolge der ungeheuren Überdosierung schwer verwertbar. Es sind besonders zu nennen die Versuche von FALTA, NEWBUGH und NOBEL, denen es gelang, eine große Zahl der typischen Symptome von der Tachykardie bis zu den psychischen Veränderungen experimentell zu erzeugen. Solche Versuche, von denen noch die von KLOSE, LAMPÉ, LIESEGANG (1912) und BARUCH zu nennen sind, werden ihre Bedeutung für das Verständnis der einzelnen Mechanismen behalten. Wichtig ist aber — darauf hat schon FALTA hingewiesen —, daß hierbei immer nur einzelne Symptome, niemals jedoch bislang ein echter und dauernder M. Basedow erzeugt werden konnte. Insbesondere gelang es hierbei nicht, ein so wichtiges Zeichen wie den Exophthalmus zu reproduzieren, wenn man von den geringen Ergebnissen KRAUS' und FRIEDENTHALS (1908) absieht. Auf die grundsätzliche Bedeutung des Mißerfolges dieser Versuche, der die Problematik des Hyperthyreoidismus deutlich zeigt, haben noch KENDALL, CARLSON, MARINE und WILLIAMS (1908), CUNNINGHAM (1898), HUTCHINSON (1896), GLEY und SCHÖNBORN hingewiesen. Es ist hierbei zu bedenken, daß die Zeitverhältnisse eine wichtige Rolle spielen können. So sahen KENDALL, PLUMMER und CLARKE (1926)

nach protrahierter Zufuhr kleiner Dosen Thyroxin deutlich toxische Zeichen, nach der einmaligen Zufuhr massiver Dosen hingegen nicht. Auch müssen wir uns erinnern, daß wir im Thyroxin und Thyreoidin nur einen geringen Bruchteil der jodhaltigen Schilddrüsenstoffe in der Hand haben, vielleicht sind andere Fraktionen wichtiger.

Es kommt hinzu, daß es bisher niemals gelungen ist, im Blut des Basedowkranken vermehrte Mengen von Schilddrüsensekret sicher nachzuweisen (ROGOFF, KOWITZ 1923). Daß der Blutjodgehalt hier nicht als Beweis herangezogen werden darf, wurde oben besprochen. Zudem hat SCHNEIDER gezeigt, daß der Blutjodgehalt auch ohne Basedow, ja, ohne Grundumsatzsteigerung bei andersartigen Erregungen des vegetativen Systems erhöht sein kann. Der GUNDERNATSCH-Test, der die Metamorphose der Kaulquappen zur Grundlage hat, versagt hierbei völlig.

Vielfach diskutiert wurde in diesem Zusammenhang die REID-HUNT-Reaktion, die darauf beruht, daß Schilddrüsenstoffe die Giftempfindlichkeit der Maus gegenüber dem Acetonitril herabsetzen. v. BERGMANN und sein Schüler GOLDNER haben die Reaktion besonders häufig angewandt. Freilich haben schon sie, ebenso wie OEHME (1934) und PAL auf den unspezifischen Charakter der Reaktion hingewiesen. Auch stimmt es bedenklich, daß die Reaktion schon bei leichten Fällen von Hyperthyreose, ja, bei der „thyreotischen Konstitution“ noch in 66% aller Fälle positiv gefunden wurde. Auch die Prüfung des Blutes an der Sauerstoffempfindlichkeit des Tieres, die Testung am isolierten Dünndarmstreifen und am LÄVEN-TRENDELENBURG-Präparat haben bislang keine verwertbaren Befunde gezeigt. Nun ist freilich die Höhe des Hormonspiegels im Blut nicht für die Größe der Produktionsleistung einer Drüse beweisend. Eine Drüse kann enorme Hormonmengen liefern, wenn sie von der Peripherie in gleichem Maße aufgenommen werden, ändert sich der Blutspiegel nicht; umgekehrt kann der Blutspiegel ansteigen auch bei einer mäßigen Hormonproduktion einer Drüse, wenn die Aufnahme der Peripherie vermindert oder Abbau und Ausscheidung des Hormons gestört sind.

Die Schwierigkeiten, einen Hyperthyreoidismus zu beweisen, haben zu der Annahme einer *Dysfunktion* der Drüse geführt. Schon MOEBIUS hatte eine qualitative Veränderung des Schilddrüsensekrets angenommen. KLOSE, LIESEGANG, LAMPE (1912), JANNEY (1922) haben sich dem mit verschiedenen Argumenten angeschlossen. Die Angaben KLOSES, daß er wohl mit dem Extrakt von Basedowkröpfen, aber nicht mit dem normaler Schilddrüsen oder anderer Kröpfe bei Tieren toxische Zeichen hervorrufen konnte, wurden von SCHÖNBORN und GLEY bestritten. Sie können zunächst die Annahme von KOCHER, KRAUS und FALTA, daß es sich nur um eine quantitative, nicht qualitative Veränderung der Inkretion handle, nicht entkräften. Von Interesse sind die Angaben KLOSES, daß er typische Zeichen nur bei einer stark ingezüchteten Rasse von Foxterriers habe erzeugen können. Der konstitutionelle Faktor muß bei allen derartigen Versuchen selbstverständlich mitberücksichtigt werden. PLUMMERs Hypothese eines unvollständig jodierten und dadurch toxischen Thyroxins wurde bei der Besprechung des Jodproblems schon erwähnt. Hier mag noch die Hypothese GAUTIERS angeführt werden, der ein Versagen der Schilddrüse im Jodstoffwechsel in der Assimilation des aufgenommenen Jod als wesentlich annimmt. Kein Vertreter der Lehre vom Dythyreoidismus hat einen direkten Beweis in Händen.

Weisen alle diese Beobachtungen und Hypothesen schon auf die Bedeutung der Schilddrüse und ihrer Inkrete für die Entstehung des M. Basedow hin, so bleibt doch der deutlichste Hinweis der therapeutische Effekt der chirurgischen Verkleinerung der Drüse. Jeder Erklärungsversuch, will er Anspruch auf

Gültigkeit haben, muß diese Tatsache berücksichtigen. Freilich beweist auch diese Tatsache, nicht daß die Schilddrüse der „Sitz der Krankheit“ sei, sie besagt nur, daß der Schilddrüse und ihrer Veränderung als Faktor eine besonders wichtige Rolle zufällt. Die Schilddrüse erfüllt einen großen Teil des Funktionskreises, sie ist ein wichtiges Glied der Funktionsketten, sie stellt einen wichtigen Ort des Geschehens dar, sie ist nach OSWALD ein Multiplikator des Krankheitsgeschehens.

Auf der anderen Seite hat untere Betrachtung gezeigt, daß eine endgültige Lösung der pathogenetischen Probleme hier nicht zu finden ist. Zahlreiche Vorgänge in der Schilddrüse nehmen ihren Ausgang nicht im Organ selbst, sondern erfolgen in Abhängigkeit von anderen Systemen und Regulationen. Wir müssen demnach zur Klärung der Ursache die übergeordneten Apparate betrachten, die auch die Schilddrüse zu steuern und zu beherrschen vermögen.

Auch die peripherische Theorie ZONDEK^s vermag die Schwierigkeiten keineswegs aus dem Wege zu räumen. Er bezieht sich auf FR. KRAUS, der das Wesen der Thyreotoxikose in einem Versuch des Organismus sieht, eine Störung der Gewebe, Energie durch Spaltung freizubekommen, durch eine Steigerung der oxydativen Vorgänge auszugleichen. Die vermehrte Ausschüttung des Schilddrüsenhormons und die Veränderung im Schilddrüsenorgan werden als eine Folge dieser primär peripheren Störung angesehen. ZONDEK betont, daß es sich in der Peripherie um ein feinabgestimmtes Zusammenspiel zwischen den Vorgängen im Protoplasma, im Elektrolytsystem und dem zugehörigen regulierenden Nervensystem handle. Die peripherischen Störungen des M. Basedow können auch auf primäre Veränderungen im Nervensystem bezogen werden, sie müssen es aber nicht. NOTHMANN hat gegen diese reichlich unbestimmt formulierte Hypothese eingewandt, daß das, was ZONDEK als Ursache der Funktionsstörung annimmt, in Wahrheit als Folge aufzufassen ist. Die Hormone entfalten ihre Wirkung ja nicht am Ort ihrer Entstehung, sondern in der Peripherie. Die Beobachtung, daß beim Diabetes der Zuckerstoffwechsel in der Muskulatur gestört ist, zeigt, daß das Insulin dort in der Peripherie angreift, beweist aber nicht, daß die Stoffwechselstörung ihren Ort in der Peripherie hat.

Immerhin wird man gemäß der Anregung von KRAUS und ZONDEK das Verhalten der peripheren Organe und ihre Ansprechbarkeit im Auge behalten müssen. Auch wenn man, wie wir, das Wesen des M. Basedow in erster Linie in einer Störung der zentralen Regulation sieht, wird man, worauf W. R. HESS nachdrücklich hingewiesen hat, immer beachten müssen, daß „ein großer Teil des regulierenden Verhaltens in der anatomischen Organisation und in der autonomen Anpassungsfähigkeit der Effektoren verankert ist“.

Endokrine Wechselwirkungen.

Die Stellung der Schilddrüse im endokrinen System und ihre *Wechselwirkung* mit anderen Drüsen ist in der Diskussion der Pathologie des M. Basedow häufig betont worden. CHVOSTEK, STENGEL, SALOMON, SALIS-COHEN, ZONDEK und selbst ein so kritischer Beobachter wie MARINE haben den M. Basedow als „pluri-glanduläre“ Störung aufgefaßt. Zweifellos werden beim M. Basedow eine Reihe von Zeichen beobachtet, die auf andere Drüsen hinweisen, besonders eng scheint die Verbindung mit den *Keimdrüsen* zu sein.

Auf die Häufung von Krankheitsfällen zur Zeit der Pubertät, und des Klimakterium haben wir hingewiesen. UJMA und CRAMAROSSA (1935) sahen nach Kastration durch Röntgenbestrahlung oder Operation M. Basedow auftreten. Von BAUER und LEVY wird eine große Zahl der klimakterischen und Kastrationserscheinungen auf einen sekundären Hyperthyreodismus zurückgeführt. PIÉRRRA

(1934) bezieht die Kreislaufabilität und Tachykardie der klimakterischen Frauen auf die Schilddrüse. JAHN und KESSELKAUL (1928) fanden während der ersten 2 Jahre des Klimakteriums einen erhöhten Blutjodgehalt. LEHRT, LEGOND und GRUMBRECHT (1935) haben daraufhin vorgeschlagen, klimakterische Beschwerden mit Dijodtyrosin zu behandeln und haben über gute Erfolge berichtet. Seltener sind auch hypothyreotische Zeichen im Klimakterium beobachtet worden.

Von alters her ist das Dickerwerden des Halses in der Schwangerschaft und das Auftreten thyreotischer Zeichen hierbei bekannt (SEITZ 1929, GUGGISBERG 1933, BOTHE 1935, BOCK 1931, ANSELMINO, HOFFMANN 1930, VANDERHOEVEN, ENRIGHT, COLE, HITCHCOCK). Bei schon bestehender Thyreotoxikose können die Beschwerden in der Schwangerschaft verstärkt sein, sehr viel häufiger ist allerdings das Umgekehrte der Fall, daß die Frauen sich während der Schwangerschaft besonders wohl fühlen. Ich verfüge über 5 Fälle, in denen Frauen mit mittelschwerer Thyreotoxikose übereinstimmend die Angabe machten, sie hätten sich seit Jahren nicht so wohl gefühlt wie während der Schwangerschaft. Schwer Basedowkranke scheinen selten zu konzipieren, auch besteht eine erhöhte Abortgefahr. Kommt es zur Schwangerschaft, so scheinen besonders die Zeichen des Kreislaufes besser zu werden. Ähnliches haben BAUER, PLUMMER und MURREY beobachtet. Eine Unterbrechung der Schwangerschaft ist deshalb fast niemals notwendig, sie kann hierbei lediglich durch den Zustand des Kreislaufes angezeigt sein. Im Wochenbett beobachtet man dann freilich oft recht unangenehme Reaktionen und Schübe, die nach KOCHER mit der Lactation im Zusammenhang stehen sollen, man wird deshalb solche Frauen rasch abstillen lassen.

Im Tierversuch kommt es nach der Kastration zu einer Aktivierung der Schilddrüse, die nach ARON, BENOIT und LOESER auf eine vermehrte Ausschüttung von thyreotropem Hypophysenhormon zu beziehen ist, das der Erstgenannte auch im Blute der Tiere vermehrt nachweisen konnte. Dagegen hemmt die Zufuhr von Follikelhormon die Tätigkeit der Schilddrüse, was wiederum auf dem Wege über den Hypophysenvorderlappen geschehen dürfte (ARON, BENOIT, STARR). So werden die klinischen Beobachtungen durch das Experiment verständlich gemacht.

Während man hierbei die Keimdrüsenwirkung als das Primäre und die Schilddrüse als Erfolgsorgan ansehen kann, ist auch der umgekehrte Weg einer Wirkung von der Schilddrüse auf die Keimdrüse möglich. Die häufigste Störung — nach DELESTRE (1920) in 96% der Fälle — betrifft die Menstruation, die meist vermindert ist, gänzlich fehlen kann und nur in seltenen Fällen verstärkt ist; dabei kann die Menstruationsstörung ein Frühsymptom des M. Basedow sein. Für den Zusammenhang spricht die Tatsache, daß mit der Beseitigung des M. Basedow die Menstruation rasch normal zu werden pflegt. Bei langer Krankheitsdauer kann es zu atrophischen Veränderungen am Genitale kommen. Auffallend häufig ist nach F. v. MÜLLER ein Uterusmyom mit M. Basedow verbunden, nach THOMPSON (1932) kann das Myom auch als Ursache einer Schilddrüsenreizung angesehen werden. DELESTRE berichtet über eine Kranke, bei der die Entfernung eines Ovarialkystoms die volle Heilung erbrachte, die durch eine Strumektomie allein noch nicht erreicht worden war. Bei Männern kann es ebenso wie beim Myxödem zur Abnahme von Potenz und Libido und zur Hodenatrophie kommen (BORCHARDT 1927, SCHREUS 1933).

Die sehr häufig zu beobachtenden *Pigmentverschiebungen* an der Haut der Basedowkranken und die Verstärkung der Pigmentierung werden meist mit einer Störung der *Nebennieren* in Verbindung gebracht. CANNON (1916) hat das Bild der Sympathicuserregung, wie es den tiefen Affekt charakterisiert, vorwiegend auf das Nebennierensystem bezogen und dabei auch auf die Mitwirkung der Schilddrüse hingewiesen. Tachykardie, Mydriasis, Blutzuckerlabilität und

Vasolabilität finden sich in gleicher Weise nach der Zufuhr von Adrenalin wie von Thyroxin. So haben TIMME (1924), FRIEDMANN (1921), SWIĘCICKI, auch MARINE und BAUMANN dem Nebennierensystem eine wichtige Rolle beim Zustandekommen des M. Basedow zugeschrieben. TIMME hält es für möglich, einen besonderen Typus abzugrenzen, bei dem die Nebenniere wesentlich beteiligt sei. Die anatomischen Befunde an den Nebennieren sind recht wechselvoll. Neben Rindenverbreiterung wurde häufig eine Hypoplasie der gesamten Drüsen beobachtet, die im Zusammenhang mit dem Verhalten des Thymus stehen soll. Morbus Addison in Verbindung mit M. Basedow ist nur sehr selten beobachtet worden (ÉTIENNE und RICHARD 1926).

Sichere Beziehungen zur *Nebenschilddrüse* sind bislang nicht nachweisbar, die diesbezüglichen Angaben GLEYS sind weithin abgelehnt worden. Auf die Verbindung mit dem Inselapparat des Pankreas haben wir beim Kohlehydratstoffwechsel hingewiesen, auf die wichtigsten Beziehungen zur Hypophyse werden wir bei der Betrachtung des Hypophysenzwischenhirnsystems zurückkommen.

Die Rolle des Thymus besprechen wir in einem eigenen Kapitel.

Sympathicus.

Die Beobachtung, daß manche Zeichen der Erkrankung in ähnlicher Weise auch bei der Reizung des *Sympathicus* im Tierversuch beobachtet werden, hat frühzeitig zu der Aufstellung einer Sympathicustheorie geführt, die besonders in Frankreich ausgebaut wurde. Im Anschluß an CLAUDE BERNARD, der bei elektrischer Reizung des Halssympathicus auf der zugehörigen Seite eine Erweiterung der Lidspalte und Exophthalmus beobachtete, hat KÖBEN 1855 die naive Meinung ausgesprochen, daß die Krankheit durch Druck der Struma auf die sympathischen Nervenstämme verursacht werde. Später hat man den Sitz der Krankheit in die Grenzstränge verlegt, und es war besonders die Autorität der französischen Neurologen ARAN, TROUSSEAU und CHARCOT, die für lange Zeit den M. Basedow als eine Erkrankung des sympathischen Nervensystems gelten ließ. Als Voraussetzung dazu wurde schon frühzeitig von CHARKOT und PULAY eine angeborene, „degenerative Konstitution“ des Kranken angenommen. In Deutschland wurde diese Lehre besonders von GRAEFE (1864), BUSCHAN (1894), EULENBERG, GEBHARD; OPPENHEIM, ERB, JENDRASSIK (1886) vertreten. Die experimentellen Grundlagen dieser Lehre sind freilich recht umstritten. CANNON sah bei Katzen nach einer Vereinigung des Nervus phrenicus mit dem Grenzstrang eine Erhöhung des Grundumsatzes und der Pulszahl, Diarrhöe und Erregungszustände. Er nimmt dabei einen Weg über die Nebenniere an, deren Rinde er bei solchen Tieren verbreitert fand. WILSON (1913, 1914) fand bei Ziegen nach Reizung des Halssympathicus durch elektrischen Strom oder durch Einspritzen von Bakterienaufschwemmungen histologische Veränderungen sowohl in den sympathischen Ganglien als auch in der Schilddrüse. REINHARD (1915) sah nach langdauernder elektrischer Reizung des Halssympathicus eine Vergrößerung der Schilddrüse auf einer Seite mit Erhöhung des Kolloidgehaltes, während umgekehrt die Exstirpation des Grenzstranges eine Verkleinerung der Schilddrüse auf der zugehörigen Seite bewirkte. Von SCHILF und HEINRICH (1924) konnten diese Versuche nicht bestätigt werden, die Ergebnisse REINHARDS lassen sich auch kaum als Nachweis eines trophischen Einflusses des Sympathicus auf die Schilddrüse deuten, da CRAWFORD und HARTLEY (1925) auch nach Durchtrennung des Halssympathicus eine normale Regenerationsfähigkeit der resezierten Schilddrüse beobachteten. ROUSSY (1914) wies darauf hin, daß manche der Basedowzeichen durch eine Lähmung und andere durch Reizung zu erklären seien und daß schon dadurch erhebliche Schwierigkeiten

entstehen. EPPINGER und HESS haben in ihren bekannten Untersuchungen auf die Beteiligung auch des Parasympathicus hingewiesen und versucht, einen sympathicotonen Basedow von einer vagotonen Form abzugrenzen. Ein großer Teil der Forscher konnte nach Reizung des Sympathicus keine typischen Zeichen von Hyperthyreoidismus beobachten (BURGET 1917, CARLSON 1912, SCHIELHOF 1927, CRAWFORD, HARTLEY 1925, HEKTOEN 1927, MILLE 1919, MARINE, ROGOFF, STEWART, VAN DYKE 1921). Auf Grund der Tierversuche wurde von BODART vorgeschlagen, den Sympathicus zu resezierieren. Die Operation wurde zuerst von JABOULAY, danach besonders von JONNESCO 1897 ausgeführt (vgl. PARSCH). Nach dem Urteil von JABOULAY selbst und den Beobachtungen von KOCHER und GARRÉ haben diese Versuche völlig versagt. Wenn auch an der Mitwirkung sympathischer und parasympathischer Reize im Krankheitsgeschehen des M. Basedow kein Zweifel bestehen kann, so ist doch eine selbständige Erkrankung des sympathischen Systems als Ursache nicht anzunehmen. Freilich ist die untrennbare Verknüpfung der peripheren Anteile des Sympathicus mit dem Zwischenhirn zu bedenken.

Die sog. *bulbäre* Theorie hat den Sitz der Störung zentralwärts verlegt. Der Ausgangspunkt waren Tierversuche FILEHNES (1878), der nach der Durchtrennung des Corpus restiforme und der vorderen Vierhügel Hyperämie der Schilddrüse, Tachykardie und Exophthalmus beobachtete. Dieser Erfolg blieb aus, wenn die Schilddrüse vorher entfernt worden war. Die Versuche wurden von TEDESCHI (1902), DOURDOUFI (1887) und POINFAIT wenigstens teilweise bestätigt, doch waren die Ergebnisse recht wechselvoll. Die klinische Beobachtung zeigt bei Basedowkranken nicht selten bulbäre Symptome, so eine Ophthalmoplegie. Insbesondere wird das Bild des Coma basedowicum durch bulbäre Zeichen charakterisiert, doch sind histologische Veränderungen in dieser Gegend von MENDEL nur sehr selten, von F. v. MÜLLER nicht gefunden worden.

Es sei in diesem Zusammenhang an die Versuche von ENDERLEN und BOHNENKAMP (1927) erinnert, die nach Exstirpation des Sympathicus und des Ganglion stellatum bei Hunden eine Aufhebung der Thyroxinwirkung sahen. Dagegen beobachteten FUJIMAKI und HILDEBRANDT (1924), daß die Halsmarkdurchtrennung keinen Einfluß auf die Thyroxinwirkung in bezug auf Stoffwechsel und Diurese hatte.

Hypophysenzwischenhirnsystem.

Die Bedeutung des Hypophysenzwischenhirnsystems für die Entstehung des M. Basedow wurde schon frühzeitig erkannt. SALOMON hat 1905 auf die wechselseitigen Beziehungen zwischen Hypophyse und Schilddrüse hingewiesen, wie sie z. B. in der Hypertrophie der Hypophyse nach Thyrektomie zum Ausdruck kommen. Dieser Vorgang ist neuerdings von HOHLWEG und JUNKMANN eingehend studiert und weitgehend geklärt worden. Ebenso wies man auf die Fälle von Akromegalie mit M. Basedow hin. Sehr häufig ist der zarte Langwuchs bei Basedowkranken zu beobachten, auf den HOLMGREN (1909) nachdrücklich aufmerksam machte. Das anatomische Bild der Hypophyse weist nach E. J. KRAUS keine typischen Merkmale auf. Es waren dann die Versuche von SCHITTENHELM und EISLER (1933), die, wenn auch von LÖHR bestritten, die Aufmerksamkeit wieder auf das Hypophysenzwischenhirnsystem hinlenkten.

Neue Gesichtspunkte ergaben sich durch die Entdeckung des thyreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens (SMITH 1927, SCHWARTZBACH und UHLENHUT 1928, LOEB und ARON). Die Folgen dieser Entdeckung, an die sich dann diejenige der sog. *Antihormone* durch COLLIP anschloß, für das Verständnis der Pathologie des M. Basedow lassen sich heute noch kaum übersehen. Es besteht aber kein Zweifel, daß auch die klinische Forschung sich zunächst diesem

Gebiete zuwenden muß. Von den deutschen Forschern, die diese Fragen erfolgreich bearbeitet haben, nennen wir LOESER, GRAB und EITEL aus dem Freiburger Institut und JUNKMANN, HOHLWEG und SCHÜLLER aus dem Laboratorium Schering. In folgendem beziehen wir uns besonders auf die Untersuchungen LOESERS.

Die Lehre vom thyreotropen Hormon geht von dem folgendem Grundversuch aus (LOEB, FRIEDGOOD): Wenn man einem jungen Meerschweinchen thyreotropes Hormon injiziert, wird die Schilddrüse größer und stärker durchblutet. Die histologische Untersuchung zeigt im Innern der Drüse beginnend und nach der Peripherie fortschreitend eine Wucherung der Acinuszellen, die zunächst kubisch und dann mehrschichtig werden und das Lumen des Follikels einengen. Dabei wird der Kolloidgehalt verringert, seine Färbbarkeit nimmt ab, die Veränderungen führen schließlich zu dem für den Menschen charakteristischen Bild der hyperaktiven Basedowstruma. Das Ausmaß der Veränderungen ist durch den Grad und die Dauer der Hormonzufuhr bestimmt.

Erstaunlich ist die Geschwindigkeit der Reaktion, in manchen Fällen sieht man schon $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Hormonzufuhr die charakteristischen Veränderungen in der Schilddrüse. KUMMER (1938) sah sie regelmäßig nach 2 Stunden. Für das Verständnis der Hormonwirkung ist es wichtig, daß die Entnervung der Schilddrüse (PIEPER 1934) die Reaktion nicht zu verhindern vermag. Es hat sich sogar zeigen lassen (PAAL und OEHME), daß auch überlebende Schilddrüsengewebschnitte in der WARBURG-Apparatur auf die Hormonzufuhr in typischer Weise reagieren.

Die perorale Zufuhr des Hormons ist wirkungslos. Die Mehrzahl der untersuchten Säugetiere reagiert auf das Hormon in typischer Weise, wenn auch die Empfindlichkeit der einzelnen Tierarten verschieden ist. Das thyreotrope Hormon läßt sich von den anderen Vorderlappenhormonen abtrennen und ist in gereinigtem Zustande, der freilich von erheblichem Materialverlust begleitet ist, frei von Wachstums- und Keimdrüsen-wirksamen Stoffen. Ebenso lassen sich die genannten Vorderlappenstoffe auch völlig von thyreotropem Material befreien. Eine Beziehung scheint lediglich zu dem adrenotropen Stoff zu bestehen, da die Nebenniere der Tiere regelmäßig hyperplastisch gefunden wird. Die Aus-titrierung und Wertbestimmung erfolgt am Meerschweinchen. SCHODEL (1933) hat gezeigt, daß dazu auch die Größe der Grundumsatzsteigerung verwertbar ist. Freilich erfordert diese Methode große Mengen Material. Der Gehalt der menschlichen Hypophyse beträgt bei einem Frischgewicht von 0,1—0,4 g 5—30 Einheiten. Bei chronischen Infektionskrankheiten wurden auffallend hohe Werte gefunden.

Die Frage, ob die anatomischen Veränderungen der Schilddrüse einer echten Mehrleistung der Drüse entsprechen, ist auf verschiedenem Wege beantwortet worden. GRAB hat gezeigt, daß der Jodgehalt der Schilddrüse abnimmt, hingegen der des Blutes und des Harnes ansteigt, hierbei handelt es sich vorwiegend um den organisch gebundenen Anteil. Als Folge der Aktivierung der Schilddrüse tritt sehr rasch (bei Meerschweinchen schon am 1. Tage) eine Erhöhung des Grundumsatzes ein, die zwischen 26 und 60% liegt. LOESER weist darauf hin, daß die durch thyreotropes Hormon bewirkte Grundumsatzsteigerung von der gleichen Größenordnung ist, wie die Abnahme des Grundumsatzes nach der Hypophysektomie. Bei Tieren mit Kropfveränderungen und bei menschlichen Kropfträgern scheint der Anstieg des Grundumsatzes rascher zu erfolgen. Als weitere Folge der Kolloid-ausschwemmung aus der Schilddrüse findet sich eine gesteigerte Diurese von Wasser, Kochsalz und Harnstoff, vermehrte Calciumausscheidung durch den Darm und verstärkte Kreatinausscheidung (COLLIP, PUGSLEY, ANDERSON), Veränderungen des Herzmuskelstoffwechsels (BERG) und eine Glykogenverarmung, die durch Insulin gut ausgleichbar ist. Auch der Tremor ist verschiedentlich beobachtet worden. Alle diese Veränderungen sind an die Gegenwart der Schilddrüse gebunden und bleiben nach vorheriger Entfernung der Schilddrüse aus (VERZAR, WAHL).

Besonders interessant ist es, daß es hierbei zum erstenmal gelungen ist, mit Sicherheit den Exophthalmus zu reproduzieren, der in diesen Versuchen wesentlich deutlicher in Erscheinung tritt, als bei allen anderen Bemühungen, mit der Zufuhr von Thyroxin oder mit elektrischer Reizung des Sympathicus. MARINE gelang es, den Exophthalmus mit thyreotropem Hormon auch nach der Thyreoidektomie zu erzeugen. Damit ist die Sonderstellung des Exophthalmus in der Symptomatologie und seine weitgehende Unabhängigkeit von den Vorgängen in der Schilddrüse erneut und eindeutig erwiesen (vgl. PAULSON 1940).

Sehr eigenartige Verhältnisse ergaben sich, als man versuchte, mit thyreotropem Hormon eine chronische Hyperthyreose zu erzeugen. Dabei fanden COLLIP und ANDERSON (1934), HERTZ und KRANES (1934), daß die Wirkung des Hormons zeitlich begrenzt ist, und daß nach einigen Tagen, trotz regelmäßiger Zufuhr thyreotropen Hormons, die typischen Erscheinungen wieder zurückgehen. Der Grundumsatz sinkt bei chronischer Zufuhr in der 2. Woche ab, in der 4. Woche sogar deutlich unter den Ausgangswert, die Schwellung der

Schilddrüse geht zurück, und das anatomische Bild zeigt trotz fortdauernder Behandlung das Bild einer ruhenden Drüse, wie es auch nach Hypophysenexstirpation zu beobachten ist. Eine Ausnahme bildet hierbei wiederum der *Exophthalmus*, der fortbesteht oder sich sogar noch verstärken kann. Man kann diese Erscheinungen dahin definieren, daß man sagt, die Schilddrüse wird gegen das thyreotrope Hormon refraktär. Diese Beobachtungen hat man zunächst so gedeutet, daß man annahm, daß das aus der Schilddrüse mobilisierte Inkret wieder auf die Schilddrüse zurückwirkt und sie damit gegen eine weitere Einwirkung des thyreotropen Hormons schützt. PAAL und KLEINE zeigten, daß bei gleichzeitiger Verabreichung von Thyroxin und thyreotropem Hormon die Wirkung vermindert ist. KUSCHINSKY (1933) fand, daß das Thyroxin wahrscheinlich auf dem Umwege über die Zwischenhirnzentren die Abgabe des thyreotropen Hormons in der Hypophyse hemmt.

Neben diesem Regulationsmechanismus, an dem die Hypophyse wesentlich beteiligt ist, muß es jedoch noch einen anderen Weg geben; denn LOESER konnte zeigen, daß auch die Schilddrüse hypophysenloser Tiere bei fortgesetzter Verabreichung von thyreotropem Hormon schließlich refraktär wird. LOEB und SCHNEIDER hatten schon angenommen, daß auch im Blut der Tiere wirksame Gegenstoffe gebildet werden, COLLIP und ANDERSON (1934) haben diese Stoffe eingehend untersucht und quantitativ bestimmt. Sie gaben ihnen den Namen: antithyreotropes Hormon, LOESER hat den allgemeineren Namen des antithyreotropen Wirkstoffes vorgeschlagen, da über den Bildungsort des Stoffes bislang noch nichts bekannt ist. Als sichergestellt kann bislang nur angenommen werden, daß er nicht in Hypophyse, Schilddrüse, Nebenniere und Ovarien gebildet wird. Zu den von BLUM (1932) sog. Katechinen des Blutes hat er keinerlei Beziehungen. Es ergab sich, daß schon das normale menschliche und tierische Blut eine gewisse Hemmungswirkung gegen das thyreotrope Hormon besitzt, die KEIL (1936) und ZIMMERMANN in dem Blutextraktpräparat Thyronorm nachweisen konnte. LOESER und TRIKOJUS (1937) haben ein Verfahren zur Anreicherung des Wirkstoffes angegeben.

Es lag nahe, bei der Wirkung dieser Antihormone an eine Immunreaktion zu denken, dagegen spricht jedoch, daß die Wirkung nicht artspezifisch ist. THOMPSON konnte mit dem thyreotropen Hormon des Rindes bei einem Schaf Antihormon gewinnen, das dann die Wirkung des thyreotropen Hormons einer wieder anderen Tierart, des Schweines, zu hemmen vermochte. Die Anwesenheit der Schilddrüse ist für die ausreichende Bildung des Antihormons offenbar eine Voraussetzung. Das Antihormon ist jedoch hormonspezifisch, es wirkt ausschließlich gegen das thyreotrope Hormon. Trotzdem es nach der Zufuhr von Thyroxin vermehrt gebildet wird, vermag es die Wirkung des Thyroxins direkt nicht aufzuheben.

Damit ergab sich also, daß hier eine doppelte Sicherung vorliegt, indem das thyreotrope Hormon nicht nur die Schilddrüse aktiviert, sondern zugleich auch wirksame Gegenregulationen in Gang setzt.

Der Schutz, den die Antihormone bilden, ist jedoch nicht absolut, vielmehr lassen sich durch eine dauernde Steigerung der Zufuhr von thyreotropem Hormon diese Sicherungsvorrichtungen durchbrechen, so daß es nach einer gewissen Latenzzeit gelingt, die Hyperthyreose bis zum Tode des Tieres zu steigern.

Wir lernen hier also ein Funktionssystem mit eigenen Regeln kennen, das besonders sorgfältig untersucht ist. Es scheint verlockend, diese Ergebnisse auf die Klinik zu übertragen, wie das von LICHTWITZ u. a. geschehen ist. Man wird sich hierbei aber vor übereilten Spekulationen hüten müssen. Für das Zustandekommen eines M. Basedow ergeben sich nach diesen Versuchen grundsätzlich zwei Möglichkeiten: Einmal kann es sich um einen stetig sich steigernden Reiz der Schilddrüsenfunktion bei Erhaltenbleiben der normalen Schutzfunktion des Organismus handeln. Nehmen wir das an, so bleibt weiterhin zu erforschen, woher diese dauernde Reizung des Schilddrüsensystems ihren Ausgang nimmt. Man wird dabei den Charakter des Reizes besonders zu definieren haben und energetische Betrachtungen zurückstellen müssen. Denn es kann kein Zweifel bestehen, daß schon eine geringfügige Abweichung in der Organisation der zentralen Felder, eine Störung der synergetischen, kollektiven Funktionen der übergeordneten Bezirke des Zwischenhirns einen solchen Reiz abgeben kann, ohne daß man nach weiteren Energiequellen oder spezifischen Substanzen zu suchen braucht. Die klinischen Beobachtungen bei Encephalitis und ähnlichen Störungen im Bereich des Hypophysenzwischenhirnsystems sprechen durchaus für die Möglichkeit derartiger Störungen. Die Analyse des Basedowkranken selbst, die charakteristische Labilität der Steuerung der vegetativen Abläufe

weist auf die hochgelegenen Zentren hin, in denen nach HESS nicht mehr einzelne Organe mit ihren Funktionen repräsentiert sind, sondern die Koordination der Funktionssysteme verschiedenster Strukturen gesteuert sind und das *Verhalten* des Organismus überwacht wird. Zahlreiche, sonst schwer verständliche Zeichen wie etwa die psychischen Veränderungen und die erhöhte Bedeutung psychophysischer Einwirkungen werden verständlich, wenn wir an die Verknüpfung mit den nahegelegenen Bezirken, die mit der höchsten Nerventätigkeit im Zusammenhang stehen, denken.

Eine andere Möglichkeit für das Zustandekommen des M. Basedow besteht darin, daß es bei gleichbleibender oder gesteigerter Anregung der Drüsentätigkeit zu einem Versagen der Schutzfunktion des Organismus kommt. Hier besteht die Möglichkeit, alle die peripheren Faktoren, die wir besprochen haben, einzuordnen. Die Beobachtungen THOMPSONS, daß der Grundumsatz des Basedowkranken weniger durch Thyroxin als durch thyreotropes Hormon weiter gesteigert werden kann, und die Beobachtung von SCOWEN, SPENCE (1936) und HEROLD (1924), daß im Serum von Basedowkranken die Antihormone nicht nachzuweisen sind, bedeuten hier einen ersten Anfang. Es ergeben sich zunächst noch kaum übersehbare Zusammenhänge mit den Veränderungen des Blutes physikalischer, chemischer und wohl auch immunbiologischer Art. Dabei besteht keine Veranlassung, die beiden möglichen Mechanismen einander entgegenzusetzen, vielmehr ist anzunehmen, daß beide vorkommen und sich gegenseitig beeinflussen.

Es entsteht weiter die Frage, ob es neben anderen Formen des M. Basedow auch einen *hypophysären M. Basedow* gibt, oder ob der hypophysäre Mechanismus bei allen Erkrankungen miteinbezogen ist, was wahrscheinlicher sein dürfte. Es ergeben sich schließlich neue Möglichkeiten der Behandlung. Die Röntgenbestrahlung der Hypophyse hat nach OEHME einzelne überraschende Erfolge aufzuweisen, die er aber keineswegs verallgemeinert sehen möchte. Auch meine eigenen Erfahrungen an bislang 6 Kranken, deren Hypophyse wir bestrahlt haben, erlauben noch nicht, das Verfahren allgemein zu empfehlen. Wenn wir den antithyreoidalen Wirkstoff in größerer Menge und in reiner Form in die Hand bekommen sollten, so kann ihm einmal das Feld der internen Behandlung gehören.

Formen, Verlauf und Prognose.

Zahlreich sind die Bemühungen in die verwirrende Fülle der Krankheitsbilder eine gewisse Ordnung zu bringen. Zunächst ist die Zweiteilung der Erkrankung in *Thyreotoxikose* und *M. Basedow* zu nennen, die sich durch die gesamte Literatur hindurchzieht. Es ist dabei auf den Sprachgebrauch hinzuweisen. Die Mehrzahl der Ärzte verwendet die beiden Begriffe als Synonyma, wir selbst haben uns im vorhergehenden dem angeschlossen. Häufig pflegt man bei Leichtkranken von Thyreotoxikose, bei Schwerkranken von M. Basedow zu sprechen. Andere benutzen Thyreotoxikose als die allgemeine Krankheitsbezeichnung und M. Basedow als Kennzeichen einer abgrenzbaren Sonderform. Andere wieder wollen mit den beiden Bezeichnungen zwei grundsätzlich verschiedene Krankheiten gegeneinander absondern.

Einigkeit besteht zunächst darin, daß es eine große Anzahl verschiedener Typen der Erkrankung gibt, die sehr verschieden in Erscheinung treten und verschiedenartigen Verlauf nehmen. Dabei wird zugegeben, daß es keine Einzelzeichen gibt, die eine scharfe Trennung der einen Form von einer anderen immer mit Sicherheit erlauben. Nach verschiedenen Gesichtspunkten hat man Formensreihen aufgestellt, wobei die Meinung vorherrscht, daß zwischen den einzelnen Gliedern einer solchen Reihe ein kontinuierlicher Übergang möglich sei.

Versucht man eine größere Zahl von Kranken eigener Beobachtung in eine solche Reihe einzugliedern, so erlebt man bei diesem Versuch beträchtliche Schwierigkeiten. Von zwei Kranken ist der eine eben nicht nur schwerer oder leichter krank, sondern er ist meist auch andersartig. Nur wenn man einzelne Symptome herausgreift, etwa die Höhe des Grundumsatzes zugrunde legt, wird man mühelos eine solche Reihe zustande bringen. Nach allem, was wir über die Probleme der Symptomatologie gesagt haben, ist das aber ein sehr fragwürdiges Beginnen. Demnach scheint mir der Streit, ob zwischen den leichten Thyreotoxikosen und dem echten M. Basedow eine ununterbrochene Reihe von Übergängen besteht oder nicht, eigentlich müßig zu sein. Unbestritten ist auch bei den Anhängern einer solchen Reihenlehre die Beobachtung, daß keineswegs jeder schwere Basedowfall alle Stufen, auch die der leichten Thyreotoxikose durchlaufen muß, daß vielmehr einzelne Formen durchaus ihre eigenen Regeln kennen und nur selten in andere Formen übergehen. So stellt auch der klassische *Voll-basedow* eine Form eigener Prägung, einen voll charakterisierten Typus dar. Wenn man ihn freilich „grundsätzlich“ von den anderen Formen der Thyreotoxikose abgrenzen will, müßte man sich zunächst sehr genau über diese Grundsätze äußern. Im Mittelpunkt des Bildes steht hier die „Merseburger Trias“, die Mitwirkung der konstitutionellen Faktoren ist deutlich, die nervöse Erschütterung, die seelischen Faktoren sind bei der Entstehung maßgeblich beteiligt.

Sehr verschieden hiervon sind jene Menschen, die man an das andere Ende der Reihe zu setzen pflegt, die über Erregbarkeit und Unruhe des Herzens, schlechten Schlaf und Gewichtsverlust, Versagen im Leben und in der Arbeit klagen, und die bei der Untersuchung neben den Zeichen der vegetativen Übererregbarkeit, einen mäßig erhöhten Grundumsatz, vielleicht noch eine kleine Struma erkennen lassen. Die Bezeichnungen hierfür sind zahlreich, die Anwendung wird je nach der Einstellung des Arztes willkürlich gehandhabt: Neurothyreose, Thyreoneurose, Thyreoidismus, Basedowoid, forme fruste des Basedow, B-Typ, thyreotische Konsitution, Präbasedow sind einige dieser Beziehungen. Auch diese Kranken *können* einmal schwerkrank werden und das Bild des Vollbasedow darbieten, das scheint mir unbestreitbar, sie *müssen* es aber keineswegs, sie tun es vielleicht sogar, wie v. BERGMANN meint, besonders selten. Deshalb ist die Bezeichnung des Präbasedow oder des „incipient type“ der Amerikaner besonders unglücklich, weil sie einen bestimmten Verlauf voraussetzt.

Zwischen diesen beiden Formen stehen — wenn auch keineswegs in einer Reihe ausgerichtet — eine große Zahl andersartiger Formen, für die eigene Bezeichnungen fehlen und wohl auch kaum erwünscht sind. Mir scheint, daß die *Beurteilung* des Kranken erleichtert würde — und dieses soll ja letztlich die Aufgabe jeder Klassifikation sein —, wenn man bei jedem Kranken eine Reihe von einfachen Fragen zu beantworten sucht, ohne dabei jedesmal die Probleme der Pathogenese aufzurühren:

Sind wir uns über die Zugehörigkeit eines Kranken zum Formenkreis der Thyreotoxikose im Klaren, so können wir zunächst fragen, ob das Bild *symptomarm* oder *symptomreich* sei. Wir kennen Kranke, die zunächst lediglich eine Gewichtsabnahme oder eine schwer erklärliche Tachykardie aufweisen oder Diarrhöen haben, die wir manchmal fast als monosymptomatisch bezeichnen können, was freilich unter gleichmäßiger Berücksichtigung der psychischen sowohl wie der somatischen Funktionen nur selten möglich sein wird. Das Bild kann lange Zeit durch solche vereinzelt Zeichen bestimmt sein, es können aber auch andere Zeichen der typischen Art hinzutreten. Dagegen bieten andere Kranke von vornherein ein sehr buntes und vielgestaltiges Bild mit Struma, Tremor usw., dessen Erkennung leichter sein mag, dessen Beurteilung darum aber nicht anders sein kann als bei den symptomarmen Formen.

Weiter können wir fragen, ob das Krankheitsbild *typisch* oder *atypisch* sei. Die typischen Fälle bedürfen dabei keiner näheren Erläuterung, dagegen erfordern die atypischen unsere besondere Aufmerksamkeit; sie können zugleich auch der symptomarmen Form zugehören. So kann uns das Fehlen der *Struma* auffallen, die nach BRAM in etwa 18% aller Fälle nicht nachweisbar ist, sei es, daß sie als Tauchkropf im Thorax verschwindet, sei es, daß sie durch die Fettschichten des Halses schwer zu tasten ist oder wirklich nicht vorhanden ist. Die Erfahrung des pathologischen Anatomen zeigt, daß das letztere wohl nur selten der Fall ist. Wir haben schon erwähnt, daß auch versprengte Schilddrüsenkeime, etwa am Zungengrund, basedowifiziert sein können. Man wird also die Diagnose keinesfalls von dem Nachweis einer Struma abhängig machen können. Der *Exophthalmus* fehlt in 22% aller Fälle, wobei stets zu beachten ist, daß die einzelnen Zeichen zu ihrer Entstehung verschiedene Zeiten benötigen, und daß der *Exophthalmus* meist ein spätes Zeichen ist. In 11% aller Fälle fehlen sowohl *Exophthalmus* wie Struma, was die im angloamerikanischen Schrifttum angewandte Bezeichnung „*Exophthalmic Goiter*“ recht fragwürdig erscheinen läßt. Auf Schwere und Verlauf der Krankheit läßt das Fehlen dieser Zeichen keine Rückschlüsse zu. Auf die Fälle mit einseitigem und asymmetrischem *Exophthalmus* haben wir besonders hingewiesen. Ist die Schilddrüse ungewöhnlich groß, so erfordert die Frage der basedowifizierten Struma und des toxischen Adenoms besondere Aufmerksamkeit. Kranke mit normaler Pulsfrequenz oder sogar mit Bradykardie werden nur selten beobachtet, man hat von einem vagotonen Typus gesprochen. Solche Kranke sollen schließlich durch das Fehlen der Mydriasis, des Haarausfalls und der Glykosurie, durch die Anwesenheit besonders heftiger Schweiß, Durchfälle und Miktionsstörungen charakterisiert sein, doch hat die Erforschung des vegetativen Systems gezeigt, daß die Trennung in sympathische und parasympathische Symptome oft nicht möglich ist, und daß sich im vegetativen System häufiger Synergismen als Antagonismen nachweisen lassen. Noch seltener sind Kranke mit einem normalen oder gar erniedrigten Grundumsatz. Hierbei handelt es sich fast stets um länger behandelte oder operierte Kranke, bei denen ein verschiedenes rascher oder verschiedenes vollständiger Rückgang der Krankheitsbilder, sog. Mischbilder oder Mischthyreosen entstehen läßt. Hierher gehören auch die Basedowkranken mit Fettsucht. Auf die verschiedenen Möglichkeiten der Pathogenese haben wir hingewiesen. Kranke, bei denen die Herzerscheinungen im Vordergrund stehen, bei denen etwa schon frühzeitig Vorhofflimmern zu beobachten ist, oder solche mit einem erheblichen oder dauernden Hochdruck, sind ernst zu beurteilen und erfordern eine besonders gründliche Behandlung. Stets erfordern auch die Zeichen des Zentralnervensystems, die manche Krankheitsbilder weitgehend prägen, besondere Beachtung. Schließlich müssen Kombinationen mit anderen Störungen der inneren Sekretion (Diabetes, Akromegalie, Hypo- und Hyperadrenalismus) beachtet werden.

Haben wir bislang das Zustandsbild des Kranken betrachtet, so fragen wir weiter nach der Form des *Verlaufes*. Der *akute M. Basedow* stellt eine ernste und glücklicherweise recht seltene Form dar. Aus voller Gesundheit heraus kann sich in Tagen oder wenigen Wochen das Bild des Vollbasedows entwickeln mit Tachykardie, Vorhofflimmern, Hochdruck, Fieber, Durchfall, Gewichtssturz, *Exophthalmus* und schweren psychischen Veränderungen. Als Auslösung kommen Infekte, seelische Erschütterungen, auch Jod in Betracht. Wird hier nicht mit großen Joddosen rasch und energisch eingegriffen, so kann die Krankheit in wenigen Wochen zum Tode führen. In anderen Fällen klingen die akuten Zeichen ab, und es entwickelt sich eine chronische Verlaufsform des *M. Basedow*, die auf äußere Reize hin wieder schwere Schübe aufweisen kann. Spontanremissionen sind möglich, aber selten. Ist die erste Gefahr überwunden,

so stellt die Operation die beste Heilung dar. In anderen Fällen entwickelt sich die Krankheit von vornherein *schleichend*. Im Laufe von Monaten oder Jahren kommt es zu einer mehr oder weniger vollständigen Entwicklung des Krankheitsbildes, in dem nicht selten wichtige Zeichen wie der Exophthalmus fehlen können. Diese Formen können durch lange Zeit hindurch gutartig verlaufen, dann aber eines Tages exacerbieren oder unter dem Bilde einer unaufhaltsamen Kachexie zum Tode führen.

Der *Jodbasedow* bietet meist das Bild eines Vollbasedow, wenn er auch nach SAUERBRUCH (1931) zu den „typischen Hyperthyreosen“ zu rechnen ist. Die Struma findet sich dabei je nach der Landschaft selten oder häufiger, der Exophthalmus ist meist gering, doch kommen auch Fälle mit enormem Exophthalmus als Frühsymptom vor. Abmagerungen, Diarrhöen sollen besonders häufig sein. Ein typisches Bild stellt aber der Jodbasedow zweifellos nicht dar. Auf die Eigenheiten des *toxischen Adenoms* haben wir bei der Betrachtung der Schilddrüse hingewiesen.

Einige Besonderheiten weist die Erkrankung im *Kindesalter* auf.

Während Hypothyreosen beim Kinde recht häufig zu beobachten sind, gehören die Hyperthyreosen und der Vollbasedow zu den größten Seltenheiten. Als Ursache des kindlichen M. Basedow ist zunächst eine konstitutionelle Anlage anzunehmen, die sich in einer erhöhten Labilität des vegetativen Systems äußert. Auch findet man in der Sippe dieser Kinder gehäuft Thyreotoxikosen, die mehr oder weniger vollständig ausgeprägt sind, und verwandte Störungen des vegetativen Systems. Von Interesse ist die Beobachtung NEFFS, der bei einem eineiigen Zwillingpaar 11jähriger Mädchen einen typischen M. Basedow fand. Infektionskrankheiten scheinen häufiger als auslösendes Moment in Betracht zu kommen als beim Erwachsenen, auch seelische Traumen sind mehrfach als Auslösung der Krankheit beschrieben worden. Die Mädchen überwiegen die Knaben an Zahl bei weitem. HELMOS fand unter 30 Fällen 26 Mädchen und 4 Knaben. 7 Fälle wurden zwischen dem 1. und 5. Jahr, 8 Fälle zwischen dem 6. und 10., 9 Fälle zwischen dem 11.—12. und 5 zwischen dem 13.—14. Jahr beobachtet. Auch von anderen Autoren ist eine Häufung im Alter von 10 bis 14 Jahren, also der Vorpubertät, beobachtet worden.

Das klinische Bild zeigt einige Besonderheiten: Als erste Krankheitszeichen treten meist die Tachykardie, die nervösen Erscheinungen und die Abmagerung hervor. Die Kinder nehmen trotz Heißhunger und reichlicher Ernährung nicht an Gewicht zu, sie werden schwierig, unverträglich und gesteigert erregbar. Die Störungen von seiten des Magen-Darmkanals, besonders auch das Erbrechen, sind häufiger als beim Erwachsenen, doch pflegt der Gewichtsverlust meist nur gering zu sein. Etwa $\frac{1}{3}$ der Kinder weist nach BRAM während der Erkrankung eine Enuresis auf. Die Zeichen der Kreislaufdekompensation sind, wie zu erwarten, beim Kinde weniger ausgeprägt, da die Reserven des Herzmuskels größer sind. Struma und Exophthalmus pflegen deutlich ausgeprägt zu sein. Auch hier geht



Abb. 10. M. P., 10 Jahre. Seit 2 Jahren Durchfälle und Exophthalmus. G.U. 1300 Cal. = + 17%. Starker Exophthalmus. Graefe +, mäßig große Struma. Wesentliche Besserung nach Behandlung mit Diät und Prominal. G.U. nach 6 Wochen 1120 Cal. = -7%.

der Exophthalmus häufig seine eigenen Wege. In einem Falle meiner eigenen Beobachtung (Abb. 10) überdauerte der Exophthalmus den M. Basedow eines 10jährigen Mädchens um mehrere Jahre, nachdem der Grundumsatz schon auf niedrige Werte, bis — 7%, abgesunken war. Die nervösen Zeichen können sich auch bei jungen Kindern bis zu psychotischen Bildern steigern. Besonders auffällig sind die Unruhe und der Bewegungsdrang, die zu choreatiformen Bildern führen können. Interkurrente Infekte können den Zustand vorübergehend beträchtlich verschlechtern. In einem eigenen Fall wurde eine schwere Diphtherie jedoch gut überwunden, ohne daß die schon im Abflauen befindliche Erkrankung durch die Infektion von neuem angefaßt wurde. Charakteristisch sind die Wachstumsstörungen des jugendlichen M. Basedow-Kranken: Es kommt zu einem ausgeprägten Hochwuchs mit einer im Röntgenbild sichtbaren, beschleunigten Entwicklung der Knochenkerne. Wie beim Erwachsenen besteht nur ein loser Zusammenhang zwischen der Größenzunahme der Schilddrüse, der Ausprägung der übrigen Symptome und der Schwere der Erkrankung.

Die Bestimmung des Grundumsatzes stößt auf Schwierigkeiten, einmal technischer Art; weiterhin dadurch, daß uns die üblichen Tabellen für die Sollwerte im Stich lassen, und die Extrapolierung der Sollwerte sehr fragwürdig erscheint. Im ganzen scheinen hochgradige Steigerungen des Grundumsatzes selten zu sein; Jodbasedow kommt bei der relativen Unempfindlichkeit des älteren Kindes gegenüber dem Jod selten vor.

Der Verlauf der Erkrankung ist meist gutartig, so daß die Prognose im allgemeinen als günstig gilt. Die Erkrankung kann jedoch sehr lange Zeit anhalten, WIELAND nennt eine Mortalität von 3—5%.

In der Behandlung ist eine ruhige und energische Erziehung der unstillen und oft ungezogen erscheinenden Kinder zunächst wichtig, danach wird man besonders die Ernährung zu berücksichtigen haben; das Hauptgewicht wird man dabei auf Kohlehydrat und Fett legen. Man pflegt das Eiweiß einzuschränken, doch erscheint mir eine schematische Befolgung dieser Regel, gerade bei dem wachsenden Organismus, nicht unbedenklich. Es ist wichtig, auch den Appetit der Kinder durch Abwechslung der Nahrung rege zu erhalten. Mit Di-jodthyrosin sind einzelne gute Erfolge erzielt worden, doch dürfte eine solche Behandlung nur in Ausnahmefällen nötig werden. Bei der hohen Bedeutung der Schilddrüse für Wachstum und Genitalentwicklung des Kindes wird man mit der Operation und der Röntgenbestrahlung äußerst zurückhaltend sein müssen.

Wenn der vollausgebildete M. Basedow des Kindes auch als selten zu bezeichnen ist, so beobachten wir in der Pubertät, zumal des Mädchens, in einem außerordentlich hohen Prozentsatz leichte hyperthyreotische Züge. Bei mäßiger oder auch stärkerer Schilddrüsenvergrößerung beobachten wir Unruhe, Abmagerung, Tachykardie, die das Bild der Pubertät beherrschen können. Um diese Störungen als Hyperthyreose zu bewerten, wird man eine Steigerung des Grundumsatzes und eine Lymphocytose erwarten müssen, jedoch hat FINKELSTEIN betont, daß bei dem Pubertäts-Basedowoid die Grundumsatzsteigerung nur selten zu finden sei.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß bei diesen Kindern Jod als ungewöhnlich gefährlich bezeichnet werden muß. Ein nicht geringer Teil der schweren Jod-Basedowfälle nimmt von einer leichtfertigen Jodbehandlung einer Struma in der Spätpubertät seinen Ausgangspunkt.

Im hohen Alter ist der Verlauf meist gutartig, doch kommen auch hier sehr verschiedene Bilder zur Beobachtung. Das Vorkommen eines Schreck-basedow bei einer 82jährigen Frau haben wir erwähnt. Die Neigung zu Hypertonie und Dekompensation des Kreislaufes ist im Alter besonders groß und bestimmt Beurteilung und Behandlung.

Eine besondere Verlaufsform des M. Basedow stellt das *Coma basedowicum* und die *Basedowkrise* dar. Der Ausdruck Komplikation für diese Zustände scheint mir mißverständlich zu sein, man kann eher sagen, daß diese Verlaufsform durch bestimmte Komplikationen ausgelöst werden kann. Die ersten Mitteilungen stammen aus dem amerikanischen Schrifttum, wo der Zustand als „Krise“ bezeichnet wird (BOOTHBY, PLUMMER, GREENE und GREENE 1932, LAHEY, BAYLEY 1934, BRAM, WEIJNBLADH); vereinzelt wird auch der Ausdruck BAYLEYS „Thyreoid Storms“ verwendet. Im deutschen Schrifttum hat H. ZONDEK (1930) zuerst darauf hingewiesen. Aus jüngster Zeit besitzen wir eine gründliche Darstellung des Problems durch BANSI. Auch die sog. Encephalopathia thyreotoxica (KLIEN, WÜLLENWEBER 1931) ist nach BANSI hierher zu rechnen.

Der Beginn der Erkrankung ist zunächst durch eine Steigerung der auch sonst beim schweren M. Basedow zu beobachtenden Zeichen charakterisiert: Die motorische Unruhe nimmt zu, wobei die zugleich bestehende Kraftlosigkeit der Kranken auffällt. Die Magen-Darmerscheinungen sind verstärkt oder treten nun zum erstenmal auf. Besonders häufig findet man eine hartnäckige Schlaflosigkeit. Hinzu treten erhöhte Körpertemperaturen, die den Verdacht auf einen interkurrenten Infekt erwecken. Betrachtet man daraufhin den Rachen, so ist die Schleimhaut auffällig düsterrot und trocken. Schließlich beherrschen cerebrale Krankheitszeichen das Bild. Die Patienten werden schwer ansprechbar, erscheinen dösig, die Sprache klingt verwaschen. Der Gesichtsausdruck verändert sich, wobei die Gesichtszüge schlaff werden, der Blick wird zugleich auffallend stierend und angsterfüllt. Die Kranken verschlucken sich leicht. Delirante und psychotische Züge können hinzukommen. Die Haut der Kranken ist heiß und trocken, nicht selten von flüchtigen Erythemen bedeckt. Das Haar ist wirr und struppig, die Kreislauferscheinungen steigern sich. Als typisch können weiterhin die Zeichen des Leberschadens gelten: Die Urobilino-genausscheidung ist gesteigert, die Farbstoffausscheidung der Leber, gemessen mit Brom-Sulfalein, ist verzögert. Erbrechen und Durchfälle können hinzutreten.

Während die englischen und amerikanischen Autoren Basedowkoma und *postoperative Krisen* gleichstellen, weist BANSI darauf hin, daß in letzteren Fällen die Zeichen des Kreislaufapparates mit der heftigen Tachykardie und dem tiefen Kollaps im Vordergrund zu stehen pflegen. Im Gegensatz zu dem Zustand der Austrocknung beim Spontankoma sind die Kranken in der postoperativen Krise oft schweißbedeckt. Die Betrachtung der Pathogenese bedeutet eine weitere Schwierigkeit für die Gleichordnung der beiden Zustände. Zur Pathogenese weist BANSI besonders auf die Störungen im Kreatinstoffwechsel hin. Er fand in den toxischen Zuständen der Basedowkranken und im Koma einmal eine Steigerung der Kreatinausscheidung und zweitens eine Verschiebung des Verhältnisses von Kreatin zu Kreatinin. Bei den großen methodischen Schwierigkeiten, auf die LINNEWEH nachdrücklich hingewiesen hat, wird man eine weitere Bestätigung dieser Befunde abwarten müssen. BANSI betont schließlich die engen Beziehungen zum myasthenischen Symptomenkomplex und die Rolle des Thymus, doch handelt es sich hierbei vorwiegend noch um Hypothesen.

Das Mittel der Wahl in der Behandlung des thyreotoxischen Koma stellt ohne Zweifel das Jod dar, und zwar sollte man es unbedingt alsbald in großen Dosen geben. Mit 1—2 g Jodkali kann man in wenigen Stunden eine entscheidende Besserung des schweren Zustandes erzielen. Wenn eine per orale Therapie infolge der Schluckstörung und der Bewußtlosigkeit nicht mehr möglich ist, so sollte man das Jod in Form des Dijodtyrosin oder des Endojodin intravenös geben (BERNHARDT 1938, WOLPERS und ARNOLD 1941). Wegen der Austrocknung und der damit für den Kreislauf drohenden Gefahr empfehlen sich intravenöse

Infusionen von Traubenzucker, die offenbar zugleich auch die Leberstörung zu dämpfen vermögen. Hinzu kommen Kochsalzinfusionen von 1—2 Liter in 24 Stunden. Auch Analeptica kann man am wirkungsvollsten gelöst in der Infusion verabreichen. Wir bevorzugen Sympatol, Coramin und Cardiazol. KENDALL empfiehlt die Injektion von Nebennierenextrakten. Von den Narkotica und Sedativa scheint das Prominal die beste Wirkung zu haben. Auch Luminal und Neodorm können ausgezeichnet wirken. So gelingt es, bei frühzeitiger Erkennung des Zustandes und raschem Handeln einen Teil der Kranken, die schon verloren schienen, zu retten. Trotzdem ist die Mortalität des Zustandes immer noch recht hoch. BAYLEY hat 51 Kranke verloren, BANSI sah von 32 Komakranken 25 sterben. Wie bei dem diabetischen Koma scheinen die Aussichten der Behandlung um so günstiger zu sein, je früher die Behandlung einsetzt. In manchen Fällen sind schwere Azidosen mit einer Alkalireserve von 20—28% beobachtet worden. Der Liquorzucker scheint auch ohne wesentliche Erhöhung des Blutzuckers unter Umständen hoch zu sein.

Die letzte, und für die Beurteilung entscheidende Frage, ob ein Basedowpatient *leicht* oder *schwer* erkrankt ist, kann nur unter Beachtung aller Zeichen und Umstände mit einiger Sicherheit beantwortet werden. Man wird bei jüngeren Kranken dabei die Zeichen von seiten des Nervensystems, bei älteren die des Kreislaufes besonders in Rechnung setzen müssen, doch dürfen darüber die anderen Symptome nicht vernachlässigt werden.

Die Schwierigkeiten der *Prognosestellung* gehen aus dem Gesagten hervor. Was wir in der Einleitung allgemein über die Problematik einer allgemeinen Krankheitsprognose und die Notwendigkeit einer individuellen Prognose gesagt haben, gilt hier im besonderen Maße. Im ganzen muß man die Prognose als ernst bezeichnen, wenn man die leichten Störungen, die weniger eine Krankheit als eine konstitutionelle Anomalie darstellen, außer Betracht läßt. Spontanremissionen und Ausheilungen kommen vor, sind jedoch selten. Der Arzt wird sich darauf niemals verlassen dürfen. Die konstitutionelle Grundlage, die seelischen Reserven, das Alter, die persönliche Situation und die soziale Lage sind wichtig für die Aussichten des Kranken. Interkurrente Infekte, Kombination mit Diabetes und anderen Erkrankungen können den Kranken gefährden, dagegen bedeutet die Schwangerschaft in der Regel keine erhöhte Gefährdung einer Kranken, wenn nicht bereits ein schwerer Kreislaufschaden vorliegt. Stärkerer Ikterus und delirante Verwirrung leiten oftmals das Ende ein. Am häufigsten wird das Schicksal durch den Kreislauf bestimmt.

Die Angaben über die *Mortalität* haben dadurch nur geringe Bedeutung, daß die Abgrenzung der Schwerkranken von den Leichtkranken ganz verschieden gehandhabt wird, auch ist Art und Dauer der vorhergehenden Behandlung meist nicht bekannt. Nach einer großen amerikanischen Statistik starben in USA. von 1920—1933 insgesamt 44544 Kranke an M. Basedow, das ergibt einen Jahresdurchschnitt von 3182 Todesfällen und eine Mortalität von 3 auf 100000 Personen der Bevölkerung. Auch in verschiedenen Ländern und Landschaften dürfte die Mortalität sehr verschieden sein. BRAM sah 2600 Fälle von M. Basedow, die 3—20 Jahre lang nach Beginn der Erkrankung beobachtet werden konnten, und fand dabei eine Mortalität von nur 0,3%. Dagegen nimmt SATTLER eine durchschnittliche Mortalität von 11%, KOCHER und MACKENZIE (1916) von 25% an. Bei dem akuten Vollbasedow beträgt sie (vor Einführen der Plummerbehandlung) nach KOCHER und MACKENZIE 30—40%. Doch sind alle diese Ziffern nur mit Einschränkung zu verwenden. Sicher ist, daß die Prognose weitgehend durch Art und Dauer der Behandlung bestimmt wird.

Verhütung.

Die Frage, ob man eine so ernste Erkrankung wie den M. Basedow verhüten kann, verdient die volle Aufmerksamkeit des Arztes. Bei ihrem sporadischen und konstitutionellen Charakter erscheint die Möglichkeit dazu freilich ungewiß. Man wird besonders auf solche Menschen zu achten haben, die durch ein Vorkommen von M. Basedow in der Familie belastet sind, und solche, die durch ihr Wesen und Aussehen besonders gefährdet erscheinen. Man wird die Grenzfälle nicht zu leicht nehmen dürfen, sondern bedenken, welche Gefahren für sie bestehen. Ob es möglich ist, durch eine Umstellung der Ernährungsweise der Entstehung des M. Basedow vorzubeugen, ist noch nicht geklärt, doch wird man einer reizarmen, fleischarmen und vitaminreichen Kost einen gewissen Wert in dieser Beziehung zuschreiben können. Man wird besonders die Reiz- und Rauschgifte des Alltags, wie Kaffee, Tee, Alkohol und Tabak hierbei berücksichtigen müssen und sie besonders bei sensiblen, vegetativ labilen Menschen, die vielleicht schon einzelne thyreotische Zeichen erkennen lassen, verbieten müssen. Der Stuhlgang soll geregelt sein. Nachweisbare Infektionsherde sollten entfernt werden. Entscheidend kann die seelische Führung des Menschen, zumal des jungen Menschen zu den Zeiten der Entwicklungskrisen sein. So wird man zur Zeit der Pubertät, im Beginn einer jungen Ehe, bei Gründung des Hausstandes, in der ersten Schwangerschaft, bei Eintritt in das Berufsleben oder in eine neue Lebensgemeinschaft auf eine ruhige und stetige Lebensführung, auf das Fernhalten übermäßiger Reize und auf einen Ausgleich innerer Hemmungen zu achten haben, denn diese Zeiten sind es, in denen zahlreiche Erkrankungen ihren Ursprung nehmen. Kinderreiche Mütter und überarbeitete Hausfrauen müssen entlastet werden. Der Begriff der „psychischen Hygiene“ mit seiner Hauptforderung, Einordnung des Menschen seinen Gaben entsprechend in Lebenskreis und Lebenslauf, verdient Beachtung. Es scheint mir unzweifelhaft, daß gerade der Hausarzt hier der Entstehung der Krankheit vorbeugen und damit wertvolle Arbeit für die Volksgesundheit leisten kann.

Behandlung.

Die Zahl der Behandlungsarten und Mittel, die zur internen Behandlung des M. Basedow vorgeschlagen sind, ist unübersehbar. Daraus geht bereits hervor, daß uns ein großes und ganz zuverlässiges Heilmittel noch nicht zu Gebote steht. So ist denn im Laufe der jüngsten Zeit wieder eine deutliche Bewegung zugunsten der chirurgischen Behandlung des M. Basedow auch in den Kreisen der Internisten spürbar geworden. An Raschheit und Zuverlässigkeit der Wirkung ist die Strumektomie heute von keinem anderen Mittel erreicht, das müssen wir unbedingt zugestehen. Trotzdem bleibt aber eine große Zahl von Kranken der inneren Behandlung vorbehalten. Vielleicht kommt einmal die Zeit, wo man mit gutem Gewissen die Operation als überflüssig bezeichnen und sie für einige Sonderfälle aufsparen kann; noch sind wir aber von diesem Ziel weit entfernt.

Bei einer Erkrankung mit so langwierigem und wechselvollem Verlauf wird man von einer internen Behandlung verlangen müssen, daß sie an genügend großem Material mit Vorsicht erprobt ist, daß ihre Erfolge nicht nur einzelne Symptome betreffen und daß sie anhaltend sind. Bei der besprochenen Einwirkung suggestiver und psychotherapeutischer Maßnahmen wird man die magische Wirkung, die nicht nur einer geheimnisvollen Bestrahlung zukommt, sondern in gewissem Grade auch jeder Tablette und jedem Tropfen Medizin anhaffet, kritisch in Rechnung setzen müssen. Legt man diese Maßstäbe an

die interne Behandlung an, so kommt eine große Reihe von Methoden als überflüssig oder ungenügend gesichert in Fortfall.

Eine Voraussetzung für jede interne Behandlung des M. Basedow ist, daß Arzt und Kranker genügend *Zeit* zur Verfügung haben. Es ist in der inneren Medizin dahin gekommen, daß eigentlich nur der Tuberkulose für ihre Heilung Monate und Jahre zugestanden werden, während die meisten anderen Erkrankungen, von irreparablen Schäden abgesehen, schon in wenigen Wochen zu Ende behandelt sein sollen. Die Form unserer sozialen Versicherung und die Forderung der Krankenkassen hat zu diesem verhängnisvollen Irrtum wesentlich beigetragen. Eine Erkrankung von der Art des M. Basedow erfordert aber zu ihrer erfolgreichen Behandlung stets Monate. Das wird man zweckmäßig bei Zeiten mit den Angehörigen, dem Versicherungsträger und eventuell auch mit dem Kranken selbst besprechen. Hierdurch kommt es, daß die Prognose der Basedowkrankung durch die soziale Lage des Kranken wesentlich mitbestimmt wird. Besteht die Möglichkeit, ihn ohne das Auftreten neuer Sorgen und Schwierigkeiten für mehrere Wochen oder Monate aus dem Beruf und aus dem Milieu herauszunehmen, so wird man in der Regel sehr viel mehr erreichen können, als mit einer kurzdauernden oder gar ambulanten Behandlung. Bei der Bedeutung individueller Faktoren wird man jeden Schematismus vermeiden müssen, dafür aber um so mehr auf Ordnung und *Konsequenz* der Maßnahmen zu achten haben. Ebenso wenig wie bei der Pathogenese lassen sich bei der Behandlung alle Methoden scharf voneinander abgrenzen. Man wird häufig zugleich mit Beruhigung, Diät, physikalischen Maßnahmen und Medikamenten vorzugehen haben, was die Beurteilung der einzelnen Maßnahmen sehr erschwert.

Eine *spezifische* Behandlung der Erkrankung kennen wir heute noch nicht. Auch die Jodbehandlung und die Operation der Schilddrüse können wir kaum als spezifisch oder als sicher kausal bezeichnen. Das bedarf nach dem über die Pathogenese Gesagten keiner näheren Erläuterung. Auch die Trennung zwischen einer *allgemeinen* Behandlung und einer *speziellen* Therapie ist hier nur theoretisch möglich. Das ist bei einer den Organismus so allgemein störenden Erkrankung, bei der kaum ein Organ unbeteiligt bleibt, leicht einzusehen.

Von der Notwendigkeit und Anwendbarkeit der *Psychotherapie* haben wir schon gesprochen. Auch da, wo eine große Psychotherapie nicht möglich oder nicht am Platze ist, muß der Arzt bei jeder Maßnahme interner oder chirurgischer Art die erhöhte seelische Empfindlichkeit des Kranken berücksichtigen, die sowohl eine besondere Vorsicht des Arztes in allen Worten und Eingriffen erfordert, als auch zugleich ungewöhnliche therapeutische Möglichkeiten mit sich bringt. Zumal bei der Erprobung und Empfehlung neuer Heilmittel wird man den Faktor der Suggestion sorgfältig prüfen müssen, völlig ausschalten wird man ihn kaum jemals können und dürfen.

Das erste Erfordernis dieser und zahlreicher anderer Behandlungsarten ist die *Ruhigstellung* des Kranken. Es kann kurz darauf hingewiesen werden, daß die Isolierung eines Kranken in einem schalldichten Raum, das Verbot von Besuch und Lektüre leicht das Gegenteil davon bewirken können. Zwischen Beanspruchung und Schonung, Übung und Ausruhen des Kranken den rechten Weg zu finden, ist in jedem Fall eine neue Aufgabe. Bettruhe läßt sich in den ersten Wochen der Behandlung kaum vermeiden, doch kann man bald auch dabei schon mit einer gewissen Übung der Kranken beginnen. Hier hat sich die *Krankengymnastik*, die heute zu einem wichtigen Bestandteil der internen Behandlung geworden ist, sehr bewährt. Lockerungs- und Entspannungsübungen, besonders eine sorgsam geführte Atemgymnastik können dem Kranken helfen. (Das Buch von KOHLRAUSCH und LEUBE berichtet über die Technik der Behandlung.) Hieran schließt sich die *physikalische Therapie* mit ihren weiten

Möglichkeiten. Seit langem ist die Eiskrawatte, auf die Schilddrüse zu legen, im Gebrauch, sie kann auch durch einen Kühlschlauch ersetzt werden. Man läßt sie 2—3mal täglich für 1—2 Stunden liegen und sieht dann nicht selten, daß die Schilddrüse danach kleiner wird und die Vasomotorenunruhe nachläßt. Von den *Bädern* haben sich die Abkühlbäder besonders bewährt. Man beginnt mit 37° und geht im Laufe von 10—15 Minuten durch langsames Zugießen von kaltem Wasser auf 34—33° zurück. Im ganzen kann man die Bäder auf 1/2 Stunde ausdehnen. Zusätze von Fichtennadel, Baldrian und Kräuterextrakten werden angenehm empfunden. Sehr zweckmäßig sind die abendlichen Wadenwickel, die die Unruhe des Kranken bei Beginn der Nacht zu dämpfen vermögen und manche Tablette Schlafmittel einzusparen vermögen. Ganzpackungen sind schon etwas anstrengender und in schweren Fällen zunächst nicht zu empfehlen. Auch die Kneippschen Güsse können — vorwiegend in leichten und mittelschweren Fällen — gute Wirkung ausüben. Man wird mit allen eingreifenderen physikalischen Maßnahmen, die die Vasomotoren stark beanspruchen, zurückhaltend sein. Solbäder, Kohlensäurebäder, Sprudelbäder und Bürstenbäder können recht unangenehme Reaktionen zur Folge haben.

Die Elektrotherapie hat auch heute noch einige Anhänger. NOTHMANN gibt als Technik an, daß man die Anode am Sternum, die Kathode hinter dem Kieferwinkel ansetzt und nun mittels galvanischen Stroms langsam bis auf 1—2 Milliampere ansteigt und täglich 2—4 Minuten durchströmt. Auch quer durch die Schilddrüse kann man unter Aufsetzen von Plattenelektroden auf beiden Seiten der Struma galvanisieren. Hierbei kann man unter langsamen Ein- und Ausschleichen für 2—3 Minuten auf 2—3 Milliampere gehen. Nach Wendung der Pole wird dann noch einmal in der gleichen Zeit durchströmt. Auch die Galvanisation des Sympathicus ist empfohlen worden. Die Behandlung muß stets über Monate ausgedehnt werden, faradischer Strom gilt als zwecklos.

Sehr wirksam kann die *Klimabehandlung* sein. Man läßt die Kranken, die oft geradezu hungrig nach Kühle und Luft sind, nach Möglichkeit im Freien liegen, wobei allzu schroffe Temperaturübergänge zu vermeiden sind. Die Temperierung des Zimmers soll mäßig, die Bekleidung und Bedeckung luftdurchlässig und leicht sein. Wenn es der Zustand und die wirtschaftliche Lage des Kranken erlauben, so kommt eine Behandlung im Höhenort in Betracht. Bei der Wirkung ist hierbei der Milieuwechsel oft entscheidend. Höhenlagen von 700—1500 m wirken am günstigsten. Die Kuren müssen lange genug, mindestens auf 6—8 Wochen, ausgedehnt werden (NOTHMANN 1937, GUHR 1930, Cohn). Als Ersatz, der jedoch kaum gleichwertig sein dürfte, hat LAX (1928) die Unterdruckkammer empfohlen.

Wichtig ist die *Ernährung* des Basedowkranken. Hierbei kommt es neben der Art der Nahrungsmittel sehr auf die Sorgfalt der Zubereitung und die Abwechslung der Speisekarte an, die die oft störende Appetitlosigkeit der Kranken überwinden muß. Die Kost soll zunächst in der Regel brennstoffreich sein. Die Mehrzahl der Kranken ist abgemagert, durch Appetitverlust, Erhöhung des Grundumsatzes, Durchfälle und Wasserverluste; die Behandlung wird darauf bedacht sein, diese Verluste auszugleichen. Gelingt es, die Gewichtskurve zum Steigen zu bringen, so pflegt es dabei auch den Kranken meist besser zu gehen. Oft freilich sind alle diätetischen Bemühungen umsonst, bis auf andere Weise der Umschlag erfolgt und nun „das Essen anschlägt“, das Gewicht steigt. Man darf sich aber nicht einseitig auf eine Mast der Kranken festlegen. Die Beobachtung CURSCHMANNs, daß der M. Basedow im Kriege und infolge der Kriegskost seltener geworden sei, ist nicht allgemein bestätigt worden. Auch könnte es wohl sein, daß eine knappe (und fleischarme) Ernährung in Kriegzeiten wohl dem Ausbruch des M. Basedow vorbeugen kann, aber darum

für die Behandlung der ausgebrochenen Erkrankungen doch nicht zuträglich ist. MORAWITZ (1931), LANGE und SIEBECK (1937) empfahlen Perioden knapper Ernährung, etwa in Form von Obsttagen, einzuschalten. Bei Kranken mit einem leidlich ausgeglichenen Gewicht kann man hierbei recht Gutes sehen, doch ist Vorsicht am Platze. ABELIN rät, besonders das Fett einzuschränken.

Viel diskutiert ist die Verwendung des *Eiweißes* in der Kost. Während man zunächst den erhöhten Eiweißzerfall im Stoffwechsel durch vermehrte Eiweißzufuhr ausgleichen wollte, hat man es dann, besonders aus Furcht vor der spezifisch-dynamischen Wirkung wieder weitgehend aus der Kost verbannt. KOMMERELL (1931) nimmt an, daß Fleischiweiß die Empfindlichkeit der Gewebe gegen Thyroxin steigert. So ist die fleischlose oder gar eiweißlose Kost in der Behandlung vielfach empfohlen worden. Dazu ist zunächst zu sagen, daß eine Kost, die neben Fleisch auch auf Eier, Milch und Käse verzichtet, sehr schwierige küchentechnische Probleme aufgibt und den Geschmack der Kranken auf die Dauer nicht befriedigt. Wohl allgemein ist man mit dem Fleisch sehr zurückhaltend geworden, es ganz zu verbieten, scheint mir nicht notwendig. In einer Landschaft wie Westfalen, in der ein recht hoher Fleischverbrauch besteht, kann man auch bei einem normalen Fleischgehalt der Kost sehr gute Behandlungserfolge beobachten. Man wird hier nicht zu sehr verallgemeinern dürfen und auf die individuellen Bedürfnisse und landschaftlichen Bedingungen Rücksicht nehmen müssen. Die *Zulage* der Kost, die zum Ausgleich des erhöhten Umsatzes notwendig ist, wird man freilich stets vorwiegend mit Kohlehydraten bestreiten. In Fällen mit gestörter Kohlehydrattoleranz müssen auch die Fette hierbei stärker herangezogen werden. Im ganzen dürfte die Kunst der Diätköchin wichtiger sein, als allzu genau errechnete Diätzettel. Auf intaktes Gebiß, gutes Kauen und ruhiges Essen ist stets zu achten.

Die Kost soll weiterhin *reizarm* sein, darüber sind sich die Ärzte einig. Zu verbieten sind Kaffee, Tee, Alkohol, Delikatessen, zumal in Konservenform, unreifes Obst, gewürzter Käse, Pfeffer, Senf, Rettich, Essig, scharfe Saucen und Übermaß an Salze, auch allzu heiße und allzu kalte Speisen sind zu meiden. Eine salzarme Kost ist bei den Hochdruckkranken und den hydropischen Kreislaufschäden selbstverständlich. Bei den übrigen Kranken wird nach meiner Erfahrung eine mäßige Kochsalzzufuhr von 2—5 g den Tag besser vertragen als ein strenger Kochsalzentzug. Möglicherweise spielt hier eine Beeinflussung des Nebennierensystems, für das eine genügende Kochsalzzufuhr ja unentbehrlich ist, mit. KÖNIG (1931) hat eine basenreiche Kost empfohlen, wie sie bei der heute üblichen Einschränkung des Eiweißes und der reichlichen Anwendung von Gemüse ja in der Praxis schon vielfach angewandt wird.

Die tryptophanarme Diät BÁLINTS (1925), die Mais, Roggen, Gemüse und Früchte erlaubt, und Weizen, Fleisch, Eier, Milch und Käse verbietet, beruht auf der falschen Voraussetzung, daß das Tryptophan eine wesentliche Muttersubstanz des Thyroxin sei und ist heute allgemein wieder verlassen worden. Auch die BLUMSche Schutzkost, die keinerlei Fleisch enthält, viel Gemüse und 2 Liter Milch am Tage fordert, dazu täglich 40 Tabletten des Tierblutpräparates Hämokrinin, findet heute nur noch selten Anwendung.

Es liegen zahlreiche Untersuchungen vor über die Wechselwirkung zwischen *Vitaminhaushalt* und innerer Sekretion. Hierbei handelt es sich zum größten Teil noch um theoretische Versuche und Hypothesen. Die klinischen Ergebnisse dieser Arbeiten sind bislang geringer als die theoretische Aufklärung.

Auf Grund der Tierversuche von ABELIN, von EULER und KLUSSMANN hat man einen Antagonismus zwischen Thyroxin und Vitamin A angenommen. Es konnte in diesen Versuchen einmal gezeigt werden, daß die experimentelle Hyperthyreose der Tiere durch eine vitaminreiche Kost günstig beeinflußt werden konnte, daß die wachstumsfördernde

Wirkung des Vitamin A durch Zufuhr von Thyroxin gehemmt wurde, daß der Vitamin A-Gehalt der Organe und des Blutes nach Schilddrüsenzufuhr wesentlich absinkt. Nach Untersuchungen von FELLEBERG (1926), FASOLD (1933) und HEIDEMANN scheint die Schilddrüse an der Umwandlung der Vitaminvorstufe Carotin in das endgültige Vitamin-A beteiligt zu sein. In entsprechender Weise hat WENDT bei Basedowkranken im Blutserum sehr kleine Vitamin-A-Mengen, die unter Umständen völlig fehlten, nachgewiesen. Nach erfolgreicher Jodbehandlung und nach Operation der Schilddrüse stieg der Vitamin-A-Spiegel im gleichen Maße wie das Allgemeinbefinden der Kranken an. Zur theoretischen Deutung der Vitamin-A-Wirkung in ihrem Verhältnis zur Wirkung der Schilddrüsenstoffe nimmt ABELIN eine antagonistische Beeinflussung des Lipoid- und Glykogenhaushaltes an. Die von FASOLD angegebene Senkung des Blutjodspiegels nach Vitamin-A-Zufuhr wurde von GUTZEIT und PARADE (1938) nicht bestätigt. Neuerdings ist auch die Vermutung aufgetaucht, daß die Vitamine ihren Angriffspunkt im Hypophysenzwischenhirn haben und von hier aus die Bildung des thyreotropen Hormons zu beeinflussen vermögen.

Ähnliche Beziehungen scheinen auch zwischen der Tätigkeit der Schilddrüse und Vitamin B und C zu bestehen. Allgemein läßt sich sagen, daß der Vitaminbedarf beim hyperthyreotischen Menschen ansteigt, wobei es fraglich ist, ob diese Steigerung im geraden Verhältnis zur allgemeinen Stoffwechselsteigerung steht oder nicht. Reichliche Zufuhr von Vitamin C bei der Behandlung des M. Basedow wurde von ABELIN, LÖHR, STURM und STEFF empfohlen. Durch Vitamin C-Zufuhr soll der Blutjodspiegel gesenkt werden können. THADDEA und RUNNE fanden bei M. Basedow erhebliches Vitamin-C-Defizit, das nach erfolgreicher Behandlung der Kranken zurückging. Die klinische Beeinflussung durch Vitamin C wurde von GUTZEIT und PARADE nicht bestätigt.

Im ganzen wird man sagen können, daß man auf eine reichliche Zufuhr von Vitaminen in der Ernährung der Basedowkranken achten soll und daß man unter Umständen auch mit der Zufuhr von Vitamin in reiner Form die Behandlung unterstützen kann. Sehr überzeugend scheinen mir die klinischen Ergebnisse dieser Behandlung bislang jedoch noch nicht zu sein.

Die Autorität des Namens MOEBIUS dürfte der Grund sein, warum eine so problematische Behandlung wie die mit *Antithyroidin* heute immer noch geübt und trotz zahlreicher ablehnender Stimmen von Zeit zu Zeit wieder empfohlen wird. MOEBIUS ging von der Vorstellung aus, daß der tierische Organismus nach der Entfernung der Schilddrüse Schutzstoffe bilde, die in der Lage seien, das Basedowgift zu paralisieren. Die Behandlung, die entweder durch die Injektion des Serums thyrektomierter Hammel durchgeführt wird oder mit Hilfe von Tabletten, die aus dem Serum hergestellt werden (täglich 5 ccm Serum oder 2—4 Tabletten Antithyroidin „stark“), ist neuerdings wieder von UMBER (1925) und GRAWITZ (1926) empfohlen worden. CHVOSTEK hat in einigen Fällen unangenehme Nebenwirkungen gesehen und keine sicheren Erfolge, auch sonst lehnt die Mehrzahl der Kliniker das Präparat heute ab. Erschwerend ist der hohe Preis. Ein ähnliches Präparat stellt das Rodagen dar, das aus der Milch thyrektomierter Ziegen gewonnen wird. LANZ hat empfohlen, die Milch solcher Tiere durch Monate hindurch zu trinken. Schließlich hat man durch Injektion von Basedowschilddrüsenensaft bei Tieren Immunsereen hergestellt, die nach KOCHER und einer Reihe von französischen Autoren ebenfalls günstig wirken sollen.

Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß die mit diesen Präparaten erzielten Erfolge — sehen wir von der großen, unberechenbaren Wirkung der Suggestion ab — auf einen Gehalt von Antihormon gegen das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens zu beziehen sind. Doch ist es fraglich, ob die hier vorliegenden kleinen Mengen eine deutliche Wirkung ausüben können. Nach den Untersuchungen von ZIMMERMANN und KEIL (1936) im Freiburger Institut ist die Wirkung der Blutpräparate auf den Stoffwechsel noch als sehr problematisch zu bezeichnen. In kritischer Weise hat besonders OEHME auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die antithyreoidale Wirkung von Präparaten zu beurteilen. Ihr Effekt hängt nach seinen Untersuchungen weitgehend von der Versuchsanordnung ab und häufig handelt es sich nur um funktionelle

Teilwirkungen. Sollten wir einmal das COLLIPSCHE Antihormon in größeren Mengen und in höherer Konzentration in die Hand bekommen, dann sind die Möglichkeiten einer solchen Behandlung heute noch nicht abzusehen.

Mit der Injektion von 3—5 ccm Hammel- oder Rinderblut sah BIER bei über 200 Fällen gute Erfolge. Sie sind von KLEWITZ bestätigt, von HIS jedoch bestritten worden. Von den sonstigen Versuchen einer Organtherapie ist noch auf die Thymuspräparate hinzuweisen, die von KOCHER und MIKULICZ (1895) empfohlen, neuerdings auch von EPPINGER und LIEBESNY (1924) wieder genannt worden sind. Eine Schwierigkeit besteht darin, daß noch keine zuverlässigen Präparate vorliegen und keine Möglichkeit besteht, deren Wirkungswert sicher festzustellen. NOTHMANN lehnt die Behandlung als zwecklos ab. Auch die BIERSCHE Tierblutbehandlung dürfte heute allgemein verlassen sein.

Brauchbar ist hingegen das *Insulin* in der Behandlung; wenn auch die Annahme eines echten Antagonismus zwischen Inselsystem und Schilddrüse noch nicht genügend gesichert ist (ABELIN, RICHTER 1925), so hat es sich doch in der Praxis bewährt, insbesondere vermag es bei den thyreotoxischen Leberschäden in Verbindung mit entsprechenden Zuckermengen die drohende Glykogenverarmung aufzuhalten und neuen Ansatz herbeizuführen. Bei abgemagerten Kranken kann es die Mast unterstützen. Man wird hier mit kleinen Mengen auszukommen suchen, da es bei der Labilität des Stoffwechsels leicht zu Hypoglykämien kommt, deren vegetative Erregung von den Kranken unangenehm empfunden wird. RICHTER gibt 2mal täglich $2\frac{1}{2}$ —5 Einheiten und sah dabei gute Gewichtszunahme. NOTHMANN gibt größere Mengen bis zu 2mal 20 oder 3mal 10—15 Einheiten. Es ist wahrscheinlich, daß die Wirkung des *Insulins* in der Hauptsache peripherer Natur ist und sich am Kohlehydratstoffwechsel der Zellen, zumal der Leber- und Muskelzellen, abspielt. Doch ist auch die Möglichkeit, daß es tiefer in den neuroendokrinen Mechanismus eingreift, nicht von der Hand zu weisen.

Dagegen ist bei der Wirkung der *Sexualhormone* eine Beeinflussung des Hypophysensystems als wahrscheinlich anzunehmen. Man wird in erster Linie annehmen, daß es zu einer Hemmung des Vorderlappens und damit zu einer verminderten Ausschüttung von thyreotropem Hormon kommt, ähnlich wie die Hemmung des gonadotropen Vorderlappenstoffes und des EVANSSCHEN Wuchsstoffes sichergestellt erscheint. Es sind naturgemäß die klimakterischen Fälle, in denen man sich zuerst zu einer solchen Behandlung entschließen wird, und in denen man auch, nach meiner Erfahrung, die besten Erfolge erzielt. Dazu ist es eine unerläßliche Voraussetzung, daß die Dosierung genügend hoch liegt. Mir hat sich die Behandlung mit 2mal wöchentlich 1 mg Östradiolbenzoat bis zu einer Gesamtmenge von 30 mg gut bewährt. Eine vollständige Heilung wird man auf diesem Wege kaum erhoffen dürfen, doch kann es zu einer Normalisierung des Grundumsatzes kommen. Auch Rückgang des Exophthalmus habe ich in 2 Fällen sicher beobachten können (vgl. GRUMBRECHT und LOESER, STARR und PATTON, MAHAUT, SIEGERT, SCHITTENHELM).

Über Erfolge mit den männlichen Keimdrüsenstoffen liegen, soweit ich sehe, noch keine Berichte vor.

Die Wirkung des *Arsen*, das vielfach empfohlen wird, ist problematisch. Die im Experiment zu zeigende grundumsatzsenkende Wirkung ist in der Klinik nur selten zu beobachten, doch hat man den Eindruck, daß manchmal der Appetit der Kranken besser und der Gewichtsansatz beschleunigt wird. Man gibt es in Form der FOWLERSCHEN Lösung in typischer Weise steigend und fallend. Auch als Trinkkur mit Dürkheimer Maxquelle oder Levico wird es vielfach angewandt. Wenn man das Arsen wie MENDEL (1892) und ROHRBÖCK zusammen mit Jod gibt, dann dürfte der Erfolg in erster Linie dem letzteren zuzuschreiben

sein. Auch die Anwendung von Kalk ist empfohlen worden. EPPINGER gibt täglich 3—5 g Calcium lacticum, BAUER 2—3 Eßlöffel einer 5%igen Calciumbromatlösung. Das Natrium phosphoricum soll nach KOCHER eine Gegenwirkung gegen das Jod besitzen. Es besteht die Möglichkeit, daß der Phosphor in den Glykogenhaushalt des Basedowkranken eingreift.

Das Fluor wurde von GOLDEMBERG in Argentinien 1928 in die Behandlung eingeführt. In Deutschland hat sich MAY nachdrücklich dafür eingesetzt. Das Fluor soll den Glykogenabbau des Basedowkranken hemmen und dadurch zu seiner Besserung beitragen können. Während GOLDEMBERG das Fluor natr. verwendet, intravenös oder per os, empfiehlt MAY das Fluortyrosin als ungefährlich und wirksam. MAY erzielte bei seinen Kranken, bei denen er in 96% der Fälle einen vorherigen Jodgebrauch nachweisen konnte, mit 1 mg Fluortyrosin 6—8 Wochen lang gute Gewichtszunahme, Abnahme des Halsumfanges, der allerdings auch vorübergehend vergrößert sein kann, Verminderung der Lymphocytose, Besserung der Myokardschäden. Eine eigentliche Heilung wurde freilich auch von ihm nicht beobachtet. MAY weist darauf hin, daß die Gebirgswässer, zumal in den Kropfgegenden, reich an Fluor seien, und daß auch die Blutpräparate wie Thyronormin möglicherweise durch ihren Fluorgehalt wirksam seien. Bei Nachweis eines deutlichen Leberschadens scheint Fluor nicht angebracht zu sein.

Nach den Feststellungen der Beteiligung des vegetativen Nervensystems am Geschehen des M. Basedow hat man auch zu dem *Atropin* gegriffen und versucht, seine Wirkung auf das vegetative System zu nützen. Die Erfolge sind gering, bei Erbrechen und Diarrhöen, bei heftigem Schwitzen und starker Reizung der Blase kann es gelegentlich die Behandlung unterstützen. Wirksamer sind nach meiner Erfahrung Präparate in Kombination mit Papaverin, wie das Eupaco.

Eserin und *Physostigmin* wird von BRAM zur Dämpfung der Erregbarkeit des Herzens, besonders in Verbindung mit dem *Chinidin* empfohlen. Zugleich soll das Eserin günstig auf den Exophthalmus einwirken und auch hartnäckige und hochgradige Veränderungen des Auges zum Rückgang bringen können. Bei Kranken mit einem rasch progredienten und malignen Exophthalmus habe ich von Eserin keine Hilfe gesehen.

Ergotin, *Ergotamin*, *Gynergen* dürften heute nur noch wenig angewandt werden. Die Vorstellung, daß die Mutterkornpräparate zu einer Zusammenziehung der Schilddrüsengefäße und damit zu einer Verminderung ihrer Sekretionsleistung führen, erscheint im ganzen wohl zu einfach. PORGES und ADLERSBERG (1925) gingen von der Wirkung auf das sympathische Nervensystem aus und sahen bei 0,25 mg Ergotamin 2—3mal täglich subcutan eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes, Beruhigung und Gewichtszunahme. Auch der Exophthalmus soll günstig beeinflusst worden sein. NOTHMANN bestätigt, daß die Tachykardie beeinflusst werden kann. Die Mittel können sehr unangenehme Nebenwirkungen machen. Bei längerer Behandlung ist an die großen Gefahren, die es durch Gefäßschädigungen bewirken kann, zu denken, es hat sich deshalb nicht allgemein in der Behandlung einbürgern können.

Das *Chinin* wurde schon 1885 von FORSCHHEIMER in Form des Chininhydrobromicum angewandt und in der Folgezeit häufig empfohlen. Man gibt 3mal täglich 0,05—0,2 mindestens 4 Wochen lang. KLEINSCHMIDT (1923) verwendet es gern vor und nach der Operation.

Man hat die zuletzt genannten Mittel in der verschiedensten Weise miteinander kombiniert, etwa Chinin mit Arsen, oder Eserin mit Chinin, und auch diese Mischungen mögen in der Hand eines erfahrenen Arztes manches Gute leisten. Im ganzen müssen aber die Erfolge aller dieser Präparate als wenig befriedigend bezeichnet werden.

Unter den Medikamenten stellen die *Sedativa* das beste Hilfsmittel zur Behandlung dar. Hier nimmt das *Brom* von alters her einen besonderen Platz ein. Man muß genügend große Mengen geben, etwa 2—3 g in Form der *Mixtura nervina* oder eines anderen Präparats, dann kann man eine sehr erfreuliche Beeinflussung der Unruhe der Kranken sehen. Bei der Empfindlichkeit der Haut kommt es nicht selten zur Bromacne und zu toxischen Dermatitis, die zum Absetzen des Brom zwingen. Auch die *Baldrianpräparate* können in leichten Fällen wesentlich zur Beruhigung der Kranken beitragen. NOTHMANN empfiehlt eine Mischung von Codein mit Brom (Codein phos. 0,2, Mixt. nervina F. M. ad dos. 1 3mal täglich 1 Eßlöffel).

Vor der Anwendung der *Opiate* ist dringend zu warnen. Einmal besteht bei der veränderten Psyche dieser Kranken in erhöhtem Maße die Gefahr der Sucht, zugleich aber scheint ihre Wirkung außerordentlich gering zu sein, da weder mit *Tinct. Opii* noch mit *Morphium* und *Pantopon* eine wesentliche Beruhigung der Kranken zu erreichen ist.

Im Vordergrund stehen die *Barbitursäurepräparate* und unter ihnen in neuerer Zeit das *Prominal*. Nachdem BARNSTEIN gezeigt hatte, daß es unter der Behandlung mit *Veronal* zu einer deutlichen Senkung des Grundumsatzes kommt, haben besonders FALTA, FENZ, UIBERRACK (1937), HOFF und KAEMMERER (1937) sich für die Behandlung mit *Prominal* eingesetzt. FENZ beobachtete beim Gesunden eine geringe Abnahme des Grundumsatzes, die bei Basedowkranken sehr viel stärker war und zwischen 30 und 50% betrug. Je höher der Grundumsatz, desto ergiebiger war die Senkung durch *Prominal*. Bei genügend langer Behandlung ließ sich der Grundumsatz in einzelnen Fällen bis zur Norm zurückführen. Die Störung des Wasserhaushaltes, zumal die überstürzte Wasserausscheidung im Trinkversuch wurde durch *Prominal* wieder ausgeglichen. Die gesteigerte alimentäre Blutzuckerkurve lag auf einem niedrigeren Niveau. Der Milchsäuregehalt des Blutes nahm ab, die Alkalireserve stieg, die Körpertemperatur sank, und die Blutcholesterinester stiegen langsam an. Tachykardie, Schweiß und Tremor, besonders die psychische Erregbarkeit wurden günstig beeinflusst. Es kam zu beträchtlicher Gewichtszunahme, die in einem Fall 30 kg betrug. Der Blutjodgehalt sank ab. HOFF berichtet über 2 Kranke mit M. Basedow nach Encephalitis, bei denen der Grundumsatz, der in dem einen Fall um 156% erhöht war, durch *Prominal* fast schlagartig gesenkt und der Norm angenähert werden konnte. Auch nach meiner Erfahrung gibt es zur Zeit kaum ein besseres Mittel zur Beruhigung der vegetativen Erregung unserer Basedowkranken als das *Prominal*. Auffällig ist dabei die sehr verschiedene und vorher nicht zu berechnende Reaktionsweise der Kranken. Während die einen sofort eine Beruhigung ihres Vasomotorium, Dämpfung der seelischen Erregbarkeit mit dem Gefühl der Erfrischung und Hebung der Leistungsfähigkeit erleben, kommt es bei anderen zu recht unangenehmen Erscheinungen wie Übelkeit, Schwindel, Benommenheit ohne sichere Beeinflussung der Krankheitszeichen. Wieder andere reagieren auch auf große Mengen von 1 g je Tag überhaupt nicht oder nur mit einem verstärkten Schlafbedürfnis in der Nacht. Man kann eine solche verschiedene Reaktionsweise wohl auf die verschiedenartige Organisation der zentralen Steuerungsapparate beziehen. Es erscheint jedoch heute noch nicht möglich, auf Grund solcher Beobachtungen schon Typen einer Zwischenhirnreaktion aufzustellen. Die Reaktion steht mit der Schwere der Erkrankung nicht in festem Zusammenhang, und es lassen sich keine klinischen Bilder angeben, bei denen man dieses oder jenes Verhalten gegenüber dem *Prominal* erwarten könnte. Eine Ausnahme stellt vielleicht das toxische Adenom dar, bei dem es in der Regel schlecht vertragen wird.

In leichten Fällen kann *Prominal* als einziges Mittel auch bei ambulanter Behandlung zu guten Erfolgen führen. Man gibt zunächst 10—14 Tage lang

2—3mal täglich 0,2, geht dann auf 2mal 0,1 g zurück. Nach 4—6 Wochen sollte man eine Pause von 2 Wochen einlegen, dann kann die Kur nach Bedarf wiederholt werden. Arzneixantheme kommen vor, sind jedoch kaum häufiger als bei anderen Barbitursäurepräparaten. Bei dem toxischen Vollbasedow sind die Erfolge noch nicht befriedigend. Doch können auch solche Kranke wesentlich ruhiger werden. Grundumsatzsenkungen um 50% und mehr sind zu beobachten, eine eigentliche Heilung ist jedoch kaum zu erwarten. Wichtig scheint mir, daß auch ein so begeisterter Anhänger der Prominalbehandlung wie FALTA zugeben muß, daß der Exophthalmus nicht wesentlich beeinflußt wird.

Das Wesen der Prominalwirkung wird heute meist auf Grund der PICKSchen Untersuchungen als eine elektive *Zwischenhirnmarkose* angesehen. Dazu ist jedoch zu sagen, daß es noch sehr fraglich ist, ob es eine solche elektive Narkosewirkung, die auf ein bestimmtes anatomisches Substrat bezogen werden kann, überhaupt gibt. Der histochemische Nachweis eines Pharmakon in bestimmten Hirnteilen in erhöhter Konzentration bedeutet in keiner Weise, daß die Substanz gerade hier auch ihre besondere Wirkung ausübt. Es ist sehr wohl möglich, daß andere Hirnteile darauf besser abgestimmt sind und deshalb schon auf geringere Konzentrationen besonders ansprechen. Derselbe Einwand ist ja auch gegen die Deutung der SCHITTENHELMschen Jodfunde im Zwischenhirn zu erheben. Immerhin dürfte hier ein Weg beschritten sein, der uns weiterführen kann. Vielleicht finden wir neue Derivate der Barbitursäure mit noch größerer Wirksamkeit auf die Veränderungen des Basedowkranken.

Einen theoretisch interessanten Versuch stellt die *Röntgenbestrahlung der Hypophyse* dar. Daß es möglich ist, genügende Mengen Strahlen an die Hypophyse heranzubringen und damit das Drüsengewebe des Vorderlappens zu beeinflussen, ist nach den Ergebnissen der Strahlenbehandlung des acidophilen Adenoms des Hypophysenvorderlappens als wahrscheinlich anzunehmen. Eindeutige Befunde über die Veränderungen der nicht geschwulstartig veränderten Hypophyse nach Röntgenbestrahlung liegen allerdings bislang nicht vor. Da wir keine für den M. Basedow charakteristische Struktur der Hypophyse kennen, ist zunächst schwer abzusehen, welche Veränderungen hier erzielt werden sollen. Ob auch die Bestrahlung der umgebenden Hirnteile, die bei der heutigen Technik unvermeidlich ist, bei der Wirkung mitspielt, wissen wir nicht. Bei der Unsicherheit dieser ganzen Problemlage und bei der Erfahrung, daß eine Schädigung der Hypophyse sehr weitreichende Folgen haben kann, wird man hier sehr zurückhaltend sein müssen. Über günstige Ergebnisse haben JUGENBURG, HABS (1936), BORAK (1935), ETIENNE und DRONET (1934) und HOFF (1937) berichtet. HOFF teilt 2 Fälle mit, bei denen die Röntgenbestrahlung der Schilddrüse und des Thymus wirkungslos war und erst die Bestrahlung der Hypophyse — freilich offenbar nach geraumer Zeit — zur Abnahme von Puls und Grundumsatz und zum Anstieg des Körpergewichtes führte. Auch OEHME sah vereinzelt gute Erfolge. Er mahnt jedoch zu großer Vorsicht der Beurteilung solcher Fälle und in der Anwendung der Methode überhaupt.

Die *Röntgenbestrahlung des Thymus* wird als selbständige Methode heute kaum noch angewandt, sie kommt lediglich als vorbereitende Maßnahme vor der Operation in Betracht. Infolge der hohen Strahlenempfindlichkeit der lymphatischen Gewebe ist der Thymus relativ leicht zu beeinflussen. Er kann durch Bestrahlung völlig zerstört werden.

Das Schrifttum über die *Röntgenbestrahlung der Schilddrüse* ist heute ungewöhnlich groß und enthält zahlreiche Widersprüche. Auf der einen Seite finden wir Berichte — vorwiegend von Fachröntgenologen — über glänzende Erfolge bei völliger Harmlosigkeit, auf der anderen Seite — vorwiegend von chirurgischer Seite — über Gefahren und Mißerfolge. Die Durchsicht dieser Arbeiten zeigt, daß es offenbar nicht so sehr auf die Methode als solche ankommt, sondern darauf,

von welchem Arzt und in welcher Art sie angewandt wird. Von seiten des Internisten läßt sich heute etwa folgendes dazu sagen:

Die Methode ist zunächst sicherlich nicht gefahrlos. Es kann, und zwar auch bei einwandfreier Technik und bei erfahrenen Fachleuten, zu einer schweren Aktivierung der Thyreotoxikose mit Koma und Tod kommen (GOETTE 1929, PRÜFFER 1931). Bei der Natur der Erkrankung und der Art des Eingriffs teilt die Röntgenbestrahlung dieses Schicksal mit allen eingreifenden Methoden, zu denen sie besonders zu rechnen ist. Andererseits kann es unter Umständen noch spät zum Myxödem kommen. So berichtet BRAM allein über 18 derartige Fälle; wenn es sich hierbei auch oft um die Folgen einer Überdosierung gehandelt haben dürfte, so läßt sich doch die Reaktion des Gewebes nicht von vornherein mit Sicherheit vorausbestimmen, zumal dieser Spätschaden häufig erst nach Monaten in Erscheinung tritt. Der Einwand gegen die Röntgenbestrahlung, daß sie zu ausgedehnten Verwachsungen führe, die eine spätere Operation erschweren könnte, ist infolge der Autorität EISELSBERGS (1909), der ihn zuerst erhob, oft wiederholt worden, bei der heutigen Technik jedoch kaum mehr aufrechtzuerhalten. Auch die Röntgenverbrennung der Haut und des Kehlkopfes dürfte sich wohl meist vermeiden lassen, immerhin ist damit zu rechnen, daß die Haut des Basedowkranken besonders empfindlich ist.

Eine sorgfältig durchgeführte Röntgenbestrahlung kann zu sehr schönen Erfolgen führen, die in einzelnen Fällen denen der chirurgischen Behandlung gleichkommen. Sie muß jedoch eingebaut sein in eine klinische Allgemeinbehandlung. Damit hängt der Erfolg weitgehend von der Zusammenarbeit zwischen dem Röntgenologen und dem Internisten ab. Sie nimmt lange Zeit, meist mehrere Monate, in Anspruch und ist damit kostspielig. Als erster Erfolg pflegt der Grundumsatz abzusinken. Später verschwinden die Zeichen von seiten des Herzens. Am schwersten ist, wie gewöhnlich, der Exophthalmus zu beeinflussen, der häufig gar nicht auf die Behandlung anspricht. Wir verzichten auf eine Wiedergabe der Erfolgsstatistiken. Die Zahlen der Heilung schwanken zwischen 4 und 90%, je nachdem wie das Krankengut ausgesucht wurde, mit welcher Technik behandelt wurde, wie lange die Kranken nach der Behandlung beobachtet wurden und welcher Maßstab an den Begriff der „Heilung“ gelegt wurde. Vollständige Dauerheilungen dürften nach dem Urteil von MORAWITZ (1931) sehr selten sein.

Die Bestrahlung erscheint angezeigt bei Kranken, die die Operation verweigern, und bei solchen, bei denen der chirurgische Eingriff wegen zu hohen Alters oder eines Kreislaufschadens zu gefahrvoll erscheint. Auch bei Rezidiven nach der Operation ist sie zu empfehlen. BRAM rät, bei toxischen Adenomen vor der Operation zu bestrahlen. Darüber hinaus sind aber zweifellos auch, je nach den äußeren Gegebenheiten und der Erfahrung des Arztes, noch bei zahlreichen anderen Kranken Erfolge möglich.

Seitdem BECK und MAYO die Bestrahlung zum erstenmal angewandt haben (1904), sind zur Technik sehr verschiedene Vorschläge gemacht worden. Auch heute noch unterscheidet sich die Technik in den einzelnen Instituten beträchtlich. HOLFELDER (1926) gibt unter Schwermetallfilter 60—70% der H.E.D. an zwei aufeinander folgenden Tagen. Nach einer Pause von 3 Monaten kann diese Dosis noch einmal gegeben werden. Auch FRIED (1928) gibt recht hohe Mengen (400 r.) unter 0,5 Zink oder Kupfer. Vielfach verwendet ist die Methode von HOLZKNECHT, die auch NOTHMANN empfiehlt. In Abständen von 3—8 Tagen werden zwei seitliche Schilddrüsenfelder und ein Thymusfeld mit je 210 r. unter 2,5 mm Zink bestrahlt. Bei Schwerkranken wird der Abstand zwischen den einzelnen Bestrahlungen verlängert und die Dosis herabgesetzt. Nach 6—8 Wochen wird eine zweite Serie und nach weiteren 4 Wochen eine 3. und 4. Serie angeschlossen. Auch ZONDEK und FRIK geben etwa die gleiche Menge auf 2—3 Felder verteilt in Abständen von 4—6 Wochen. KLEWITZ hat empfohlen, noch kleinere Einzeldosen zu geben von 50—100 r. mit einer Gesamtdosis von 70% der H.E.D. BRAM folgt den Vorschriften von PFAHLER und VASTNE (1916), die (mit 130 Kilovolt 5 Milliampere, 30 cm Abstand und 6 mm Aluminiumfilter auf

4 kleine Felder verteilt) je 50% der H.E.D. geben und nach 3 Wochen die gleiche Dosis noch einmal wiederholen. In schweren Fällen geben sie kleinere Mengen, in größerem zeitlichen Abstand. In der Mehrzahl der Fälle wurden 4—6, manchmal auch 8 solcher Bestrahlungsserien durchgeführt.

Als grundsätzlich gleichartig und gleichwertig kann die *Radiumbehandlung* angesehen werden, die in Deutschland besonders von GUTZERT empfohlen ist. Er verteilt 100 mg Radium auf 6 Röhren von 2 cm Länge. Die Schilddrüse wird zunächst mit Watte bedeckt, dann werden die Röhren, die mit 1,5 mm Messing gefiltert sind, auf Korkklötze gelegt und gleichmäßig über der Struma verteilt. Darüber kommt wieder eine Watteschicht und ein Mullverband. Das Radium bleibt 24 Stunden liegen. Die Wirkung tritt meist nach einigen Tagen ein, unter Umständen erst nach Wochen. Meist soll eine Behandlung genügen, nach 10 Wochen kann sie wiederholt werden. Günstige Erfolge sahen außerdem FALTA und HÖGLER (1927). Auch in Amerika wird die Methode vielfach angewandt. Das Verfahren hat den Vorzug, daß der Kranke dabei in seinem Bette bleiben kann und dadurch geschont wird. Andererseits dürften die Gefahren der Radiumbehandlung nicht geringer sein als bei der Röntgentherapie. PRÜFFER (1931) berichtet über 5 Todesfälle.

Verschiedentlich ist auch eine Kombination der Jodbehandlung mit Strahlentherapie versucht worden, ohne daß einheitliche Ergebnisse erzielt wurden. Bei der Gefahr jeder Jodbehandlung ist größte Vorsicht am Platze.

Das *Wesen der Strahlenbehandlung* ist noch ungeklärt. Die naheliegende Annahme, daß das gewucherte sezernierende Epithel durch die Strahlen vermindert werde, findet bei der histologischen Untersuchung keine Bestätigung. Es haben sich bisher keine charakteristischen Veränderungen in der bestrahlten Schilddrüse nachweisen lassen. Die lymphocytären Infiltrate, die ja stets besonders strahlenempfindlich sind, scheinen zerstört zu werden (RAVE 1911, PFEIFFER 1906, LIEK 1921, KLOSE, BARCLAY 1926, FELLOWS, KRAUSE 1927).

Wenn wir somit auch eine große Zahl von Mitteln zur internen Behandlung des M. Basedow zur Verfügung haben, und wenn wir damit auch hin und wieder gute Erfolge erzielen können, so sind die Ergebnisse doch im ganzen keineswegs bedriedigend. Immer wieder erleben wir es, daß unsere Bemühungen erfolglos bleiben, daß auch eine intensive Behandlung, die durch Monate durchgeführt wurde, nicht weiterführt und wir den Kranken schließlich doch dem Chirurgen überantworten müssen. Gerade bei den schweren Fällen und dem toxischen Vollbasedow, der unsere Hilfe besonders erfordert, erleben wir so oft das völlige Versagen der internen Behandlung. So kommt es, daß die *Operation* heute immer noch einen wesentlichen Teil der Behandlung des Basedowkranken ausmacht. Wir müssen zugestehen, daß die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung dem der internen Behandlung in zahlreichen Fällen überlegen sind. Nach einem Bericht von MCEVAN (1938) starben in England im Jahre 1936 in oder nach einer Operation 276 Basedowkranke, nach konservativer Behandlung hingegen 1420 Kranke. So können wir uns der Meinung BRAMS bislang nicht anschließen, daß die Operation nur in 2% aller Fälle notwendig sei und in den übrigen 98% die interne Behandlung zum Ziele führe. Es mag sein, daß wir im ganzen oft noch zu ungeduldig sind, daß wir bessere Ergebnisse erzielen werden, wenn wir jeden Kranken durch Monate hindurch mit dem vollen Einsatz aller internen Möglichkeiten behandeln. Dazu fehlen uns aber zur Zeit in Deutschland noch die wirtschaftlichen Möglichkeiten. An Schnelligkeit und Zuverlässigkeit der Wirkung ist die Operation der Schilddrüse heute noch jeder internen Behandlung überlegen.

Operation.

Nachdem die ersten Operationen 1880 von TILLAUX, 1882 von BENARD, in Deutschland 1884 von REHN ausgeführt worden sind, sind zahlreiche Einwände dagegen erhoben worden. Der wichtigste Einwand ist die primäre Mortalität. Sie betrug bis zur Einführung der Jodvorbehandlung auch bei bester chirurgischer Technik 5—8%, zweifellos eine erschreckend hohe Zahl. Seit der Entdeckung

PLUMMERS ist sie wesentlich kleiner geworden. Dabei ist wohl nicht nur die Wirkung des Jodes zu berücksichtigen, sondern auch die Tatsache, daß sich die Ärzte seitdem intensiver um die Vorbehandlung des Kranken überhaupt bemühen. Die Mortalität beträgt heute zwischen 1—2%, wobei Serien von 100 operierten Kranken ohne Todesfälle keine Seltenheit mehr sind. Der Tod erfolgt, wenn wir von den rein chirurgischen Komplikationen wie Luftembolie, Verblutung und Verletzung des Mediastinum absehen, meist unter den Zeichen des akuten Herzversagens während der Operation oder im Verlauf der postoperativen Krise. Auf das Wesen dieser schwersten Komplikation kann hier nicht weiter eingegangen werden. Es sei nur gesagt, daß die naheliegende Auffassung, daß es sich bei der Krise um einen reinen Hyperthyreoidismus, um eine Überschwemmung des Körpers durch das freigewordene und von der Operationswunde resorbierte Schilddrüsensekret handle, nicht ohne weiteres angenommen werden kann, da auch Operationen fern von der Schilddrüse die gleiche Reaktion auslösen vermögen. Seit der Einführung der PLUMMER-Behandlung ist auch die postoperative Krise sehr selten geworden. Als eine weitere Gefahr der Operation ist die *Tetanie* zu nennen, deren Häufigkeit mit 1—4% angegeben wird. Leichte tetanische Erscheinungen sind sehr viel häufiger, nach NOTHMANN in der Mehrzahl der Fälle nachweisbar. Auch die echte Tetanie hat seit der Einführung des A.T. 10 einen Teil ihres Schreckens verloren.

Die *Kachexia strumipriva* und das *postoperative Myxödem* sind bei der heute angewandten chirurgischen Technik sehr selten geworden, ihre Folgen lassen sich wenigstens teilweise durch eine Ersatztherapie beheben. Auch die Recurrensparese kann, zumal wenn sie doppelseitig ist, eine recht ernste Komplikation darstellen, sie wird sich bei guter Technik meist vermeiden lassen; einseitige Paresen können ohne Beeinträchtigung der Stimme einhergehen, leichte Paresen, kurz nach der Operation, können sich nach Tagen oder Wochen zurückbilden. Andererseits können auch noch Wochen nach der Operation Paresen wieder auftreten. *Basedowrezidive* werden nach der Operation in 3—9% der Fälle angegeben.

Diesen Gefahren stehen die *Erfolge* gegenüber, die zu dem erfreulichsten gehören, was der Arzt erleben kann: Oft schon wenige Tage nach der Operation ist der Kranke wie umgewandelt. Er wird ruhig, froh und nimmt an Gewicht zu. Der Grundumsatz sinkt, Erbrechen und Durchfälle hören auf. Das Herzklopfen verschwindet, die Pulsfrequenz sinkt ab, der Schlaf kehrt wieder, Menstruationsstörungen verschwinden. Die Rückbildung der Herzveränderungen hängt von der Dauer der Erkrankung ab. Absolute Arrhythmien, die schon seit Jahren bestanden haben, können in wenigen Tagen verschwinden und auch beträchtliche Dilatationen der Herzhöhlen zurückgehen. Bei sehr ausgedehnten Veränderungen am Herzen ist der Erfolg begrenzt. Der Tremor verschwindet meist erst später, nach Wochen oder Monaten. Der Exophthalmus pflegt sich als letztes Zeichen zurückzubilden. Die Geschwindigkeit seiner Rückbildung hängt von der Dauer des Bestehens ab. Die Kranken versichern uns, sie fühlten sich wie neugeboren, und mit der Operation habe ein neues Leben für sie begonnen. Nach wenigen Wochen oder Monaten können sie ohne Gefahr wieder ihre Arbeit aufnehmen.

Noch bedeutungsvoller als die rasche Umwandlung des Bildes ist das *Anhalten* der Wirkung. Wenn auch gründliche Katamnesen, die einen sicheren Vergleich der Erfolge interner und chirurgischer Erfolge erlauben würden, heute noch fehlen, so kann kaum ein Zweifel sein, daß sich dabei eine starke Überlegenheit der chirurgischen Methoden, gerade auf die Dauer gesehen, ergeben würde. Die Zahl der Dauererfolge wird in den chirurgischen Statistiken mit 70—90% angegeben. W. MAYO hat an seinem sehr großen Material bei 86%

der operierten Fälle zufriedenstellende Dauerheilungen gesehen. Allerdings sieht der Internist in der Sprechstunde manchen Kranken mit einem Spätschaden, der deswegen nicht mehr zum Chirurgen geht, „weil nun nichts mehr zu operieren sei“. Manche chronisch Kranke verschlechtern sich Jahre nach der Operation beträchtlich, bei anderen bleiben erhebliche Störungen, etwa von seiten des Herzens, zurück, die sie dauernd beeinträchtigen. Aber die Zahl dieser Kranken dürfte nicht allzu groß sein. Häufiger erleben wir es, daß wir von einer Operation hören und eine Strumektomienarbe finden und erst bei näherem Zusehen dann, etwa an den Augen oder der Haut, noch geringe Reste oder konstitutionelle Zeichen des M. Basedow nachweisen können.

Als *Gegenindikation* sind nur die schweren Herzerkrankungen zu nennen, soweit sie sich nicht durch eine vorhergehende interne Behandlung genügend beeinflussen lassen. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß die absolute Arrhythmie des Herzens keineswegs als absolute Gegenindikation gelten kann, und daß Kranke mit fortgeschrittenem Myokardschaden durch die Operation sehr günstig beeinflußt werden können, wenn für sie auch das Risiko wesentlich erhöht scheint.

Eine *absolute Indikation* ist gegeben, wenn die Struma Verdrängungserscheinungen, Einflußstauung und Trachealkompression macht. Auch die basedowifizierte Knoten-Kolloidkröpfe und das toxische Adenom sollten einer Operation zugeführt werden, wenn eine interne Behandlung von etwa 3 Monaten Dauer erfolglos war.

Im übrigen wird die Indikationsstellung zur Operation nur von Fall zu Fall möglich sein. Man wird bei jedem Kranken, bei dem keine absolute Indikation vorliegt, zunächst einen Versuch mit interner Behandlung machen müssen. Wie lange man ihn ausdehnt, hängt unter anderem von der wirtschaftlichen Lage des Kranken ab. Eine Behandlungsdauer von 6 Wochen dürfte dabei eine Mindestforderung sein. Selbst wenn sie dann nicht zu einem Erfolge führt, so stellt sie doch eine wichtige Vorbereitung zur Operation dar. Bei den Leichtkranken wird man mit der internen Behandlung vollen Erfolg erzielen können und die Operation entbehren können.

Die Frage, ob schwer oder leicht krank, wird sich oft erst nach dem Versuch einer internen Behandlung entscheiden lassen. Wichtig ist schließlich die Frage der Zusammenarbeit zwischen Internisten und Chirurgen. Besteht ein harmonisches Zusammenarbeiten, so wird sich der Internist häufiger und früher zur Operation entschließen können als dort, wo diese für das Leben und die Gesundheit des Kranken unerläßliche Forderung nicht erfüllt ist. Auch die *Nachbehandlung* wird der Chirurg unter Umständen dem Internisten anvertrauen, der mit einer langsamen Steigerung der Ansprüche, einem vorsichtigen Zurückführen in die Arbeit und einer sorgfältigen Überwachung viel zur endgültigen Heilung seiner Kranken beitragen kann.

2. Das Myxödem.

Geschichte. Die erste Beschreibung von kindlicher Athyreose mit Myxödem geschah durch TH. B. CURLING im Jahre 1850. 23 Jahre später, 1873, beschreibt W. GULL die charakteristischen Veränderungen des Myxödemkranken, besonders der Haut und der Psyche in vollendeter Weise. Seine Arbeit trägt den Titel: „On a cretinoid state, supervening in adult life in women.“ Die wichtigsten Stellen lauten:

„Case I. Miss, B., after the cessation of the catamenial period, became insensible more and more languid, with general increase of bulk. This change went on from year to year, her face altering from oval to round, much like the full moon at rising. With a complexion soft and fair, the skin presenting a peculiarly smooth and fine texture was almost porcelainous in aspect, the cheeks tinted of a delicate rose-purple, the cellular tissue under the

eyes being loose und folded, and that under the jaws and in the neck becoming heavy, thickened, and folded. The lips large and of a rose-purple, alae nasi thick, cornea and pupil of the eye normal, but the distance between the eyes appearing disproportionately wide, and the rest of the nose depressed, giving the whole face a flattened broad character. The hair flaxen and soft, the whole expression of the face remarkably placid. The tongue broad and thick, voice guttural, and the pronunciation as if the tongue were too large for the mouth (cretinoid). The hands peculiarly broad and thick, spade-like, as if the whole texture were infiltrated. The integuments of the chest and abdomen loaded with subcutaneous fat. The upper and lower extremities also large and fat, with slight traces of oedema over the tibiae, but this not distinct, and pitting doubtfully on pressure. Urine normal. Hearts action and sounds normal. Pulse, 72; breathing 18.

Had one not proof that such a patient had been previously fine-featured, wellformed, and active it would be natural to suppose that it was an original defect such as is common in mild cretinism. In the patient whose condition I have given above, there had been a distinct change in the mental state. The mind, which had previously been active and inquisitive, assumed a gentle, placid indifference, corresponding to the muscular languor, but the intellect was unimpaired. Although there was no doubt large deposit of subcutaneous fat on the extremities, chest and abdomen, the mere condition of corpulency, obesity, or fatness, would not in any way comprehend the entire pathology.

The suspicion of renal disease failing, any one who should see a case for the first time might suppose that the heart was the faulty organ, and that this general change in the features and increase of bulk were owing to venous congestion. But neither would this be confirmed by an exact inquiry into the cardiac condition. . . .

There ist certainly a degree of habitual and mental indifference, though this may under occasional circumstances be obviated, since the intellect seems to be unimpaired. It will be noticed that I have designated this state cretinoid. My remarks are rather tentative than dogmatical, my hope being that once the attention of the profession is called to these cases, our clinical knowledge of them will in proportion improve. That the state is a substantive and definite one, no one will doubt who has had fair opportunity of observing it. And that it is allied to the cretin state would appear from the form of the features, the changes in the lips and tongue, the character of the hands, the alterations in the condition of locomotion and the peculiarities, though slight, of the mental state; for, although the mind may be clear and the intellect unimpaired, the temper is changed."

1878 gibt ORD der Erkrankung den Namen „Myxödem“ auf Grund der Hautveränderungen. Um dieselbe Zeit beschreibt CHARCOT seine „Cachexie pachydermique“. Die Entstehungsweise wurde erst geklärt, nachdem KOCHER die „Cachexia strumipriva“ und REVERDIN die „Cachexia post-opératoire“ als dem Spontanmyxödem entsprechend erkannt hatten. 1914 entdeckte KENDALL das Thyroxin. 1920 beschreibt der englische Arzt GEORGE R. MURRAY die erste voll erfolgreiche Behandlung einer Myxödemkranken mit einem flüssigen Schilddrüsenextrakt, der aus den Drüsen von insgesamt 870 Schafen gewonnen war.

Die Klagen der Kranken.

Da die Myxödemerkrankung in vielen Fällen die Selbstbeobachtung, Selbstkritik und Mitteilbarkeit des Kranken beeinflußt, sind wir bei der Feststellung der subjektiven Beschwerden häufig auf die Aussagen der Umgebung des Kranken angewiesen. Besonders deutlich sind meist die Angaben der Eltern bei dem Myxödem der Kinder: Wir hören, daß das Längenwachstum der Kinder aufgehört habe, während das Kind zunächst „kräftiger“ zu werden schien, daß die Zahnentwicklung fehle oder doch nicht fortschreite, daß die Zunge groß geworden und die Atmung schnarchend sei. Erst einige Zeit nach dieser äußeren Verwandlung werden die geistigen Veränderungen verzeichnet. Die geistige Entwicklung des Kindes kommt zum Stillstand, sie kann sich auch rückläufig bewegen, so können Erwerbungen im sprachlichen Ausdruck wieder verloren gehen. Das Interesse der Kinder an der Umgebung nimmt ab, sie spielen unfreudig und wenig, sitzen dösig oder unwirsch herum. Sie können dabei schwierig, abweisend, mürrisch und nörgelig werden, in anderen Fällen sind sie jedoch gutmütig und anschniegig. Die Veränderungen der Haut und des Gesichtes sind beim Kinde weniger auffällig und seltener zu beobachten als beim Erwachsenen.

Auch hier, beim Erwachsenen, wird die charakteristische Veränderung des Gesichtes häufig zuerst von der Umgebung bemerkt. Die Kranken selbst klagen je nach der Art ihrer Persönlichkeit und der Schwere der Erkrankung sehr verschiedenartig: Manche schildern eine große Reihe mannigfaltiger Zeichen genau und kritisch, andere wissen kaum etwas auszusagen. Es wäre aber ein Irrtum anzunehmen, daß diese letzteren schon darum als geistig reduziert, als empfindungsarm oder schwachsinnig bezeichnet werden können, vielmehr haben auch diese ausdrucksarmen Kranken oft eine deutliche Krankheitseinsicht und leiden unter ihrem Zustand sehr. Sie befinden sich offenbar zum Teil in einem ähnlichen Zustande wie Kranke mit Parkinsonismus, nur daß es ihnen noch weniger als diesen gelingt, die Hemmung und Erstarrung zu durchbrechen. Die Möglichkeiten des affektiven Ausdruckes sind stets vermindert, die Fähigkeit jedoch, Erlebnisse affektiv zu verarbeiten, ist oft in einem erstaunlichen Maße erhalten. Bei den schweren Formen freilich und bei langer Dauer geht ein großer Teil der feineren geistigen Funktionen sowohl receptiver als produktiver Art verloren.

Im Beginn stehen häufig die Klagen über vasomotorische Störungen, stetes Frieren, auch bei warmer Kleidung und im Hochsommer, kalte und steife Hände und Füße, dabei anfallsweise auftretende Parästhesien, Schauer, die über den Rücken laufen, Schwindel in Ruhe und bei Bewegung, unter Umständen verbunden mit Migräne, und ein schwer beschreibbares Gefühl des inneren Mißbehagens. Diese Beschwerden stehen oft lange Zeit hindurch im Vordergrund, ja, sie können merkwürdigerweise auch eine im übrigen erfolgreiche Schilddrüsenbehandlung überdauern. So blieben die vasomotorischen Beschwerden bei den Kranken WILDERS bestehen, bei denen wegen Diabetes die Totalexstirpation der Schilddrüse vorgenommen und der Grundumsatz danach durch Thyroxin wieder normalisiert wurde; sie waren ein wesentlicher Grund, warum diese Methode wieder verlassen werden mußte.

Daneben klagen die Kranken fast ausnahmslos über starke Ermüdbarkeit, Schläffheit und Muskelschwäche. Manche intelligente Kranken können dabei deutlich zwischen der psychogen bedingten Antriebsschwäche, dem Energiemangel, der Entschlußlosigkeit und der muskulär bedingten Adynamie unterscheiden. Zu der Muskelschwäche treten Muskelschmerzen rheumatischer Art, die zusammen mit neuralgischen Schmerzen sehr qualvoll und schwer behandelbar sein können.

Hinzu treten Beschwerden, die durch die anatomischen Veränderungen der Haut und der Schleimhäute erklärlich sind: das Trocken- und Rissigwerden der Haut, die Katarrhe der oberen Luftwege, Sprachschwierigkeiten, Schnarchen, Ohrensausen, Abnahme des Gehörs, schlechter Geschmack auf der Zunge, Zahnfleischblutungen, Heiserkeit, Haarausfall.

Die Obstipation, die als obligates Zeichen anzusehen ist, spielt zumal bei den Beschwerden der leichten Formen und der Grenzfälle eine wichtige Rolle. Von Seiten des Genitale schließlich hören wir Klagen über Nachlassen und Aufhören von Libido und Potenz und über Störungen der Menstruation. In besonderen Fällen können die Zeichen der Spontanhypoglykämie, Anfälle von Heißhunger, Muskelschwäche, Ohnmacht und Krampferscheinungen geklagt werden.

Die objektiven Krankheitszeichen.

Wie bei endokrinen Erkrankungen so oft, so spiegelt sich bei dem Myxödem die Erkrankung mit besonderer Deutlichkeit im *Gesicht* des Kranken; dadurch kann der aufmerksame Arzt die Diagnose unter Umständen beim ersten Anblick richtig stellen. Das charakteristische Bild des Gesichtes kommt zu einem Teil durch die Erkrankung der Haut, zum anderen durch die Veränderungen des

mimischen Ausdrucks zustande. Das Gesicht erscheint zunächst groß, rundlich, grobgeformt, gedunsen, blaß und ausdrucksarm, Hängebäcken und Doppelkinn sind auch ohne allgemeine Fettsucht häufig und tragen zu dem Eindruck des Vollmondgesichtes bei. Die feinere Modellierung zumal von Mund und Nase verschwindet, die Lippen werden plump und wulstig, die Nase breit und massig. Die Altersschätzung wird dadurch erschwert, daß bei dem frischen Myxödem in der verschwellenen und gedunsenen Haut die Runzeln verschwinden, so daß die Patienten jünger aussehen können, während bei längerer Dauer der Erkrankung die Atrophie und Fältelung der Haut die Kranken älter erscheinen lassen. Der Ausdruck des Gesichtes ist meist stumpf und dumm, durch das Hervortreten der Stirnfalten kann er nachdenklich, auch pffiffig sein. Die Augen erscheinen durch die Verschwellung der Lider oft klein und ausdruckslos, in anderen Fällen — die man darum allein noch nicht als Mischfälle bezeichnen kann — sind sie dagegen bei weiter Lidspalte vorgetrieben und lebhaft glänzend.

Die Farbe der Gesichtshaut ist blaß und wachsgelb. Im Gegensatz dazu steht häufig eine livide Verfärbung von Nase und Lippen mit Angiektasien auf den Wangen und der Nase. Bei längerer Dauer der Erkrankung finden wir um Augen und Mund, auch auf der Stirn kloasmaähnliche bräunliche Pigmentablagerungen.

Das *Haar* verliert seinen Glanz, bekommt einen schmutzigen Farbton, wird brüchig und schütter, ohne jedoch vorzeitig zu ergrauen. Es kommt zu starkem Haarausfall, auch bei Frauen kann sich eine Glatze entwickeln. STURGIS (1922) schildert als charakteristisch das Ausfallen der Haare über den Ohren und am Hinterkopf. HERTOEGHE (1900) beschreibt das Ausfallen der seitlichen Augenbrauenpartien; auch Bart-, Achsel- und Schambehaarung verschwinden.

Die *Zunge* ist groß, dick, breit, tief gefurcht und mit seitlichen Zahneindrücken, sie kann bei erschwerter Nasenatmung in dem offenstehenden Mund sichtbar werden. Die große Zunge, die plumpe Formung von Mund und Nase, die Fältelung der dicken Stirnhaut erinnert dabei an den Gesichtsausdruck der Akromegalen; diese Zeichen sind wahrscheinlich hypophysärer Art und durch eine reaktive Hyperplasie des Vorderlappens, die zu den regelmäßigen Befunden bei dem Myxödem gehört, mit bedingt.

Die Veränderungen der *Haut* erscheinen recht vielgestaltig, dabei haben das Alter des Kranken und die Dauer der Erkrankung einen wesentlichen Einfluß auf das Erscheinungsbild. Es besteht meist ein gewisses Verhältnis zwischen der Stärke der Hautveränderungen und der Schwere der Erkrankung. In einzelnen Fällen können jedoch die Erscheinungen an der Haut wenig deutlich und charakteristisch sein, während die psychischen Veränderungen stark ausgeprägt sind, und der Grundumsatz tief gesenkt ist. Die Beteiligung der einzelnen Hautbezirke auf der Körperoberfläche ist verschieden. Nächst dem Gesicht, das meist am stärksten betroffen erscheint, finden wir die Schwellung besonders im Nacken und am Hals, dadurch erscheint der Hals dann eigentümlich verkürzt. In den Supraklavikulargruben kann die Haut in Form von Pseudolipomen verändert sein, weiter finden wir bevorzugt die Schulter, die Streckseite der Extremitäten, Hand- und Fußrücken. Wenn die Myxödemhaut auch zunächst dadurch gekennzeichnet ist, daß ihre pralle Elastizität auf Druck mit dem Finger keine Dellen entstehen läßt, so sehen wir doch bei älteren Kranken und an den abhängigen Partien, zumal an der Tibiakante, nicht selten eine Kombination mit echtem Ödem.

Weniger typisch, aber klinisch wichtig sind die Veränderungen der *Schleimhäute*. Es besteht eine starke Neigung zu Katarrhen der oberen Luftwege, die mit atrophischen Veränderungen der Schleimhäute verbunden sind. So kommt es zu einer tonlosen, heiseren, tiefen Stimme und zum lauten Schnarchen. Die Schwerhörigkeit ist durch chronische Tubenkatarrhe und adhäsive Mittel-

ohrprozesse bedingt. Auch an der Schleimhaut der Harnblase besteht eine gesteigerte Neigung zu Katarrhen, die zu heftigen Beschwerden beim Wasserlassen führen kann.

An der typischen Form der Hände und Füße sind außer den Veränderungen der Haut auch solche des Skelets beteiligt. Wir finden breite und kurze Röhrenknochen mit Verbreiterung der Epiphyse, grobe Gelenkformen, kantige Rundschädel. Hierbei dürfte es sich zum Teil um konstitutionelle Eigenheiten des gesamten Skelets handeln. Auch können akromegale Veränderungen in Erscheinung treten.

Begegnen wir einem Myxödemkranken, so fällt uns neben dem Gesichtsausdruck besonders das *motorische Verhalten* auf. Die Bewegungen geschehen langsam, zögernd. Der Gang ist watschelnd, breitbeinig, schlaff. Auch parkinsonähnliche Bilder wurden von CURSCHMANN beobachtet. Die Muskulatur fühlt sich tonusarm und schlaff an. Die Adynamie erscheint wiederum der der Akromegalen ähnlich. Die mechanische Erregbarkeit der Muskulatur wurde verschieden beurteilt: Sie kann nach ERB herabgesetzt, nach KRAEPELIN erhöht sein. SLAUK (1921) beobachtete dabei myotonische Reaktionen. Die *neurologischen Befunde* sind ebenfalls nicht einheitlich. Die Sehnenreflexe scheinen in der Mehrzahl der Fälle herabgesetzt zu sein. In seltenen Fällen werden Kleinhirnsymptome mit Ataxie und Katalepsie beobachtet. Die Sprache ist unbeholfen, zögernd, die Schrift undeutlich unter Verlust des Formniveaus. Gehör-, Geruchs- und Geschmackssinn erscheinen vermindert, für feinere Unterscheidungen ungeeignet. An der Erschwerung der Bewegung der Skelettmuskulatur können auch rheumatische Schmerzen mitwirken. Neben den Störungen im neuromuskulären System spielen bei der Veränderung der Motilität die psychogene Antriebschwäche, die Affektarmut und die Verzögerung des Ablaufs aller nervösen Reaktionen eine Rolle.

Das *psychische Bild* der Kranken wird von der Abstumpfung gegen äußere Anregungen, dem Verlust der emotionellen Reaktionen, und der Verarmung an geistigen Inhalten beherrscht. Gedächtnis- und Merkfähigkeit lassen nach. Die Kranken sitzen stumpf und müde, teilnahmslos und dösig herum. Echte Demenz findet sich dabei nur selten, ebenso gehören symptomatische Psychosen zu den Ausnahmen. Ob sich hierin die Verhältnisse gegenüber früheren Jahrzehnten wirklich geändert haben, wie CURSCHMANN annimmt, erscheint mir zweifelhaft. Wenn in der Zeit vor 50 Jahren angegeben wird, daß fast die Hälfte der Kranken „produktive Psychosen“ aufwiesen, so wissen wir heute nicht mehr mit Sicherheit, wie scharf damals sowohl der Begriff des Myxödem als auch der der Psychose gefaßt wurde. Bei einer sonst so gleichförmig verlaufenden Erkrankung wie dem Myxödem wäre ein solcher Wandel des Bildes in solch kurzer Zeit sehr erstaunlich. Immerhin kommen psychotische Bilder vor:

Nach TAS kann die Abgrenzung zwischen einer depressiven Verstimmung, die der Mehrzahl der Kranken zukommt, von einer echten Depression große Schwierigkeiten machen. JAKOBI berichtet über einen Kranken, bei dem nach der Strumektomie schizophrene Krankheitszeichen auftraten zusammen mit myxödematösen Veränderungen, von denen die letzteren durch Schilddrüsenbehandlung beseitigt, die ersteren nicht beeinflußt wurden. In solchen Fällen muß man wohl eine zufällige Kombination mit einer echten Psychose annehmen. Einzelfälle sind von WEGENER, SCHRIJVER, SCHIERL (1932), COURTOIS, RICHARD und LIHER mitgeteilt worden. Die Erkrankungen tragen die charakteristischen Züge der symptomatischen Psychosen, wobei ängstlich-resignierte und paranoische Zeichen eine besondere Rolle spielen (vgl. S. 76). Als beweisend für das Vorliegen einer echten strumipriven Störung kann der Erfolg der Schild-

drüsenbehandlung angesehen werden, der in allen Fällen die psychotischen Zeichen zu beseitigen vermochte.

Aus den katamnestischen Schilderungen von erfolgreich behandelten Kranken können wir erfahren, wie schmerzlich die Kranken selbst den Zustand ihrer Erstarrung, das Unvermögen, sich zu äußern, den Verlust von Energie und Spontanität empfinden.

Wenden wir uns zu den inneren Organen, so erfordert der Zustand des *Kreislaufs* besondere Aufmerksamkeit. Der Pulsschlag ist stets verlangsamt, es fehlen die emotionellen Reaktionen der Herzfrequenz. In einem voll ausgeprägten Fall beobachtete ich eine deutliche respiratorische Arrhythmie, das

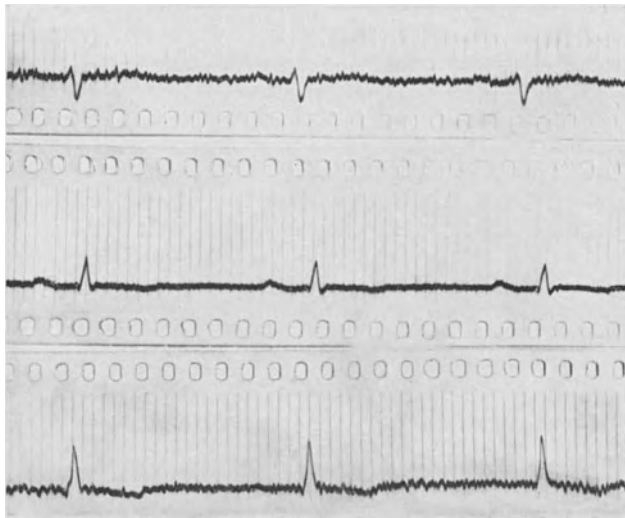


Abb. 11. M. G., 52 Jahre, ♀. Myxödem vor Behandlung. Grundumsatz — 20%, Frequenz 55, PQ 0,23, flaches T_I, negatives T_{II} und T_{III}, kleine Ausschläge für QRS.

ist bei der sonst so ausgeprägten Verminderung der Ansprechbarkeit des vegetativen Systems ein sehr auffälliger Befund. Nach forciertem körperlicher Anstrengung kann der Puls jedoch frequent, auch kleiner werden.

Über das *Myxödemherz* herrscht trotz mancher Untersuchungen noch keine volle Klarheit. Die Herzsilhouette erscheint meist breit und plump, es ist dabei an eine Komplikation durch einen Perikarderguß zu denken. Die Kontraktionen der einzelnen Herzteile verlaufen wurmförmig. An dem Zustandekommen dieser Erscheinungen dürfte neben der Bradykardie auch die verlangsamte Überleitung der Erregung von den Vorhöfen zu den Kammern beteiligt sein. Ob es sich bei der Vergrößerung des Herzens um einen Tonusverlust oder um Veränderungen der Herzmuskelfasern handelt, ist noch nicht geklärt. Man könnte an eine vermehrte Flüssigkeitsdurchtränkung wie bei dem Beriberiherzen denken. Anatomische Untersuchungen liegen hierüber noch nicht vor, sie sind auch kaum zu erwarten, da nur der Zufall die autoptische Beobachtung eines unbehandelten Myxödemfalles ermöglichen kann, und da die Veränderungen des Herzens unter der Schilddrüsenbehandlung zumeist rasch rückbildungsfähig sind. Man könnte hier vielleicht mit Hilfe der Messungen der Herzdichte im Kondensatorfeld, wie BOHNENKAMP sie vorgenommen hat, weiterkommen. Digitalis ist bei frischen Fällen überflüssig und von verminderter Wirkung. Bei älteren Myxödem-

kranken, die nicht selten die Zeichen der Dekompensation des Kreislaufes erkennen lassen, benötigt man große Mengen Strophanthin, bevor man eine deutliche Wirkung erzielt.

Das *Elektrokardiogramm* (Abb. 11) ist durch die im ganzen kleinen Ausschläge charakterisiert, dabei können Vorhofs- und Nachschwankungen vollständig fehlen. Zu einem wesentlichen Teil sind diese Veränderungen durch die Verdickung der Haut mit der Erhöhung ihres Leitungswiderstandes und ihrer Polarisationskapazität zu erklären. Dafür spricht vor allem, daß die Ableitung mit Nadel Elektroden stets sehr viel höhere Ausschläge, oft in normalen Ausmaßen ergibt. Auffällig bleibt dabei, daß die Größe der Ausschläge unter Thyreoidinbehandlung schon dann normal werden kann, wenn bei der Betrachtung und Betastung der



Abb. 12. Dieselbe Kranke nach Behandlung. Grundumsatz + 5 %, Frequenz 78, PQ 0,18. T₁ und T₂ positiv.

Haut eine Restitution ihrer normalen Beschaffenheit noch nicht zu beobachten ist. SCHERF berichtet, daß der Rückgang der elektrokardiographischen Veränderungen unter der Behandlung mit der Hebung des Grundumsatzes parallel verlief. Er bezeichnet es als schwer deutbar, daß die charakteristischen Veränderungen auch bei der Anwendung der modernen Verstärkergeräte zu beobachten sind. Als weiteren typischen Befund finden wir eine Verlängerung des Q-T-Intervalles.

Auch diese Erscheinungen können unter der spezifischen Behandlung in kürzester Zeit zurückgehen. Ich selbst beobachtete in einem Fall nach Injektion von 3 mg Thyroxin intravenös innerhalb von 3 Tagen ein Absinken des Q-T-Intervalls von 0,47 bei einer Frequenz von 63 auf 0,18 bei einer Frequenz von 90 (Abb. 12).

Am *Magen-Darmkanal* ist die Obstipation eines der obligaten Zeichen der Erkrankung überhaupt. Die Röntgendurchleuchtung zeigt dabei eine Atonie des Darmes mit unvollständiger Haustrierung und tiefhängender Kolonguirlande. Die Obstipation spricht nicht mit solcher Sicherheit auf die spezifische Behandlung an wie andere Krankheitszeichen, meist ist jedoch eine deutliche Besserung zu erzielen. Dieses Zeichen spielt bei der Diagnose der larvierten und leichten Formen des Myxödem eine gewisse Rolle. Bei der enormen Häufigkeit der Obstipation und der großen Reihe der bei ihr beteiligten Faktoren ist hier

jedoch größte Zurückhaltung mit der Diagnose am Platze. Auch ex juvantibus ist die Diagnose der formes frustes nur mit Vorbehalt zu stellen, da manche Kranke mit Obstipation gut auf Schilddrüsenpräparate reagieren, ohne daß sonst ein Anhalt für einen primären Hypothyreoidismus gegeben ist. Auch der Magen ist häufig schlaff und tiefhängend. Anacidität, die unter Umständen auch histaminrefraktär sein kann, wird häufig gefunden; sehr oft ist, zumal bei Jugendlichen, ein Nabelbruch zu beobachten.

Das *Genitale* ist äußerlich, von dem Ausfall der Schambehaarung abgesehen, wenig verändert, doch können die typischen Veränderungen von Haut und Schleimhaut auch hier auftreten und zu heftigen Beschwerden Anlaß geben. Die Menstruation ist oft gestört. Es werden sowohl Amenorrhöe, spärliche, verzögerte, seltene Blutungen als auch Menorrhagien mit starken Beschwerden, Kreuzschmerzen, Übelkeit und Abgeschlagenheit beobachtet, dabei scheint die Konzeptionsfähigkeit nicht beeinträchtigt zu sein. Es ist wiederholt beobachtet worden, daß myxödematöse Frauen empfangen und gesunde Kinder zur Welt gebracht haben. Die Einwirkung der Schwangerschaft auf den Verlauf des Myxödems kann verschieden sein: Die myxödematösen Veränderungen können sich im Verlaufe der Schwangerschaft zurückbilden. FALTA berichtet auf der anderen Seite, daß die Schwangerschaft in leichten Fällen verschlimmernd wirken kann. Ähnlich wechselläufig sind die Beziehungen zum Klimakterium: Ein großer Teil der Erkrankungen wird präklimakterisch manifest, doch ist auch beobachtet worden, daß myxödematöse Zeichen nach dem Klimakterium verschwinden können. Wir müssen hier gewisse Wechselbeziehungen annehmen ohne bislang klare Gesetzmäßigkeiten erkennen zu können.

Als Ursache des blassen Aussehens der Kranken ergibt die *Blutuntersuchung* regelmäßig eine Anämie, meist mittleren Grades. In der Regel handelt es sich um hypochrome Formen, doch sind auch hyperchrome Bilder beobachtet worden, bei denen eine Lebertherapie Erfolg hatte. Es erscheint dabei freilich möglich, daß es sich in den letzteren Fällen um zufällige Kombinationen mit Morbus Biermer gehandelt hat. Die in der Regel zu beobachtende hypochrome Anämie ist nach BAUER (1927) als konstitutionell bedingt anzusehen, sie soll nicht als eine Folge des Myxödems, sondern als eine gleichgeordnete Krankheitserscheinung verstanden werden. Für diese Auffassung könnte die Erfahrung sprechen, daß die Anämie oft durch die spezifische Behandlung mit Drüsensubstanz nicht oder nur wenig beeinflusst wird. Andererseits sind auch, so von FALTA, sehr gute Behandlungserfolge gesehen worden. Es wird bei den einzelnen Zeichen oft schwierig sein zu entscheiden, wieweit sie eine direkte Folge des Schilddrüsenmangels, wieweit sie Zeichen einer übergeordneten oder allgemeinen Störung sind. Auch der Erfolg einer Schilddrüsenbehandlung erlaubt es nicht, die erstere Annahme als gesichert anzusehen. Die Anämie der Myxödemkranken ähnelt in vielem zweifellos der der Hypophysenkranken und kann auf diesem Wege erklärt werden.

Daß es sich bei dieser Anämie um einen echten Knochenmarksschaden und nicht, woran man denken könnte, um die Folgen einer Hydrämie handelt, zeigen die Ergebnisse der Plasmauntersuchungen, die bei einer im ganzen kleinen Plasmamenge meist einen erhöhten Eiweißgehalt, der vorwiegend auf eine Vermehrung der Fibrinfraktion zu beziehen ist, ergeben. Auch die Viskosität ist dadurch erhöht, der osmotische Druck vermehrt.

Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten wurde häufig beschleunigt gefunden. Diese Erscheinung ist möglicherweise durch Verschiebungen innerhalb der Eiweißfraktion erklärbar. Man wird trotzdem bei einem Myxödemkranken mit stark beschleunigter Senkung stets nach einem Infektionsherd suchen müssen.

Das weiße Blutbild zeigt bei mäßiger Leukopenie stets eine Lymphocytose, seltener eine Monocytenvermehrung. Auch Eosinophilie soll vorkommen.

Seit der Entdeckung MAGNUS-LEVYS im Jahre 1897 gilt die Senkung des Grundumsatzes als eines der führenden Zeichen des Myxödems. An der hohen Bedeutung dieser Erscheinung für die Diagnostik der Erkrankung und für das Verständnis ihrer pathologischen Physiologie kann nicht gezweifelt werden. Jedoch beurteilen wir sie heute, nachdem eine gewaltige Zahl von Grundumsatzbestimmungen bei den verschiedensten Krankheiten vorliegen, zurückhaltender als früher. Bei der überwiegenden Zahl der Myxödemkranken findet man eine beträchtliche Senkung des Grundumsatzes, die oftmals auf die richtige Diagnose hinleiten kann; bei normalen oder erhöhten Grundumsatzwerten wird man sich nur schwer zur Diagnose Myxödem entschließen. Es ist jedoch fraglich, ob die Grundumsatzsenkung heute noch als eine *conditio sine qua non* bezeichnet werden kann. Es fällt zunächst auf, daß oft zwischen der Tiefe der Grundumsatzsenkung und der Schwere des klinischen Bildes keine festen Beziehungen erkennbar sind. So beobachten wir manchmal bei relativ leichten Fällen von fettstüchtigem Myxödem beträchtliche Senkungen und bei mageren und schwereren Fällen eine geringere Erniedrigung. Daß hierbei die absoluten Werte des Calorienverbrauches betrachtet werden müssen und nicht nur die auf das Körpergewicht bezogenen prozentualen Werte, ist selbstverständlich. Schließlich ist die früher geäußerte Meinung irrig, daß die bei Myxödemkranken gefundenen Werte die tiefsten Senkungen überhaupt darstellten. Wohl sind Erniedrigungen um 50—60% beobachtet worden, zumeist liegen die Werte jedoch bei —20 bis —40%; dagegen liegen die Werte bei der hypophysären Insuffizienz und der hypophysären Kachexie durchschnittlich tiefer, zumal, wenn wir die absoluten Werte berücksichtigen.

Der Wert der Grundumsatzbestimmung für die praktische Krankenbeurteilung scheint mir heute in 2 Punkten zu liegen: Einmal kann es als feststehend angesehen werden, daß beim echten Myxödem schon kleine und kleinste Mengen Schilddrüsensubstanz genügen, um die Grundumsatzsenkung zu beheben. Hierin besitzen wir ein wichtiges differentialdiagnostisches Zeichen gegenüber der hypophysären Insuffizienz, die ja häufig myxödematöse Züge aufweist: Wenn kleine Mengen von Thyroxin oder Thyreoidin (etwa 5—10 mg Thyroxin auf 5 Tage verteilt) den Grundumsatz deutlich, etwa um 15—30% steigern, so spricht dieses Ergebnis für ein echtes, d. h. primäres Myxödem. Auch bei der hypophysären Insuffizienz läßt sich die Grundumsatzsenkung durch Thyroxin beeinflussen. Es sind jedoch dazu sehr viel größere Mengen über längere Zeit verteilt notwendig und die Steigerungen sind meist geringer. So konnte ich eine Myxödemkranke beobachten, bei der der Grundumsatz nach 3 mg Thyroxin intravenös innerhalb von 3 Tagen von —35% auf +7% anstieg, während ich bei einer Kranken mit hypophysärer Insuffizienz mit 35 mg intravenös im Laufe von 14 Tagen nur eine Steigerung von —48% auf —25% erhielt. Zum andern dient die Bestimmung des Grundumsatzes zur Kontrolle der Therapie.

Die *Körpertemperatur* liegt meist tief. Manche Kranke erreichen des Abends kaum 36,0 rectal, dabei erscheint die Thermoregulation schlecht gesteuert. Schon der Genuß größerer Fleischmengen kann zu einer Hyperthermie führen. Kommt es zu Infektionskrankheiten, so pflegt auch hierbei der Verlauf der Fieberkurve häufig von dem typischen Verlaufe abzuweichen.

Im *Wasserhaushalt* finden wir den Umsatz im ganzen vermindert, der Durst ist gering, die Harnmenge spärlich. Der Harn erscheint dunkel und hochgestellt. Die Konzentration von Stickstoff und Kochsalz kann dabei hohe Werte erreichen.

Eine Wasserzulage wird verzögert ausgeschieden, eine Kochsalzzulage führt zu starker Wasserretention, die bis zu dem Auftreten tastbaren Ödems der Haut führen kann. Auch die extrarenale Wasserabgabe von der Haut ist stark eingeschränkt. Nach FALTA ist selbst durch Pilocarpin Schwitzen nur schwer zu erreichen. Das dürfte einmal durch die allgemein verminderte Ansprechbarkeit des vegetativen Systems zu erklären sein, außerdem zeigt aber auch die anatomische Untersuchung der Haut eine Aplasie und Degeneration der Schweißdrüsen, die vielleicht eine Folge der verminderten nervösen Ansprechbarkeit darstellt.

Die Vorgänge im *Wasserhaushalt* des Myxödemkranken entsprechen im wesentlichen dem, was wir bei der Exstirpation der Schilddrüse beobachten. Allgemein ist auch nach Entfernung der Schilddrüse der gesamte Wasserwechsel verringert und verlangsamt. Der Durst wird geringer, Trinkmenge und Harnmenge sinken auf niedrigere Werte ab, auch extrarenal wird sehr viel weniger Wasser abgegeben. Dabei ändert sich die Größe des Wasserwechsels parallel der Senkung des Grundumsatzes. Zugleich ändert sich die Wasserbilanz. Es kommt zur Wasserretention, bis ein neuer Gleichgewichtszustand bei einem erhöhten Wassergehalt des Körpers erreicht ist. Aber auch dann läßt sich die Neigung des Organismus zu Retentionen jederzeit im akuten Wasserversuch zeigen, Kochsalz- und Wasserausscheidung im Trinkversuch sind stark reduziert (EPPINGER, SCHAAL 1928). Zugleich verschieben sich die erhöhten Wasserbestände innerhalb des Organismus derart, daß der Wassergehalt von Haut und Subcutis zunimmt (KUSAKARI, TAKEDA 1930), während er im Blut und Nervengewebe geringer wird (HAMMETT, OGAWA 1925). Der Wasseraustausch zwischen Gewebe und Blut erscheint schwer gestört. Die Resorption einer Hautquaddel ist verzögert (THOMPSON, MORA 1928); größere Mengen subcutan injizierter Kochsalzlösung bleiben tagelang am Ort der Injektion liegen oder sie verschieben sich nur der Schwere folgend (EPPINGER 1929). Der Flüssigkeitseinstrom in die Blutbahn, der bei einem Aderlaß oder auf osmotische Reize wie Zuckereinjektion hin erfolgt, ist verlangsamt; auch die Diurese nach Zuckereinjektion ist verringert. Die Quellbarkeit der Muskulatur in hypotonischen Medien ist herabgesetzt (SATO 1932). Die zirkulierende Plasmamenge findet man bis auf die Hälfte vermindert. Unter Thyroxinbehandlung kann sie dann wieder um 25—60% ansteigen; dabei verläuft der Anstieg parallel den Bewegungen des Grundumsatzes; wird das Thyroxin abgesetzt, so kehrt die Plasmamenge innerhalb von 10 Tagen zu dem erniedrigten Ausgangspunkt zurück (THOMPSON). Unter den qualitativen Änderungen des Blutplasma steht im Vordergrund die Erhöhung der Eiweißwerte, die zu einer erhöhten Viscosität (HAMMETT, NEUSCHLOSS 1924, GARDELLA 1910, PALADINO 1912) und zu einer vermehrten Oberflächenspannung (WILHELMY und FLEISCHER 1926) führen. Die Blutsalze sinken zumeist etwas ab, die Leitfähigkeit des Plasma wird geringer (GARDELLA). Alle diese Erscheinungen sind bei der Behandlung mit Schilddrüsensubstanz sowohl beim thyrektomierten Tier als beim Myxödemkranken in wenigen Tagen reversibel. Zwischen den Präparaten mit getrockneter Drüse und dem Thyroxin haben sich bislang in der therapeutischen Wirksamkeit den Störungen des Wasserhaushaltes gegenüber keine grundsätzlichen Unterschiede finden lassen.

Es lag nahe, die Schilddrüsenpräparate auch therapeutisch zur Beseitigung andersartiger Wasseransammlungen heranzuziehen. So hat man die Anwendung bei Hydrops der Herz- und Nierenkranken empfohlen (HEINSHEIMER 1891, EPPINGER). Es scheint insbesondere eine bestimmte Gruppe von Kranken mit schwer mobilisierbaren Wasserdepots zu sein — vielleicht ist bei ihnen eine leichte Hypofunktion der Schilddrüse mit im Spiel, bei der man ausgezeichnete Erfolge erzielen kann. Auch bei manchen therapieresistenten Fällen von nephritischen Ödemen sehen wir gute Erfolge. DANZER

(1923) empfahl die Präparate zur Beseitigung von Höhlenergüssen. Zur Erklärung der Wirkung nimmt man, den Theorien EPPINGERS folgend, zumeist eine primäre Beeinflussung der Eiweißkörper an, deren verstärkter Abbau das Wasser dann freigeben soll. DIEBALLO und GEGÉS (1897), MEYER-BISCH (1923) sahen unter Thyroxinbehandlung den Sulfatgehalt der Ödemflüssigkeit eines Kranken ansteigen und schließen daraus ebenfalls auf eine verstärkte Einschmelzung von Eiweiß. Wasser- und Stickstoffausscheidung können jedoch auch unabhängig voneinander verlaufen, so daß wohl noch andere Mechanismen, vielleicht zentralnervöser Art, an der „Schilddrüsendiurese“ beteiligt sein müssen.

Der *Eiweißumsatz* erscheint im ganzen vermindert. Schon kleine Eiweißzulagen führen zu einer positiven Stickstoffbilanz, wobei schwer zu entscheiden ist, ob man diese Erscheinung als Stickstoffretention oder als Stickstoffansatz bezeichnen kann. Die häufig zu beobachtende Steigerung des Blutharnstoffes auf Werte von 40—60 mg-% spricht eher für die erstere Annahme. Die Steigerung des Reststickstoffes ist bei den hohen Stickstoffkonzentrationen, die die Niere zu leisten vermag, erstaunlich. Die Bestimmung der AMBARDSchen Konstanten gibt wechselnde Werte. Nach SCHITTENHELM und EISLER ist die Harnstoffstickstoffsynthese gestört. Bei mittleren und leichten Fällen pflegt die Schilddrüsenbehandlung diese Störungen rasch und vollständig auszugleichen. Als erstes beobachten wir dann das Einsetzen einer lebhaften Diurese, die zu einer reichlichen Kochsalz- und Stickstoffausschwemmung führt. In schwereren Fällen, in denen es offenbar zu tiefergreifenden Störungen im Wasserhaushalt gekommen ist, kann die Thyroxinzufuhr zunächst zu einer erhöhten Stickstoffmobilisation mit einem starken Anstieg des Reststickstoffes im Blute führen. Wir beobachteten bei einer Kranken, daß sich unter der zunächst erfolgreich erscheinenden Thyroxinbehandlung eine Azotämie bis auf 340 mg-% entwickelte, an die sich die klinischen Zeichen der echten Urämie anschlossen, ohne daß die histologische Untersuchung der Nieren dafür eine Erklärung zu geben vermochte. Man wird sich demnach bei der Behandlung mit Thyroxin vergewissern müssen, ob die Diurese genügend in Gang kommt, bevor man die Dosis steigert.

Die *Störungen des Kohlehydratstoffwechsels* sind weniger deutlich ausgeprägt. Im Vordergrund steht die Erhöhung der Zuckertoleranz. Bei der Belastung mit 200—300 g Zucker per os wird meist kein Übertritt in den Harn beobachtet. In einzelnen Fällen dagegen wurde auch eine Neigung zu Glykosurie beobachtet, die möglicherweise durch konstitutionelle Störungen — die bei der Anwesenheit von Zuckerkranken in der Sippe zu vermuten sind — zustande kommt. Während der Schilddrüsenbehandlung des Myxödems kommt es häufig zu einer vorübergehenden und harmlosen Glykosurie. Der Nüchternblutzucker ist von normaler Höhe. Die Blutzuckerkurve nach der Belastung mit Zucker per os erscheint meist abgeflacht, in einzelnen Fällen kann es auch zu schweren hypoglykämischen Reaktionen kommen. So beobachtete ich bei einer 45jährigen myxödematösen Zwergin nach einem Zuckerfrühstück von 100 g Rohrzucker einen schweren hypoglykämischen Shock, der zu einem Koma mit ernstem Kreislaufkollaps führte und nur durch große Dosen Adrenalin intravenös zu unterbrechen war. In einem 2. Fall (gemeinsam mit KORTH und LÜDEKE beschrieben) (Abb. 14) kam es bei einer Kranken, deren Myxödem seit etwa 2 Jahren bestand, ohne erkennbaren Anlaß zu einem schweren hypoglykämischen Koma mit Blutzuckerwerten bis herab auf 17 mg-% (Abb. 13). Hierbei konnte der Blutzucker durch Traubenzucker intravenös nur vorübergehend auf die Höhe getrieben werden. Erst nach Thyroxin intravenös wurden wieder normale Blutzuckerhältnisse hergestellt und das mehrere Tage anhaltende Koma beseitigt. Diese letztere Beobachtung spricht dafür, daß die Hypoglykämie wohl in Abhängigkeit von der Schilddrüse stehen kann, andererseits wird man bei solchen Befunden immer besonders an die Möglichkeit eines sekundären Myxödems bei primärer Erkrankung des Hypophysenzwischenhirnsystems zu denken haben.

führen. Eine primäre Tuberkulose der Schilddrüse scheint nicht vorzukommen, doch findet sich bei der miliaren Aussaat auch eine Mitbeteiligung der Drüse. ZONDEK beobachtet einen Fall, bei dem es nach einer Schußverletzung des Halses zur Vereiterung der Schilddrüse mit nachfolgendem Myxödem kam. Einen Sonderfall stellt die Trypanosomeninfektion der Chagaskrankheit dar, bei der die Schilddrüse elektiv befallen erscheint, und wobei die Zerstörung des Parenchyms ebenfalls zum Myxödem führen kann. Nach REIST (1922) sollen chronische Infekte und chronische Intoxikationen häufig zu Parenchymschädigungen und cirrhotischen Prozessen in der Schilddrüse führen. Wieweit diese Schädigungen bei der Größe der Drüse und ihrer guten Regenerationsfähigkeit jedoch ausreichen, ein Myxödem entstehen zu lassen, wird im Einzelfall immer sehr schwer zu entscheiden sein.

In den meisten Fällen wird eine akute oder chronische Thyreoiditis der verschiedensten Genese als eigentliche Ursache des Drüsenschadens angesehen. Nun ist aber nach WEGELIN (1925) die primäre chronische Thyreoiditis als große Seltenheit anzusehen. WEGELIN beschreibt das Bild der chronischen Entzündung der Drüse dahin, daß die Infiltrate vorwiegend aus Lymphocyten und Plasmazellen bestehen und das Drüsengewebe herdförmig oder diffus durchsetzen. Die lymphatischen Infiltrate können dabei so stark sein, daß manche Läppchen den Eindruck von lymphatischem Gewebe erwecken. Auch typische Lymphfollikel mit Keimzentren werden dabei nicht selten gefunden. Die Bindegewebswucherung schließt sich direkt an die entzündlichen Infiltrationen an, sie schreitet von der Peripherie der Drüse zu den zentralen Bezirken fort, führt zu einer Verbreiterung der interlobären Septen, die sich schließlich nach dem Rückgang der Rundzelleninfiltrate zu einem hyalinen Bindegewebe zusammenschließen.

Wie ein Fall unserer eigenen Beobachtung, den wir gemeinsam mit KORTH und LÜDEKE veröffentlicht haben, zeigt, können diese Erscheinungen aber auch sekundär dann in der Schilddrüse auftreten, wenn diese durch eine Erkrankung des Hypophysensystems funktionell ausgeschaltet oder geschädigt ist. Demnach dürfte bei der anatomischen Beurteilung der Schilddrüsenveränderungen und der Beantwortung der Frage, ob die Befunde in der Drüse wirklich das primäre Leiden und damit die Ursache des Myxödems darstellen, größte Zurückhaltung am Platze sein.

Von den anatomischen Befunden an den übrigen Organen sind diejenigen an der *Haut* recht wechselvoll. Wir haben die Schwierigkeit des Nachweises mucinartiger Substanzen erwähnt. Das Alter der Kranken und die Dauer der Erkrankung scheinen hier völlig verschiedene histologische Bilder zur Folge zu haben. Die Vergrößerung der Zunge entsteht nach WEGELIN vorwiegend durch Bindegewebswucherungen. Häufig, aber nicht gesetzmäßig, wurde in relativ jungem Alter eine stärkere Atheromatose der Arterien gefunden. Neben den Schilddrüsenveränderungen scheinen hierbei aber noch andere Faktoren beteiligt zu sein. Das Herz wird oft schlaff und erweitert gefunden mit degenerativen Veränderungen in den Muskelzellen. Am Zentralnervensystem sind deutliche und charakteristische Befunde nicht zu erheben.

Bei dem heutigen Stand der Forschung sind die *Hypophysenveränderungen* von erhöhtem Interesse. Es müssen hier 2 Gruppen von Veränderungen unterschieden werden. Bei einer großen Reihe von Fällen findet man eine Vergrößerung der Gesamtdrüse, die unter Umständen sogar zu Chiasmaerscheinungen führen soll; wie ABRIKASOFF (1904) zuerst beschrieben hat, handelt es sich hierbei vorwiegend um eine Vermehrung und Vergrößerung der Hauptzellen mit einem Schwund des Protoplasmakolloids. In seltenen Fällen wurde auch eine Wucherung der Eosinophilen gefunden, die Basophilen sind stets sehr spärlich. Zur Deutung dieser Befunde ist es wichtig, daß sich diese Veränderungen auch experimentell durch die Thyrektomie junger Tiere erzeugen lassen. In neuerer Zeit sind diese Veränderungen durch HOHLWEG und JUNKMANN (1933) noch einmal sorgfältig untersucht worden. Es ergab sich dabei, daß die Veränderungen des Vorderlappens nicht mit den nach der Kastration zu beobachtenden Erscheinungen identisch sind, insbesondere beobachteten sie, daß die Zahl der eosinophilen Zellen meist vermindert ist. Wichtig war dabei weiter die Beobachtung, daß diese Veränderungen nicht durch Zufuhr von Keimdrüsenhormon, wohl aber prompt durch Thyroxinzufuhr rückgängig gemacht werden können. Hiernach muß als sehr wahrscheinlich angenommen werden, daß diese Erscheinungen im Vorderlappen als sekundär und als Folge des Unterganges der Schilddrüse anzusehen sind. Ob diese reaktiven Veränderungen freilich zu Hypophysentumoren führen können, die dann durch Druck auf das Chiasma zu Störungen im Gesichtsfeld führen, ist noch zweifelhaft.

Daneben werden nun aber noch Veränderungen gefunden, die eine andere Deutung verlangen. So hat PONFICK (1899) zuerst sklerotische und cystische Degenerationen des Vorderlappens beobachtet, und auch solche Veränderungen scheinen nicht selten zu sein. In dem vorhin angeführten eigenen Fall fand sich eine Hypophysengangscyste mit Druckatrophie und chronisch sklerosierender Entzündung des Vorderlappens mit Fortleitung der Entzündung auf das Infundibulum und das Tuber cinereum. Bei solchen Veränderungen

dürfte es sich wohl um primäre Veränderungen der Hypophyse handeln, auf deren Bedeutung später noch einzugehen ist.

Von den Erscheinungen an den anderen endokrinen Drüsen seien die Atrophie des Thymus und der Keimdrüsen und die Sklerosierung der Nebennierenrinde noch kurz angeführt.

Ätiologie und Pathogenese.

Bei der Betrachtung der Ätiologie und Pathogenese des Myxödems steht auch heute noch die Schilddrüse im Vordergrund.

Am besten übersehbar liegen die Verhältnisse bei dem *postoperativen Myxödem*. Die Totalentfernung der Drüse wird wohl heute nur noch bei malignen Tumoren der Drüse vorgenommen. Die Versuche amerikanischer Ärzte, bei Herzinsuffizienz und Diabetes mit einer Totalektomie der Schilddrüse Hilfe zu schaffen, haben sich bei uns nicht durchsetzen können und sind auch in Amerika weitgehend wieder verlassen worden. Es kommt nach diesem Eingriff regelmäßig innerhalb von 1—3 Wochen zur deutlichen Ausprägung der Drüseninsuffizienz, sofern nicht von vornherein prophylaktisch Schilddrüse gegeben wurde. In seltenen Ausnahmefällen findet sich am Zungengrund eine akzessorische Schilddrüse, die nach der Entfernung der eigentlichen Drüse hypertrophieren und das Myxödem verhüten kann. In den Fällen jedoch, in denen diese Schilddrüsenreste, die entwicklungsgeschichtlich als unvollständiger Descensus der Schilddrüsenanlage anzusprechen sind, extirpiert wurde, ohne daß eine weitere Schilddrüse vorhanden war, ist ebenfalls Myxödem beobachtet worden (CHAMISSO 1897, HARTLEY 1922).

Auch bei der subtotalen Resektion der Struma kann es infolge einer Nekrose des Drüsenstumpfes, noch nachträglich zum Myxödem kommen. Ebenso kann die Röntgenbestrahlung zu einem entsprechenden Parenchymschaden mit Myxödem führen. Bei der heute allgemein angewandten vorsichtigen Dosierung dürfte die Gefahr nicht sehr hoch einzuschätzen sein. Es ist jedoch dabei zu berücksichtigen, daß die Reaktion des Schilddrüsenengewebes bei M. Basedow schwer berechenbar ist, und daß plötzliche Umschläge von hyperthyreotischen in hypothyreotische Bilder vorkommen. Hierbei dürften auch am ehesten die sog. *Mischformen* zustande kommen, auf die wir bei der Besprechung des M. Basedow bereits hingewiesen haben. Nach Eingriffen an der Schilddrüse kann ein Myxödem unter Umständen erst nach Jahren manifest werden. Im übrigen sind die Fälle mit rein thyreoprivem Myxödem infolge Erkrankung der Schilddrüse äußerst selten. Angeschuldigt wird die große Mehrzahl der Infektionskrankheiten von der Lues, Tuberkulose, Aktinomykose, Trypanosomeninfektion bis zu Polyarthrits rheumatica, Erysipel und Scharlach. Der sichere Beweis des Kausalzusammenhangs ist in solchen Fällen immer nur sehr schwer zu liefern. Nach WAGNER-JAUREGG (1912) kommt es bei schwerem Alkoholismus regelmäßig zu regressiven Veränderungen der Schilddrüse und ebenfalls zu Myxödemzeichen.

Eine Reihe von klinischen und anatomischen Beobachtungen weist mit Nachdruck darauf hin, daß wir neben der thyreogenen Form des Myxödems, die wir als die „primäre“ Form bezeichnen können, eine zweite Form abgrenzen müssen, bei der die Schilddrüsenveränderungen mit den von ihnen abhängigen Ausfallserscheinungen sekundär zu verstehen sind. In erster Linie ist hierbei an Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens zu denken, dessen tiefgreifender Einfluß auf Funktion und Gestalt der Schilddrüse heute sichergestellt ist. Daß eine Erkrankung des Vorderlappens zur Atrophie und Sklerose der Schilddrüse führen kann, lehren seit langem die anatomischen Befunde bei der SIMMONDSSchen Krankheit deren klinisches Bild manche Einzelzüge des Myxödems aufweist. Wie zu erwarten, sind die Beziehungen zwischen den beiden großen Drüsen wechselseitig. Das zeigt die reaktive Hyperplasie des Vorderlappens nach

Thyrektomie und die akromegalen Züge im klinischen Bilde des Myxödems. Der Funktionskreis Vorderlappen-Schilddrüse kann zweifellos auch in seinem hypophysären Anteil gestört sein, und es dürfte in Zukunft eine wichtige klinische und anatomische Aufgabe sein, das sekundär hypophysäre Myxödem näher zu analysieren und von den primären Formen abzugrenzen. Eine solche Unterscheidung müßte dann auch für die Behandlung der beiden Formen maßgeblich sein.

Einen Fall von hypophysärem Myxödem, der als einigermaßen aufgeklärt angesehen werden kann, habe ich gemeinsam mit KORTH und LÜDECKE beschrieben (Abb. 14).

Es handelte sich um eine Frau von 52 Jahren, in deren Sippe außer einer Neigung zu Fettansatz endokrine Störungen nicht aufgefallen sind. Seit ihrem 18. Lebensjahr zeigte sich auch bei ihr eine Neigung zu Gewichtszunahme. Sie nahm in wenigen Jahren von 54 auf 77 kg zu. Die Ehe war kinderlos, wohl infolge von Empfängnisverhütung. Menarche mit 17, Menopause im 47. Lebensjahr. 2 Jahre vor dem Beginn der klinischen Beobachtung klagte die Kranke über Anfälle von Schwindel. Die Schamhaare fielen aus, die Augenbrauen wurden spärlich, das Gehör schlechter, der Stuhlgang verstopft, lautes Schnarchen. Der Durst war stets gering, doch fiel in der letzten Zeit die Verminderung der Harnausscheidung auf. Es häuften sich nun Anfälle von Ohnmacht und Taumel. Im Gesicht und an den Extremitäten traten vorübergehende Anschwellungen der Haut auf. Sie erschien im ganzen träge und energielos, war häufig mißgestimmt.

Die Patientin wird in einem tiefen Koma in die Klinik gebracht, das seit etwa 8 Stunden besteht. Sie bot das typische Bild eines vollausgeprägten Myxödems. Das Koma erwies sich als hypoglykämisch bedingt bei einem Blutzuckerwert von 17 mg-%. Die intravenöse Zufuhr großer Traubenzuckermengen führte nur zu einer vorübergehenden Steigerung des Blutzuckers und Milderung des Komas (Abb. 13). Erst nach Zufuhr von Thyroxin, 3mal 2 mg intravenös, verschwindet das Koma und wird der Blutzucker regularisiert. Zugleich schwinden die Erscheinungen des Myxödems. Die Patientin ist nach Aussagen der Familie so lebhaft und heiter „wie seit Jahren nicht“. Nach einigen Tagen verschlechtert sich der Zustand wieder wesentlich. Die Atmung wird vertieft und verlangsamt, es tritt Ödem auf. Der Mundgeruch erscheint urämisch. Der Reststickstoff steigt von 35 auf 340 mg-% an, und unter epileptiformen Krämpfen erfolgt der Tod. Die Sektion ergab an Nieren und Pankreas, auch an den übrigen inneren Organen keinen krankhaften Befund. Die Schilddrüse wog 14 g, zeigte schwerste Atrophie des Parenchyms; zwischen einem dichten Maschenwerk von derbem Bindegewebe ließen sich nur kleine Inseln von Epithelresten nachweisen. Nachdem die makroskopische Betrachtung von Hypophyse und Hirnbasis keine Abweichung gezeigt hatte, klärte erst die mikroskopische Untersuchung den Befund. Es fand sich eine Hypophysengangscyste mit hochgradiger Sklerosierung des Vorderlappens und ausgedehnten lymphocytären Infiltraten, die sich auf das Infundibulum und Tuber cinereum fortsetzten. Es ließen sich nur Reste von epithelialen Alveolen nachweisen, die vereinzelt schwach eosinophile und basophile Zellen, vorwiegend atrophische Hauptzellen erkennen ließen. An einzelnen Stellen Bildung von epithelialen Riesenzellen. Der Hinterlappen war wenig verändert, zeigte reichlich gespeichertes Hämosiderin. Zugleich fanden sich im Globus pallidus ältere Erweichungsherde mit Kalk- und Eiseneinlagerungen.

Der Fall muß dahin verstanden werden, daß es durch die Hypophysenerkrankung, die sich an die Mißbildung des Hypophysensystems angeschlossen hat, sekundär zu einer Atrophie der Schilddrüse mit Myxödem gekommen ist.



Abb. 14. O. G., 52 Jahre. ERDHEIM-Tumor mit Sekundärmyxödem. [Aus KORTH, LÜDECKE, MARX: Virchows Arch. 300, 141 (1937)].

Wieweit neben der hypophysären Form noch andere Arten des sekundären Myxödems abzugrenzen sind, läßt sich heute noch nicht sagen. Die Beziehungen der Keimdrüse zu der Entstehung und Entwicklung des Myxödems lassen sich zwanglos auf dem Wege über eine Beeinflussung des Hypophysenvorderlappens erklären. Es ist seit langem bekannt, daß die Erkrankung bei Frauen ungleich häufiger angetroffen wird als bei Männern. So errechnet BUSCHAN ein Verhältnis von 4:1, MURRAY (1920) von 5:1, HEIMER gar von 10:1. Verheiratete Frauen erkranken öfter als Jungfrauen, Frauen mit mehreren Kindern häufiger als Frauen ohne Kinder. Schon diese Tatsache weist eindringlich auf eine Verbindung zur Keimdrüse hin. Das Involutionsalter der Frau zwischen 35 und 45 Jahren zeigt die größte Morbidität. Klimakterium und Kastration bei Beginn der Erkrankung finden sich in zahlreichen Anamnesen. Daß in anderen Fällen vorher aufgetretene myxödematöse Erscheinungen im Klimakterium eine Besserung aufweisen können, wurde oben schon erwähnt. In der Gravidität, die meist ungestört verläuft, kommt es häufig zu einer Verschlechterung des Befundes. Bei Männern tritt die Erkrankung meist erst jenseits des 45. Lebensjahres auf.

Häufigkeit. Wenn man den Begriff des leichten und larvierten Myxödem nicht zu weitherzig anwendet, ist das Myxödem als *seltene* Krankheit zu bezeichnen. In einer größeren Klinik von einem Durchgang von 5000 bis 7000 Kranken im Jahr sieht man höchstens einen Fall jährlich. Diese Seltenheit macht von vornherein alle statistischen Angaben über Zunahme und Abnahme der Erkrankung und über ihre geographische Verbreitung recht problematisch. Wenn in den Jahren 1870—1883 in England besonders zahlreiche Fälle aufgetreten sein sollen, so kann das seinen Grund zunächst schon darin haben, daß man damals auf die Krankheit aufmerksam wurde und sie darum häufiger und genauer diagnostizierte. Erleben wir doch auch in unsern Tagen, daß „neue Krankheiten“ auftreten und dann „häufiger“ werden, die, wie die CUSHING-Krankheit wohl von jeher bestanden haben, aber früher nicht erkannt wurden.

Das Myxödem ist über die ganze Erde verbreitet. Es soll in England, Holland und Nordamerika häufiger sein als in Deutschland, besonders häufig in Schottland und Nordfrankreich. Klare Beziehungen zu bestimmten geographischen, geologischen und klimatischen Bezirken lassen sich nicht erkennen. Wichtig ist hierbei nur die Beobachtung, daß das Myxödem in Kropfgegenden und in der Nachbarschaft des Kretinismus nicht gehäuft, sondern eher selten vorkommt.

Eine gewisse Bedeutung für Entstehung und Auslösung des Leidens besitzt die *Ernährung*. Hunger und einseitige Ernährung mit Überwiegen der Kohlehydrate und Eiweißmangel führen zu einer Atrophie der Schilddrüse. Diese Erscheinungen sind durch die schönen Untersuchungen von ÖHME und PAAL über den Einfluß der Ruhekost auf das Bild der Schilddrüse einigermaßen geklärt worden. Eiweißkörper, insbesondere Tryptophanträger, regen die Schilddrüse an. Eiweißnahrung verhindert infolgedessen die Entstehung des Myxödems. Es ist somit verständlich, daß das Myxödem nach den Beobachtungen CURSCHMANNs in den Hungerjahren Deutschlands von 1916—1921 gehäuft auftrat.

Schließlich spielen *konstitutionelle* Faktoren bei der Entstehung des Leidens eine wichtige Rolle. Es besteht eine Anfälligkeit gewisser Körperbautypen. Zumeist sind es untersetzte, breitgebaute Menschen mit relativ kurzen Gliedern und groben Gelenkformen. In der Sippe der Kranken begegnen wir Schilddrüsenerkrankungen wie Kropf und Myxödem, besonders häufig M. Basedow und Fettsucht. Eine direkte Vererbung, etwa von der kranken Mutter auf das Kind, ist nach MACJELWINE (1902) sehr selten.

Entwicklung und Verlauf.

Der *Beginn* der Erkrankung bleibt oft lange Zeit unbemerkt, besonders in den Fällen, in denen die psychischen Veränderungen den somatischen Erscheinungen parallel laufen. Meist sind die Obstipation und die vasomotorischen Beschwerden die ersten Krankheitszeichen. Die Hauterscheinungen können unter Umständen erst nach Jahren manifest werden. Bei den postoperativen Formen kann der Verlauf stürmisch sein. Schon einige Tage nach der Operation, meist allerdings erst nach 2—3 Wochen, treten die ersten Zeichen auf. Hierbei pflegen die Störungen um so stärker zu sein, je jünger die Kranken sind. In den meisten Fällen ist der Verlauf schleichend, er kann sich über Jahrzehnte hinziehen. Bei chronisch verlaufenden Fällen können schwere Infekte und seelische Erschütterungen zu akuten Schüben und vorübergehender Verschlechterung führen, andere Fälle können auch ohne Behandlung durch Jahre hindurch stationär bleiben.

Unter den *Komplikationen* spielt die postoperative Form der Tetanie eine gewisse Rolle, sie hat jedoch eigentlich nichts mit dem Krankheitsbild zu tun, wenn auch von PFAUNDLER ein Einzelfall einer Kombination von Spontanmyxödem mit Spontan-tetanie beobachtet ist.

Die *Prognose* hängt weitgehend von der Behandlung ab. Ohne Behandlung kann sich in wenigen Jahren eine schwere Kachexie entwickeln, die dann unaufhaltsam zum Tode führt. Auch interkurrente Infekte können das Ende herbeiführen. Bei geeigneter Behandlung ist Lebensdauer über das 90. Jahr hinaus beobachtet worden.

Es bestehen nun zahlreiche Übergänge zwischen den schweren akut verlaufenden Fällen und solchen leichter Art, in denen nur einzelne Zeichen auf das Myxödem hinweisen. Zwischen Menschen mit angedeuteten hypothyreotischen Zügen und eigentlichen Myxödemkranken läßt sich eine scharfe Grenze nicht ohne weiteres ziehen. Der Arzt muß jedoch stets bemüht bleiben, gerade in dieser Situation den Begriff der Krankheit nicht allzusehr auszuweiten, sondern in seiner Krankenbeurteilung zwischen endokrinen Kranken und gesunden Abweichungen des Typus zu unterscheiden. Wir sind in der Einleitung auf diese Frage näher eingegangen. Die klare Abgrenzung in der Krankenbeurteilung ist besonders für die Durchführung der Behandlung wichtig.

Man hat zunächst von einer *hypothyreoten Konstitution* gesprochen. Darunter versteht CURSCHMANN den Typus eines kleinstämmigen Menschen von pastösem Aussehen mit geringem Haarwuchs, von stiller und bescheidener Gemütsart mit einer im ganzen geringen Leistungsfähigkeit. Einer spezifischen Behandlung dürfte dieser Typus kaum zugänglich sein. Es bestehen alle Übergänge zu dem, was man den gutartigen, inkompletten, chronischen Hypothyreoidismus nennt. Dieser entspricht dem „*hypothyreoide benigne*“ oder Myxödem fruste, das HERTOEGHE schon 1880 beschrieben hat, und das in der französischen Literatur als *maladie Hertoghe* geführt wird. Bei diesen Kranken fehlen meist die Hauterscheinungen. Sie klagen über Frieren, Haarausfall, Trägheit, auch Gewichtsansatz, Obstipation, rheumatische und neuralgische Schmerzen, Ischias, Migräne und Dysmenorrhöe. Man findet häufiger eine blasse Fettsucht, Paronychien, Fehlen der Salzsäure im Magensaft. Das größte Kontingent stellen Frauen im präklimakterischen Alter unipare sowohl wie multipare. Von der französischen Klinik werden Beziehungen zur Polyarthritus rheumatica, zur Gicht und zur Diathèse artritique angenommen. Zur Sicherung der Diagnose wird man nach Möglichkeit eine Grundumsatzbestimmung vornehmen. Ohne Senkung des Grundumsatzes ist eine Beziehung dieser vieldeutigen Störungen auf die Schilddrüse kaum anzunehmen. Mit Vorbehalt wird man auch aus dem Erfolg einer

spezifischen Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten auf die Diagnose schließen können. Hierbei wird man freilich, wie FALTA betont, fordern müssen, daß Schilddrüse schon in kleinen Dosen eine deutliche Wirkung übt. Bei Mengen von über 0,5 g getrockneter Drüse je Tag und mehr kann man bei zahlreichen fetten und schwerfälligen Menschen eine Wirkung beobachten, die dann nicht mehr als spezifisch bezeichnet werden kann, wobei „spezifisch“, wie meist, ein quantitativer Begriff ist.

Ob es eine isolierte Erkrankung des *Herzens* im Rahmen des Myxödems gibt, erscheint sehr zweifelhaft. Wir verweisen auf unsere Besprechung des sog. Kropfherzens. Der Arzt begegnet hin und wieder Herzkranken mit einer torpiden Fettsucht und einer ungebührlichen Neigung zu Wasser- und Salzspeicherung, bei denen Schilddrüse gut wirken kann, insbesondere die Entwässerung zu beschleunigen vermag.

Hierzu sei noch auf die Besonderheiten des *kindlichen* Myxödem hingewiesen. Die Störungen sind beim Kinde naturgemäß um so deutlicher ausgeprägt, je früher die Störung einsetzt, demnach am stärksten beim angeborenen Myxödem. Bei dem postnatalen Eintritt der Erkrankung läßt sich der Termin des Krankheitsbeginns einigermaßen aus dem Stande der Skeletentwicklung errechnen. Im Vordergrund des Bildes steht der Zwergwuchs. Häufig erreichen die Kinder nicht mehr als 70—80 cm Körpergröße und wachsen im Jahre nur einige Millimeter. Durch die Schilddrüsenbehandlung ist die Wachstumsstörung günstig zu beeinflussen, unter Umständen auch vollständig ausgleichbar (vgl. Abb. 15—25). Die Fontanellen bleiben offen und können noch im 20. Jahr deutlich nachweisbar sein. Der relativ große Kopf und die Einziehung der Nasenwurzel entstellen das Bild am stärksten. Die Röhrenknochen sind kurz, relativ breit, die Gelenke oft überstreckbar. Der Gaumen ist steil, die Zahnentwicklung stark verzögert, die Muskulatur ist schlaff, die Reflexe lebhaft, die Geschlechtsentwicklung stets verzögert, häufig Kryptorchismus. Psychisch finden sich verschiedene Schwachsinnformen, vorwiegend torpider Art. Die Hautveränderungen sind meist geringer ausgeprägt als beim Erwachsenen, die Anämie stärker. Eine Kombination mit der Rachitis ist selten, doch können interkurrente Erkrankungen, insbesondere die kindlichen Infektionskrankheiten zu einem Hinzutreten der Rachitis führen.

Die Abgrenzung gegenüber dem Kretinismus kann schwierig werden. SIEGERT (1910) hat deshalb den allgemeinen Ausdruck der *Myxidiotie* vorgeschlagen. Auch hier überwiegen Mädchen die Knaben im Verhältnis von 8:3. Die Prognose ist bei lebenslanger Behandlung nicht schlecht. Eine normale Entwicklung wird jedoch nur selten erreicht.

Die angeborene *Thyreoplasie* ist eine sehr seltene Mißbildung. Es handelt sich hierbei meist um einen unvollständigen Descensus der Schilddrüsenanlage mit heterotopen Schilddrüsentteilen am Zungengrund.

Behandlung.

Unter den älteren Methoden der Behandlung des Myxödems haben eine Reihe nur noch geschichtliches Interesse. So wird die Einpflanzung von Schilddrüsen-gewebe in die Bauchhaut, in die Milz, in die Knochenmarksräume heute wohl kaum mehr vorgenommen werden. Nach der Implantation hat man vorübergehende Besserungen beobachtet, die jedoch nur bis zur vollständigen Resorption des Drüsen-gewebes anhielten. Auch die Enthüllung der Schilddrüsen-gefäße, die sog. periarterielle Sympathektomie hat nur geringe und vorübergehende Erfolge gebracht, und ist darum wieder verlassen worden. Anorganisches

Jod hat sich als vollständig unwirksam erwiesen, ebenso ist die Behandlung mit Eisenarsen und Chinin erfolglos geblieben.

Wir verwenden heute ganz vorwiegend Präparate aus getrockneter Schilddrüsensubstanz, die zum Teil fälschlich als Extrakte bezeichnet werden. Die Zufuhr von frischer Drüse bietet diesen Präparaten gegenüber keinen Vorteil. Wenn die Thyreoidpräparate heute auch noch nicht einheitlich standardisiert sind, so ist die Wirksamkeit doch einigermaßen von gleicher Stärke, da zumeist 1 g getrocknetes Drüsenpräparat 5 g frischer Drüse entspricht. Die Auswertung nach dem Jodgehalt der Drüse bietet dieser einfachen Herstellungsvorschrift gegenüber keinen wesentlichen Vorzug. Für die amerikanischen Präparate wird von MEANS (1935) angegeben, daß 0,1 g der Präparate von ARMOUR und LILLY, 0,065 g = 1 grain von PARKE, DAVIS, 0,3 g BORROUGHS-WELLCOME und 0,3 mg reines Thyroxin gleichwertig sind. Die Thyreoidpräparate sind peroral von bester Wirksamkeit, so daß Injektionspräparate hierbei überflüssig erscheinen.

Zur Frage Thyreoidpräparat oder reines Thyroxin ist folgendes zu sagen: Das Thyroxin hat zunächst den Vorzug der absoluten Konstanz der Wirksamkeit und der gewichtsmäßigen Standardisierung, deswegen wird es von manchen Ärzten immer bevorzugt angewandt werden. Thyroxin ist peroral gegeben weniger wirksam als Thyreoidin, was durch die verschiedene Wasserlöslichkeit und die sich daraus ergebende Resorbierbarkeit zu erklären ist. Die Frage der Resorption des Thyroxins im Magen-Darmkanal erscheint noch nicht eindeutig geklärt. Bei Zufuhr größerer Mengen geht sicherlich ein Teil ungenützt durch den Kot ab. Auch die Frage, ob zwischen dem synthetisch hergestellten oder dem aus der Schilddrüse gewonnenen Thyroxin ein Unterschied der Wirksamkeit besteht, kann heute noch nicht endgültig beantwortet werden, sehr wahrscheinlich ist diese Annahme allerdings nicht.

Der Modus der Anwendung und die Höhe der Dosis werden je nach der Eigenart des Kranken verschieden sein. Es sind eine Reihe verschiedener Schemata zur Behandlung des Myxödems angegeben worden. CURSCHMANN empfiehlt zunächst 2—3mal täglich 0,1 Thyreoida siccata 2—3 Wochen lang zu geben. PINELLES beginnt mit 0,1 g täglich und steigert die Dosis bis auf 0,6 höchstens. NOTHMANN (1937), der ebenso wie BAUER das Thyreoidin dem Thyroxin vorzieht, gibt 3 Tage lang 0,2, dann 3 Tage lang 0,3, in der 2. Woche 0,6 g und steigt bei Bedarf bis 0,9 g. Die Erfahrungen von KOWITZ (1925) zeigen, daß man auch mit kleineren Dosen auskommen kann. Er konnte bei einem Kranken mit 2mal 0,1 g Thyreoida täglich innerhalb von 14 Tagen eine Grundumsatzsenkung von —35% normalisieren. In Amerika wird vorwiegend Thyroxin verwendet. Man kann als ungefähre Wirkungs-dosis des Thyroxins annehmen, daß 1 mg den Grundumsatz in 2—3 Tagen um 2,5%, 10 mg also etwa um 25% steigert. BOOTHBY und ROWNTREE (1924) beobachteten, daß nach einer Injektion von 10 mg Thyroxin nach 8 Tagen der Grundumsatz von —38 auf —5% angestiegen war. SCHITTENHELM beobachtete in einem Fall nach 14tägiger Behandlung mit 2 mg Thyroxin täglich eine Grundumsatzsteigerung von —30 auf +12%. Er empfiehlt, in anderen Fällen mit größeren Dosen zu beginnen und langsam die Dosis zu verringern, etwa 3 Tage lang 3mal 1 mg täglich, danach 3 Tage lang 2mal 1 mg täglich und schließlich 3 Tage lang 1 mg täglich, demnach innerhalb von 9 Tagen 18 mg. MEANS hält eine Dosis von 0,06—0,12 g Thyreoida je Tag in den meisten Fällen für ausreichend. In den Fällen, in denen wegen Herzinsuffizienz oder Diabetes eine Totalexstirpation der Schilddrüse vorgenommen wurde, erhielten die Patienten 0,016—0,08 g. Mit dieser Dosis wurden jedoch lediglich die größeren Störungen des Myxödems hintangehalten, der Grundumsatz blieb dabei deutlich gesenkt, was zur Erzielung

des gewünschten Resultates bei diesen Kranken unerläßliche Voraussetzung ist. Es wird empfohlen, im Winter etwas höhere Dosen zu geben als im Sommer.

Der SCHITTENHELMsche Vorschlag, die Behandlung mit größeren Dosen zu beginnen, scheint mir am besten geeignet zu sein, eine gleichmäßige Hebung des Grundumsatzniveaus zu erhalten, da in den ersten Tagen größere Mengen notwendig sind, den zunächst träge reagierenden Grundumsatz in die Höhe zu treiben, während schon nach wenigen Tagen kleinere Dosen genügen, ihn auf der gewonnenen Höhe zu erhalten. Mit Thyroxin intravenös, habe ich keine günstigere Wirkung als bei der peroralen Darreichung beobachtet.



Abb. 15. Unbehandelte kongenitale Athyreose. 17 Jahre. Körpergröße entspricht einem 1½ Jahre alten Normalkinde.



Abb. 16. Der gleiche Kranke. Nach 17 Monate lang durchgeführter systematischer Behandlung. In dieser Zeit 18 cm Größenzunahme.

(Nach NOBEL, KORNFELD, RONALD, WAGNER: Innere Sekretion und Konstitution im Kindesalter. Wien: Maudrich 1937.)

Zur Kontrolle des Behandlungserfolges wird wohl allgemein der *Grundumsatz* verwendet. Zweifellos kann man die meisten Myxödempatienten mit Hilfe der Grundumsatzkontrolle in gleicher Weise einstellen, wie man einen Zuckerkranken mit Hilfe der Blutzuckerkontrolle und der Harnuntersuchung einstellt. Während einige Ärzte den Grundumsatz zu normalisieren, d. h. den Sollumsatz des Patienten zu erreichen suchen, hat die ausgedehnte Erfahrung der amerikanischen Ärzte gezeigt, daß das keineswegs immer notwendig ist, daß sich vielmehr eine Reihe von Kranken bei einer mäßigen Grundumsatzsenkung von —10 bis —15% beschwerdefrei fühlt. Bei dieser vorsichtigen Einstellung ist zugleich naturgemäß die Gefahr der Überdosierung geringer.

Die erste Wirkung pflegt in einigen Tagen in Erscheinung zu treten. Bei intravenöser Zufuhr von Thyroxin konnte ich schon innerhalb von 12 Stunden eine deutliche Änderung des Bildes beobachten. Die Patienten fühlen sich wärmer und frischer, Sprache und Motilität werden lebhafter, meist tritt eine

deutliche Diurese ein. Mit der Wasserausschwemmung verschwindet die Blässe und Schwellung der Haut, das Körpergewicht sinkt entsprechend dem Anstieg der Diurese. Die Haut schält sich nicht selten, es kann zu einer vollständigen Häutung des ganzen Körpers kommen. Die Haare wachsen rascher, nehmen wieder eine normale Farbe und Konsistenz an, die Obstipation bessert sich, Menstruationsstörungen gleichen sich aus. Nach 2—3 Wochen pflegt der Erfolg voll ausgeprägt zu sein, nach 3—4 Wochen können die Kranken einem Gesunden gleichwertig erscheinen. In typischen Fällen gehören solche Erfolge zu dem Erfreulichsten, was ein Arzt überhaupt erleben kann.

Ist ein günstiger Allgemeinzustand erreicht, so kann die Dosis verringert werden. Die *Erhaltungsdosis* ist wesentlich kleiner als die *Heildosis*. In vielen Fällen wird eine Dauerbehandlung bis zum Lebensende notwendig sein. Hierzu genügen sehr kleine Mengen, die man entweder in kleinsten Dosen täglich gibt (0,02—0,05), oder man führt einmal im Monat einen Hormonstoß durch, etwa derart, daß man in der ersten Woche jedes Monats täglich 0,1—0,2 g

Thyreoidea gibt. Bei jüngeren Frauen mit erhaltener Menstruation empfehle ich, die ersten 8 Tage nach der Menstruation täglich 1 mg Thyroxin oder 0,2 g Thyreoidea 8 Tage lang zu geben, zunächst $\frac{1}{2}$ Jahr lang, in der 2. Hälfte des Jahres kann man die Dosis langsam verringern. In der Mehrzahl der Fälle sind die Patienten nach durchgeführter Behandlung glücklich und beschwerdefrei. Es muß jedoch betont werden, daß nicht immer eine vollkommene Beseitigung aller Beschwerden gelingt. So klagten die Kranken WILDERS, die wegen Diabetes thyrektomiert wurden, auch nach der Normalisierung des Grundumsatzes durch Thyroxin über erhebliche vasomotorische Beschwerden.



Abb. 17.



Abb. 18.

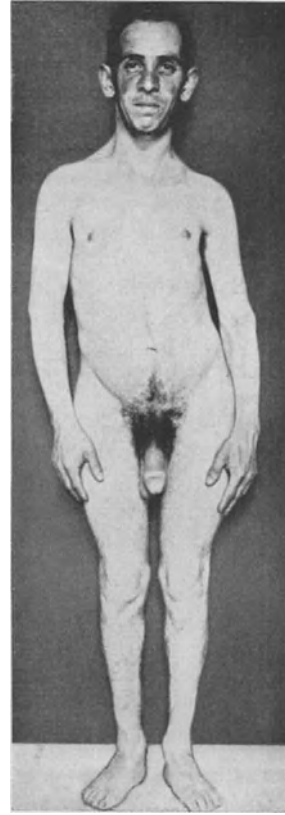


Abb. 19.

Abb. 17. Siegfried Sch. Sog. sporadischer Kretinismus, angeborenes Myxödem. 22 Jahre. Ungenügend vorbehandelt, mit jahrelangen Behandlungspausen, Größe entspricht einem 5jährigen Normalkinde. (Nach NOBEL, KORNFELD, RONALD, WAGNER.)

Abb. 18. Der gleiche Kranke nach $1\frac{1}{2}$ Jahre langer systematischer Behandlung. Auffallende Änderung des Gesichtsausdruckes und des Gesamthabitus!

Abb. 19. Der gleiche Kranke im Alter von 34 Jahren. (Nach NOBEL, KORNFELD, RONALD, WAGNER.)

Eine *Überdosierung* wird zuerst an Herzklopfen, Neigung zu Schwitzen, Erbrechen und Diarrhöe kenntlich, in anderen Fällen treten als erstes Gliederschmerzen und Mattigkeit auf, bevor eine Pulsbeschleunigung bemerkbar wird. In einzelnen Fällen wurden Kreislaufkollapse und Angina pectoris-Anfälle beobachtet, die durch die plötzliche Umstellung der Sauerstoffversorgungsverhältnisse des Organismus erklärt werden (STURGIS, WHITING 1925).

Die *Anämie* des Myxödemkranken widersteht der Behandlung häufig recht hartnäckig. Im Falle des sekundären Typus kann eine gleichzeitige Eisenzufuhr, in den seltenen Fällen mit hohem Färbeindex kann eine Lebertherapie den Erfolg beschleunigen und verbessern. Zur *Herzbehandlung* wird man unter Umständen Strophantin mit heranziehen, Digitalis per os erweist sich meist als schwach

wirksam. Meist genügt jedoch die spezifische Behandlung mit Thyreoidea allein, um die Störungen von seiten des Herzens restlos zu beseitigen (LERMAN, CLARKE und MEANS 1933). Dringend zu warnen ist vor der Anwendung der Opiate (LUND, BENEDICT 1929). Die Toleranz gegenüber dem Morphinium ist stark vermindert. Kleinste Morphiniumdosen können beim Myxödemkranken zu einem tödlichen Koma führen.

Besonders eindrucksvolle Bilder, die die Wirkung der Schilddrüsenbehandlung bei athyreotischen Kindern über einen Zeitraum von 12 Jahren hin zeigen, hat NOBEL (1937) mit seinen Mitarbeitern veröffentlicht. Die Betrachtung der Bilder (Abb. 15—25) ergibt, daß die sexuelle Entwicklung der Kinder nicht nur rechtzeitig in normalem Ausmaß, sondern sogar übermäßig gefördert wurde. Die Abbildung des einen Kindes (Abb. 25), das 12 Jahre lang mit Schilddrüse behandelt wurde, läßt fast an eine vorzeitige Reifung denken. Von größtem



Abb. 20. Marie G. Kongenitale Athyreose. 2 $\frac{1}{2}$ Jahre alt. Unregelmäßig vorbehandelt.



Abb. 21. Marie G., 5 $\frac{1}{2}$ Jahre. Nach 3jähriger systematischer Behandlung.

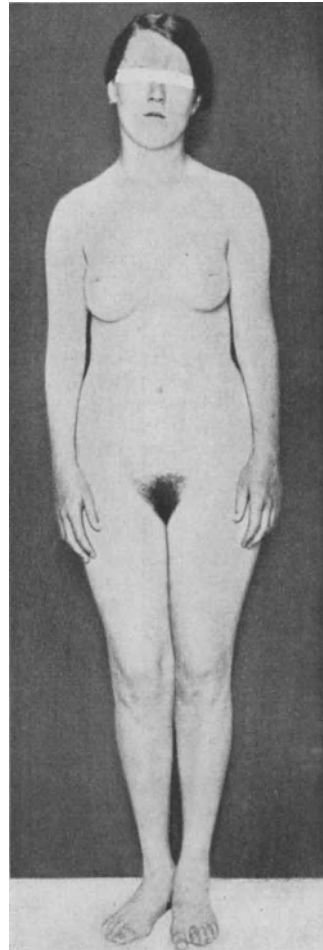


Abb. 22. Marie G. im Alter von 15 Jahren.

(Nach NOBEL, KORNFELD, RONALD, WAGNER.)

Interesse ist die Mitteilung NOBELS, daß noch relativ spät eine erstaunliche Einwirkung auf das Wachstum möglich ist. So berichtet er über ein 17jähriges unbehandeltes Mädchen mit einer kongenitalen Athyreose, dessen Körpergröße einem 1 $\frac{1}{2}$ jährigen normalen Kinde entsprach. Nach einer 17monatigen Behandlung mit Schilddrüse war das Kinde um 18 cm gewachsen. Wichtig ist, daß trotz dieser erstaunlichen Erfolge, trotz der Einwirkung auf Wachstum und die allgemeine Körperentwicklung, die geistigen Defekte niemals voll ausgeglichen werden. Gleichartige Erfolge berichtet NOBEL auch bei sporadischem Kretinismus, wobei schon nach einer 1 $\frac{1}{2}$ jährigen Behandlung eines 22jährigen

Kranken erstaunliche Änderungen des Gesamthabitus und des gesamten psychischen Verhaltens zu beobachten waren. Die Besserung der intellektuellen Leistungen ist auch hier freilich mit der Einwirkung auf Wachstums- und Genitalentwicklung nicht zu vergleichen. Als Standardschema bezeichnet NOBEL 0,01 mg Thyreoidin je Quadratcentimeter des Sitzhöhenquadrates. Seine Angaben, daß das per oral gegebene Thyroxin 100fach stärker wirksam sei, so daß hier je Quadratcentimeter des Sitzhöhenquadrates nur 0,0001 mg zu geben wäre, findet in der übrigen Literatur keine Bestätigung. Er gibt bei einem 1—2jährigen Kinde mit einer Sitzhöhe von 70 cm jeden 2. Tag $\frac{1}{2}$ mg Thyroxin.

Bei der *Ernährung* der Kranken ist auf eine ausreichende Vitaminversorgung, vorwiegend mit Vitamin A und mit



Abb. 23. Hilde M. Kongenitale Athyrose. 12 $\frac{1}{2}$ Monate alt, unbehandelt.



Abb. 24. Die gleiche Kranke im Alter von 8 $\frac{1}{2}$ Jahren.

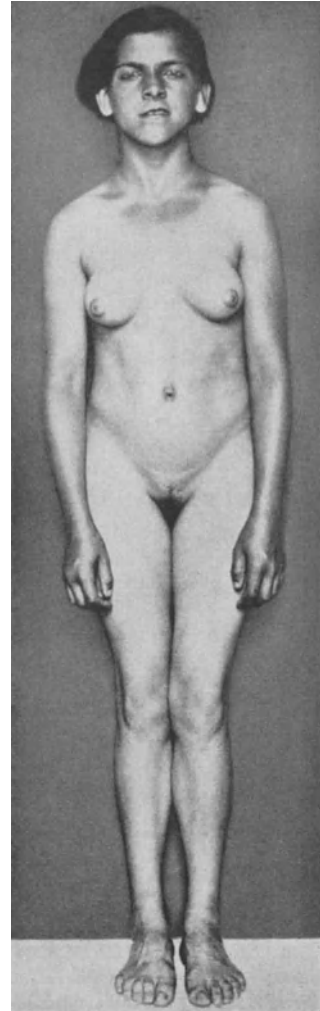


Abb. 25. Die gleiche Kranke im Alter von 13 $\frac{1}{2}$ Jahren.

(Nach NOBEL, KORNFELD, RONALD, WAGNER.)

dem B-Komplex zu achten, auch wird man auf genügende Eiweißmengen, zumal an tierischem Eiweiß achten. Die Behandlung der vasomotorischen Beschwerden kann durch eine physikalische Behandlung: Kohlensäure- und Sprudelbäder, Kneippische Güsse und Gymnastik wesentlich gefördert werden.

Während die Thyreoidbehandlung als echte Substitutionstherapie des primären Myxödems ihre Aufgaben genügend erfüllt, müssen wir für das sekundäre Myxödem die Behandlung mit dem thyreotropen Hypophysenvorderlappenhormon fordern. Leider sind unsere Erfahrungen hierin noch gering. Als

Präparat steht das „Pretiron Schering“ zur Verfügung, das in Trockenampullen je 500 Mäuseeinheiten enthält. Es ist ausschließlich parenteral wirksam und wird in wäßriger Lösung intramuskulär gegeben. Eine deutliche Wirkung ist erst nach 3—4 Tagen zu beobachten. Nach 6maliger Injektion von je 200—600 M.E. haben EITEL und LOESER Grundumsatzsteigerungen von 15—18% beobachtet. Da es nach längerer Behandlung mit thyreotropem Hormon zu einer Abschwächung der Wirkung infolge der Bildung von antithyreotropen Wirkstoffen kommt, empfiehlt es sich, die Behandlung intermittierend mit Pausen von 1—2 Wochen vorzunehmen und die Dosis langsam zu steigern. Eine gewisse Vorsicht ist in der Behandlung während der Schwangerschaft angezeigt, da es nach den Beobachtungen von GLAUBACH, DÖDERLEIN, GRUMBRECHT und LOESER (1928) durch das thyreotrope Hormon zu einem frühzeitigen Absterben der Frucht und einer Unterbrechung der Schwangerschaft kommen kann. Die gleichzeitige Verabreichung von Thyroxin, die man vielleicht zur Unterstützung der Wirkung verwenden könnte, führt zu einer Abschwächung der Wirkung des thyreotropen Hormons. Dagegen hat sich mir in 4 Fällen eine intermittierende Behandlung bewährt, derart, daß in der 1. Woche thyreotropes Hormon, 6 Tage lang täglich 200 E., in der 2. Woche Thyroxin gegeben wurde, 6 Tage lang täglich 2 mg und dieser Turnus nach einer 14tägigen Pause wiederholt wurde. Eine Dauerbehandlung wird bislang noch durch die Kosten erschwert.

3. Der Kretinismus.

Während der endemische Kropf im Gebiet der Alpen schon von den römischen Schriftstellern PLINIUS, JUVENAL und VITRUV erwähnt wird, finden wir um diese Zeit keinen Hinweis auf den Kretinismus. Die erste Beschreibung stammt von PARACELsus, der in dem ersten Buche seines Werkes „De generatione stultorum“ schreibt:

Sich ist groß zuverwundern/dieweil vnd Gott den Menschen so hoch vnd thewr erlöset hatt/mit seim Tod vnd Blutvergiessen/denselbigen lest zu einem Vnweisen Menschen geboren werden; der sein Nammen/sein Tod/sein Lehr/sein Zeichen/seine Werck/sein Gutthat gegen Menschen beschehen/nit kann erkennen noch verstehn/ist aller Vernunfft/Weißheit/ so darzu gehört/beraubt: Darzu auch dieweil der Mensch ein Bildung Gottes ist/soll also mit einem Narren/Thoren/einfältigen/vnwissenden Menschen behafft seyn vnd erscheinen: So doch der Mensch die Edleste Creatur ist vber all/soll also vor allen Creaturen gleich als schandlich stehn/so doch auch alle Creaturen gefreyet sindt/vnd kein Narren vnter ihnen haben/allein der Mensch. Nun aber der vrsach seind viel/hie in der Vorred nit not zuerzehlen: Daß ist aber ein groß/daß Gott die Person nicht ansicht/für viel gestorben/Nemlich die alle wol erlöset: Das aber vber daß/Narren/Thoren sind vnder den Menschen/ist schwer die vrsach zufinden/ Das aber die Natur antrifft/ist leicht zufinden/welcher Natur der Mensch wol mag Meister seyn/die ding zuergründen. Darzu auch/daß ein ding geboren wird/das ist schwer/dann was die Geburt gibt/ wer kans nemmen/oder hinweg thun? Dester schwerer ist es/daß Narren geboren werden/vnd kein Kranckheit ist/sind vnheylbar/haben kein Gestein noch Kreutter/darmit sie möchten witzig werden. Darzu auch/so hatt Christus viel Krancken/Beseßne/vnd Aussetzigen/auch allerley Ellend gewendt: Aber von Narren widerzubringen/da ist nichts erfunden worden. Der Natur ist es nit möglich. Es muß auch ein groß Arcanum seyn/daß die ding so die Narren an jhn haben/wenden möcht/aber nichts ist da.

Von den dingen aber zu reden daß sie etwan auch Mißgewechs am Leib/das ist/Vbergewechs mit jhn tragen/als Kröpff vnd dergleichen: Dasselbige/wiewol es nicht proprium Stultorum ist/sonder auch anderer jedoch aber so trifft es die am meisten. Ist die Vrsach/daß nicht allein die Vernunfft verschnitzlet wirdt/sondern auch wirdt da verschnitzlet der Leib vnd mit vngebürlichen dingen angehenckt. Aber sie kommen auß den Ertzischen vnd Mineralischen Wassern/ die Kröpff auß eygner arth gebären/da dann solch Constellationes auch viel sind/vsi gemeinglich am meristen/wo solch Regiones auch sind. Darumb von wegen solcher Mißgewechsen ein jeglicher wissen soll/daß wir nitmehr in der Bildnuß Gottes sind/sondern derselbigen entsetzt. Vnd wiewol das ist/daß Christus die Bildnuß getragen hat/aber mit den Gepresten nicht vberladen/mit den wir Kinder Evae vberladen sind. Die vnderscheyd gibt ein grosse Entsetzung/darumb wir Menschen ein Bildnuß tragen/in der aller Thier art/Natur/auch Blut vnd Fleisch sich vergleicht: vnd ist in dem/so

wir das Viehisch lassen fürgehn in vns. Dann also nemmen die Narren die Natur Viehisch an sich/vnd in dem Viehischen herschen die Vulcani: Wo das subicetum mißgeraht/so ist auch mißrahten der Mensch in jhm.

Aus dem Jahre 1656 besitzen wir dann von FELIX PLATTER in seinem Buche „Praxeos medicae“ eine genauere Beschreibung des Kretinismus, in der die Häufung der Krankheitsfälle in der Schweiz erwähnt und die Verbindung von Mißgestalt und Schwachsinn der Kranken mit Schädeldeformation, großer Zunge und Struma eindrucksvoll geschildert wird. 1657 beschreibt der Bayer WOLFGANG HÖFER die „Stultitia“ unter den kropftragenden Alpenbewohnern.

Die subjektiven Angaben der Kretinen sind schwer zu verwerten, weil einmal der mehr oder minder stark ausgeprägte Schwachsinn zu den charakteristischen Zeichen der Krankheit gehört, und weil die Kretinen bei leidlich erhaltener Intelligenz wenig klagen, vielmehr meist genügsam, glücklich und zufrieden mit sich und der Welt erscheinen.

Die objektiven Krankheitszeichen.

Bei der Beschreibung und Analyse des Kretinismus gehen wir zweckmäßig von der Betrachtung eines Anteiles im Krankheitsbild, dem *Myxödem*, aus. Die Hypothyreose stellt ein wichtiges und häufiges, nach der Ansicht der meisten Forscher das obligate, kardinale Symptom der Erkrankung dar, so daß die Abgrenzung mancher Fälle und mancher Symptome, zumal von dem Bilde des jugendlichen Myxödem und der angeborenen Formen Schwierigkeiten bereiten kann. Zu den hypothyreotischen Zeichen treten dann freilich noch eine Reihe anderer Krankheitszeichen hinzu, die wir nicht oder heute noch nicht als Störungen der inneren Sekretion deuten können, und die als vorwiegend konstitutionell bedingt angesehen werden. Dabei besteht eine wesentliche Schwierigkeit darin, daß bei einer endemisch auftretenden und geographisch begrenzt vorkommenden Erkrankung der Begriff der Konstitution besonders scharf gefaßt werden sollte.

Die wichtigsten *Unterscheidungsmerkmale* zwischen Myxödem und Kretinismus sind folgende:

1. Das Krankheitsbild des Kretinismus zeichnet sich durch eine ungewöhnlich *Mannigfaltigkeit* der Bilder gegenüber dem Myxödem aus. Während die Myxödemkranken auch verschiedenen Alters und verschieden langer Dauer der Erkrankung untereinander sehr ähnlich zu sein pflegen, überrascht bei dem Kretinismus die Vielgestaltigkeit schon des äußeren Bildes. Sieht man sich die Abbildungen etwa des Buches von DE QUERVAIN und WEGELIN (Abb. 26—30) durch, so bemerkt man, wie schwierig es ist, für diese verschiedenartigen Bilder einen Generalnenner zu finden. Hinzu kommt eine auffällige Dissoziation zwischen den psychischen und den somatischen Störungen, die das Bild noch mehr verwirren können.

2. Bei dem Kretinismus findet sich regelmäßig eine *Wachstumsstörung*, deren Ausmaß in Zusammenhang mit der Anwesenheit oder dem Fehlen des Kropfes steht. Kropffreie Kretinen sind regelmäßig Zwerge (Abb 30).

3. Während echte *Demenz* bei Myxödem sehr selten ist, ist sie beim Kretinismus die Regel. Wir beobachten bei den Kretinen die verschiedensten Grade von der tierhaften Idiotie des Vollkretinen bis zur leichten Schwachsinnform des Kretinoiden. Auch die Taubstummheit ist bei den Kretinen häufig, beim Myxödem selten.

4. Es bestehen engste Beziehungen zur *Kropfbildung*, die beim Myxödem eine seltene Ausnahme darstellt. Die Angaben über die Häufigkeit des Kropfes gehen dabei weit auseinander, während WAGNER-JAUREGG bei 100% aller Kretinen einen Kropf beobachtete, fanden ihn andere nur in 50% der Fälle. Wenn

DE QUERVAIN in seinem Material nur 7% kropffreie Kretinen hat, so hängt das damit zusammen, daß zu ihm als Chirurgen vorwiegend die kropftragenden Kretinen zum Zwecke der Kropfentfernung kommen.

5. Der Kretinismus ist eine *endemisch* auftretende Erkrankung, die in engstem Zusammenhang mit den Kropfendemien steht. Es bestehen klare Beziehungen zu geographischen Faktoren, beim Myxödem dagegen sind solche Zusammenhänge nicht erkennbar, vielmehr scheint das Myxödem in den Gegenden des endemischen Kropfes besonders selten zu sein.

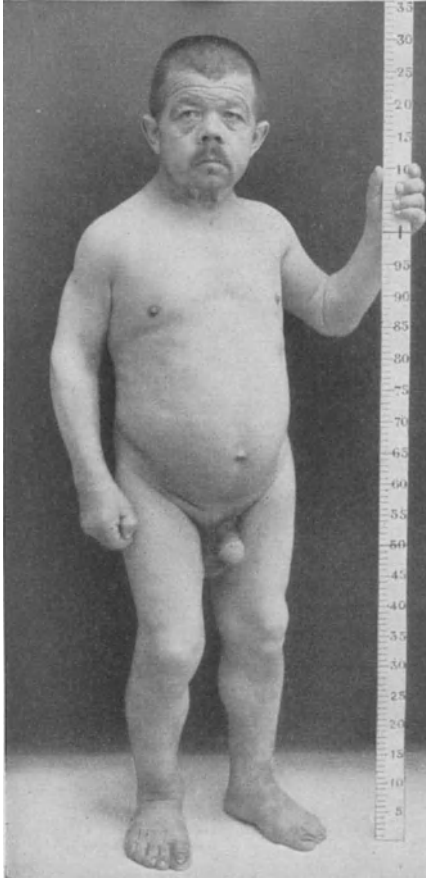


Abb. 26. Kretin ohne Kropf, 53 Jahre alt („Hauskretin“ der Chirurgischen Klinik in Bern). (Aus DE QUERVAIN und WEGELIN: Der endemische Kretinismus. Berlin: Springer 1936.)

den Kretinen ohne Kropf von den Kropfträgern. Die ersteren erreichen meist nur eine Größe bis 100 cm, ja unter Umständen nur 80—90 cm, während die kropfbehafteten Kretinen zu etwa $\frac{2}{3}$ bis 150 cm groß werden können. Der Rest kann eine normale Körpergröße erreichen. Dieser bedeutsame Unterschied innerhalb der Erkrankung, der von allen Kennern des Kretinismus übereinstimmend angegeben wird, kann verschieden erklärt werden: Es besteht die Möglichkeit, daß die kropfige Entartung der Schilddrüse einen gewissen Wachstumsreiz ausübt, wie ihn die normal große Schilddrüse des Kretinen nicht zu leisten vermag. Nun ist aber das anatomische Bild auch bei Fehlen eines Kropfes außerordentlich verschiedenartig, ohne daß sich zwischen dem Ausmaß der

6. Die Wirkung einer *Behandlung* mit Schilddrüsenstoffen ist beim Kretinen entweder nur gering, oder sie fehlt vollständig, insbesondere sind die psychischen Veränderungen des Kretinismus durch die Schilddrüsenbehandlung nicht beeinflussbar.

Ein Teil der hier angegebenen Unterscheidungsmerkmale ist nun freilich für die Trennung des kongenitalen und frühkindlichen Myxödem und der Thyreoaplasiе von dem Kretinismus nicht verwertbar. Trotzdem halten wir die Bezeichnung des sporadischen Kretinismus für das Krankheitsbild des kongenitalen Myxödem nicht für angebracht, da trotz der Überschneidung der Bilder an der grundsätzlichen Trennung der beiden Erkrankungen kein Zweifel bestehen kann. Die von FALTA früher noch als Unterscheidungsmerkmal angegebene „kropfige Entartung“ der Hypophyse beim Myxödem läßt sich heute nicht mehr aufrechterhalten.

Betrachten wir das Bild des Kretinen näher, so ist noch einmal auf die Feststellung WEGELINs hinzuweisen, daß es einen „Standardkretinen“ nicht gibt, daß vielmehr alle Erscheinungen durch die größte Mannigfaltigkeit gekennzeichnet sind.

Der größte Teil der Kretinen ist *zwerghaft* klein. Man unterscheidet hierbei

Parenchymzerstörung und der Wachstumsstörung klare Zusammenhänge ergeben. Es ist deshalb sehr viel wahrscheinlicher, daß hier eine übergeordnete Störung



Abb. 27. Zwergkretine mit kleinem intrathoracischem Kropf neben hochgradiger Atrophie des Drüsenkörpers. Affengesicht. (Aus DE QUERVAIN und WEGELIN.)



Abb. 28. Derselbe Fall.



Abb. 29. Kretine 3. Grades, 32 Jahre alt, Struma nodosa parenchymatosa et colloides. (Aus DE QUERVAIN und WEGELIN.)



Abb. 30. Zwergkretine ohne Kropf (69 Jahre alt.)

vorliegt, die in dem einen Fall zur Wachstumshemmung und zugleich zu einer Hemmung der Schilddrüsenentwicklung führt, während sie im andern Fall zu

einer kropfigen Entartung der Drüse oder des Drüsenrestes und zugleich zu einer Förderung des Wachstums führt. Es liegt nahe, hierbei zunächst an den Hypophysenvorderlappen zu denken, dessen Einwirkung auf das Wachstum und auf den Funktionszustand der Schilddrüse sichergestellt ist. Im gleichen Sinne spricht die Beobachtung, daß die Genitalentwicklung der kropftragenden Kretinen nur wenig vermindert oder normal ist, während die kropffreien Kretinen stets deutliche Zeichen von Hypogenitalismus aufweisen. Auch dieser Unterschied kann unschwer durch eine übergeordnete Störung im Vorderlappen, in diesem Fall in seinem gonadotropen Anteil erklärt werden. Solche Erwägungen weisen auf die Möglichkeit einer Mitwirkung des Hypophysenvorderlappens bei der Entstehung des Kretinismus hin. Damit soll freilich nicht gesagt werden, daß die Ursache eines so komplexen Bildes, wie es der Kretinismus darstellt, lediglich eine Erkrankung des Vorderlappens wäre. Doch scheinen uns diese Beobachtungen im Widerspruch zu stehen zu der Annahme WEGELINS, daß die Hypophyse beim Kretinismus nicht primär beteiligt sei, und daß sie nur sekundär die Folge der Schilddrüsenschädigung „erleide“.

Die *Proportionen* des Körperbaus sind wenig gestört, so daß manche Forscher den Kretinen noch zu dem proportionierten Zwergwuchs rechnen; meist findet sich jedoch ein deutliches Überwiegen der Oberlänge, auch in solchen Fällen, in denen eine starke Deformierung der unteren Extremitäten und des Beckens nicht vorliegt (Abb. 26). Der Schädel ist bei normaler Breite und bei normalem Umfang stets relativ kurz. Diese Brachycephalie kann einmal dadurch bedingt sein, daß unter den Kretinen die alpine Rasse vorherrscht, zu deren Eigentümlichkeiten die Brachycephalie zu zählen ist. Außerdem kann aber auch eine Verzögerung in der Verknöcherung der Schädelbasis, die stärker ist als die der Schädelkapsel, zu einer Brachycephalie führen. Der berühmt gewordene Irrtum VIRCHOWS, der eine vorzeitige Verknöcherung der Schädelbasis annahm, war dadurch zustande gekommen, daß der ihm vorliegende Schädel nicht zu einem Kretinen, sondern zu einer Chondrodystrophie gehörte. Jochbogen und Unterkiefer sind meist grobgeformt, häufig findet sich Prognathie. Die Stirn ist niedrig, die Haargrenze tief in die Stirn hineingezogen. Die Haare sind meist dunkel und borstig, blonde Kretinen finden sich sehr selten, Bart und Schnurrbart sind meist spärlich. Im Vordergrund der Skeletveränderungen steht die Hemmung der enchondralen Ossifikation, die zu einer mangelhaften Entwicklung des Epiphysenknorpels, einem verspäteten unregelmäßigen Auftreten der Knochenkerne und einem verspäteten Schluß der Epiphysenplatte führt. Dadurch entsteht die Hemmung des Längenwachstums besonders in den Röhrenknochen. Deutlich ist die mangelhafte knöcherne Umbildung der Epiphysenknorpel. Die Störung ist an den unteren Extremitäten häufig stärker als an den oberen. Dadurch entsteht eine Verschiebung der Körperproportionen mit Überwiegen der Oberlänge. Die Schädelbasis ist infolge des mangelhaften Wachstums der Basisknorpel gekürzt. Zugleich kann eine Kyphose der Schädelbasis entstehen, dadurch wiederum kommt die Einziehung der Nasenwurzel und die Verschiebung zwischen vorderer und hinterer Schädelgrube zustande. Die Wirbel sind häufig flach mit sehr breiten Zwischenwirbelscheiben. Oft findet sich eine Scapula scaphoidea. An den langen Röhrenknochen sind außer den verbreiterten Epiphysen regelmäßig ausgeprägte Belastungsstörungen zu erkennen. Ein häufiger Befund, der jedoch nicht als spezifisch für den Kretinismus anzusehen ist, sind dichte Querstreifen in der Epiphysenplatte, die ein schubweises Längenwachstum des Röhrenknochens anzeigen. Humerus und Femurkopf sind besonders häufig deformiert, der Schenkelhals verkürzt, der Schenkelkopf breitgedrückt, die Hüftgelenkspfannen dementsprechend ausgedehnt und durch sekundäre Randwulstbildung deformiert. Bei den jugend-

lichen Kretinen ist die Hemmung der Ossifikation und die unregelmäßige Anordnung der Knochenkerne besonders deutlich.

Die *Gesichtshaut* ist bei den jugendlichen Kretinen oft myxödematös verändert mit dem bevorzugten Befallensein von Augenlidern, Wangen und Lippen. Diese Erscheinungen verschwinden meist mit der Pubertät, die Haut wird dann runzelig und trocken, doch kann das Hautmyxödem auch noch beim älteren Zwergkretinen erhalten bleiben. Auch die *Cutis laxa* mit den tiefen Querfalten auf der Stirn entspricht dem Bilde, wie wir es vom Myxödemkranken kennen. Zugleich besteht häufig eine ausgeprägte Hautblässe. Die stärkere Pigmentierung des Kretinen, die wiederholt beschrieben wurde, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß ein großer Teil dieser Kranken bei der Landarbeit im Hochgebirge einer stärkeren Bestrahlung ausgesetzt ist.

Das *Gebiß* ist regelmäßig und stark verändert, bei den jugendlichen Kranken findet sich späte Zahnung und verspäteter Zahnwechsel, bei dem bleibenden Gebiß fallen Stellungs- und Formanomalien mit geringer Differenzierung der Zahnform und Schmelzhypoplasie auf. Über die Häufigkeit der Caries beim Kretinen gehen die Meinungen auseinander. Manche Beobachter wie SCHULZ und VIRCHOW nahmen eine erhöhte Anfälligkeit an, andere beschreiben einen hohen Prozentsatz gesunder Gebisse. Hierbei müssen außer der Grundkrankheit zweifellos auch Milieu, Ernährungsweise und Zahnpflege berücksichtigt werden. Die Zunge ist nur selten vergrößert.

Der *Ausdruck des Gesichtes* variiert von dem gutmütigen, verschmitzten Aussehen mancher Kranken bis zu dem erschütternden, idiotischen Affengesicht anderer (Abb. 26—30).

Körperhaltung und Gang sind charakteristisch gestört: Der Kopf wird seitlich oder nach vorn gehalten, Bauch und Hüfte werden vorgeschoben. Der Gang ist watschelnd und unbeholfen, wobei der Kopf im Takt des Schrittes mitwackeln kann. Die Bewegungen von Armen und Beinen sind schlecht geführt und tollpatschig. Diese Störungen sind zu einem Teil durch die Veränderungen des Skelets bedingt, das zumal an den unteren Extremitäten, am Becken und Femur ausgedehnte Belastungsdeformitäten aufzuweisen pflegt. Daneben spielen aber nach GAMPFER (1928) auch noch eine Störung der zentralnervösen Koordination und eine mangelhafte Differenzierung der Motorik eine Rolle.

Die Angaben über die Häufigkeit des *Kropfes* gehen stark auseinander, was seinen Grund zu einem Teil darin hat, daß das Urteil „Kropf“, das durch die Inspektion und Palpation des Halses gewonnen wird, immer subjektiv bleiben wird. Außerdem bestehen offenbar Unterschiede in der Kropfhäufigkeit verschiedener Endemiegebiete. In der Steiermark soll die kropfige Form seltener sein als in der Schweiz. Bei dem Kropf finden sich alle Übergänge zwischen einer geringen diffusen Struma bis zu den grotesken Gebilden gewaltiger Knoten- und Hängekröpfe (Abb. 29). Substernale Strumen können erhebliche Störungen verursachen. Eine normale Schilddrüse scheint bei Kretinismus nicht vorzukommen.

An den *inneren Organen* sind die gefundenen Abweichungen relativ geringfügig. Bei älteren Kretinen findet sich häufig ein Emphysem. Am Magen-Darmkanal beobachten wir die gleiche Atonie wie beim Myxödem und als wichtigstes Zeichen die Obstipation. Sie kann hier zu einer starken Ausweitung des Lumens bis zum Megacolon führen. Hernien aller Art sind sehr häufig. Das Herz läßt keine gesetzmäßigen Veränderungen erkennen. Bei Zwergkretinen kann es von der allgemeinen Wachstumshemmung mitbetroffen und ungewöhnlich klein sein. Es wird wiederholt angegeben, daß die Herzen der Kretinen „schlecht“ seien, ohne daß nähere Angaben darüber zu erhalten sind. Bei kymographischen Untersuchungen wurde eine rasche Ermüdbarkeit bei körperlicher Belastung gefunden. Das Elektrokardiogramm läßt keine Störungen

erkennen, die myxödematösen Veränderungen werden nur in Ausnahmefällen beobachtet. Bei leichten Fällen von Kretinismus findet sich nach DE QUERVAIN zur Zeit der Pubertät nicht selten eine erhöhte Labilität des Vasomotorensystems, ähnlich wie wir es bei den Basedowkranken beobachten. Es sind einzelne Fälle, so von WYDLER (1926), beschrieben worden, in denen Kretinismus mit Basedowzeichen vergesellschaftet gefunden wurde. Man stellt sich dieses Zusammenreffen so vor, daß eine ursprünglich insuffiziente Schilddrüse nachträglich basedowifiziert wurde.

Vielfach untersucht wurde das Verhalten der Capillaren, vorwiegend am Nagelfalz. JAENSCH (1930) beschreibt ausgedehnte Entwicklungshemmung mit geringer Differenzierung. Diese Veränderungen, die sich bei 80% der Kretinen finden sollen, können jedoch nicht als pathognomonisch für den Kretinismus angesehen werden, sie finden sich vielmehr auch bei anderen Schwachsinnformen. Dagegen wurden bei der *Dystrophia adiposogenitalis*, bei Mongoloid und Chondrodystrophie normale Capillarbildung gefunden. Je nach dem Bilde der Capillaren soll die Reaktion der Kranken auf die Schilddrüsenbehandlung verschieden sein.

Die Anämie ist sehr viel seltener als beim Myxödem. Bei Kranken mit Kropf fand DE QUERVAIN stets hohe Hämoglobinwerte, ohne Kropf lagen sie etwas tiefer. Im Knochenmark wurde frühzeitige Umwandlung in Fettmark beobachtet. Bei den kropflosen Zwergkretinen findet sich regelmäßig eine mäßige Lymphocytose von 45—50%, bei den Kropfträgern ist dagegen die Zusammensetzung des weißen Blutbildes unverändert. Die Gesamtzahl der Leukocyten ist normal, ihre phagocytäre Leistung, *in vitro* geprüft, ungestört. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen kann ähnlich wie beim Myxödem beschleunigt sein, ohne daß dieser Erscheinung ein besonderer diagnostischer Wert zukommt. Die Blutgerinnung wird häufig beschleunigt gefunden, die Eiweißfraktionen des Plasma sind nach den Untersuchungen STARLINGERS (1929) im gleichen Sinne wie beim Myxödem verändert, dabei überwiegt die Fibrinogenfraktion.

Für die Frage der Therapie und der Prophylaxe sind die Verhältnisse des *Jodhaushaltes* von besonderem Interesse. Der prozentuale Jodgehalt der Schilddrüse selbst wurde in größeren Untersuchungsreihen niedriger gefunden als in euthyreotischen Kröpfen. Vergleicht man jedoch die Gesamtjodwerte der Drüse, so kommt man mit 4—10 mg Jod je Drüse auf ungefähr dieselben Werte, wie man sie in der Schilddrüse des gesunden Menschen findet. Die Versuche SÄGESSERS (1932), den Jodgehalt je nach seiner Alkohollöslichkeit aufzuteilen, hatten das Ergebnis, daß im kretinen Kropf etwa 50% des Jodes, in der gesunden Schilddrüse dagegen nur 2% alkohollöslich gefunden wurden.

Die Werte des Blutjodes wurden von SMITH und DE QUERVAIN etwa halb so hoch gefunden wie beim Normalen, dabei erwies sich der Blutjodspiegel als recht konstant. Zuführtes Jod wurde beschleunigt ausgeschieden. Bei gleichmäßiger Jodzufuhr in der Nahrung entsprach die Ausscheidung im Harn der des Gesunden. DE QUERVAIN entwickelte die Vorstellung, daß die Schilddrüse des Kretinen nur einen geringen Jodbedarf hat, da nur wenig jodhaltiges, aktives Sekret produziert wird, und daß infolgedessen der Organismus bestrebt ist den Blutjodspiegel niedrig zu halten.

Bei den Angaben über den *Grundumsatz* der Kretinen ist zu bedenken, daß die technische Durchführung der Bestimmungen durch den Schwachsinn der Kranken sehr erschwert ist, und daß es nur in leichten Fällen gelingt, verwertbare Atemkurven zu erhalten. Bei Kretinen mit Kropf sind Werte von —39% bis —9%, mit einem Durchschnittswert von —8%, bei Kretinen ohne Kropf von —29% bis 0%, mit einem Mittelwert von —11% gefunden worden. Demnach scheint die Grundumsatzsenkung bei den Kretinen weniger deutlich ausgeprägt zu sein, als beim Myxödemkranken, wobei freilich die Möglichkeit besteht, daß

beim schweren Kretinismus tiefere Senkungen bestehen. Angaben über die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Kretinen habe ich nicht finden können.

Im *Kohlehydratstoffwechsel* finden sich ähnliche Störungen wie beim Myxödem. Die Steigerung des Blutzuckers nach Zuckerezufuhr ist geringer als beim Gesunden. Es kommt 2—4 Stunden nach der Zuckerezufuhr leicht zur hypoglykämischen Reaktion. Die Empfindlichkeit auf Insulin ist gesteigert, was man dadurch zu erklären versucht, daß die Glykogendepots der Leber infolge des Mangels an aktivem Schilddrüsensekret schwer mobilisierbar seien.

Der Stoffwechsel der Kretinen wird als träge und klein, dem Myxödem ähnlich bezeichnet, wobei solche allgemeinen Urteile freilich nur bedingt richtig sein können. Es lassen sich bislang keine Veränderungen im Stoffwechsel erkennen, die nicht auch beim Myxödem zu finden waren, und die man deshalb als für den Kretinismus charakteristisch bezeichnen könnte.

Der *Wasserhaushalt* ist auf geringen Umsatz im ganzen eingestellt. Wasserzulagen und Salzzulagen werden verzögert ausgeschieden. Auch Harnsäure, Kreatinin und Phosphorsäure werden vermindert und verzögert ausgeschieden.

Ein deutlicher Unterschied gegenüber dem Myxödem besteht in der Reaktion des Stoffwechsels auf die Zufuhr von Schilddrüsenstoffen. Es kommt auch hier zu einer Anregung der Diurese mit Senkung des Körpergewichtes, dem entspricht jedoch nicht eine gleich starke Ausscheidung von Chlorid und Stickstoffderivaten, insbesondere von Harnstoff. Dagegen kommt es auf Schilddrüsenpräparate hin zu einer ausgiebigen Ausscheidung von Purinstoffen.

Die Werte des *Blutkalkes* werden selten unter 10, niemals unter 9 mg gefunden. Nach Schilddrüsenzufuhr steigt ebenso wie beim Gesunden die Kalkausscheidung im Kot an, während die Ausfuhr im Harn vermindert ist. Das Verhalten des *Genitalapparates* ist je nach der Schwere der Erkrankung und je nach dem Vorliegen eines Kropfes sehr verschieden. Bei den kropftragenden Kretinen normaler, oder fast normaler Körpergröße kann das äußere Genitale unverändert gestaltet sein. Diese Kranken können heiraten und sich fortpflanzen. Schwangerschaft und Entbindung verläuft in diesem Fall — abgesehen von der Häufigkeit eines engen Beckens und den dadurch bedingten Schwierigkeiten — normal. Die Nachkommenschaft scheint nicht selten minderwertig zu sein; die Sterblichkeit an sog. „primärer Lebensschwäche“ liegt bei diesen Kindern sehr hoch. Halbkretine können kretine Kinder bekommen. Damit ist freilich eine Vererbung der Störung noch nicht erwiesen, denn es muß die Einwirkung des Milieus und der kretinogenen Noxen auf den Fetus und den Neugeborenen mit in Rechnung gesetzt werden, andererseits können sowohl Halbkretine wie Kretine auch völlig gesunde Kinder gebären.

Bei den kropflosen Kretinen findet man regelmäßig eine Unterentwicklung der Geschlechtsorgane. Testikel und Penis bleiben klein, die Ovarien sind klein und von Cysten durchsetzt. Die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale ist dürftig. Der Behaarungstypus bleibt infantil, lediglich die weiblichen Brüste können auch bei den kropflosen Zwergen gut entwickelt sein. Die Menstruation kann verzögert, spärlich und unregelmäßig, in anderen Fällen, aber auch bei Vollkretinen, regelmäßig und stark sein. Der Geschlechtstrieb scheint bei den Vollkretinen vollständig zu fehlen, auch in den leichteren Fällen ist er offenbar stets beträchtlich herabgesetzt. Hier sei die Beobachtung von DE QUERVAIN angeführt, der von einer kretinen Bauernmagd berichtet, die 9mal von 9 verschiedenen Männern Kinder bekam.

Die Beteiligung der *Sinnesorgane* ist im Durchschnitt beim Kretinismus stärker ausgeprägt als bei der reinen Hypothyreose. An den Augen wird häufig ein Strabismus gefunden, der jedoch bei allen Schwachsinnformen zu beobachten ist. Weitsichtigkeit soll gehäuft vorkommen. Gesichtsfelduntersuchungen haben

Einengungen nach oben und außen ergeben (OTTOLENGHI zit. nach NOTHMANN). Derartige Untersuchungen sind aber naturgemäß nur schwer und unvollständig durchführbar. Sprache und Geschmacksinn scheinen nicht grob gestört zu sein. Die Frauen lieben Süßigkeiten, die Männer rauchen mit Genuß ihre Zigarre.

Am stärksten betroffen scheint der *Gehörapparat*. Normales Gehör und normale Sprachentwicklung kommt beim Kretinen nur in Ausnahmefällen vor. In etwa der Hälfte der Fälle besteht Taubstummheit. In manchen Taubstummenanstalten der Schweiz sind 80% Kretine. Bei weiteren 30% findet man hochgradige Schwerhörigkeit und schlechte Sprache und bei 20% leidliches Gehör mit schwerfälliger Sprache. Als Ursachen kommen neben den Störungen der Intelligenz und zentralnervösen Ausfallserscheinungen bis zur Seelentaubheit mancher schweren Fälle in erster Linie Veränderungen des Mittelohrs in Betracht. Es sind einmal die chronischen Schleimhautprozesse der Paukenhöhle und der Tuben, die wir beim Myxödem kennengelernt haben. Weiter finden sich nach NAGER (1932) zahlreiche Mißbildungen und Deformationen des Mittelohrs wie Verengerung der Fenestrischen, Deformität und Synostose der Gehörknöchelchen und Verdickung der periostalen Labyrinthkapsel. M. MEYER fand zugleich charakteristische Knochenwucherungen in der perichondralen Schicht der Labyrinthkapsel.

Die unbeholfene, monotone, verwaschene oder lallende Sprache kann als einigermaßen charakteristisch gelten. Sie entspricht in ihrer Ausprägung meist dem Grade der Hörstörung. Neben der Verarmung des Vorstellungs- und Wortschatzes kommt die gehemmte Reaktion auf die Umweltreize und die Trägheit der motorischen Apparate mit in Betracht.

Das *neurologische Bild* des Kretinismus ist äußerst vielgestaltig: Die Sehnenreflexe können gesteigert sein. Häufig werden Pyramidenzeichen wie Klonus und Babinski beobachtet. Für eine Beteiligung der Nebenschilddrüse, die zu einer latenten Tetanie führen könnte, ergibt sich kein Anhalt. Das CHVOSTEK-Zeichen ist nur in Ausnahmefällen positiv zu finden. Der Muskeltonus erscheint nicht gesetzmäßig verändert. Sensibilität und Schmerzempfindlichkeit sind oft herabgesetzt. Die Erregbarkeit der peripheren Nerven kann sowohl erhöht als auch erniedrigt sein. Bei den hochgradigen Gangstörungen der Kretinen sind stets die Skeletveränderungen, zumal am Becken und an den unteren Extremitäten zu berücksichtigen. Wieweit den wechselvollen neurologischen Befunden greifbare Veränderungen im Zentralnervensystem zuzuordnen sind, ist noch nicht geklärt, möglicherweise spielt der Hydrocephalus, der nicht selten zu finden ist, eine gewisse Rolle.

Es sind weiterhin bei Kretinen noch eine große Zahl von Systemerkrankungen und Herderscheinungen beschrieben worden, wie Chorea und Athetose, Automatie mit epileptiformen Anfällen, LITTLE-Syndrom, Parkinsonismus und Mongoloid. Nach GAMPER und WAGNER-JAUREGG haben alle diese Zeichen jedoch mit der eigentlichen Krankheit Kretinismus nichts zutun. Aus diesem Grunde wird auch der von KUTSCHERA (1926) vorgeschlagene Sammelbegriff einer „endemischen Dystrophie“ von GAMPER und DE QUERVAIN abgelehnt. Zur Klärung dieser Fragen erscheinen nun freilich Untersuchungen an größerem Material mit den modernen Methoden der Familienforschung dringend wünschenswert.

Eine besondere Rolle spielt in diesem Zusammenhang der „nervöse Kretinismus“, den MACCARRISON (1917) in dem Himalajagebiet beschrieben hat. Er berichtet, daß sich in etwa 30% der dort vorkommenden Erkrankungsfällen, wobei es sich vorwiegend um Kinder handelt, LITTLE-ähnliche Bilder und Tetanie zu finden waren. Da in einem Sektionsfall die Nebenschilddrüse nicht aufzufinden war, glaubt er diesem Organ eine besondere Bedeutung zusprechen zu müssen. CRUIKSHANK (1917) hat aus England ähnliche Bilder beschrieben,

SIMONS aus Sumatra. Demnach erscheint es schwierig, eine regionäre Beschränkung dieses Syndroms auf Indien anzunehmen. Es ist jedoch unsicher, ob sich diese Sonderform aufrechterhalten läßt, in dem großen Material der Schweizer Forscher hat sich kein Anhaltspunkt für die Möglichkeit der Abgrenzung einer solchen Sonderform ergeben.

Die Veränderungen der *Psyche* gehören zu den typischen Befunden bei Kretinismus. Es bestehen hier alle Übergänge zwischen einer geringen seelischen Abstumpfung und Verlangsamung der Reaktion, einer gewissen Trottelhaftigkeit, bei der jedoch der Kontakt zur Umwelt erhalten ist und Einordnung in die Gesellschaft auch als Arbeitskraft möglich ist, bis zu den schweren Verblödungszuständen der „hommes plantes“, wie ROESCH (1844) sie beschrieben hat, bei denen selbst eine Reihe tierischer Instinkthandlungen nicht mehr geleistet werden kann. Wieweit es daneben noch die Form eines leichten thyreogenen Schwachsinn gibt, der vom Formenkreis des Kretinismus zu trennen wäre, kann hier nicht diskutiert werden. Die Hauptveränderung im Wesen des Kretinen, sein Mangel an Aktivität und Reaktionsbereitschaft entspricht den Erscheinungen beim Myxödem und ist als vorwiegend hypothyreotisch bedingt zu verstehen. Dazu treten freilich eine Reihe anderer Zeichen, die den Kretinen vom Myxödemkranken unterscheiden, die sich dafür aber zum Teil wieder in einer Reihe anderer Schwachsinnformen nachweisen lassen. Mit Fachkenntnis und Liebe hat DE QUERVAIN die Psyche der Kretinen beschrieben. Er schildert die Lehrbarkeit mancher Kretinen, die einfache Handgriffe in Haus und Feld zu erlernen und sich auch handwerklich zu betätigen vermögen. Während manche Kretine mit Sorgfalt und Liebe etwa ein Motorrad reinigen können, ist es unvorstellbar, daß sie nur den geringsten mechanischen Defekt aufdecken und beheben könnten. In der Schule können beim Lesen, Schreiben und in Religion gute Leistungen erzielt werden, während sie in Mathematik meist versagen. Im praktischen Leben kann jedoch eine gewisse Geschäftstüchtigkeit erhalten bleiben. Das Bedürfnis der Sicherung, die Unfähigkeit, Neues zu erfassen oder gar zu schaffen, erfordert eine ausgesprochen geruhsame, bürgerliche, konservative Gesinnung. Das Festhalten der spärlichen Begriffe wird durch ein gutes Gedächtnis erleichtert. Auch Vollkretine können nach langer Zeit Personen, die ihnen etwa Süßigkeiten geschenkt haben, wiedererkennen. Schon in den Schilderungen aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts wird betont, daß das Ortsgedächtnis der Kretinen gut, ja dem Gesunden sogar überlegen wäre. Schwierige Wege im Gebirge werden ohne Verirrung begangen und wiedergefunden. Kretine haben häufig eine starke Neigung, Dinge der verschiedensten Art zu sammeln. Sie haben die Fähigkeit, Beobachtungen geschickt nachzuzahlen. Bei der im ganzen verlangsamten Reaktionsweise der Kretinen überrascht bisweilen eine Schlagfertigkeit und Witzigkeit im Ausdruck, auch Zeichen von Selbstbewußtsein und Anstandsgefühl fehlen ihm keineswegs. Charakteristisch ist die Neigung zu Zornausbrüchen, die freilich meist rasch verrauchen, andauernde Bösartigkeit ist sehr selten. Der Kretine kann rührende Dankbarkeit bezeugen und bewahren. Er ist meist ungesellig und wenig mitteilbar. Er schafft sich seine kleine Eigenwelt, in der er glücklich und zufrieden leben kann. Während die kropftragenden großen Kretinen meist eine gleichmäßige Herabminderung der geistigen Leistungsfähigkeit und eine verhältnismäßig reine Form des Schwachsinn aufweisen, finden sich die originelleren Züge besonders bei den kropffreien Zwergkretinen. Sein geistiger Typus ist schärfer abgegrenzt als der des Kropfträgers. DE QUERVAIN schildert höchst eindrucksvoll, wie auch in einem Vollkretinen ein Stück der Volksseele des Bergbauern, mit ihrem Selbstbewußtsein, ihrer Schlagfertigkeit, ihrem Optimismus und ihrer Vorsicht, ihrer Genügsamkeit und Treue ungestört leben kann.

Pathologische Anatomie.

Es interessieren zunächst die an der Schilddrüse gefundenen Veränderungen. Hier sind die Befunde ebenso problematisch, wie die am Pankreas des Diabetikers oder an der Nebenschilddrüse bei der Tetanie. Wohl finden wir hierbei regelmäßig mehr oder weniger stark ausgeprägte Veränderungen im Bild der Drüse, die vorwiegend den Eindruck der Hypoplasie ergeben. Im übrigen bestehen jedoch die größten Gegensätze, neben kleinen atrophischen Drüsen von einem Gewicht bis herab zu 5 g, beobachten wir Riesenkröpfe von mehreren Kilo Gewicht, neben multiformen Knotenkröpfen finden sich, zumal bei Jugendlichen, auch völlig diffus wachsende Strumen. In der atrophischen Drüsenrinde kommt es zu Ersatz des Drüsengewebes durch Fettgewebe oder durch breite und derbe Bindegewebszüge, die kleine Drüseninseln, unter Umständen mit dickem Kolloid gefüllt, umschließen. Ebenso wie beim Myxödem kommen lymphocytäre Infiltrate, zum Teil spärlich verstreut, zum Teil in Haufen geballt, vor. Da der Untergang der epithelialen Elemente sehr langsam zu erfolgen scheint, sind die Zeichen der entzündlichen Reaktion in der Regel gering. Die Untersuchung des Gefäßapparates ergibt beim Kretinen dieselben arteriosklerotischen Veränderungen, die bei den nichtkretinen Kropfträgern zu finden sind. Daneben beobachtet man in vielen Fällen eine ungewöhnlich intensive Vaskularisation der Drüse. Neben den sklerotischen und atrophischen Veränderungen finden sich in den meisten Drüsen zugleich regenerative Wucherungen der Epithelien in Form kleiner und kleinster Adenome. Zwischen der atrophischen Drüse und dem knotigen Kretinenkropf finden sich alle Übergangsformen. Zusammenfassend kommt WEGELIN zu dem Schluß, daß als gemeinsames Bild eine Neigung des Drüsengewebes zur Degeneration zu erkennen sei, daß es jedoch einen typischen Schilddrüsenbefund beim Kretinismus nicht gäbe.

Besonders wichtig ist die schon von VIRCHOW betonte Tatsache, daß zwischen der Schwere der Drüsenveränderungen und der Schwere des klinischen Bildes feste Beziehungen nicht zu erkennen sind. Man findet völlig verblödete Zwergkretine mit relativ gut erhaltener Drüse bei mäßiger Atrophie der Epithelien und andererseits schwerste Parenchymzerstörungen bei relativ leichten klinischen Veränderungen. Diese Tatsache muß bei allen Erwägungen über die Pathogenese der Erkrankung in erster Linie berücksichtigt werden. Sie erschwert das Verständnis der Erkrankung und ihrer Entstehung außerordentlich.

Auch die Befunde an den übrigen Organen sind wenig charakteristisch: Die Epithelkörperchen zeigen meist ein normales morphologisches Verhalten, dem, wie wir betont haben, auch zumeist ein normales funktionelles Verhalten zugeordnet ist. Die Befunde an dem Thymus sind noch nicht eindeutig. In der Mehrzahl der Fälle scheint eine vorzeitige Involution stattzufinden, in einzelnen Fällen ist aber auch ein persistenter Thymus gefunden worden. Die Epiphyse zeigt meist ein normales Verhalten mit guter Ausprägung der Pinealzellen. Die Menge der Sandkörner erscheint gering, was als Zeichen des Infantilis mus der Kranken gedeutet worden ist. Die Nebennieren sind meist klein. Es besteht ein gewisses Verhältnis zwischen der Verminderung des Nebennierengewichtes und der Hemmung des Körperwachstums. In der Zona glomerulosa wurden sklerotische Veränderungen mit Schwund der epithelialen Elemente beobachtet, in der Zona fasciculata können knotige Hyperplasien vorkommen. Das Mark der Nebennieren scheint regelmäßig gut entwickelt zu sein. Die Chromreaktion der Markzellen an frischem Material erscheint oft ungewöhnlich stark ausgeprägt. An den Geschlechtsorganen findet sich eine allgemeine Hypoplasie. Am Hoden werden alle Übergänge von einem infantilen Hoden bis zur degenerativen Fibrose beobachtet. Die Ovarien sind meist klein und cystisch degeneriert, in einzelnen Fällen kann das Organ auch leicht vergrößert sein, ohne daß das Organ funktionell minderwertig erscheint. Die Hypophyse ist in der Regel hyperplastisch. Das Gewicht des Organs, normalerweise 0,6 g, kann auf 1—2,5 g erhöht sein. Die Vergrößerung ist beim jungen Kretinen stärker als beim alten. Veränderungen der Sella turcica werden häufig, aber nicht als Regel beobachtet. Im Vorderlappen fallen zunächst breite Stränge großer, protoplasmareicher Zellen auf, die an Schwangerschaftszellen erinnern, wohl auch das Bild der Übergangszellen nach KRAUS darstellen können. Man beobachtet hier häufig Unregelmäßigkeiten der Kernform, die denen in den Schilddrüsenepithelien beobachteten Veränderungen ähnlich sind. In einzelnen Fällen wurden kleine, unscharf begrenzte Hauptzellenadenome gefunden. Die Einwanderung der Basophilen in den Hinterlappen kann deutlich ausgeprägt sein. WEGELIN (1926) nimmt an, daß die Hyperplasie des Vorderlappens und seiner Hauptzellen eine Folge der Hypothyreose sei, wobei er die Möglichkeit offen läßt, daß die Stoffwechselveränderungen, die die Hypothyreose erzeugen, das Zwischenglied seien und den eigentlichen Reiz für die Veränderungen des Vorderlappens darstellen. BERBLINGER weist darauf hin, daß die Hypophysenveränderungen bei der Hyperplasie der Schilddrüse und bei leichter Hyperthyreose dieselbe sein könnten. Er lehnt deshalb die Annahme einer kompensatorischen Hyperplasie der Hypophyse ab. Schilddrüsenbehandlung vermag die Hypophysenveränderungen nicht zu beeinflussen. Schon diese letzte Beobachtung scheint mir deutlich gegen die Annahme WEGELINS des rein sekundären

Charakters der Hypophysenveränderungen zu sprechen. Die Annahme, daß die Atrophie der Schilddrüse zu einem erhöhten Bedarf an thyreotropem Hormon führe, die dann zu einer Hyperplasie des Vorderlappens Veranlassung gebe, glaubt WEGELIN dadurch entkräften zu können, daß auch bei der Aplasie der Schilddrüse die gleichen Hypophysenveränderungen gefunden werden.

Von besonderem Interesse sind die Veränderungen, die am *Zentralnervensystem* gefunden werden. Das Gehirn ist makroskopisch gegenüber dem normalen nur wenig verändert und keineswegs, wie es in der alten Literatur zu lesen steht, immer klein und mißgestaltet. Der Hydrocephalus internus ist ebenfalls kein gesetzmäßiger Befund. WEGELIN fand ihn nur in der Hälfte seiner Fälle und manchmal nur gering ausgeprägt. Es bestehen dieselben Beziehungen zwischen der Körpergröße und dem Hirngewicht, wie sie auch beim Gesunden nachzuweisen sind. Bei Zwergkretinen werden die kleinsten Hirngewichte zwischen 900 und 1100 g gefunden. Die mikroskopische Untersuchung deckt eine Reihe verschiedenartiger Veränderungen auf. In der Großhirnrinde scheinen die Zeichen der Entwicklungshemmung mit Abweichung im architektonischen Schichtenbau, verminderter Dichte der Ganglienzellen und verminderter Größe der einzelnen Zellelemente recht häufig zu sein. Sie weisen in ihren Einzelheiten auf eine Einwirkung der entwicklungshemmenden Faktoren zur Zeit des 5. und 6. Fetalmonats hin. In der Kleinhirnrinde sind entsprechende Veränderungen zu finden.

Neben diesen entwicklungsgeschichtlich zu deutenden Hemmungsbildungen werden weiterhin chronisch regressive Vorgänge beobachtet mit Pigmentatrophie und Verfettung der Ganglienzellen. Die Veränderungen sind so ausgeprägt, daß sie nach der Meinung LOTMARS weder durch das Alter der Kranken noch durch die zum Tode führende Erkrankung erklärt werden können. Die Befunde LOTMARS weisen darauf hin, daß das Kretinengehirn offenbar frühzeitig in seiner Entwicklung gehemmt wird, daß zugleich aber auch vorzeitige Rückbildungsvorgänge auftreten. Zwischen dem Grade der Schilddrüsenatrophie und der Stärke der Hirnveränderungen lassen sich zunächst noch keine klaren Beziehungen erkennen.

Der größte Teil der Erscheinungen des Kretinismus ist wohl am einfachsten durch eine primäre Erkrankung des Zentralnervensystems zu erklären. Hierbei möchten wir, nachdem was wir über die Pathogenese des sekundären Myxödem ausgeführt haben, auch die hypothyreotischen Erscheinungen den nervösen Veränderungen unterordnen. Da der Kretinismus gegenüber der einfachen Hypothyreose in erster Linie durch die Beteiligung des Zentralnervensystems — faßbar zunächst im Schwachsinn der Kranken — charakterisiert ist, so scheint es uns möglich zu sein, die überaus zahlreichen Probleme, die uns das Krankheitsbild heute noch aufgibt, von diesem Gesichtspunkt aus neu aufzurollen. Es könnte sich dabei um eine besondere zentrotrope Noxe handeln, die mit der thyreotropen identisch ist, oder aber die thyreotrope Noxe könnte unter besonderen Umständen das Zentralnervensystem treffen und so auch die nervösen Veränderungen erzeugen. Mit einer solchen Hypothese, auf die zahlreiche klinische und anatomische Beobachtungen hinweisen, scheinen manche Widersprüche überbrückbar. Hier sind vor allem noch eingehende hirnanatomische Untersuchungen notwendig.

So liegen, soweit ich sehe, noch keine Befunde an den Kernfeldern des Mittel- und Zwischenhirns vor. Bei einer derartigen komplexen Erkrankung, wie sie der Kretinismus darstellt, muß eine vollständige Durchforschung des gesamten Zentralnervensystems und die Vergleichung dieser Befunde mit einem eingehenden klinischen Status an großem Material gefordert werden.

Die Veränderungen der Knochen und Gelenke haben wir früher schon erwähnt. An der *Haut* sind die myxödematösen Veränderungen bislang schwer faßbar. Beim älteren Kretinen sind die histologischen Veränderungen nach Verschwinden des Myxödems nur sehr gering. Das *Herz* entspricht in seiner Größe der allgemeinen Wachstumshemmung. Bei kleinen erwachsenen Kretinen werden Herzgewichte von 170—200 g beobachtet. Bei den histologischen Veränderungen mit fleckförmiger Verfettung der Muskelfasern ist es schwierig, die zum Tode führende Erkrankung auszuschließen. An den großen Arterien wird die Arteriosklerose relativ selten beobachtet. Die *Lymphdrüsen* haben normale Form und Größe, sie reagieren bei lokal entzündlichen Prozessen wie beim gesunden Menschen. Die Milz ist zumeist klein. An den Verdauungs- und Harnorganen fehlen charakteristische Befunde. Am Pankreas wurden in einzelnen Fällen besonders große und zahlreiche LANGERHANSsche Inseln beobachtet.

Über die *Häufigkeit* des Kretinismus und die Gesamtzahl der Krankheitsfälle lassen sich sichere Angaben nicht machen, WEGELIN bezeichnet die Statistik als den dunklen Punkt in der Lehre vom Kretinismus. FINKBEINER (1923) vermutet in der Schweiz etwa 30000 Kranke, in Italien sollen es nach älteren Zusammenstellungen 13000, in der Ostmark des Deutschen Reiches etwa 17000 sein. In manchen Landschaften scheint die Zahl von 100—300 Kretine auf

100000 Einwohner einen Mindestwert darzustellen. Eine Schwierigkeit der vollständigen Erfassung liegt darin, daß die Kranken häufig in abgelegenen Tälern des Hochgebirges leben, und daß die Diagnose der kretinoiden Grenzfälle und ihre Abgrenzung von anderen Schwachsinnformen nur durch den geübten Fachkenner geschehen kann.

Geschlecht. Eine Bevorzugung eines Geschlechts scheint beim Kretinismus nicht zu bestehen, hierin besteht ein deutlicher Unterschied gegenüber der Hypothyreose. In manchen Statistiken werden etwas höhere Zahlen für Männer angegeben, während bei dem einfach endemischem Kropf die Frauen überwiegen sollen.

Geographie. Von jeher ist die Beschränkung der Erkrankung auf bestimmte geographische Bezirke aufgefallen. Kretinismus findet sich offenbar in den meisten Ländern der Erde, lediglich in den Ländern der Polarzone scheint er nicht vorzukommen. In Europa sind die Alpenländer, die Pyrenäen, die Apenninen, die Karpathen, der Kaukasus und der Ural als bevorzugte Endemiegebiete bekannt. In Asien sind die Hochländer des Pamirgebietes, Transbaikalien, Himalaja, Birma, Cochinchina, Ceylon und Sumatra als Herde anzusehen. In Amerika sind die Gebiete des großen Felsengebirges von Kanada bis Kalifornien, auch die Gegenden der großen Seen in Minnesota, in Südamerika die Hochländer der Cordilleren als Herde bekannt geworden. Über das Vorkommen der Erkrankung in Afrika und Australien wissen wir wenig, es besteht jedoch kein Grund zu der Annahme, daß sie frei von Kretinismus sein sollen.

Als sichergestellt kann die Tatsache gelten, daß die Erkrankung in erster Linie in den Gebieten der großen Gebirgsmassive zu finden ist. Es bestehen jedoch keine direkten Beziehungen zur Meereshöhe; wohl scheint die mittlere Höhenlage in den Hochgebirgen besonders befallen zu sein, andererseits sind zahlreiche Endemieherde auch in den tiefeingeschnittenen Flußtäälern gefunden worden. Im Himalaja soll die Häufigkeit mit der Abnahme der Höhe zunehmen. Ebenso findet sich in den Gebirgen vorgelagerten Ebenen mitunter eine Häufung von Erkrankungsfällen, aber auch in reinen Tiefebene wie in Sibirien, Karelien und auf der Donauinsel Schütt kommen Endemien vor.

Neben der Bevorzugung der Gebirgszüge kann als festehend angesehen werden, daß der Kretinismus eine Erkrankung des Binnenlandes ist. Soweit Fälle an der Meeresküste beobachtet worden sind, hat es sich entweder um eine Auswanderung von Gebirgsbewohnern an die Küste gehandelt, oder aber es sind besondere Schwachsinnformen, deren Zugehörigkeit zum Kretinismus durchaus zweifelhaft ist. So hat WAGNER-JAUREGG eine kleine Endemie von Idiotie und Zwergwuchs auf der Insel Veglia in der nördlichen Adria beobachtet, die aber zahlreiche Besonderheiten aufweist, so daß es zweifelhaft ist, ob diese Erkrankung als Kretinismus bezeichnet werden kann. HANHART, der diese Fälle nachuntersucht hat, spricht von einem heredodegenerativen Zwergwuchs mit *Dystrophia adiposogenitalis* (s. S. 337). Ausgeprägte Inselländer wie England, Schottland und Japan scheinen praktisch frei von Kretinismus zu sein.

In Deutschland finden wir den Kretinismus in der Steiermark und Kärnten, zumal in den Tälern der Mur und der Drau, in Salzburg und Oberösterreich, in den Tälern der Salzach und der Traun, in geringerer Dichte in Niederösterreich und der Krein, in Tirol, besonders im Inntal, Oberbayern, Allgäu und Vorarlberg; kleinere Herde finden sich im Elsaß, in den Tälern der Vogesen, im Schwarzwald, in der Schwäbischen Alb, im oberen Neckartal, an der Kocher und der Jagst. In diesen letzteren Bezirken scheint der Kretinismus in neuerer Zeit stark zurückgegangen zu sein. Einzelne Fälle kommen noch im Böhmer Wald, im Erzgebirge und Thüringer Wald vor.

Als dritte Tatsache ist die Beziehung des Kretinismus zu der Verbreitung des endemischen Kropfes zu nennen. Kretinismus findet sich ausschließlich in Kropfgebieten, wenn die Beziehungen auch sehr verschieden eng sind. Während sich in manchen Gegenden die Bezirke der Kropfausbreitung und des Kretinismusvorkommens vollkommen decken, wie DIETERLE und EUGSTER (1933) für den Kanton Zürich und Argau gefunden haben, kennen wir andererseits in den meeresnahen Gebieten ausgedehnte Kropfendemien, so in Südrußland, Holland, Ostpreußen, Danzig und England, in denen kein Kretinismus gefunden wird.

PFAUNDLER hat an dem Material der Kinderkliniken in Graz und München gefunden, daß Kropf und Kretinismus 41mal häufiger zusammentreffen, als nach der Wahrscheinlichkeit zu erwarten wäre (Syntropieindex 41). Es bestehen zweifellos Zusammenhänge auch mit der Schwere der Kropfendemien. Je dichter in diesen Bezirken der Kropf gesät ist, je schwerer die Schilddrüsenveränderungen sind, desto häufiger wird im gleichen Bezirk auch Kretinismus gefunden.

Die Geologie der Kropfgebieten ist nach BIRCHER (1883) durch die Anwesenheit der Sedimente der Trias und Tertiärzeit charakterisiert. Von anderer Seite wird darauf hingewiesen, daß es sich um die Gegenden handelt, die nach dem Ablauf der letzten Eiszeit eisfrei geworden sind. Auf dem Boden der kristallinen Urgebirge, der Kreide und Juraformationen soll die Erkrankung vollständig fehlen. Als Vermittler zwischen dem Bodengrund und seinen Bewohnern hat man in erster Linie das *Trinkwasser* in Betracht gezogen. Von Alters her hat man einzelne Brunnen als „Kropfbrunnen“ bezeichnet. Es liegen einige Beobachtungen vor, wonach Änderungen der Trinkwasserversorgung eines Dorfes schon zum Erlöschen einer Kropfendemie geführt haben sollen. Von anderer Seite ist dem jedoch widersprochen worden (BREITNER, SCHITTENHELM, WEICHARDT, WAGNER-JAUREGG, VIRCHOW, DIETERLE, HIRSCHFELD, KLINGER).

MARINE weist auf die Bedeutung des Trinkwassers bei der Entstehung des Kropfes hin. Er gibt jedoch zu, daß alle in dieser Richtung bislang unternommenen experimentellen Arbeiten nur zweifelhafte Ergebnisse geliefert haben. Die erhaltenen Resultate können je nach Belieben ebenso als Zeichen des Fehlens eines wichtigen Elementes wie als Träger einer Noxe gedeutet werden. Sicherlich unrichtig ist die allgemeine Behauptung, daß das Wasser in Kropfregionen stets verunreinigt sei. In Portland Oregon wurde beobachtet, daß nach Sanierung der Trinkwasseranlage und nach Zufuhr eines ungewöhnlich reinen Gebirgswassers die Kropfhäufigkeit erheblich zunahm. Auch er weist auf die Wichtigkeit der allgemeinen hygienischen Bedingungen hin. Armut, mangelhafte und einseitige Ernährung, Mangel an körperlicher Bewegung, dunkle und feuchte Wohnungen gehören zu den allgemeinen Milieufaktoren, die bei der Entstehung des Kropfes zweifellos mitbeteiligt sind. Auch Tränkungsversuche an Tieren mit Wasser, das aus kropfverseuchten Gegenden in kropffreie Gegenden gebracht wurde, haben keine einwandfreien Ergebnisse geliefert. Man nimmt jedoch auch heute noch an, daß das Wasser eine wichtige Rolle als Träger der Kropfnoxe spielt. An der örtlichen Gebundenheit des Vorkommens der Kropfnoxe scheint ein Zweifel nicht möglich zu sein: EUGSTER hat nachgewiesen, daß bestimmte Häuser, ja dieselben unteren Stockwerke einzelner alter Häuser durch Jahrzehnte hindurch Kropf und Kretinismus bei ihren Bewohnern sahen. Der zugleich erhobene Befund, daß Kropf niemals in einem Neubau zu beobachten war, spricht dabei freilich für die Mitwirkung auch anderer Milieufaktoren. Einzelne Endemien weisen Eigenheiten, wie etwa besonders große oder besonders kleine Kröpfe auf. Auch das epidemische Auftreten ist mehrfach mitgeteilt worden, so bei Soldaten, die in bestimmten Kasernen Kropf bekamen und ihn bei der Entlassung nach Hause bald wieder verloren.

In engem Zusammenhang mit diesen Beobachtungen steht die Theorie des *Jodmangels*, die schon 1851 von CHATIN aufgestellt wurde, in neuerer Zeit besonders von WAGNER-JAUREGG und MARINE (1917) verfochten wird. Die Annahme CHATINS, daß Wasser und Luft und ebenso alle Naturprodukte und Nahrungsmittel von der Meeresküste bis zum Gebirge hin immer stärker an Jod verarmen, ist durch neuere Untersuchungen von FELLENBERG einigermaßen gestützt worden. Man führt die Jodarmut der Gebirgsgegenden darauf zurück, daß die Niederschläge und Gebirgsbäche die leicht löslichen Jodsalze aus den Gesteinen auswaschen können und so der Vegetation entziehen. Auch der Jodgehalt der Luft soll mit der Höhe und mit der Entfernung vom Meere immer geringer werden. Besonders aufschlußreich waren die Untersuchungen von FELLENBERG, der in geologisch gleichartigen Gegenden sehr verschiedenen Jodgehalt des Wassers in direkter Beziehung zur Kropfhäufigkeit nachwies. So fand er in dem kropffreien Bezirk von la Chaux de Fonds im Wasser 20mal mehr Jod, als in dem stark kropfverseuchten Bezirk von Sigmau. Eine Reihe amerikanischer Forscher hat ebenfalls enge Beziehungen zwischen Jodgehalt von Wasser, Luft und Nahrungsmitteln und Häufigkeit des Kropfes gesehen.

Die große Zahl verschiedener Hypothesen über die Entstehung des Kropfes beweist, daß wir von einer allgemeinen Lösung des Problems noch weit entfernt sind. Sie zeigen zugleich, daß die Ursachen sehr komplexer Natur sein müssen. Von den weiteren Hypothesen nennen wir noch kurz die von LANG vertretene Anschauung, wonach die Radioaktivität des Bodens und der Gewässer von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung des Kropfes sein soll.

Die Infektionstheorien sind heute wohl weitgehend verlassen worden. KUTSCHERA (1926) nimmt für Kropf und Kretinismus eine Kontaktinfektion an. Dafür könnte auch die oben erwähnte Beobachtung EUGSTERS in einzelnen Kropfhäusern Anhaltspunkte geben. Sehr entschieden gegen diese Theorie spricht die Tatsache, daß in den Heil- und Pflegeanstalten der Schweiz, in denen sowohl Kretine wie andere Kranke untergebracht sind, niemals eine Übertragung beobachtet wurde. MACCARRISON (1917) hat ursprünglich für die Entstehung des von ihm im Himalajagebiet aufgefundenen Kropfes ebenfalls eine Übertragung durch infiziertes Trinkwasser angenommen; eine Reihe von Spirillen und Mikrokokken, die als Kropferreger beschuldigt worden sind, haben sich bei den Nachuntersuchungen als Kunstprodukte oder harmlose Saprophyten erwiesen.

MACCARRISON hat das Problem neuerdings auf einer breiteren Basis angegangen, indem er zeigte, daß Überschuß gewisser Nahrungsstoffe (manche Fette, noch nicht näher definierte Stoffe in den Gemüsen, besonders in den Kohlarten und Kalk) ebenso aber auch der Mangel an anderen Stoffen wie an Vitamin, Phosphorsäure und Jod zur Kropfentwicklung führen kann. Andere Elemente, wie Brom, am sichersten aber stets Jod in kleinen Mengen, können als allgemein kropfhemmend bezeichnet werden. Es handelt sich hier zweifellos um das Wechselspiel einer großen Reihe verschiedenartiger Faktoren, die in Rechnung gesetzt werden müssen. Von Bedeutung sind die Ergebnisse der Jodprophylaxe, wie sie in den letzten Jahren in einzelnen Gebieten in großem Umfange durchgeführt worden sind. Die Ergebnisse werden jedoch noch recht verschieden bewertet.

Gegen die einfache Jodmangeltheorie spricht, daß sowohl Kropf wie Kretinismus auch dort gefunden werden, wo keinerlei Jodmangel aufzufinden ist. WEGELIN (1926) hat darauf hingewiesen, daß Jod einen Sekretionsreiz für die Schilddrüse bedeute, so daß Jodmangel allein kaum die hypertrophischen und regenerativen Vorgänge der Schilddrüse erklären kann. Nach der Anschauung

DE QUERVAINS lassen sich zahlreiche Erscheinungen im Bilde des Kropfes und Kretinismus nicht durch eine einfache Mangeltheorie erklären. Gerade die Beobachtung, daß eine hyperplastische Phase rasch in schwere Atrophie umschlagen kann, läßt sich meiner Ansicht nach nur durch eine echte Noxe, durch eine Agens, das die Zellen direkt trifft und schädigt, erklären. Möglicherweise handelt es sich hierbei auch um ein Wechselspiel zwischen einer Reihe von kropferregenden und kropfhemmenden Faktoren. Unter den letzteren dürfte das Jod die wichtigste Rolle spielen.

Von den allgemeinen Faktoren, die an der Entstehung des Kropfes beteiligt sind, ist noch auf die *Rasse* hinzuweisen. Es wurde oben schon erwähnt, daß die häufige Beteiligung der alpinen Rasse noch keine echte Rassendisposition beweist. Die geographische Verbreitung der Erkrankung zeigt, daß die Mongolen Mittel- und Ostasiens, die Malaischen Mischvölker der Sundainsel, die Hindus im Himalaja in der gleichen Weise betroffen werden wie die alpine Rasse Mitteleuropas. Das Auffinden von Erkrankungsherden in Spanien, Mittelitalien und in Skandinavien hat bewiesen, daß auch die nordische und mediterrane Rasse von Kretinismus ergriffen wird. In den Karpathentälern der Bukovina, die ein ungewöhnliches Gemisch verschiedener Rassen und Völkerstämme aufweisen, wurde von FLIMKER festgestellt, daß Deutsche, Rumänen, Ruthenen, Ungarn, Zigeuner und Juden in gleicher Weise von Kretinismus befallen wurden. Er kann also keinesfalls eine Rasseneigentümlichkeit genannt werden. Seine Bekämpfung ist darum nicht Aufgabe der Rassenhygiene.

Sehr viel schwieriger liegt die Frage der *Erbfaktoren*. Es steht zunächst fest, daß die Mehrzahl der Mütter kretiner Kinder Kropfträger sind, die Väter scheinen seltener einen Kropf aufzuweisen. Kretinismus der Mutter bei kretinem Kind kommt vor, ist jedoch als Ausnahme zu bezeichnen. Desgleichen sind mehrfach kretine Geschwister beobachtet worden. In der Regel dürften die Geschwister der Kretinen Kropfträger sein. In der gleichen Geschwisterschaft sind Kretine mit und ohne Kropf aufgefunden worden. Bei der Aufstellung von Ahnentafeln hat sich ergeben, daß nicht selten Mütter, die aus kropffreien Dörfern in eine Kropfgegend eingewandert sind, dort kropfige Kinder zur Welt brachten, während andererseits solche Mütter, die in einer Kropfgegend geboren hatten, bei der Abwanderung in kropffreie Bezirke nun kropffreie Kinder zur Welt brachten. Inzucht und Ahnenverlust scheinen keinen wesentlichen Einfluß auf die Häufigkeit des Kropfes und des Kretinismus zu haben. Besonders wichtig sind die neueren Untersuchungen über die Kropfhäufigkeit bei Zwillingen. Unter 114 Paaren eineiiger Zwillinge waren 6 diskordant. Unter 74 Paaren von zweieiigen Zwillingen dagegen 30 diskordant (VON VERSCHUER 1934). EUGSTER nimmt an, daß die Empfänglichkeit für den Kropf nicht erblich sei, wohl aber, daß Erbfaktoren bei der besonderen Verlaufsform des Kropfes mitwirken. Demnach sind Kropf und Kretinismus keine Erbkrankheiten im eigentlichen Sinne, Erbfaktoren bestimmen jedoch zu einem Teil die Reaktion des Organismus auf die Kropfnoxe.

Aus diesem Grunde werden von DE QUERVAIN auch die Aussichten einer Sterilisation in Kropfgebenden sehr skeptisch beurteilt. Bei Vollkretinen scheint eine Sterilisierung selten nötig zu sein. Bei Halbkretinen ist die Unterdrückung der Nachkommenschaft schon deshalb wünschenswert, weil sie nicht in der Lage sind, für ihre Kinder zu sorgen. Da die große Zahl der Kretinen nur kropftragende Eltern und keine kretinen Eltern hat, ist an eine Ausrottung des Kretinismus durch die Sterilisation der Voll- und Halbkretinen nicht zu denken. Alle kropftragenden Mütter zu sterilisieren, weil sie Kretine gebären können, hieße „die Bevölkerung ausrotten, zugunsten einer neuen Bevölkerung, welcher das gleiche Los beschieden wäre“ (DE QUERVAIN).

Entwicklung und Verlauf.

Die *Diagnose* des Kretinismus wird in den meisten Fällen erst nach Ablauf des 1. oder 2. Lebensjahres gestellt werden können. Einen angeborenen Kretinismus gibt es nur im pathologisch anatomischen Sinne, und auch hier scheint bislang eine sichere Trennung des angeborenen Kropfes von der kretinen Struma nicht möglich zu sein. Gegen Ende des 1. Jahres fällt dann schon der Mangel an Spontanität, die Trägheit der Motorik, die Interesselosigkeit an der Umgebung auf. Diese Erscheinungen werden im 2. Lebensjahre deutlicher, die Kinder lernen nicht gehen und sprechen. Die Zahnentwicklung läßt auf sich warten. Alle diese Veränderungen sind freilich noch nicht pathognomonisch, sie finden sich in der gleichen Weise bei anderen Schwachsinnformen. Im 2. und 3. Lebensjahr werden dann auch die myxödematösen Erscheinungen an der Haut deutlich. Vom 4. Lebensjahr an kann die Diagnose mit Sicherheit gestellt werden. Für die weitere Entwicklung und die Frage der Möglichkeit einer Einschulung hat man einen Unterschied zwischen kropftragenden und kropflosen Kretinen zu machen. Bei den kropftragenden Kretinen ist der Versuch der Einschulung oft aussichtslos. In anderen Fällen kommt es zu einer leidlichen Entwicklung der Intelligenz. Eine besondere Schwierigkeit ist hierbei stets die Schwerhörigkeit oder Taubheit. Der kropflose Kretine fällt zu Beginn des Schulalters durch seinen Zwergwuchs, oft auch schon durch Zeichen einer besonderen Originalität, die den kommenden „Kropftrottel“ ahnen läßt, auf. Während der ersten Schuljahre entscheidet sich das weitere Schicksal, ob der Kretine in eine Anstalt kommt, in der er dann bis zu seinem Lebensende bleiben wird, oder ob er in der Landwirtschaft oder in einem einfachen Handwerk eine bescheidene Stelle erwirbt. Die Pubertätsperiode verläuft meist spurlos, weder im seelischen noch im körperlichen Verhalten sind die Zeichen der Sexualentwicklung zu beobachten. Ist der Kretine in einer Anstalt oder auf einem Bauernhof versorgt und geschützt, so kann er nun jahrzehntelang in leidlicher Frische sein Leben führen. Nach Abschluß der Entwicklungsjahre werden Verschlimmerungen des Zustandes meist nicht mehr beobachtet.

Das Durchschnittsalter der Kretinen wird von WEGELIN mit etwa 46 Jahren angegeben. Diese Zahlen sind jedoch dadurch von beschränkter Gültigkeit, daß in seinem Material kindliche Todesfälle nicht erfaßt wurden, die beim Kretinismus wohl eher etwas zahlreicher sein dürften als bei gesunden Kindern. Er hat immerhin noch 18 Fälle zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr beobachten können, so daß man wohl die Lebensdauer als durchschnittlich bezeichnen kann. Als Todesursache spielen die akuten Infektionen, Pneumonien und Wundinfektionen eine gewisse Rolle, doch ist nicht anzunehmen, daß der Kretine den Infektionen gegenüber weniger widerstandsfähig sei als andere Menschen. DE QUERVAIN berichtet, daß der Heilungsverlauf nach Strumektomien bei Kretinen der gleiche sei, wie bei anderen Kropfträgern. Zur Lebensdauer ist zu bedenken, daß sich der größere Teil der Kranken in Anstaltspflege befinden dürfte.

In der Beurteilung der Schwere des Kretinismus unterscheidet man in der Regel 3 Grade. Im ersten Grad sind die Kranken noch in der Lage zu lesen und zu schreiben oder ein Handwerk zu betreiben. Sie können ein selbständiges Leben führen und sich fortpflanzen. Kranke des zweiten Grades können nur in der Pflege der Anstalt einfachste Arbeiten verrichten, sie haben noch leidlichen Kontakt mit der Umwelt. Kretine des dritten Grades sind tief verblödet, sie können nur mit Mühe in den Anstalten am Leben gehalten werden. Sie sind zu keiner Arbeit fähig, dazu meist taubstumm.

Verhütung und Behandlung.

Die ersten Untersuchungen über eine Kropfprophylaxe mit Jod sind von MARINE im Jahre 1909 in Tierversuchen angestellt worden. Er beobachtete in einer Zucht von 400000 Bachforellen, daß der Zusatz von 1 mg Jod auf 1 Liter Wasser die Kropfentwicklung der Fische völlig verhütete und bei bereits entstandener Schilddrüsenhyperplasie zu einer Rückbildung der Störungen führte. Die ersten Untersuchungen am Menschen wurden von MARINE und KIMBALL im Jahre 1917 in den Schulen von Akron durchgeführt. Im Frühjahr und Herbst wurde den Schülern zweimal in der Woche 0,2 g Natriumjodid gegeben mit dem Ergebnis, daß die Zahl der Kropfträger unter den Schülern wesentlich verringert wurde und beginnende Kröpfe sich zurückbildeten. In der Schweiz hat KLINGER 1918 die Jodprophylaxe begonnen mit so gutem Erfolg, daß 1922 die Schweizer Kropfkommission die Einführung der staatlichen Jodprophylaxe empfahl. Nach DE QUERVAIN wird diese Prophylaxe heute bei etwa $\frac{2}{5}$ der Schweizer Bevölkerung durchgeführt. Die Beurteilung der Ergebnisse schwankt je nach dem Lande, der Größe des Materials, und der Begeisterungsfähigkeit der Autoren. Der starke Rückgang der Kropfhäufigkeit, besonders bei Kindern und bei Neugeborenen, ist heute wohl allgemein anerkannt. Über die Gefahren der Behandlung gehen die Meinungen ebenfalls auseinander. MARINE berichtet, daß er in seiner ersten Versuchsreihe in Akron innerhalb von 3 Jahren bei 2190 Mädchen zwischen 10 und 20 Jahren nur 11mal einen leichten Jodismus und keinen einzigen M. Basedow gesehen habe. KLINGER berichtet über 1000 Kinder, die 16 Monate und länger beobachtet waren, bei denen kein Fall von Jodismus oder M. Basedow aufgetreten war.

Für die Prophylaxe des Kretinismus im besonderen ist die Beobachtung WEGELINS wichtig, daß die Neugeborenen solcher Mütter, die während der Schwangerschaft Jodsalz bekamen, wesentlich seltener Kröpfe aufweisen, und daß das histologische Bild ihrer Schilddrüsen weitgehend normal erscheint. Im Kanton Appenzel ist nach den Beobachtungen EGGENBERGERS das Gewicht der Neugeborenen-schilddrüse von durchschnittlich 8 g vor der Jodprophylaxe auf 1,9 g zurückgegangen. So dürfte die Jodversorgung der schwangeren Mütter die wichtigste Prophylaxe sein. In der Schweiz werden dabei durchschnittlich 5 mg auf 1 kg Kochsalz gegeben. In manchen Städten von Nordamerika wird demgegenüber das 20—40fache an Jod gegeben. Durch solche Unterschiede erklärt sich ein Teil der verschiedenen Erfolge und Mißerfolge.

Während sich die Prophylaxe des Kretinismus bislang ausschließlich auf den Kropf gerichtet hat, bezieht sich die Therapie vorwiegend auf den Hypothyreoidismus.

Die eigentliche Behandlung des Kretinismus wird seit dem Vorgang von WAGNER-JAUREGG mit Schilddrüsenstoffen durchgeführt.

Die Angaben über die Aussichten dieser Behandlung gehen weit auseinander. Von WAGNER-JAUREGG wurde eine ausgezeichnete Beeinflussung der Wachstumsstörungen und der anderen hypothyreotischen Erscheinungen beobachtet. Ein 15jähriger Knabe mit einer Körperlänge von 105 cm wuchs unter einer vierjährigen Behandlung mit Thyreoidin um 43 cm. Es dürfte kein Zweifel darüber bestehen, daß die Mehrzahl der myxödematösen Zeichen dieser Kranken durch Thyreoidea gebessert oder zurückgebildet werden kann. Die Versuche, mit der Einpflanzung frischen Schilddrüsen-gewebes weiter zu kommen als mit der Thyreoidin- oder Thyroxinbehandlung, sind als aussichtslos aufgegeben worden. Auch die Schwerhörigkeit kann in geringem Maße günstig beeinflusst werden, soweit eben, als sie durch die Schleimhautveränderungen und nicht durch

Veränderungen des inneren Ohres bedingt ist. Eine Reihe von Mißerfolgen sind wohl durch Überdosierung verursacht. So beobachtete SCHOLZ (1919), der 1—2 g Thyreoidin gab, daß bei Kretinenkindern das Körpergewicht rasch absank, die Kinder waren dabei matt, elend und appetitlos, es trat Erbrechen und Durchfall auf. Auch Tachykardien und Schweiß sprechen dafür, daß hier die Dosis zu hoch gewählt war. Manche klinischen Berichte lassen vermuten, daß die Toleranz für Schilddrüsenstoffe bei den Kretinen recht niedrig ist, während sonst von Kindern relativ mehr Schilddrüsensubstanz vertragen wird als von Erwachsenen. Die Beobachtung, daß die Schilddrüsenbehandlung in verschiedenen Endemiebezirken ganz verschiedene Erfolge aufzuweisen hat, dürfte durch die verschieden starke Beteiligung der Schilddrüse zu erklären sein. Nach der übereinstimmenden Überzeugung aller Beobachter werden die psychischen Veränderungen gar nicht oder nur wenig beeinflußt. Eine gewisse Beeinflussung des allgemeinen Torpor wird beobachtet, ohne daß die Intelligenzleistungen dabei gesteigert wären. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die myxödematösen Symptome gut beeinflussbar erscheinen, daß das Gesamtergebnis der Behandlung jedoch äußerst dürftig ist. Gerade hierin besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen Kretinismus und Myxödem.

Wichtig sowohl für die Prophylaxe als für die Behandlung ist eine Sanierung des Milieus. Bessere Nahrung und bessere Wohnungsverhältnisse können hier wesentlich mitwirken. Die Hoffnungen, die man auf eine heilpädagogische Behandlung des Kretinismus setzte, sind weitgehend enttäuscht worden. Bekannt ist der unglückliche Ausgang der Versuche, die GUGGENBÜHL vor 100 Jahren auf dem Abendberg bei Interlaken angestellt hat. Den taubstummen Kranken kann in Anstalten einigermaßen geholfen werden.

Bei großen stenosierenden Kröpfen wird die Operation notwendig, die offenbar auch den Allgemeinzustand des Kretinen günstig beeinflussen kann. DE QUERVAIN, der über 200 Kretine operiert hat, berichtet, daß die Leistungs- und Widerstandsfähigkeit der operierten Kretinen bei 23 % gebessert, bei 61 % unverändert und bei 16 % verringert war.

Auf eugenische Maßnahmen zur Verhütung des Kretinismus haben wir oben hingewiesen. Die Krankheit ist mit Recht nicht in das Erbgesundheitsgesetz aufgenommen worden. Trotzdem wird man sich bei schwachsinnigen und fortpflanzungsfähigen Kretinen doch gelegentlich zur Sterilisation entschließen, wenn die Anstaltsversorgung solcher Kranken nicht gewährleistet erscheint. Eine Ausrottung der Erkrankung durch weitergehende eugenische Maßnahmen ist bei der Natur der Erkrankung nicht zu erwarten.

II. Nebenschilddrüse.

1. Tetanie.

Geschichte. Unter den ärztlichen Berichten über Krampferscheinungen und Fallsucht, zumal bei Kindern, finden sich seit den ältesten Zeiten Fälle, die mit Wahrscheinlichkeit als Tetanie aufgefaßt werden können. Die erste klare Beschreibung der kindlichen Tetanie gibt 1815 JOHN CLARKE. Die wichtigsten Stellen seiner Arbeit: „On a peculiar species of convulsion in infant children“ lauten: „This convulsive affection occurs by paroxysm, with longer or shorter intervals between them, and of longer or shorter duration in different cases, and in the same case at different times. The child having had no apparent warning, is suddenly seized with a spasmodic inspiration, consisting of distinct attempts to fill the chest, between each of which a squeaking noise is often made; the eyes stare, and the child is evidently in great distress; the face and the extremities, if the paroxysm continues long, become purple, the head is thrown backward, and the spine is often bent, as in opisthotonos; at length a strong expiration takes place, a fit oft crying generally succeeds, and the child, evidently much exhausted, often falls asleep. Accompanying these symptoms, a bending

of the toes downwards, clincing of the fists and the insertion of the thumbs into the palm of the hands, and bending the fingers upon them, is sometimes found, not only during the paroxysm, but at other times.“ 1816 gibt KELLIE eine ähnliche Beschreibung. Ohne Kenntnis dieser englischen Arbeiten wurde die Erkrankung in Deutschland 1830 von dem Altonaer Arzt STEINHEIM unter dem Titel „2 seltene Formen von hitzigem Rheumatismus“ und in Frankreich 1831 von DANCE (Observation sur une espèce de tetanos intermittent) beschrieben. 1852 führte CORVISART die Bezeichnung „Tetanie“ ein. 1875 weist TROUSSEAU auf den Zusammenhang zwischen Tetanie und Lactation hin und teilt das nach ihm benannte Phänomen mit. 1871 entdeckte KUSSMAUL die Magentetanie, 1874 ERB die Herabsetzung der elektrischen Reizschwelle, 1876 CHVOSTEK das Facialisphänomen, 1888 HOFFMANN die gesteigerte Erregbarkeit der sensiblen Nerven. 1880 berichtet N. WEISS aus der Klinik BILLROTH über die ersten Fälle, die nach einer Kropfoperation aufgetreten sind. Im gleichen Jahre entdeckt SANDSTRÖM die Epithelkörperchen, die er als Schilddrüsengewebe, auf embryonaler Stufe stehen geblieben, anspricht. Erst 1891 erkennt GLEY den Zusammenhang zwischen der Drüse und der Tetanie. Die funktionelle Selbständigkeit der Epithelkörperchen und ihre Unabhängigkeit von der Schilddrüse wurde von A. KOHN erkannt, der auch zuerst den Ausdruck „Epithelkörperchen“ brauchte. Die erste experimentelle Tetanie durch Epithelkörperchenexstirpation erzeugten VASSALE und GENERALI 1896. JEANDELICE, PINELES, BIEDL, BENJAMIN und ERDHEIM halfen der Lehre von der Epithelkörpercheninsuffizienz als Ursache der Tetanie zur allgemeinen Anerkennung. 1908 entdeckten MACCALLUM und VOGTLIN die Senkung des Blutkalkes. 1925 stellte COLLIP den ersten wirksamen Extrakt aus der Drüse dar, 1931 F. HOLTZ das A.T. 10.

Die Beschwerden der Kranken.

Die Kranken mit *manifestester* Tetanie klagen naturgemäß besonders über den *Krampfanfall*, den sie eingehend zu schildern wissen, da das Bewußtsein meist klar erhalten bleibt. Eine Reihe der Kranken erlebt eine deutliche Aura und spürt das Kommen des Anfalles um Stunden voraus, in dem Auftreten von ziehenden Schmerzen, die in der Peripherie beginnen, in Schwindel, Kopfschmerzen, auch Seh- und Geruchsstörungen. Andere überfällt der Anfall blitzartig. Der Anfall selbst ist meist mit Schmerzen verbunden, vor denen sich der Kranke besonders fürchtet. Bei den tonischen Krampfzuständen führen die Versuche, den Krampf zu lösen, zu heftigen Schmerzen. Sehr vielgestaltig und oft wenig charakteristisch sind die Angaben bei der *latenten* Tetanie. Auch hier klagen die Kranken am häufigsten über *Schmerzen*, meist von der Art des rheumatischen Schmerzes. Ein großer Teil dieser Kranken läuft unter der Diagnose Lumbago und Hexenschuß; außer im Rücken und in der Beckengegend werden die Schmerzen besonders in den Beinen geklagt. Schmerzhaftes Wadenkrämpfe, die den Kranken nachts erwecken, kommen vor. Die Diagnose Rheumatismus liegt um so näher, als die Beteiligung der Gelenke erhebliche Schmerzen verursachen kann. Auch hier treten die Schmerzen oft erst bei dem Versuch der Gelenkbeugung auf. Sie können durch den Muskelschmerz vorgetäuscht sein, aber auch in das Gelenk selbst lokalisiert werden. Kombination der Erkrankung mit echtem Gelenkrheumatismus ist relativ häufig und kann besondere diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Nächste häufig werden *Parästhesien* angegeben, meist in den Fingerspitzen, besonders auf der ulnaren Seite beginnend. Das „Eingeschlafensein“ und „Ameisenkribbeln“ ist dabei oft mit Kälte und Steifigkeit der Finger und Hände verbunden. Von den Kranken, die die manifeste Tetanie kennen, werden sie als Aurasymptome besonders gefürchtet. Der migräneartige Kopfschmerz, der auch als Occipitalneuralgie in Erscheinung tritt, dürfte zum Teil auf Gefäßspasmen zu beziehen sein, die auch die Kälte und Steifigkeit der Extremitäten verursachen. Am Herzen wird eine gesteigerte Erregbarkeit empfunden, die zu Anfällen nächtlichen Herzklopfens führen kann. Besonders wird über Oppression und Enge auf der Brust, verbunden mit Todesangst und Ausstrahlung in den linken Arm, geklagt. Es sind die gleichen Beschwerden, zum Teil auf der gleichen Ursache eines Gefäßspasmus beruhend, wie bei Coronarinsuffizienz und Angina pectoris. Zahlreich sind die

Beschwerden von seiten des *Magen-Darmkanals*: Zunächst Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz und Durchfälle, die profus und schwer behandelbar sein können. Dazu kommen Schmerzen von kolikartigem Charakter und von solcher Heftigkeit, daß der Verdacht auf eine Perforation auftreten kann, zumal Temperatursteigerungen dabei beobachtet werden; doch läßt sich hierbei die Bauchdecken-spannung meist leicht überwinden. Auch Zunge und Blutbild vermögen den Verdacht zu entkräften, so daß sich ein chirurgischer Eingriff wohl vermeiden läßt. Es kann zur spastischen Obstipation kommen, die sich bis zum tetanischen Pleus steigern kann. Hyperaciditätsbeschwerden sind nicht selten, bei Kindern kommt auch spastische Harnverhaltung vor. Spasmen an den Gallenwegen können Gallenkoliken vortäuschen, zumal es dabei zu einem leichten Ikterus kommen kann. Die Zeichen der *vegetativen Labilität* wie Schwitzen und Herzklopfen können lästig sein, sie spielen jedoch nicht die gleiche Rolle wie bei den Kranken mit Thyreotoxikose. Das Allgemeinbefinden der Kranken ist oft erheblich beeinträchtigt, Unfrische, Arbeitsunlust, rasche Ermüdbarkeit und Schlaflosigkeit können zusammen mit den oben genannten Schmerzzeichen dem Arzt diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Von *psychischen* Störungen werden besonders Erregbarkeit, Mangel an Konzentration, Vergeßlichkeit und Verstimmungen depressiver Art geklagt.

Der Anfall.

Von den Zeichen der *Aura* war oben die Rede; sie ist verschieden deutlich ausgeprägt. Auch Kranke mit jahrelang bestehender Tetanie, die ihre Anfälle sorgfältig und ängstlich beobachten, können zeitweise deutliche Vorzeichen empfinden und zu anderen Zeiten ahnungslos vom Anfall überrascht werden. Unter der Behandlung mit Sedativa der Barbitursäurereihe sah ich mehrfach ein Verschwinden der *Aura* bzw. eine Trennung der Anfälle in solche leichtester Art mit rein sensiblen Erscheinungen und schwerster Art ohne *Aura*.

Die Angaben über die *Auslösung* des Anfalles sind sehr wechselnder Art. Oft wird ein körperlicher Unfall oder eine seelische Erregung angeschuldigt. In manchen Fällen genügt eine geringe Muskelanstrengung zur Auslösung; manche Kranke können ihren Anfall bekommen, wenn sie zu schreiben beginnen oder feine Handarbeit leisten. Auch die Untersuchung mit dem elektrischen Strom führt nicht selten zur Auslösung eines Anfalls. Nach CURSCHMANN können Wärmeapplikation, nach den Erfahrungen der Kinderärzte Hautreize jeder Art auslösend wirken. Das Einführen einer Magensonde und eine energische Betastung des Bauches kommen ebenfalls in Betracht.

Wenn der tetanische *Anfall* auch in der Regel nach einem bestimmten Schema abläuft, so wechseln Schwere und Erscheinungsbild doch bei demselben Kranken innerhalb kurzer Zeit, ohne daß sich die Gründe für diesen Wechsel immer deutlich erkennen ließen.

Der *typische Krampfanfall* beginnt in den Fingern, schreitet von hier auf Unter- und Oberarm fort, springt dann auf die unteren Extremitäten über, wo er wieder in den distalen Muskelgebieten beginnt. Die Beugemuskeln sind häufig stärker befallen, doch können auch die Strecker sich in gleicher Stärke am tonischen Krampfe beteiligen. Die Hand befindet sich in geringer Dorsalflexion, der Daumen ist opponiert, sein Ballen pflegt sehr hart zu sein. Bei langdauernden Krämpfen sind Decubitalgeschwüre auf dem Handteller beobachtet worden. Die Finger sind gestreckt, die Grundphalangen etwas gebeugt. Es kommt hierdurch das Bild der *Geburtshelferhand* (Trousseau) zustande. Durch den Krampf der Hand kann es sekundär zum Bilde einer nachfolgenden Ulnarislähmung kommen, in anderen Fällen sehen wir eine Spreizung der Finger mit

Überstreckung besonders in den Grundgelenken; auch eine Faustbildung mit herausgestrecktem Daumen wird beobachtet. Bei dem Fortschreiten des Krampfes auf die Muskulatur des Armes kommt es zur Beugung des Ellenbogengelenkes und zum Anpressen des Oberarmes an den Rumpf. Hierbei entsteht die Stellung eines apportierenden und pfötchengebenden Hundes, die den Namen *Pfötchenstellung* veranlaßt hat. Ähnlich ist das Bild an der unteren Extremität. Die große Zehe ist adduziert, plantarwärts gekrümmt, die Zehen sind gebeugt, der Fuß steht in maximaler Plantarflexion und Supination. Das Kniegelenk ist gestreckt, durch den Krampf der Adductoren kommt es zu einer Aneinanderpressung oder Übereinanderlagerung der Beine. Die Krämpfe der unteren Extremitäten sind beim Kinde häufiger als beim Erwachsenen.

Als dritte Muskelprovinz findet sich eine Beteiligung der *Gesichtsmuskulatur*. Der Mund ist leicht zugespitzt, so daß das „Karpfenmaul“ entsteht, die Lippen zugekniffen, die Brauen gerunzelt, der Blick starr und ängstlich zugleich. Der Ausdruck des Tetaniegesichtes, das auch außerhalb der Anfälle erhalten bleibt, kommt nach UFFENHEIMER (1905) einmal durch die Tonussteigerung der Gesichtsmuskulatur, zugleich aber auch durch die ängstliche Erregung des Kranken zustande (Abb. 31). Krämpfe im Gebiet des Orbicularis oculi, der Masseteren, der Augenmuskeln (KUHN) und der Musculi genui und hypoglossus sind selten und können zu sehr eigenartigen Bildern, Gähnkrämpfen, Sprachstörungen,

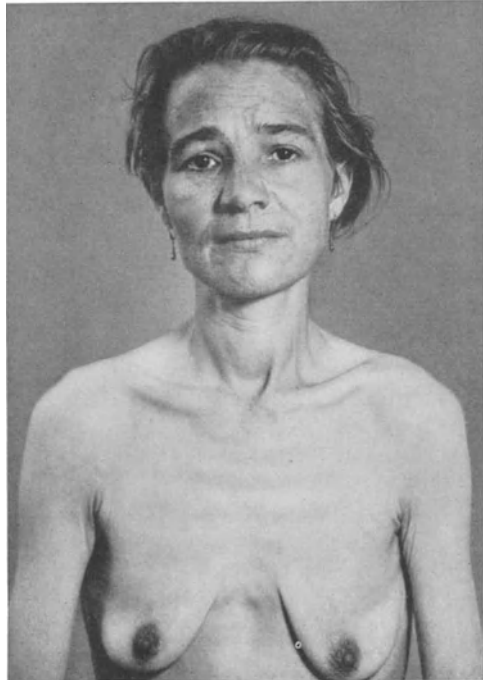


Abb. 31. L. H. Chronische Tetanie bei Sprue.
„Tetaniegesicht.“

Zungenkrämpfen und Schielen führen. Eine Beteiligung der Muskulatur des Rumpfes und Bauches kommt wohl nur beim epileptischen Anfall in Betracht. Relativ selten sind beim Erwachsenen die Krämpfe im Bereich der *Kehlkopfmuskulatur*, die eine besondere Gefahr der kindlichen Tetanie darstellen. Es kann zunächst zum Krampf der Glottismuskulatur mit inspiratorischer Erschwerung der Atmung und hiernach zum kompletten Verschuß mit Erstickung des Kranken kommen. Seltener ist der expiratorische Krampfanfall, bei dem Zwerchfell und Atemmuskulatur besonders beteiligt sein dürften, und der zum tödlichen Atemstillstand führen kann.

Außer den Krämpfen des ganzen Muskels kommt es, zumal im Beginn des Anfalles, häufig zu Zuckungen einzelner Muskelfaszikel und dadurch zum Bild des Muskelwogens.

Die Dauer des Anfalles schwankt zwischen Sekunden, Minuten, Stunden und Tagen, sie läßt sich niemals mit Sicherheit voraussagen. Die schwersten Anfallsbilder beobachten wir bei der tetanischen Epilepsie, die von REDLICH und THIEMICH beschrieben und neuerdings besonders eingehend von HOESCH

bearbeitet wurden. Hier kann es zu schwersten Dauerkrämpfen, die tagelang anhalten, kommen.

In der großen Mehrzahl der Fälle nimmt der Krampfanfall den genannten typischen Verlauf, und zwar auf beiden Körperhälften symmetrisch, es kommen jedoch auch rein halbseitige Krampfanfälle vor. Auch kann der Anfall auf einer Seite schwerer als auf der anderen Seite sein (FRANKL-HOCHWART, CURSCHMANN, RÄDLICH, SPIEGEL, KEHRER). Bei der Besprechung der Rolle des Zentralnervensystems kommen wir hierauf zurück.

Ein besonderes Bild bieten die *myotonischen* Erscheinungen dar, die weitgehend dem Bilde der THOMPSONSchen Krankheit entsprechen. Das Loslassen des festgepackten Gegenstandes, das Öffnen der Faust, das Hereinnehmen der herausgestreckten Zunge kann Schwierigkeiten bereiten. Die elektrische Untersuchung kann in diesem Falle eine typische myotonische Reaktion ergeben (FR. SCHULTZE). Auch die idiomuskuläre Erregbarkeit ist häufig gesteigert: Das Beklopfen eines Muskels an den Extremitäten oder der Zunge führt zu der charakteristischen Wulstbildung, die in der Regel etwas rascher verläuft, als bei der THOMPSONSchen Myotonie. Das Zungenphänomen ist von SCHULTZE beschrieben und von PHEPS (1913) in schweren Fällen regelmäßig gefunden worden. Von SCHIEFERDECKER sind auch anatomische Veränderungen in der Muskulatur hierbei beobachtet worden. FRISCH und NOTHMANN konnten dieses Phänomen durch intramuskuläre Injektionen von Physostigmin reproduzieren.

Diese Störungen des neuromuskulären Apparates werden ergänzt durch die 3 charakteristischen Zeichen, die nach ihren Entdeckern TROUSSEAU, CHVOSTEK und ERB benannt werden.

Das CHVOSTEKsche Zeichen ist wohl bei den meisten sicheren Tetaniekranken zu beobachten. Die Angabe, daß es bei einzelnen Kranken dauernd fehlen kann, scheint mir nicht genügend gesichert. Die Stärke seiner Ausprägung unterliegt freilich auch bei ein und demselben Kranken starkem Wechsel.

Das CHVOSTEK-Zeichen wird durch Beklopfen des Facialisstammes beim Austritt des Nerven in der Gegend des Foramen stylomastoideum oder vor dem Gehörgang, dicht über dem Kiefergelenk ausgelöst. Die stärkste Ausprägung des Zeichens, die man als Chvostek I bezeichnet, führt zu einer blitzartigen Zuckung aller Äste des Nerven einschließlich des Stirnastes. In diesem Falle genügt, wie SCHULTZE gezeigt hat, zur Auslösung der Muskelzuckungen schon ein Streichen über den Facialisstamm mit Finger oder Perkussionshammer. Nur diese Form des Zeichens ist für die Diagnose Tetanie beweisend. In leichteren Fällen kommt es zu einer Zuckung der Muskel um Nase und Mundwinkel (Chvostek II) und bei zahlreichen Menschen nur zum Zucken des Mundwinkels (Chvostek III). Dieses letztere Symptom ist als durchaus uncharakteristisch zu bezeichnen und kommt bei vielen Menschen dauernd vor, insbesondere bei Kranken mit einer allgemein gesteigerten Erregbarkeit des Nervensystems, bei asthenischen Schwächlingen, bei einer Reihe von Infektionskrankheiten wie der Lungentuberkulose (SCHLESINGER, FRANKL-HOCHWART), regelmäßig auch bei Exsikkosezuständen, Diarrhöen und Diabetes (FALTA, CURSCHMANN).

Abzugrenzen von dem CHVOSTEKschen Zeichen sind die Zuckungen des Mundwinkels, die man durch Beklopfen der Haut bzw. der darunterliegenden Muskeln unterhalb des Jochbogens erhält. Auch dieses Phänomen ist sehr häufig zu erzeugen, regelmäßig bei allen Erkrankungen, die mit Wasserverlusten einhergehen. NOTHMANN sieht darin einen Reflex, der vom Trigeminus auf den Facialis überspringt. Dafür spricht, daß nach VAN DER ELST die Unterbrechung des Trigeminus bei intaktem Facialis zum Verschwinden des Phänomens führt. In zahlreichen Fällen dürfte es sich dabei auch um eine gesteigerte idiomuskuläre Erregbarkeit handeln.

Die mechanische Übererregbarkeit der motorischen Nerven ist weiterhin besonders deutlich am *Nervus peroneus* zu zeigen. Wenn man bei guter Entspannung des Beines dicht unterhalb des Fibulaköpfchens mit dem Reflexhammer klopft, kommt es zu einer raschen Hebung des lateralen Fußrandes (*LUST*). Nach meiner Erfahrung steht dieses Zeichen etwa zwischen Chvostek I und II. Es ist auf jeden Fall zuverlässiger als der uncharakteristische Chvostek III. Das Beklopfen des Nervus radialis an der Streckseite des Oberarmes führt zur Dorsalflexion der Hand. Das Drücken des Nervus ulnaris in der Furche des Olecranon führt zur Beugung der Hand und der Finger. Die Streckung des Unterschenkels, die man bei Beklopfen des Quadriceps dicht oberhalb der Patella erhält, soll nach ESCHERICH (1907) ebenfalls als eine Übererregbarkeit des Nerven und nicht als idiomuskuläre Erregbarkeit zu deuten sein. Das CHVOSTEKsche Zeichen ist bei der manifesten und latenten Tetanie, aber auch nach Abklingen aller anderen Zeichen einer Tetanieerkrankung noch lange Zeit hindurch nachweisbar. Es erscheint aber zu weit gegangen, wenn FRANKL-HOCHWART aus dem Vorliegen des CHVOSTEK-Zeichens allein eine „forme fruste“ der Tetanie diagnostizieren will (NOTHMANN). Sehr auffällig ist die Beobachtung, daß in den Zeiten, in denen die Tetanie gehäuft vorkommt, einzelne Menschen lediglich einen positiven Chvostek darbieten, ohne alle anderen Zeichen der Tetanie.

Während bei dem CHVOSTEKschen Zeichen die Stärke grob geschätzt werden kann und keine Zahlenwerte anzugeben sind, können wir bei dem *Erbschen Zeichen* quantitative Angaben machen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß die Zahlenwerte, die bei der Prüfung der elektrischen Erregbarkeit des Nerven gewonnen werden, schon beim Gesunden und noch mehr beim Tetaniekranken erheblichen Schwankungen unterworfen sind, so daß die Exaktheit der Methode nicht überschätzt werden darf. Wie es bei der Prüfung des CHVOSTEKschen Zeichens Voraussetzung ist, daß der Nerv richtig getroffen ist, wie die Lagerung des Nerven unter der Haut bzw. auf dem Knochen den Ausfall zu beeinflussen vermag, so ist auch bei der elektrischen Prüfung eine sorgsame Technik Voraussetzung. Man setzt die indifferente Elektrode auf der Brust auf und die differente Elektrode auf den Nervenreizpunkt. Es ist darauf zu achten, daß man sich mit dem galvanischen Strom vorsichtig einschleicht, wobei man die notwendige Reizhöhe zunächst um einige Zehntel Milliampere überschreitet und dann langsam mit der Stromstärke zurückgeht, bis eben noch eine Muskelzuckung zu beobachten ist. Zumal bei Kindern muß man Schmerzen vermeiden, auch beim Erwachsenen kann, wie wir gesehen haben, durch eine brüsk angewandte und schmerzhaft elektrische Untersuchung ein tetanischer Anfall ausgelöst werden. Als Normalwert am N. ulnaris hat NOTHMANN über 1000 Einzeluntersuchungen für den Erwachsenen die folgenden Zahlen ermittelt: KSZ.: 0,6—1,8 mA, ASZ.: 1,5—4,0 mA, AÖZ.: 2,5—5,0 mA, KST.: 5,8—8,0 mA, KÖZ.: meist über 8,0 mA. Wie ERB zuerst gezeigt und in der Folge besonders THIEMICH und MANN untersucht haben, sind bei der Tetanie die Reizschwellen für alle Zuckungsarten herabgesetzt. Besonders wichtig ist jedoch die übermäßige Erniedrigung der Reizschwelle für die Öffnungszuckungen. Die Anodenöffnungszuckungen sind mit geringeren Stromstärken auslösbar als die Anodenschließungszuckungen. Die Anodenschließungszuckungen findet man zwischen 0,5 und 1,0, die Kathodenschließungszuckungen bei 0,1 mA. Der Kathodenschließungstetanus ist bei 1,5 bis 4,0 mA zu beobachten. NOTHMANN weist darauf hin, daß bei einer starken Erniedrigung der Reizschwellen für den Kathodenschließungstetanus die Beobachtung der Kathodenöffnungszuckung dadurch erschwert wird, daß die Lösung des Tetanus mit einer Öffnungszuckung verwechselt werden kann. Auch der Kathodenöffnungstetanus ist mit niedrigen Stromwerten zu erzeugen. Der wichtigste Befund ist nach den übereinstimmenden Angaben aller erfahrenen

Untersucher die Erniedrigung der Kathodenöffnungszuckung. Sie, die beim Gesunden nur sehr schwer auszulösen ist, ist bei leichteren Erkrankungen mit Werten von 5—8, bei schwereren Störungen von 2—5 mA zu erzielen.

Auch die Reizschwelle für den *faradischen* Strom ist häufig erniedrigt, in der Praxis ist jedoch die Prüfung der galvanischen Erregbarkeit wichtiger. Ebenso hat sich die Messung von *Chronaxie* und *Rheobase* in der Praxis nicht durchgesetzt. BOURGUIGNON fand bei der Tetanie ein Absinken der Rheobase und Ansteigen der Chronaxie. Die Werte schwankten, zumal bei der latenten Tetanie, beträchtlich. Das Verhalten des Tetanienuskels scheint dem des glatten Muskels ähnlich zu sein, der ebenfalls durch eine verlangsamte Chronaxie ausgezeichnet ist.

In jüngster Zeit hat WEISER (1935) die Chronaxie bei den verschiedenen Formen der Tetanie noch einmal genauer untersucht. Er hält die Musculi interossii dorsales der Hände für am besten zur Untersuchung geeignet, da sie am frühesten eine Änderung der Erregbarkeit anzeigen, auch dann, wenn an anderen Nerven und Muskeln noch normale Erregbarkeitsverhältnisse gefunden werden. Im Anfall steigt die Chronaxie auf das Mehrfache ihres Ausgangswertes, und zwar um so höher, je schwerer der Anfall. Die Rheobase sinkt ab. Im Intervall wurde die Chronaxie normal gefunden, wenn auch ein auffälliger Wechsel der Werte bestand. Vor Beginn des Anfalles findet sich regelmäßig eine Erhöhung der Chronaxie über das Dreifache der Norm hinaus. Die gleichen Verhältnisse wurden bei der Hyperventilationstetanie beobachtet. Auffällig ist in den Untersuchungen WEISERS, daß er auch bei gesunden Menschen bei Einführen einer Sonde in den Oesophagus und Magen schon Veränderungen in der Erregbarkeit der Musculi interossii fand, die wie latente Tetanieveränderungen wirkten, besonders häufig fand sich eine derartige Tetaniebereitschaft, die nicht selten zu manifestem Anfall führte, bei Magen- und Leberkranken. Atropin konnte die Krampfneigung wesentlich herabsetzen, so daß WEISER annimmt, daß der Vagus bei diesen Kranken besonders empfindlich ist. HOLTZ lehnt die Chronaxie zum Nachweis der Nebenschilddrüsenerkrankung als unbrauchbar ab. Demgegenüber betont er den Wert der Reizquantitätskurven, die er zusammen mit KRAMER ausgearbeitet hat. Reizt man den Muskel mit kurz dauernder Kondensatorenladung und bestimmt die für jede Zeitdauer erforderliche Elektrizitätsmenge, dann erhält man Werte, die bei Verlängerung der Zeitdauer des Reizes zunehmen. Die Kurve dieser Werte liegt nun beim tetanischen Muskel wesentlich niedriger als beim normalen Muskel, und zwar in direkter Proportion zu den Blutkalkwerten. Es ergab sich bei der Auswertung dieser Kurven, daß die wahre elektrische Erregbarkeit des Muskels nicht verändert ist, sondern daß nur die Akkommodation des Muskels gegenüber dem elektrischen Reiz vermindert ist. Bei kürzerer Reizzeit wächst die notwendige Stromstärke bei dem tetanischen Muskel rascher an als bei dem gesunden. HOESCH hat die Ergebnisse von KRAMER und HOLTZ bestätigt.

Die Steigerung der elektrischen Übererregbarkeit kann nach PETERS auch dadurch demonstriert werden, daß man die Kathode in Höhe des 5. bis 7. Brustwirbels und die Anode mit einer Stromstärke von 3—4 mA auf die Brust ansetzt; dann kommt es beim Schließen des Stromes zu einer blitzartigen Zuckung der oberen Extremitäten, die an die Bewegungen eines Hampelmanns erinnert, und demnach als „Hampelmannphänomen“ bezeichnet wird. Als Erregungsreaktion hat BECHTEREW (1895) die Erscheinung bezeichnet, daß die Reizschwelle während der Untersuchung absinkt, so daß nach einiger Untersuchungszeit ein Kathodenschließungstetanus mit einer Stromstärke ausgelöst werden kann, die beim Beginn der Untersuchung nur eine Kathodenschließungszuckung bewirkte.

Das ERBSche Zeichen in der Regel an beiden Körperhälften in gleicher Stärke in Erscheinung. Bei Halbseitentetanie fand FRANKL-HOCHWART die Veränderungen nur auf der befallenen Seite. NOTHMANN und PHLEPS beobachteten, daß nach der Abnahme einer Kompressionsbinde am Oberarm, wie sie zur Auslösung des TROUSSEAU-Zeichens verwendet wird, die Reizschwelle für die KÖZ. für kurze Zeit stark absinkt, und zwar fand sich dieses Phänomen sowohl beim gesunden Menschen als auch beim Tetaniker.

Während das CHVOSTEK- und das ERB-Zeichen bei der latenten und der manifesten Tetanie zu beobachten sind, findet sich das TROUSSEAU-Zeichen vor-

wiegend bei der *manifesten* Tetanie. Es ist darum von geringerem diagnostischem Wert. TROUSSEAU beobachtete die charakteristische Geburtshelferstellung der Hand, als er einer Tetaniekranken einen Aderlaß machen wollte und darum den Oberarm staute. Man umschnürt den Oberarm mit einer Gummibinde oder einer Blutdruckmanschette und beobachtet dann in schweren Fällen nach einigen Sekunden, bei leichter Kranken nach Minuten die typische Krampfstellung der Hand und des Armes. Auch nach Abnahme der Umschnürung kann das Zeichen noch deutlich werden. Es ist daran zu denken, daß Tetaniekranke das Phänomen meist kennen und nicht selten durch entsprechende Bewegungen der Hand den Eintritt des Krampfes beschleunigen. Bei Begutachtungsfällen mit dem Verdacht auf Simulation ist das Zeichen deshalb nicht zu verwerten. POHL konnte den Krampf der Armmuskeln dann zeigen, wenn die senkrecht in die Höhe gestreckten Arme herunter gezogen wurden. SCHLESINGER beobachtete das Auftreten von tonischen Krämpfen der Beinmuskulatur nach starker Beugung des im Knie gestreckten Beines, ähnlich wie bei der Prüfung des LASÈGUE-Phänomens. Es kommt dann zu einer Supinationsstellung des Fußes, zu einer Streckung oder Überstreckung des Kniegelenkes und bei stärkerer Beteiligung der Adductoren zum Übereinanderliegen der Beine. BECHTEREW sah nach tiefem Eindringen in die Supraclaviculargrube Krämpfe des Zwerchfells auftreten. Die Natur des TROUSSEAU-Zeichens ist noch nicht restlos geklärt. TROUSSEAU selbst nahm an, daß es durch die mechanische Reizung des Nerven, durch den Druck oder die Blutstauung zu einer rein peripheren Reizung komme. FRANKL-HOCHWART dagegen sieht in dem TROUSSEAU-Zeichen ein Reflexphänomen; dieser Anschauung haben sich auch die neueren Untersucher vorwiegend angeschlossen. Er konnte zeigen, daß es lediglich die Nervenreizung ist, die zum Krampf führt und nicht der Druck auf die Blutgefäße. Außerdem sah er auch auf der nicht umschnürten Körperhälfte unter Umständen einen Krampf auftreten. SCHLESINGER hat darauf hingewiesen, daß das Zeichen nicht an dem Nervus facialis ausgelöst werden kann. Selbst starker Druck auf den Nervenstamm führt nicht zu einem Krampf der Gesichtsmuskeln. Er erklärt dieses damit, daß der Facialis ein rein motorischer Nerv sei, während die Nervenstämme, an denen das TROUSSEAU-Zeichen zu erzeugen ist, gemischter Natur sind. Bei dem SCHLESINGER-Zeichen sah TEZNER (1924) den Krampf auch in der vom Nervus femoralis versorgten Muskulatur, während bei der Auslösung lediglich der Nervus ischiadicus gereizt wurde. Die elektromyographischen Untersuchungen SCHÄFFERS (1920) sind durch FREUDENBERG und DITTLER (1929) zum Teil ergänzt, zum Teil modifiziert worden. Während SCHÄFFER in ihnen einen Beweis für einen zentralnervösen Reflexablauf sieht, betont FREUDENBERG die überwiegende Bedeutung der Peripherie. Gemeinsam mit BEHRENDT (1923) sah er, daß nach Anästhesierung oder Vereisung des Brachialplexus das TROUSSEAU-Zeichen erhalten blieb und erst nach der Durchtrennung der peripheren Nervenstämme verschwand. Sie entnehmen daraus, daß parasympathische Impulse am Zustandekommen des Krampfes wesentlich beteiligt sind. Bei der Phosphattetanie fanden FREUDENBERG und LÄWEN (1923) nach Anästhesierung des Nervus ischiadicus und femoralis eine Aufhebung des TROUSSEAU-Zeichens.

Die *Sehnenreflexe* werden in der Regel normal gefunden, bei der manifesten Tetanie können sie herabgesetzt sein. Im latenten Stadium werden auch Steigerungen der Reflexe beobachtet.

Nach Abklingen des Krampfes werden Lähmungserscheinungen an den Muskeln beobachtet, die nicht mit der allgemeinen Erschöpfung des Kranken allein erklärt werden können. Auch bei der latenten Tetanie fällt eine übermäßige Ermüdbarkeit der Kranken oftmals auf. Es kann nach NOTHMANN

dadurch zu einem Watschelgang, ähnlich wie bei der Muskeldystrophie, kommen. Auch isolierte Muskellähmungen, Ptosis und Augenmuskelparesen können in Erscheinung treten (PHLEPS).

Die Zeichen von seiten des *vegetativen Nervensystems* sind nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit und nicht im gleichen Ausmaß wie beim Basedowkranken zu beobachten. Sie spielen jedoch auch bei der Tetanie eine gewisse Rolle. Ein großer Teil davon läßt sich wiederum durch den Begriff der gesteigerten Erregbarkeit erklären. Am häufigsten findet man Veränderungen an den Kreislauforganen. Bei den vegetativen Symptomen wird man zu berücksichtigen haben, daß ein Teil auch als *Folge* des Anfalles aufgefaßt werden kann. Ebenso kann die *Angst* der Kranken vor dem Anfall zu vasomotorischen Erscheinungen und zum Schwitzen führen. Weiter besteht die Möglichkeit, daß es sich hierbei um *konstitutionelle* Zeichen handelt, daß vielleicht Menschen mit einer erhöhten vegetativen Labilität konstitutioneller Art eher zu einer Tetanieerkrankung neigen, als andere. Schließlich können die tetanischen Zeichen am neuromuskulären System den vegetativen Veränderungen gleichgeschaltet sein.

Der Tetaniekranke sieht in der Regel blaß aus, zumal zu den Zeiten des Anfalles. Die Blutuntersuchung erweist, daß es sich dabei um eine vasomotorische Scheinblässe handelt. Bei Erregung und körperlicher Anstrengung kommt es zu einem ungewöhnlich starken Farbwechsel der Haut. An den Veränderungen kann das Capillarsystem beteiligt sein, so daß es zum Auftreten angioneurotischer Ödeme an Händen und Füßen kommen kann (IBRAHIM, FALTA). Bei Auslösung des TROUSSEAU-Zeichens beobachtete FALTA eine intensive Anämie des 3., 4. und 5. Fingers. Der Dermographismus ist zu den Zeiten des Anfalles meist gesteigert. Nach Adrenalin kommt es zu einer lebhaften Reaktion des Blutdruckes und der Pulsfrequenz; es können danach Extrasystolen gehäuft auftreten. Die vasomotorischen Erscheinungen der Gesichtshaut sind ungewöhnlich ausgeprägt. Ein tetanischer Anfall kann durch Adrenalin ausgelöst werden, Kalkzufuhr kann die Erscheinungen wieder auslösen. Nach Pilocarpin kommt es ebenfalls zu einer übermäßigen Reaktion, außer dem Schweißausbruch zu Speichelfluß und Tränenfluß, Steigerung der Magensaftbildung, anfänglich zur Ausprägung einer Gänsehaut, später zu einer maximalen Hautröte, zugleich können Durchfälle, Harndrang und Erbrechen auftreten. Auch Pilocarpin vermag den tetanischen Anfall auszulösen.

Von seiten des *Herzens* beobachtet man im Anfall Tachykardie mit Palpitation. Die Herztöne sind häufig paukend und verstärkt. Durch die Blutdrucksteigerung infolge des Krampfes kommt es zur Akzentuation des zweiten Aortentons. Auch bei den latenten Tetanien hören wir nicht selten Klagen über gesteigerte Erregbarkeit des Herzens und anginöse Beschwerden. Das Elektrokardiogramm zeigt eine charakteristische Verlängerung des QT-Intervalls, die, wie die Beobachtungen bei den Kranken mit M. Recklinghausen zeigen, in direkter Beziehung zur Höhe des Blutkalkes steht. Todesfälle, bei denen es ohne die Zeichen des Glottiskrampfes und ohne andere Anzeichen der Erstickung zu einem plötzlichen Herzstillstand kommt, werden von IBRAHIM (1911) als „Tetanie des Herzens“ infolge übermäßiger Vagus- oder Sympathicuserregung gedeutet.

Als charakteristisch für den *tetanischen Herzanfall* gibt HOESCH die folgenden Zeichen an: 1. Das gleichzeitige Auftreten peripherer Gefäßstörungen im Zusammenhang mit Parästhesien an den Extremitäten; 2. Auslösung des Anfalls durch Kälte, Übermüdung, Hast und Anstrengung; 3. ein Zurücktreten des Schmerzes gegenüber der Beklemmung, Angst, Schwitzen und Herzklopfen; 4. Neigung zur Pulsabilität; 5. Fehlen von Stauungserscheinungen und Erfolglosigkeit der Strophanthinbehandlung. Im Elektrokardiogramm sah er neben der Verlängerung des QT-Intervalls eine Erniedrigung der T-Zacke oder auch isoelektrisches T in 2. oder 3. Ableitung. Je tiefer der Blutkalk, desto größer das QT-Intervall. Bei sonst normaler Stromkurve hält er diese Veränderungen für pathognomonisch bei Tetanie. Unter A.T. 10 wird das Elektrokardiogramm wieder normal. Im Herzkymogramm

fand HOESCH eine Verlängerung der Systolendauer und eine besondere Herzbewegungsform der Systole mit Zwischenbewegungen infolge von Reflux. Schließlich hat HOESCH darauf hingewiesen, daß manche Fälle von *Migräne*, die allergischer Natur zu sein scheinen oder mit der Menstruation im Zusammenhang stehen, durch A.T. 10 so günstig zu beeinflussen sind, daß er daraus auf eine Nebenschilddrüseninsuffizienz als Ursache schließt. Er konnte bei diesen Kranken während eines Migräneanfalles, der durch Anstrengung oder Aufregung ausgelöst war, auch plötzliche Blutkalksenkungen beobachten.

Im Anfall wurden von FINKELSTEIN, IBRAHIM und FEER *Pupillenstarre* und Pupillendifferenz beobachtet, besonders dann, wenn die Nacken-, Schlund- und Augenmuskeln stark beteiligt waren. Man erklärt die Erscheinungen durch Krampfzustände des Ciliarmuskels. Ungewöhnlichen Tränenfluß, der sich im Anfall steigert und mit Speichelfluß vergesellschaftet war, beobachteten FALTA und KAHN.

Die Störungen der *Atmung* dürften vorwiegend auf die Beteiligung der verschiedenen Atemmuskulgruppen im Krampf zu beziehen sein. Daneben kommt es nach LEDERER auch zu einem tetanischen Bronchospasmus, der zu den Zeichen der Bronchiolitis und der Lungenatelektase führen kann. Die Atmung wird keuchend und angestrengt mit inspiratorischer Einziehung des Brustkorbes. Die physikalische Untersuchung ergibt Dämpfung und Bronchialatmung. Das Röntgenbild zeigt unscharf begrenzte Verschleierungsbezirke in der Lunge, daran können sich Pneumonien und Bronchopneumonien anschließen. Die 6 von LEDERER beobachteten Fälle sind sämtlich gestorben. RIETSCHEL, WIELAND, OBERNDÖRFER und BRÄUNING haben die Heilung solcher Fälle unter der Behandlung mit Kalk gesehen. Wieweit solche Störungen bei Erwachsenen vorkommen, ist unsicher. CURSCHMANN berichtet über Asthmaanfalle bei Tetanie, die durch Kalk günstig zu beeinflussen waren.

Zahlreiche Störungen werden am *Magen-Darmkanal* der Kranken beobachtet. Einmal kann es, wie besonders FALTA gezeigt hat, auf dem Boden einer Magen-Darmfunktionsstörung zur Auslösung der Tetanie kommen, davon wird später zu sprechen sein. Aber auch bei Erkrankungsformen anderer Genese können Magen-Darmerscheinungen eine besondere Rolle spielen. Die Säurewerte des Magens liegen oft ungewöhnlich hoch. Kurz vor dem Anfall kommt es zu einer starken Produktion von Magen- und Darmsaft, die zu Erbrechen und Diarrhöen führen kann. Das Röntgenbild zeigt tiefgreifende Störungen der Motilität, in manchen Fällen spastische Pylorusstenosen, in anderen Fällen Sturzentleerung mit Pylorusinsuffizienz. Auch spastischer Sanduhrmagen ist von FALTA beobachtet worden. Die spastische Obstipation findet sich bei einem großen Teil der Kranken. Sie kann sich, zumal zu den Zeiten gehäufte Anfalle so steigern, daß es zu Ileuszeichen kommt. Die Erscheinungen am Magen gehen der Schwere der Erkrankung einigermaßen parallel und heilen beim Verschwinden der Tetanie aus. Bei Kindern kommt es zu starker Tympanie des Bauches, auch zu Spasmen der Blasenmuskulatur, die zu Harnverhaltung oder zu Pollakisurie führen können.

Auch die *Wärmeregulation* ist im Sinne einer gesteigerten Erregbarkeit durch äußere Reize gestört. Im tetanischen Anfall kann es nach den Beobachtungen von JAKSCH (1890) zu hohen Fiebersteigerungen kommen, während im Intervall die Körpertemperatur besonders niedrig liegt. FALTA sah Temperatursteigerungen bis 38,5°, die auf den tetanischen Anfall als solchen bezogen werden mußten. Er beobachtete, daß auch die Einspritzung von Adrenalin oder Hypophysenhormon zu Temperatursteigerungen führen kann. Die Erscheinungen im Krampfanfall können wohl zwanglos durch eine Wärmerstauung infolge der gedrosselten Hautvasomotoren bei gesteigerter Wärmebildung als Folge des Muskelkrampfes gedeutet werden.

Die Beziehungen zwischen Tetanie und *Zentralnervensystem* sind mannigfaltiger und wechselseitiger Art. Im eigentlichen tetanischen Anfall sind zweifellos weite Strecken des Zentralnervensystems häufig in Mitleidenschaft gezogen. Schon die Analyse des TROUSSEAU-Zeichens ergibt, wie wir sahen, die Notwendigkeit, Reflexe anzunehmen, die im Rückenmark und auch in höher gelegenen Zentren verankert sind. In Tierversuchen haben MACCALLUM, SPIEGEL, LANZ und BIEDL gezeigt, daß das Abtragen der motorischen Hirnrinde einer Seite die Entstehung und Intensität des Tetaniekrampfes auf der gegenüberliegenden Seite steigert. Hohe Rückenmarksdurchschneidung verhindert das Zustandekommen des Anfalles.

Bei Tieren, die durch teilweise Entfernung der Epithelkörperchen latent tetanisch waren, sahen SPIEGEL und NISHIKAWA bei Mittelhirnverletzungen eine erhöhte Krampfbereitschaft, die dem Bilde der Enthirnungsstarre entsprach. BROWN sah nach Reizung des roten Kernes bei Affen Tetanieerscheinungen.

Beim Menschen weist das klinische Bild, wenn es mit migräneartigen Kopfschmerzen und Erbrechen verbunden ist, nicht selten die Züge eines cerebralen Krankheitsbildes auf. VON JAKSCH und HANKE haben Stauungspapille und Neuroretinitis leichteren Grades beobachtet.

Besonders deutlich wird die Rolle des *Gehirns* in den Fällen von Hemitetanie, in denen sich der Krampf nur oder zunächst nur in einer Körperhälfte abspielt. Solche Fälle sind von KEHRER, CURSCHMANN, FREUND, SPIEGEL und LANDAUER beschrieben worden. FÜNFELD weist besonders auf die Identität der Handhaltung und Fußstellung bei der Tetanie und beim postencephalitischen Parkinson bzw. der Paralysis agitans hin. Er nimmt eine besondere Beteiligung der extrapyramidalen Hirnsysteme bei der Tetanie infolge einer erhöhten Affinität dieser Hirnteile gegenüber der tetanischen Intoxikation an. Er beschreibt einen eigenartigen Fall, der diese Auffassung zu stützen vermag:

Bei einer älteren Frau trat in unmittelbarem Anschluß an eine Kropfoperation eine schwere Tetanie auf, die zu einer tetanischen Dauerhaltung mit Akinese, Steifigkeit in Armen und Beinen, Haltungsverharren und Gegenhalten führte. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen, die von einer Hypocalcämie von 7,2 mg-% begleitet waren, fanden sich die Zeichen einer beginnenden Paralysis agitans. Zugleich traten psychische Veränderungen wie Umdämmerung und triebhafte Angstzustände auf. Später kam es dann zu einem Affektüberschwang und einer manischen Verstimmung, die offenbar konstitutionell mitbedingt war. FÜNFELD nimmt an, daß die subcorticalen Ganglien in diesem Fall von besonderer Empfänglichkeit gegenüber der tetanischen Hirnvergiftung gewesen seien und daß die beginnende Erkrankung der Stammganglien das Krankheitsbild der extrapyramidalen Störung mitbedingt habe.

KAMIN beobachtete einen Kranken, der nach einem Schlaganfall eine Hemiparese und Hemiathetose zurückbehalten hatte und in derselben Extremität dann tetanische Krämpfe darbot, die ebenfalls eine Mischung zwischen einer extrapyramidalen Bewegungsstörung und einem tetanischen Krampfzustand darstellten. Calcium und Parathormonbehandlung hatte einen günstigen Erfolg. LÖWENBERG sah einen Kranken, der in der Kindheit eine Encephalitis durchgemacht hatte und der im tetanischen Anfall eigenartige Torsions- und Schleuderbewegungen erkennen ließ.

Die spärlichen *anatomischen* Untersuchungen des Zentralnervensystems durch PETERS, ZAPPERT (1898) und THIEMICH ergaben an den vorderen Wurzeln, in der grauen Substanz der Vorderhörner und in der Medulla oblongata degenerative Veränderungen, wie sie freilich auch bei anderen kachektischen Erkrankungen beobachtet sind. PETERS sah hämorrhagische Pachymeningitis und Neuritis der motorischen Wurzeln. Auch hierbei dürfte es sich kaum um spezifische Besonderheiten der Tetanieerkrankung handeln. Bei Tieren mit Epithelkörperchenexstirpation wies MACCALLUM, EDMUNDS, BLUM und MARX degenerative Veränderungen in den Ganglienzellen nach. URECHIA und ELEKES fanden sie besonders ausgeprägt in der Gegend des Corpus striatum und im Linsenkern.

Schwer deutbare Bilder entstehen schließlich durch die nicht ganz seltene *Kombination von Tetanie mit organischen Nervenleiden*. So haben ERDHEIM und FRANKL-HOCHWART bei Hirntumoren tetanische Anfälle gesehen. MARTINI, ISSERLIN bei der akuten Chorea, CURSCHMANN bei infantiler Pseudobulbärparalyse,

ESCHERICH bei Meningitis, DETERMANN bei Poliomyelitis und HOCHHAUS bei Syringomyelie. NOTHMANN nimmt an, daß es sich in all diesen Fällen um ein zufälliges Zusammentreffen unabhängig voneinander entstehender Erkrankungen handle.

Die Beziehungen des *Zentralnervensystems* zur Tetanie geben auch heute noch eine Fülle von Fragen auf. Einmal können zentralnervöse Veränderungen pathoplastisch in das tetanische Geschehen eingreifen, so etwa, wenn eine Herd-erkrankung nicht tetanischer Natur den Ablauf des Krampfanfalles beeinflußt. Es muß weiterhin mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß bestimmte Hirnbezirke von einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber den tetanischen Veränderungen, insbesondere gegenüber der Hypocalcämie sind, und daß die Tetanie auf dem Wege über Mineralverschiebungen innerhalb der Zellen und Gewebe oder auch infolge vasomotorischer Begleitvorgänge vorübergehende und bleibende Hirnschäden verursachen kann. Schließlich ist zu erwägen, ob es anlagemäßige Veränderungen des Zentralnervensystems gibt, die sowohl das Auftreten tetanischer als zugleich auch anderer nervöser Störungen begünstigen.

Man wird hierbei stets bedenken müssen, ob die Erkrankung dem Formenkreis der Tetanie und der Epithelkörpercheninsuffizienz zuzuzählen ist. Es ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß Hypocalcämien verschiedener Art, auch daß andersartige Verschiebungen im Säurebasen- und Mineralhaushalt vorkommen können, die die Erregbarkeit des Nervensystems beeinflussen und zu Krampferscheinungen führen können. Der Nachweis einer Wirkung des A.T. 10 beweist zunächst nur, daß die Hypocalcämie am Zustandekommen der Erkrankung beteiligt ist, aber keineswegs, daß es sich um eine echte Epithelkörpercheninsuffizienz handelt. Das gleiche gilt auch für das Parathormon, das zwar als der eigentliche Wirkstoff anzusehen ist und die Epithelkörpercheninsuffizienz auszugleichen vermag, das aber auch symptomatisch auf dem Wege der Blutkalkhöhung wirken kann. Wir kommen bei der Besprechung der Pathogenese auf diese Fragen zurück.

Die *psychischen* Veränderungen bei der Tetanie sind mannigfaltiger Art. Die Bewußtseinsstörungen und -verluste während des Anfalles können eine Folge der vasomotorischen Veränderungen, zumal des Hirnkreislaufes, sein. Es kann jedoch zu tiefergreifenden Störungen, zu echten seelischen Erkrankungen kommen. FRANKL-HOCHWART hat über halluzinatorische Verwirrheitszustände berichtet, KRAEPELIN und S. FISCHER über Abnahme von Merkfähigkeit und Gedächtnis, Zerstreutheit, Reizbarkeit, Unruhe und Schlafbedürfnis. FÜNFELD nimmt an, daß bei jeder schweren Tetanie und besonders dann, wenn häufiger länger dauernde Krampfanfälle auftreten, stets eine psychische Umwandlung nachzuweisen ist. Es findet sich Reizbarkeit und Wehleidigkeit, die nicht allein durch die Angst vor dem Anfall und die Schmerzen dabei zu erklären sind, Neigung zu depressiver Verstimmung, gesteigerte Ermüdbarkeit, Denkerschwerung und Umständlichkeit mit Perseveration. Hinzu kommt, worauf BONHOEFFER (1910) hingewiesen hat, eine gesteigerte Ansprechbarkeit der motorischen Apparate, Lebhaftigkeit und choreaartige Unruhe, manchmal mit Tics vergesellschaftet. Bei der schweren Tetanie kommen Dämmerzustände mit Sinnestäuschungen und Wahnideen zur Beobachtung (LAPINSKY, SCHULTZE, DANIELSON, KAUFMANN, HIRSCH, WESTPHAL, LANDAUER, BLEULER, BUMKE, LANGE, CREUTZFELD). FÜNFELD betont die Beziehungen der echten Tetaniepsychosen zum Formenkreis der Epilepsie (vgl. S. 186 über die Tetanieepilepsie).

Auch am *sensiblen System* läßt sich eine gesteigerte Erregbarkeit gegenüber mechanischen und elektrischen Reizen nachweisen. HOFFMANN sah bei der elektrischen Untersuchung mit galvanischem Strom eine deutliche Senkung der Reizschwelle, so am Nervus supraorbitalis eine Kathodenschließungs-

empfindung von 0,2 gegenüber normal 1,0 mA. Auch beim Beklopfen der Nervenstämmе und Nervenaustrittspunkte zeigte sich eine ungewöhnliche Schmerzhaftigkeit und eine vermehrte Ausbreitung der Schmerzempfindung. CHVOSTEK konnte auch am Nervus acusticus mit Hilfe des galvanischen Stromes eine gesteigerte Erregbarkeit nachweisen. Am Opticus ist dieser Nachweis bisher offenbar noch nicht geführt worden; BOENHEIM fand einen erhöhten Nystagmus, den er auf eine Übererregbarkeit des Vestibularnerven bezieht; FRANKL-HOCHWART zeigte eine gesteigerte Erregbarkeit der Geschmacksnerven.

Die *trophischen Störungen* finden sich besonders bei den Kranken mit *chronischer Tetanie*. Sie sind vorwiegend an den Organen ektodermaler Abstammung nachweisbar, an Haut, Haaren, Nägeln, Zahnschmelz und Linse (Abb. 32—34). Das Ausmaß der trophischen Störungen steht nicht in direkter Beziehung zur Schwere der Erkrankung. Wir kennen schwerste Tetanie mit häufigen Anfällen ohne wesentliche trophische Störungen und leichte Anfälle mit ausgedehnten Veränderungen. Die Erkrankung der einzelnen ektodermalen Gebilde kann verschieden schwer sein. Bei dem einen Kranken sind die Nägel besonders verändert, bei dem anderen die Linse, ohne daß wir die Bedingungen dafür im einzelnen nennen könnten. Auch zu den übrigen Zeichen der Tetanie bestehen keine festen Beziehungen, einzig die Erniedrigung des Blutkalkes läßt sich fast stets nachweisen. Doch gibt es auch hier seltene Ausnahmen. Die Zeiten, in denen es nach Ausbruch der Erkrankung zum Auftreten der trophischen Störungen kommt, sind sehr verschieden lang; bemerkenswert erscheint, daß nach MEESMANN (1938) schon 12 Stunden nach Einsetzen der ersten Krämpfe Linsentrübungen auftreten können; in anderen Fällen können Jahre vergehen, bis sie nachweisbar werden. Je sorgfältiger man freilich untersucht, je häufiger man kontrolliert, desto eher wird man trophische Störungen an einem großen Teil der Kranken nachweisen können. Die meisten Störungen lassen sich durch eine rechtzeitige Behandlung mit Parathormon und A.T. 10 verhüten und soweit sie rückbildungsfähig sind, auch ausheilen. Die Frage, wieweit es sich bei diesen Erscheinungen um die Folge einer Epithelkörperchenschädigung, wieweit es sich um eine Folge der Hypocalcämie handelt, ist heute kaum sicher zu entscheiden. Die Erfolge von Parathormon und A.T. 10 erlauben hier keine endgültigen Schlüsse, da sie stets auch symptomatisch auf dem Wege über die Steigerung des Blutkalkes wirken können. Solange der sichere Nachweis einer Epithelkörperchenerkrankung aussteht, wird man gut tun, die Frage immer wieder von neuem zu stellen.

An der *Haut* sind eine Reihe von verschiedenen Erkrankungen beobachtet worden. So berichtet EISELSBERG über Urticaria, EWALD über Pemphigus und Ekzem, BLOCH und HOCKE über Herpes femoralis, NATHAN und BETH über Substanzverluste an den Endphalangen der Finger. SCHMIDT-LA BAUME hat sich neuerdings mit diesen Fragen eingehend beschäftigt. Ihm gelang der Nachweis, daß die Impetigo herpetiformis häufig von einer Hypocalcämie begleitet ist, mit A.T. 10 mit bestem Erfolg behandelt werden kann und darum vielleicht zu den tetanischen Störungen gerechnet werden kann. Impetigo herpetiformis ist gelegentlich auch ohne Hypocalcämie beobachtet worden. SCHMIDT-LA BAUME nimmt an, daß in solchen Fällen Störungen des Gewebekalkes vorliegen können. Auch Psoriasis pustulosa wurde von VOHWINKEL bei einer Kranken mit Tetanie beobachtet und mit A.T. 10 in kurzer Zeit ausgeheilt. Sehr viel problematischer sind die Zusammenhänge mit der Sklerodermie, die in einzelnen Fällen auch durch A.T. 10 gebessert worden sein soll. *Tetanieödeme* sind von LUST (1913) und GRÄVINGHOFF, BOSSERT, ELISAS, KORNFELD und WEISBARTH beschrieben worden. Man hat sie zum Teil als Folge des Krampfzustandes, also auf dem Wege über die venöse Stase erklären wollen. Dagegen

sind jedoch andere Beobachtungen anzuführen, in denen flüchtige Ödeme auch ohne Krampferscheinungen oder bei nur leichten Krämpfen gefunden wurden. Möglicherweise ist die Senkung des Blutkalkes an den Störungen der Permeabilität, die zum Ödem führen, beteiligt.

Über Haarausfall klagt ein großer Teil der Tetaniekranken, besonders der chronischen Form. Auch nach Epithelkörperchenexstirpation bei Ratten und Hunden wird Entthaarung beobachtet. Bei Ausheilung der Tetanie stellt sich wieder ein normales Haarwachstum ein. Die Veränderungen der Fingernägel wurden schon 1843 von HEARARD beobachtet. Bei den leichteren Formen kommt es nur zu Einrissen und Einbrüchen mit der Bildung von Querrfurchen, in schweren Fällen kommt es zur Vereiterung und Nekrotisierung des Nagelbettes und zum Verlust des Nagels. HOFFMANN hat beobachtet, wie einzelne Schübe der Tetanie sich in der Trophik des Nagelwachstums ausprägen, so daß eine Kontrolle des Nagels Aussagen über den Verlauf der Erkrankung möglich macht.

Die Veränderungen der *Zähne* sind zuerst von FLEISCHMANN beschrieben und von ERDHEIM und TOYOFUKU (1911) genauer untersucht worden. FLEISCHMANN hat besonders den Unterschied gegenüber den rachitischen Veränderungen betont. Während es hier zu einer Verbreiterung der Zone des unverkalkten Dentins kommt, finden sich bei der Tetanie ausgeprägte Schmelzdefekte, die zu horizontal verlaufenden Furchen führen können. Bei jedem Schub der Erkrankung können neue Furchen auftreten. Diejenigen Zähne, die sich zur Zeit der Erkrankung entwickeln, zeigen regelmäßig die typischen Schmelzdefekte. HESSE und PHELEPS (1913), FUCHS, SPIEGEL, FALTA und KAHN haben diese Beobachtungen bestätigt. FREUDENBERG warnt davor, die Ergebnisse der Tierversuche ERDHEIMS, die an Ratten abgestellt wurden, vorläufig auf den Menschen zu übertragen. SHELLING (1934) betont, daß es nicht die Tetanie, sondern ausschließlich die Störung des Kalkstoffwechsels sei, wie sie auch bei anderen Erkrankungen, etwa bei der Osteomalacie, bei chronischen Infektionskrankheiten, auch beim lang dauernden Ikterus, auftreten kann, die für die Zahnveränderungen maßgeblich sei. Die Behandlung mit Kalk und Vitamin D vermag an den Zahnerkrankungen nichts zu ändern.

Es erscheint auffällig, daß bei einer so tiefgreifenden Störung des Kalkstoffwechsels, wie wir sie bei der Tetanie sehen, Veränderungen am *Skelet* nur selten und nicht in typisch ausgeprägter Form beobachtet werden. Es finden sich in der älteren Literatur eine Reihe von Hinweisen darauf, daß es bei der chronischen Tetanie zur Entkalkung des Knochens komme. Wie SHELLING betont, dürfte es sich hierbei aber in der Mehrzahl der Fälle um Kranke mit Spät-rachitis und Osteomalacie gehandelt haben. Die Ergebnisse der Tierversuche sind uneinheitlich. Während ERDHEIM, ISELIN (1911), MOREL und CANAL nach Entfernung der Epithelkörperchen rachitisähnliche Veränderungen am Knochen beobachten konnten, vermißten HOHLBAUM und SHELLING derartige Befunde. Als Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse konnte SHELLING mit seinen Mitarbeitern nachweisen, daß die Ernährung der Tiere und besonders die Phosphor- und Kalkzufuhr entscheidend ist. Auch die widerspruchsvollen Ergebnisse über den Einfluß der Epithelkörpercheninsuffizienz auf die Heilung der Knochenbrüche läßt sich in der gleichen Weise aufklären. SHELLING hat gezeigt, daß die Mehrzahl der Versuchstiere einen Überschuß an Phosphor vorwiegend durch die Nieren ausscheiden, und daß diese Funktion durch die Epithelkörperchenentfernung wesentlich gestört wird, so daß die Tiere dann den Darm zur Ausscheidung benutzen müssen. Hierbei wird der Phosphor auf dem Wege des Calciumphosphats ausgeschieden. Dadurch entsteht ein erhöhter Kalkbedarf, der durch die Diät ausgeglichen werden muß, wenn es nicht zu erheblichen Störungen des Kalkstoffwechsels kommen soll.

Klinisch wurden bei Tetaniekranken neben osteoporotischen auch osteosklerotische Veränderungen an den Extremitätenknochen gefunden. In Einzelfällen wurde schwere allgemeine Osteoporose mit Neigung zu Spontanfrakturen und Blutergüssen in die Gelenke beobachtet. Bei einem meiner Kranken war es dadurch zu einer irreversiblen Ankylose der Knie- und Sprunggelenke gekommen.

FALTA nimmt an, daß eine Kombination von Osteomalacie und Spätrachitis mit Tetanie nicht selten sei. BAUER berichtet über einen Kranken, bei dem die



Abb. 32.



Abb. 33.

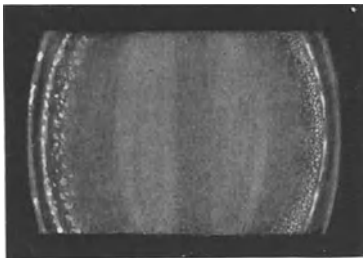


Abb. 34.

Abb. 32 bis 34. Spaltlampenbild eines Tetaniekatarakts. 19jähriges Mädchen, bei dem nach Strumektomie eine Tetanie auftrat, die jahrelang als genuine Epilepsie gedeutet wurde. (Prof. MEESMANN, Kiel.)

tetanischen Erscheinungen und die osteomalacischen Beschwerden durch Adrenalin günstig zu beeinflussen waren. SCHLESINGER fand bei älteren Frauen mit Osteomalacie wiederholt tetanische Erscheinungen. DEPISCH beschrieb einen Fall von *Sklerodaktylie* bei Tetanie. Auf die Beziehungen zwischen Tetanie und Rachitis kommen wir später zurück.

Die wichtigsten trophischen Störungen finden sich an der *Linse* (Abb. 32 bis 34). Die ersten Beschreibungen des Tetaniestars stammen von MEINERT und BERNHARDT, die ein zufälliges Zusammentreffen der Krankheitserscheinungen annahmen. WETTENDÖRFER und PETERS haben zuerst den eigentlichen Zusammenhang erkannt und PETERS hat den Nachweis geführt, daß der Star nicht Folge der Rachitis, sondern der Tetanie sei. Der Tetaniestar läßt sich von der Mehrzahl der exogenen Starform sicher abgrenzen. Sehr ähnlich ist er der seltenen Starform bei myotonischer Dystrophie. In diesen Fällen wurde im Spaltlampenbild eine Zusammensetzung der Trübungen aus zahlreichen, farbig schillernden, kleinsten Krystallen beobachtet, die bei der Tetanie nicht zu finden sind. Eingehende Beschreibungen des Spaltlampenbildes stammen von A. VOGT, KAST, aus neuerer Zeit besonders von MEESMANN und GOLDMANN. Katarakt findet sich in etwa der Hälfte aller Tetaniekranken unabhängig von der Form der Erkrankung und unabhängig vom Alter der Kranken. Das Ausmaß der Veränderungen und das Fortschreiten der Erkrankung ist sehr verschieden, ohne

daß sich hierfür bestimmte Regeln angeben ließen. Der typische Beginn ist in dem subkapsulären Auftreten von Pünktchen, Fäserchen und vereinzelt Krystallen, besonders am hinteren Linsenpol zu erblicken. Die sagittale Abplattung der Linse ist nicht jedesmal nachweisbar. Sie kann aber auch bei schweren Fällen das einzige Symptom der Linsenveränderung sein. Abweichung von dem typischen Bild und Verlagerung der Trübungen in die Tiefe kommen nicht selten vor. Bei der genuinen Tetanie finden sich die Trübungen in den verschiedensten Schichten der Linse, beginnend mit der typischen zentralen staubförmigen Katarakt bis zu den „Reiterchen“ des Spaltlampenbildes; es zeigen sich also verschiedene Übergänge zwischen dem Schichtstar und dem eigentlichen Tetaniestar. Als Ursache der Linsenveränderungen dürfte in erster Linie die Störung des Kalkstoffwechsels anzusehen sein, dafür sprechen besonders die neueren Untersuchungen RAUHS, der durch rechtzeitige Behandlung mit A.T. 10 mit großer Sicherheit das Auftreten der Linsentrübung verhüten konnte, wenn bei Ratten die Epithelkörperchen entfernt waren. Waren die ersten tetanischen Anfälle zusammen mit beginnenden punktförmigen Trübungen schon aufgetreten, so konnte das A.T. 10 immer noch die weitere Entwicklung dieser Störungen aufhalten. PETERS hält die degenerativen Veränderungen des Ciliarepithels für die primäre Störung, von der aus es zu Ernährungsstörungen der Linse komme.

Auch bei anderen Kataraktformen ließ sich in einem gewissen Prozentsatz eine Hypocalcämie und eine elektrische Übererregbarkeit nachweisen. Bei Schichtstar fanden HESSE und PHELPS (1913) in 80% Tetaniesymptome, MEESMANN hat diese Angaben neuerdings bestätigt. Bei der kongenitalen Katarakt konnte MEESMANN unter 18 Fällen nur einmal Tetaniesymptome nachweisen. Bei der *Cataracta coronaria* lag bei der Hälfte der Fälle die elektrische Erregbarkeit niedrig, der Kalkspiegel hingegen war stets normal. Bei der hinteren schalenförmigen Katarakt wurde ebenfalls in 14 Fällen die Kathodenöffnungszuckung unter 5 mA, gefunden, bei der Alterskatarakt fehlten wiederum die Tetaniesymptome.

Außer den Veränderungen der Linse kommen bei der Tetanie in einzelnen Fällen eigenartige Verdunkelungserscheinungen bis zur Erblindung vor. Sie sind kurz vor und während des Anfalles beobachtet worden und ließen sich durch intravenöse Kalkgabe günstig beeinflussen, durch A.T. 10 verhüten. Am Augenhintergrund wurde außer einer geringen venösen Hyperämie nichts Auffälliges dabei gesehen. Es liegt die Vermutung nahe, daß es sich hierbei um cerebrale angiospastische Störungen, ähnlich wie bei der Migräne, handelt.

Von besonderem Interesse sind die Versuche von DAY, LANGSTON und O'BRIEN (1931), die bei einer Ernährung, der Vitamin B₂ fehlte, typische Tetaniekatarakt entstehen sahen, die sie durch Zufügen von Vitamin B₂ verhüten konnten. Im einzelnen ist der Mechanismus der Kataraktbildung noch nicht endgültig geklärt.

Die Veränderungen des *Blutes* sind sehr verschiedener Art. Im roten Blutbild haben F. v. MÜLLER, FLEINER und FALTA Polyglobulie beobachtet, die sie auf die Wasserverluste der Kranken, etwa durch das Erbrechen bei der Magentetanie zurückführten. FALTA wies jedoch darauf hin, daß die gleiche Polyglobulie auch bei anderen Formen und ohne Wasserverluste zu beobachten ist, so daß es sich hierbei um ein typisches tetanisches Symptom handle. Besonders ausgeprägt waren die Veränderungen im Anfall, bald nach dem Abklingen des Anfalles wurden wieder normale Werte gefunden. Immerhin wird man hierbei doch an die Möglichkeit von Wasserverschiebungen zwischen Blut und Gewebe im Anfall denken müssen, die zu einer vorübergehenden Verminderung der zirkulierenden Plasmamenge und dadurch zu einer relativen Polyglobulie führen

können. Auffällig ist der Gegensatz zwischen dem blassen Aussehen des Tetanikers, zumal zu den Zeiten des Krampfes und den hohen Erythrocytenwerten des Blutes. Die Leukocyten finden sich meist in normaler Zahl, im Anfall sind vorübergehende Leukocytosen bis zu 19000 Zellen beobachtet worden. FALTA berichtet, daß sich in der Mehrzahl der Fälle eine Lymphocytose nachweisen ließ, die von einer Schwellung des Lymphdrüsensystems begleitet war.

Von besonderem Interesse ist ein Fall, den HOESCH mitgeteilt hat. Bei einer Kranken kam es einige Wochen nach einer Basedowoperation zur Entwicklung einer schweren hämorrhagischen Diathese mit Thrombopenie, die während der Menses jedesmal zu schweren Schüben führte. Das Knochenmark zeigte eine geringe Verminderung und Reifungshemmung der Megakaryocyten. Der Blutkalk lag zwischen 8,4 und 9,4 mg.%. Durch A.T. 10 gelang es, in kurzer Zeit die Erkrankung auszuheilen. HOESCH rechnet diese Erkrankung zum Formenkreis der Tetanie. Er nimmt in diesem Falle eine komplexe Störung des endokrinen Systems, an der besonders die Keimdrüsen beteiligt seien, an.

Der allgemeine *Energiehaushalt* scheint bei der Tetanie nicht gesetzmäßig gestört zu sein. Daß der Grundumsatz während des Krampfanfalles erheblich gesteigert ist, ist ohne weiteres durch die intensive Muskeltätigkeit dabei zu erklären. Im anfallsfreien Stadium fand LÖFFLER den Grundumsatz normal. Bei der chronischen Tetanie sind bislang offenbar keine systematischen Untersuchungen angestellt worden. Auffällig ist bei den chronischen Tetanien die starke Abmagerung, die unabhängig von der Zahl und der Schwere der Krampfanfälle fortschreitet und zu einem fast völligen Verschwinden der Fettpolster führen kann. FALTA hält die Kachexie für ein regelmäßiges Begleitsymptom jeder rezidivierenden Tetanie. Welcher Art diese Stoffwechselstörung ist, ist bislang nicht bekannt. Die Annahme, daß hyperthyreotische Erscheinungen dabei vorkommen, läßt sich nicht verallgemeinern. Über den Fettstoffwechsel bei der Tetanie liegen keine Untersuchungen vor, hingegen ist der *Kohlehydratstoffwechsel* häufig untersucht worden.

Bei Tieren findet sich nach Epithelkörperchenverlust eine Herabsetzung der Toleranz für Zucker, sowohl während des Krampfstadiums als auch im Intervall (HIRSCH, EPPINGER, FALTA, RUDINGER, EDMUNDS). Bei tetaniekranken Menschen ließ sich jedoch eine derartige Störung nicht nachweisen. Der Blutzucker bewegt sich in normaler Höhe. Zu Beginn der Erkrankung wurden von SALVESEN Erhöhungen, von UNDERHILL Erniedrigungen gefunden, doch sind diese Veränderungen nicht als typisch zu bezeichnen. Die Annahme eines „Antagonismus“ zwischen Epithelkörperchen und Pankreas hat sich nicht aufrecht erhalten lassen. Neuere Versuche, in denen Insulin und Parathormon kombiniert gegeben wurde, sprechen eher für ein synergistisches Verhalten der Hormone. CAMMIDGE sah nach Parathormon eine Verstärkung der Insulinwirkung. PARHON sah nach Parathormon allein eine Blutzuckersenkung. WINTER und SMITH sahen, daß der hypoglykämische Shock mit kleineren Insulindosen erreicht werden kann, wenn Parathormon hinzugefügt wird. FOREST sah auch bei Diabetikern eine blutzuckersenkende Wirkung des Epithelkörperchenhormons, andererseits soll Insulin und Traubenzucker die Krampfneigung bei der Tetanie herabsetzen. SHELLING vermutet, daß diese Wirkung auf dem Wege über die Beeinflussung der anorganischen Phosphorfraktion im Blute gehe.

Intermediärer Eiweißstoffwechsel.

Von Wichtigkeit sind die Störungen des intermediären *Eiweißstoffwechsels*, die mit Regelmäßigkeit zu beobachten sind. Sie führen uns zugleich zu den Fragen der Pathogenese. Man hat mit verschiedenen Gründen die Auffassung vertreten, daß eine Aufgabe der Epithelkörperchen darin bestehe, toxische Substanzen, besonders Eiweißabkömmlinge, die im Darm und im intermediären

Stoffwechsel entstehen, zu entgiften. Die Krankheitszeichen der Tetanie hat man dementsprechend als Wirkung eines im Körper entstehenden Krampfgiftes aufgefaßt.

Für die Annahme eines im Blute kreisenden *Tetaniegiftes* sprechen die Beobachtungen von MACCALLUM und BIEDL, wonach ein Aderlaß die Krampferscheinungen vorübergehend beseitigen oder doch mildern kann. Große Aderlässe, verbunden mit der Infusion von frischem Blut gesunder Tiere oder von Kochsalzlösung und Anregung der Diurese konnten die Anfälle bis zu 24 Stunden unterdrücken. Die Versuche MACCALLUMS, in denen er die Extremität eines tetanischen Tieres mit Normalblut von normalem Ca-Gehalt durchspülte und dabei ein Absinken der elektrischen Erregbarkeit auf normale Werte beobachtete, während die Durchströmung mit tetanischem Blut ein erneutes Absinken der Reizschwelle ergab, lassen sich zwanglos durch Beeinflussung der Blutkalkwerte erklären. Die Beobachtung, daß Fleischfütterung bei Tieren eine verstärkte Krampfneigung, eine reine Kohlehydraternahrung hingegen eine Unterdrückung des Anfalles auch nach Epithelkörperchenentfernung bewirkte, führte zu der Annahme, daß die toxischen Substanzen bei der Eiweißverdauung im Darmlumen entstehen sollen. Die Annahme, daß Ammoniak, Aminosäuren oder das Ergotin als Krampfgifte anzusehen seien, hat sich nicht bestätigt.

Dagegen läßt sich eine Störung des *Guanidinstoffwechsels* nachweisen. KOCH fand als erster nach Epithelkörperchenentfernung im Harn eine vermehrte Ausscheidung von Aminobasen, unter denen dem Methylguanidin eine besondere Bedeutung zuzukommen scheint. MACCALLUM, VOEGTLIN (1908), FRANK, KÜHNAU u. a. haben diese Beobachtungen bestätigt. BURNS und SHARPE fanden im normalen Harn sehr kleine Mengen von Guanidin, die um 0,1 mg je Liter liegen. KUTSCHER und LOHMANN haben etwa die gleiche Menge bestimmt. Dagegen ließ sich bei der latenten Tetanie die dreifache, bei der manifesten Tetanie die sechsfache Menge nachweisen. Auch im Kot fand sich eine Steigerung der Guanidinausfuhr. FRANK und KÜHNAU konnten mit anderer Methodik Mengen von über 1 g Guanidin im Tagesharn nachweisen. GREENWALD hat freilich die Methoden der Guanidinbestimmung als bislang ungenügend kritisiert.

Auch im Blut wurden erhöhte Guanidinmengen gefunden, während im Blut des Gesunden nur Spuren nachzuweisen sind. FRANK und KÜHNAU konnten in 2 Fällen Werte von 4,3 und 10,4 mg-% nachweisen. Diese Ergebnisse sind freilich von GREENWALD bestritten worden, doch hat KÜHNAU andererseits wieder die Methodik GREENWALDS für ungenügend erklärt. NOEL-PATON, FINDLAY, BURNS und SHARPE (1920) sahen sowohl im Tierversuch als bei Tetaniekranken eine Erhöhung des Blutgehaltes an Guanidin. Im Muskel fand P. S. HENDERSON eine Verminderung des Guanidins, während der Kreatingehalt gesteigert war. Die Kreatinausscheidung im Harn war erhöht, die Kreatininausscheidung normal. Eine besondere Stütze findet die Annahme, daß das Guanidin an der Entstehung der Tetanie beteiligt sei durch das sehr eindrucksvolle Bild der *Guanidinvergiftung* des Tieres.

Sie ist in neuerer Zeit besonders von FRANK, STERN und NOTHMANN untersucht worden. Charakteristisch ist für die Wirkung des Guanidins, daß eine einmalige Injektion zunächst keine direkte Krampfwirkung ausübt, sondern die nervösen Zentren in den Zustand der Übererregbarkeit versetzt. Erst bei größeren Mengen oder bei der Kombination von kleinen Guanidinmengen mit anderen Krampf- und Reizgiften kommt es zum tetanischen Bild. Als erstes findet sich eine enorme Steigerung der galvanischen Übererregbarkeit; hinzu kommen Streck- und Laufkrämpfe, Zittern, epileptiforme Anfälle, besonders typisch ist der sich langsam steigernde Laryngospasmus, der bei der höchsten Atemnot zu dem ersten eklampthischen Anfall führt. Die Steigerung der elektrischen Erregbarkeit geht in typischer Weise mit einer Erniedrigung der Reizschwelle für die Öffnungszuckungen einher. Besonders wirksam ist das Dimethylguanidin, das durch Decarboxylierung leicht aus dem Kreatin entstehen kann.

Neben den Krampferscheinungen bewirkt das Guanidin auch gewisse Veränderungen des Stoffwechsels, ähnlich denen, wie sie sich bei der echten Tetanie des Menschen beobachten lassen. So sahen GOLLWITZER-MEYER, GYÖRGY und VOLLMER eine Verschiebung der Reaktionslage des Stoffwechsels im Sinne einer Alkalose, WATANABE, GYÖRGY, VOLLMER und NELKEN eine Verminderung der Phosphatausscheidung und Anstieg des Blutphosphates. Über das Verhalten des Blutkalkes bei der Guanidinvergiftung gehen die Angaben des Schrifttums auseinander. WATANABE, GYÖRGY, VOLLMER und SHARPE fanden häufig mäßige Erniedrigungen der Kalkwerte; GOLLWITZER-MEYER wies darauf hin, daß die Senkung erst zur Zeit des Anfalles und nicht im Intervall zu beobachten ist. BAYER und FORM fanden eine Abnahme des ionisierten Kalkanteils bis auf die Hälfte. Demgegenüber haben NELKEN und SALVESEN keine Senkung, in manchen Fällen vielmehr sogar eine Erhöhung des Blutkalkes beobachtet. Auch NOTHMANN weist darauf hin, daß der Kalkgehalt des Blutes keineswegs gesetzmäßig verändert sei. Wenn man demgegenüber eingewandt hat, daß es zunächst zu einer Verminderung des *Gewebskalkes* komme, noch bevor der *Serumkalk* vermindert sei, so ist das bislang eine unbewiesene Hypothese. Auch die Annahme S. G. ZONDEKS, daß unter Guanidin das Kalium-Calciumgleichgewicht der Muskelzellen verschoben sei, ist bislang noch recht hypothetisch.

Im Zentralnervensystem der mit Guanidin vergifteten Tiere fand HENNIG ausgedehnte degenerative Veränderungen der Ganglienzellen, in der Großhirnrinde eine Blähung und Aufhellung des Kernes und Anschwellung des Zelleibes. In der Pia fanden sich Gefäßerweiterungen und Rundzelleninfiltrate. Im Rückenmark waren die gleichen Schädigungen, wenn auch weniger deutlich ausgeprägt vorhanden. SPIEGEL hat darauf hingewiesen, daß alle diese Veränderungen bei der echten Tetanie fehlen und deshalb gegen die Guanidintheorie überhaupt sprechen. Für die Frage einer pathogenetischen Bedeutung der Guanidinvergiftung erscheinen die Beobachtungen über die therapeutische Beeinflussung des Krampfmittels durch Calcium und andere Mittel wichtig. Auch hier sind die Angaben des Schrifttums widerspruchsvoll. Während NOTHMANN, KÜHNAU (1925), HERXHEIMER und CUTLER (1931) angeben, daß ein großer Teil der Krampferscheinungen durch Kalk zum Verschwinden gebracht werden kann, fanden andererseits MACCALLUM, KLINGER (1921), FUCHS und BAYER keine sichere Beeinflussung. COLLIP, CLARK und HERXHEIMER fanden Parathormon wirkungslos; KÜHNAU und NOTHMANN (1925) haben im Gegensatz dazu eine gewisse Beeinflussung der Guanidintoxikose durch das Parathormon nachweisen können. Der Blutguanidingehalt der vergifteten Tiere konnte durch Nebenschilddrüsenhormon wesentlich gesenkt werden, und Tiere, die mit sonst tödlichen Guanidindosen vergiftet waren, konnten durch Parathormon am Leben gehalten werden.

Die Beobachtung (MARINE), daß die Fleischfütterung bei den der Epithelkörperchen beraubten Tiere zu einer Verstärkung des Krankheitsbildes und einer Häufung der Anfälle führt, während eine fleischlose Milch-Zucker-Weißbrotkost die Tiere länger am Leben erhalten läßt und die Anfälle zu unterdrücken vermag, spricht nicht eindeutig für die Rolle von Eiweißspaltprodukten bei der Entstehung des Krampfes. DRAGSTEDT (1922) und LUCKHARDT haben an eine Umstimmung der Bakterienflora des Darmes mit einer Verminderung der eiweißspaltenden Bakterien gedacht. Demgegenüber hat SALVESEN (1922) gezeigt, daß nach Ausfällung des Kalkes in der Milch durch Natriumoxalat ihre Schutzwirkung verloren geht, die demnach als Kalktherapie zu deuten ist. NOTHMANN und WAGNER haben in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß der hohe Kaliumgehalt der entkalkten Milch zu einer besonderen Verstärkung der Krampfneigung führen kann.

Wohl der wichtigste *Einwand* gegen die Guanidintheorie besteht darin, daß die charakteristischen Zeichen der Starbildung und der trophischen Störungen an den Zähnen und dem übrigen Ektoderm hierbei niemals beobachtet werden konnten (BAYER und FORM). Auch über die Art, wie die Epithelkörperchen sich bei der Guanidinvergiftung verhalten, besteht keine einheitliche Auffassung. Nach BAYER werden sie durch das Gift so geschädigt, daß sie nicht mehr in der Lage sind, den Kalkgehalt des Blutes und der Gewebe zu regulieren. NOTHMANN, FRANK und STERN (1921) vertreten die Auffassung, daß das Guanidin das Calcium aus den Plasmakolloiden verdränge und dadurch die charakteristische Umstimmung der nervösen Erregbarkeit hervorrufe.

Wenn auch eine Reihe von Beobachtungen über das Verhalten der Eiweißspaltprodukte im Stoffwechsel der Tetaniekranken unbestritten ist, und wenn das Bild der Guanidinvergiftung in manchen Zügen dem Bilde der Tetanie entspricht, so ist doch die Guanidintheorie heute weitgehend verlassen worden. In Deutschland hat sich NOTHMANN in jüngster Zeit noch einmal für sie eingesetzt. Im angloamerikanischen Schrifttum wird sie fast allgemein abgelehnt.

Kalkstoffwechsel.

Im Vordergrund des Interesses steht seit langem der *Kalkstoffwechsel*. Seit der Entdeckung von MACCALLUM und VOEGTLIN (1908), daß der Kalkgehalt des Serum

nach Epithelkörperchenentfernung absinkt, ist die Hypocalcämie zum Kardinalsymptom der Tetanie geworden. Trotz des sehr ausgedehnten Schrifttums bestehen aber auch heute noch sehr verschiedene Ansichten über ihre Bedeutung. Während sie auf der einen Seite als das primäre und wichtigste Zeichen angesehen wird, wird sie von anderen Autoren als sekundär und abhängig von anderen Stoffwechselveränderungen aufgefaßt. Auch wird immer wieder darauf hingewiesen, daß es Tetaniefälle gibt, bei denen eine Hypocalcämie nicht nachzuweisen ist.

Im Serum des gesunden Menschen finden sich 9,5—11 mg-% Calcium. Der Durchschnittswert liegt beim Erwachsenen bei 10, bei Kindern etwas höher. Bei manchen Versuchstieren werden dauernd etwas höhere Werte gefunden, so bei den Kaninchen 10—14 mg-%. Dieser Kalkspiegel wird vom Organismus mit großer Zähigkeit festgehalten, es lassen sich nur sehr geringfügige jahreszeitliche Schwankungen und eine geringe Abnahme der Werte im zunehmenden Lebensalter nachweisen. Theoretisch von großem Interesse sind die Beobachtungen, daß bei Vögeln und Fischen der Blutkalkgehalt in Abhängigkeit von der Ovarialtätigkeit steht. So steigt bei Hühnern zur Zeit des Eierlegens der Blutkalk bis auf 20 mg-% an. Der Kalk findet sich vorwiegend im Blutplasma, die Erythrocyten enthalten weniger als 3 mg-%.

Der Gesamtkalk läßt sich je nach seinem physikalischem Verhalten in verschiedene Fraktionen aufteilen. Etwa 40—60% des Gesamtkalkes findet sich in kolloidaler Form an die Eiweißkörper angelagert, wahrscheinlich als Calciumproteinat (HOLTZ 1936). Er ist infolgedessen nicht zu dialysieren und nicht zu ultrafiltrieren. Ob der kristalloide Anteil des Kalkes elektrisch neutral oder ionisiert ist, ist zweifelhaft. Schließlich kann man aus der ultrafiltrablen Fraktion noch einen Anteil herausgreifen, der besonders leicht an Kolloide absorbiert werden kann; es ist allerdings fraglich, ob dieser Fraktion eine besondere physiologische Bedeutung zukommt. Als biologisch wirksam wird in erster Linie der *ionisierte* Anteil des Blutkalkes angesehen. Die Bestimmung freilich dieser Fraktion stößt heute noch auf große methodische Schwierigkeiten; eine direkte elektrometrische Titration ist bislang nicht möglich. Auch in anorganischen Lösungen stößt die Bestimmung des ionisierten Anteils heute noch auf größten Widerstand, so daß alle Zahlenangaben darüber nur mit Reserve verwertet werden können. NEUHAUSEN und MARSHALL (1922) nehmen an, daß etwa 10—20% in ionisierter Form vorhanden sind. Die Ionisation des Blutkalkes kann besonders durch Verschiebungen im Säurebasenhaushalt verändert werden, darauf kommen wir zurück. HOLTZ hält die Bemühungen, mehr als 2 Fraktionen des Blutkalkes zu unterscheiden, für vergeblich, da die Löslichkeitsgesetze in einer solch komplizierten Flüssigkeit wie dem Serum heute noch nicht genügend bekannt seien. Die Annahme einer 3. oder 4. Fraktion hält er für rein hypothetisch und praktisch unbrauchbar. Die Methodik der Blutkalkbestimmung bietet für den Geübten keine besondere Schwierigkeit, trotzdem erhält man nur aus einem gut eingearbeitetem Laboratorium Werte von absoluter Geltung.

Über den *Kalkgehalt der Gewebe* liegen nur wenige zuverlässige Untersuchungen vor. Er scheint starken Schwankungen unterlegen zu sein. In der Muskulatur und in dem Nervengewebe werden nur kleine Kalkmengen gefunden.

Bei den Beziehungen des Calcium zum Nervensystem ist die Frage des Kalkgehaltes im Liquor cerebrospinalis von erhöhtem Interesse. Man findet beim gesunden Menschen 4,5—5,5 mg-%, also etwa die Hälfte des Serumkalkes. Man hat versucht, den Liquorkalk dem ionisierten Anteil gleichzusetzen. Das ist jedoch nicht ohne weiteres richtig. Die Verteilung des Calcium ist abhängig vom Eiweißgehalt und richtet sich nach dem Donnangleichgewicht. Der Kalkgehalt des Liquors unterliegt noch geringeren Schwankungen als der des Blutes.

CAMERON und MOOREHOUSE (1925), NOURSE, SMITH und HARTMAN (1925) fanden nach Epithelkörperchenentfernung und während der Behandlung der Tetanie bei starken Schwankungen des Serumkalkes nur geringe Ausschläge im Liquorkalk. HERTZ, MORGULIS und PERLEY (1930), MERRITT und BAUER (1931) sahen bei der Tetanie, daß der Serumkalk stark absank, der Liquorkalk unverändert blieb, so daß die Werte schließlich einander fast entsprachen. CRITCHLEY und O'FLYNN konnten dagegen bei der kindlichen Tetanie auch im Liquorkalk deutliche Schwankungen, die der Krampfneigung entsprachen, nachweisen.

Nach der Entfernung der Nebenschilddrüsen kommt es, wie MACCALLUM und VOEGTLIN zuerst beobachtet haben, regelmäßig und rasch zu einem deutlichen Abfall der Blutkalkwerte, ebenso finden sich bei der spontanen Tetanie des Erwachsenen und des Kindes fast regelmäßig niedrigere Blutkalkwerte. In der Mehrzahl der Fälle finden sich Senkungen bis 8—6 mg-%, die tiefsten beobachteten Werte liegen bei 3 mg-%. Als kritische Grenze für das Auftreten von Krämpfen wird ein Wert um 7 mg-% angenommen. Es ist jedoch zu betonen, daß keine direkten Beziehungen zwischen der Senkung des Blutkalkes und der Schwere der Tetanie bestehen. Wir kennen manifeste Tetanien mit zahlreichen und schweren Krampfanfällen bei einem Blutkalkgehalt von 7—8 mg-% und latente, symptomarme Tetanien bei Werten von 5 mg-%. Die Verhältnisse liegen in mancher Weise ähnlich wie bei den Beziehungen des Blutzuckers zum hypoglykämischen Shock. Wie dort, so können auch hier die Zeitverhältnisse der Kalkverminderung eine wichtige Rolle spielen. Die Bestimmung der einzelnen Kalkfraktionen zeigt, daß häufig der diffusible Anteil und besonders der ionisierte Anteil von der Verminderung am stärksten betroffen wird [PINKUS, PETERSON, KRAMER (1926), REED], andererseits sind auch Beobachtungen mitgeteilt worden, wonach der kolloidale Anteil besonders vermindert war [CRUICKSHANK, CAMERON, MOOREHOUSE (1925)]. v. MEYENBURG, McCANN (1921), MORGULIS, PERLEY und MORITZ fanden in dem gesenkten Kalkspiegel eine normale Fraktionsverteilung. Die Verhältnisse sind also noch keineswegs eindeutig geklärt.

Die überragende Bedeutung des Blutkalkes für die Entstehung der tetanischen Erscheinungen wird am deutlichsten durch die therapeutischen Erfolge mit Kalkzufuhr, mit Parathormon und A.T. 10 bewiesen. Nach der intravenösen Injektion von Kalksalzen kommt es während der Injektion zu einem steilen Anstieg der Blutkalkwerte und dementsprechend zu einer mehr oder weniger raschen Unterdrückung der tetanischen Erscheinungen. Die Änderungen der elektrischen Erregbarkeit folgen erst 30—60 Minuten später. Nach der Injektion von Parathormon kommt es, und zwar im Verhältnis zur Dosis, zu einem raschen Anstieg des Serumkalkes, dessen höchster Gipfel etwa 15 Stunden nach der subcutanen Zufuhr erreicht wird. Dem entspricht die Beseitigung des Krampfanfalles einige Stunden nach der Zufuhr.

Nach A.T. 10 beginnt die Wirkung auf den Blutkalk und zugleich die therapeutische Wirkung auf den Krampf etwa 48 Stunden nach der peroralen Zufuhr. In all diesen Fällen bestehen die engsten zeitlichen Beziehungen zwischen den Veränderungen des Blutkalkes und der Beeinflussung des klinischen Bildes der Tetanie. Zur Kontrolle der Tetaniebehandlung dient infolgedessen an erster Stelle ebenfalls eine fortlaufende Bestimmung der Blutkalkwerte.

Auf der anderen Seite müssen wir jedoch annehmen, daß Hypocalcämie auch *außerhalb der Tetanieerkrankung* vorkommen kann. Infolgedessen erlaubt der Nachweis einer Blutkalksenkung noch nicht die Diagnose einer tetanischen Erkrankung. Man kann hier wiederum auf den Blutzucker verweisen, dessen Bewegungen von zahlreichen Faktoren abhängig sind und keineswegs ausschließlich auf Unter- und Überproduktion von Insulin bezogen werden können.

Schließlich sind immer wieder einzelne Krankheitsbilder von Tetanie mitgeteilt worden, bei denen auch wiederholte sorgfältige Blutuntersuchungen *normale Blutkalkverhältnisse* ergeben haben.

SIOLI hat über einen eigenartigen Fall berichtet, bei dem es regelmäßig nach Tabakrauchen zu schweren tetanischen Erscheinungen bis zum epileptischen Anfall kam, dabei war der Blutkalk stets normal und die elektrische Erregbarkeit der peripheren Nerven nicht verändert. Auch die Hyperventilation war nicht in der Lage, einen Anfall zu provozieren. SIOLI nimmt demnach an, daß hier die Verfassung des Zentralnervensystems für die Auslösung der Tetanie maßgeblich sei. FREUDENBERG (1937) hat wiederholt bei normalem Blutkalk Tetanieanfalle beobachtet, zugleich war aber das ERBSche Zeichen stark positiv. FREUDENBERG vermutet hier hormonale oder konstitutionelle Störungen ohne Beteiligung der Epithelkörperchen.

Man hat zur Erklärung solcher Fälle Verschiebungen des Gewebskalkes, im besonderen im Zentralnervensystem angenommen. Der direkte Nachweis solcher Verschiebungen steht jedoch noch aus und ist naturgemäß sehr schwer zu führen. Die Kalkanalysen, gerade des Zentralnervensystems, ergeben recht wechselvolle Werte, wenn auch in Gehirnen tetaniekranker Kinder wiederholt besonders niedrige Werte nachgewiesen wurden.

QUEST und ASCHENHEIM haben eine Abnahme des Kalkgehaltes im Zentralnervensystem gefunden. GROSSER hat demgegenüber eingewandt, daß es sich infolge der Hirnschwellung bei diesen Gehirnen nur um eine relative bzw. vortäuschte Kalkabnahme handeln könne, jedoch haben auch MACCALLUM, VOEGTLIN und COOK im Tierexperiment nach Epithelkörperchenentfernung eine Verminderung des Hirnkalkes gefunden. Andererseits hat SABBATANI gezeigt, daß die Zufuhr von Kalksalzen die Erregbarkeit der Hirnrinde herabsetzt. LOEB hat allgemein bewiesen, daß kalkfällende Mittel die Erregbarkeit des Nerven steigern können. CLOETTA zeigte, daß die Anreicherung des Infundibulums mit Kalkionen die Versuchstiere anschmiegsam, ruhig und schläfrig machte, während Kaliumzufuhr die Tiere ängstlich und aufgeregt werden ließ.

Man hat versucht, die Ergebnisse der Blut- Gewebskalkbestimmung durch eine Aufstellung der *Kalkbilanz* des Organismus zu ergänzen. Hierbei bestehen beträchtliche methodische Schwierigkeiten, insbesondere läßt das große Kalkdepot des Skelets eine eindeutige Bilanzaufstellung nicht zu. Der mit der Nahrung aufgenommene Kalk wird zum Teil durch die Salzsäure des Magens ionisiert und in dieser Form in einer Menge von etwa 1 g täglich im Darm resorbiert. Die überschüssigen Kalkmengen verbinden sich mit dem Phosphat der Darmsäfte und werden mit dem Kot ausgeschieden. Durch die Zufuhr großer Kalkmengen kann es auf diesem Wege zu einer Verarmung des Körpers an Phosphaten kommen. Nach der Resorption kommt der Kalk in das Blut und in die Gewebe, bzw. in das Skelet. Zugleich wird fortlaufend Kalk in den Dickdarm ausgeschieden, so daß der Kalkgehalt des Kotes sich aus dem nicht aufgenommenen Kalk der Nahrung und dem in den Darm sezernierten Kalk zusammensetzt. Im Harn werden täglich etwa 0,2—0,4 g Kalk ausgeschieden. Nach der Entfernung der Nebenschilddrüse sahen MACCALLUM, VOEGTLIN und SALVESEN eine erhöhte Kalkausscheidung. Demgegenüber ist vielfach in letzter Zeit besonders von SHELLING (1934) darauf hingewiesen worden, daß solche Einzelbeobachtungen keineswegs verallgemeinert werden dürfen. GREENWALD sah bei Hunden eine verminderte Kalkausscheidung. BÜLBRING (1931) fand bei der Analyse der Gesamttiere nach Epithelkörperchenentfernung einen erhöhten Kalkgehalt. Auch HOLTZ weist darauf hin, daß bei der Tetanie die Kalkbilanz häufig positiv ist. Bei der ungeheuren Größe des Kalkdepots im Skelet ist ein bilanzmäßig faßbarer Kalkmangel ohne Entkalkungserscheinungen kaum vorstellbar. SHELLING sieht eine wesentliche Störung des tetanischen Organismus in dem Unvermögen, einen Phosphorüberschuß durch die Nieren zu entfernen. Auf

diesem Wege kommt es zur Phosphatstauung und dadurch zur Hypocalcämie. Nach der Zufuhr von Parathormon kommt es zu einer Steigerung der Kalkausfuhr im Harn, unter Umständen auch ohne Steigerung des Blutkalkes. Zugleich scheint das Parathormon die Kalkresorption aus dem Darm zu verbessern und die Mobilisierung des Knochenkalkes bzw. die Überführung in eine ionisierte Form zu bewerkstelligen. A.T. 10 führt bei größeren Dosen ebenfalls zu einer erhöhten Ausscheidung von Kalk im Harn, zugleich wird dabei die Ausscheidung im Kot vermindert. Im ganzen haben uns die mühsamen Versuche um die Erhebung einer Kalkbilanz bislang nicht wesentlich weiter gebracht.

Seit den Untersuchungen von LOEB wissen wir, daß die Erregbarkeit der Zellen und besonders der nervösen Substanz durch *Ionengleichgewichte* bestimmt wird. Insbesondere sind Veränderungen in den Mengenverhältnissen der Erdalkali- und Alkaliionen hierbei wirksam. Das Verhältnis von Natrium und Kalium zu den Calciumionen ist als ein wichtiger Regulator der nervösen Erregbarkeit anzusehen. Ebenso wie eine Verminderung des ionisierten Calciums zu einer erhöhten Erregbarkeit führen kann, kann auch eine Zufuhr von Kalium das gleiche bewirken (FLEISCHMANN, GYÖRGY, ADLERSBERG, PORGES, RONA und PETOW). Der Kaliumgehalt des Blutes soll nach Epithelkörperchenexstirpation ansteigen. Auch bei der Spontan tetanie wurden erhöhte Kaliumwerte des Blutes gefunden [GROSS und UNDERHILL (1922)]. Der Magnesiumgehalt des Blutes wurde normal oder leicht vermindert gefunden (SCHOLTZ, SJOLLEMA und SEEKLES), das Verhältnis der wichtigsten Ionen untereinander ist von KRAMER und TISDALL (1921) genauer untersucht. Sie stellten einen Quotienten auf, dessen Zähler das Produkt von Natrium und Kalium und dessen Nenner das Produkt von Calcium und Magnesium enthält. Bei Tetaniekranken lag dieser Quotient doppelt so hoch wie beim Gesunden. Auch das Phosphation ist in der gleichen Weise wirksam.

Der *Stoffwechsel des Phosphats* ist durch gemeinsame Deponierung im Knochen und gemeinsame Ausscheidung im Dickdarm eng mit dem des Calcium verknüpft. Im Serum des Erwachsenen finden wir normalerweise 2,5—3,5 mg-% anorganischen Phosphor, bei Neugeborenen liegt der Wert etwa bei 10 mg-%, in der späteren Kindheit zwischen 6 und 5 mg-%. Die stärkste Verminderung bis auf 1 mg-% findet sich bei der Rachitis. Steigerung der Blutphosphorwerte werden bei chronischer Nephritis, bei Überdosierung von Parathormon oder Vitamin D, bei körperlicher Bewegung und bei der Epithelkörpercheninsuffizienz gefunden. Im Liquor finden sich etwa die Hälfte der Phosphatmengen des Serum. Das Blutphosphat dürfte in seinem überwiegenden Anteil leicht diffusibel sein. Als erster fand GREENWALD 1911 einen Anstieg des Blutphosphat bei einer Verminderung der Phosphatausscheidung im Harn. Es bestehen dabei keine direkten Beziehungen zur Stärke der Blutkalksenkung, wenn die beiden Erscheinungen auch in der Regel verbunden zu sein scheinen. SHELLING hält die Steigerung des Blutphosphates und die Hemmung der Phosphatausscheidung für die primäre Störung, die Hypocalcämie dagegen für sekundär. Die Natur der Ausscheidungshemmung ist dabei noch nicht geklärt. Ein eigentlicher Nierenschaden läßt sich nach Epithelkörperchenentfernung nicht nachweisen. Dagegen spricht auch die Beobachtung, daß Parathormon stets rasch wieder zu einer normalen Phosphatausscheidung im Harn führt. Die Phosphatretention ist zu den Zeiten des Anfalles besonders deutlich, während bei der latenten Tetanie nicht selten ein normaler Phosphatspiegel gefunden wird.

Die Bedeutung des Phosphates für die Entstehung der Tetanie ist in anderer Weise noch von BINGER (1917) nachgewiesen worden, der nach der Injektion von größeren Phosphatmengen in die Blutbahn der Tiere ein Absinken des Blutkalkes und das Auftreten tetanischer Erscheinungen beobachtete. Entscheidend dafür

war freilich, daß eine neutrale oder alkalische Phosphatlösung verwendet wurde. Bei Injektion einer sauren Phosphatlösung sank zwar der Blutkalk ebenfalls ab, es traten jedoch keine tetanischen Erscheinungen auf. Trotzdem also manche Daten die Beteiligung der Phosphate bei dem Geschehen der Tetanie belegen, nimmt die Mehrzahl der Forscher heute mehr eine indirekte Beteiligung der Phosphate an. PETERS und VAN SLYKE (1931) halten eine direkte Beziehung zwischen Tetanie und Phosphatstoffwechsel für unwahrscheinlich.

Die Ionen wirken nun nicht nur *spezifisch*, sei es einzeln oder im Gleichgewicht mit anderen Ionen, sondern in besonderer Weise auch als die Träger saurer oder alkalischer Valenzen.

Säurebasenhaushalt.

Wichtig für das Auftreten tetanischer Erscheinungen ist die Lage des *Säurebasenhaushaltes* des Blutes sowohl als der Gewebe. Die Bedeutung der *Alkalose* für das Zustandekommen einer gesteigerten Nervenregbarkeit ist vielfältig untersucht worden. Es ist dabei zu bedenken, daß Alkalose einmal durch Basenüberschuß und ebenso durch Säuremangel entstehen kann. Der Basenüberschuß kann durch eine erhöhte Zufuhr von Alkali erzeugt werden und ebenso durch eine mangelnde Ausscheidung infolge einer Störung der Nierenfunktion. Die wichtigsten Ursachen eines Säureverlustes sind einmal die Abnahme des Kohlendruckes im arteriellen Blut durch Steigerung der Atmung und zum anderen die Verminderung der Chlorionen nach großen Salzsäureverlusten durch den Magen. Wenn hierbei die Regulation des Atemzentrums intakt bleibt, so kann dabei das Blut- p_H normal bleiben, wir sprechen dann von einer kompensierten Alkalose. Bei Störungen der Atemregulation kommt es zu dekompenzierten Alkalosen mit Blut p_H -Werten bis maximal etwa 7,8. Die wichtigsten Folgen der Alkalose sieht man für gewöhnlich in einer Veränderung der Ionisation des Calciums. RONA und TAKAHASHI, FREUDENBERG und GYÖRGY haben die Beziehungen zwischen dem H-Ionengehalt, dem Calcium, dem Carbonat und dem Phosphat auf die folgende Formel gebracht: $\frac{K \cdot HCO_3 \cdot HPO_4}{Ca \cdot Mg \cdot H}$. Daraus geht hervor, daß eine Erhöhung der Bicarbonat- und Phosphatkonzentration und ebenso eine Verminderung der H-Ionenkonzentration eine Erniedrigung der Ca-Ionisation bewirkt und deshalb tetaniefördernd sein kann. In der gleichen Weise bewirkt eine Steigerung der Kaliumionen ebenfalls eine erhöhte Erregbarkeit.

Daß eine vermehrte Zufuhr von Alkali Tetanie erzeugen kann, wurde zuerst von HOWLAND und MARRIOT (1918) beschrieben, die nach der Zufuhr von größeren Mengen Natriumbicarbonat eine Senkung des Blutkalkspiegels und Tetanie auftreten sahen. Diese Beobachtungen sind inzwischen vielfältig bestätigt, in Deutschland besonders von FREUDENBERG und GYÖRGY, NOTHMANN und WAGNER verfolgt worden. GRIMM gelang es, die Hypercalcämie, die nach übermäßiger Zufuhr von Vitamin D auftrat, durch Natriumcarbonat zu senken. Bei allen Versuchen mit der Zufuhr von Salzlösungen und Salzgemischen ist stets die charakteristische Wirkung der Ionen und zugleich ihre Alkalität oder Acidität zu berücksichtigen. Es wurde schon erwähnt, daß BINGER nach der Injektion basischer Phosphatlösungen Blutkalksenkung und Tetanie, nach der Zufuhr saurer Phosphate die gleiche Blutkalksenkung ohne Tetanie beobachtete. Trotzdem spricht TEPFSON dem Phosphation die ausschlaggebende Wirkung hierbei zu. Alkalische Lösungen mit K_2HPO_4 wirken eher tetanigen als die saure Lösung KH_2PO_4 ; Na_2HPO_4 wirkt tetanigen, NaH_2PO_4 dagegen nicht. $NH_4H_2PO_4$ wirkt tetanigen, da es im Organismus zu Natrium bicarbonicum umgelagert wird.

NaOH und KOH wirken auffallenderweise nicht tetanigen. Die Bestimmung der Alkalireserve, der Kohlensäurespannungskurve und der aktuellen Blutreaktion hat bei den verschiedenen Formen der Tetanie häufig eine Verschiebung nach der alkalischen Seite ergeben. Es kann freilich keine Rede davon sein, daß eine solche Verschiebung gesetzmäßig zu finden und eine „*conditio sine qua non*“ sei. Die Mehrzahl der Autoren neigt dazu, die Bedeutung der Alkalose nur in ihrer Wirkung auf die Ionisation des Calcium zu sehen. Dagegen ist zu sagen, daß wir noch keinerlei zuverlässige Methode besitzen, den ionisierten Anteil des Calcium direkt zu bestimmen und daß es durchaus möglich erscheint, daß die Alkalose auch als solche eine direkte Einwirkung auf die nervösen Elemente und die neuromuskulären Apparate besitzt. Es ist zu beachten, daß es bei der Alkalose stets zugleich noch zu anderen Veränderungen kommt. So wird die Pufferwirkung des Hämoglobins stark beansprucht, die sich meist in einer Verschiebung der Chlorionen zwischen Erythrocyten und Plasma auswirkt. Weiter verschiebt sich die Dissoziationskurve des Sauerstoffes, so daß bei gleichbleibendem Sauerstoffgehalt der Sauerstoffdruck absinkt und dadurch eine ausreichende Versorgung der Gewebe in Frage gestellt ist. Schließlich kommt es infolge der verminderten Erregbarkeit des Atemzentrums zu Änderungen des Vasomotorentonus mit Störungen der Blutdruckregulation und des Minutenvolumens. Auch eine vermehrte Ausscheidung von Ketonkörpern im Harn und von Milchsäure können als Folge der Alkalose verstanden werden.

Eine Verschiebung der Stoffwechsellage nach der *sauren* Richtung wirkt in der Regel antitetanisch durch Ca-Mobilisierung. Besonders deutlich ist die Wirkung des CaCl_2 und des Ammonchlorides, das durch das Chlorion besonders intensiv zu säuern vermag, da das Ammonium an das Carbonat des Blutes angelagert wird, zu Harnstoff synthetisiert und dadurch dem Säurebasenhaushalt entzogen wird. Auch die Kalkzufuhr kann, wie FREUDENBERG und GYÖRGY, GAMBLE, ROSS und TISDALL gezeigt haben, eine säuernde Wirkung entfalten. So haben Kalksalze mit anorganischen Anionen eine antitetanische Wirkung, Kalksalze mit organischen Anionen dagegen nicht, weil sie im Organismus zu Bicarbonat oxydiert werden. Calciumchlorid kann dagegen besonders wirksam sein, weil das Calciumion sich im Darm mit dem Phosphor und den Fettsäuren zu resorbierbaren Salzen verbindet, das Chlorion zugleich die Acidität des Blutes steigert. Unter der Behandlung mit Ammonchlorid steigt die Kalkausscheidung im Harn beträchtlich an, während der Blutkalk nicht wesentlich beeinflußt wird.

Bei der Tetanie *der Nierenkranken* handelt es sich um sehr komplexe Störungen. Eine isolierte Hemmung der Basenausscheidung wird kaum jemals beobachtet. Bei den schweren chronischen Nephritiden sehen wir nicht selten eine Hypocalcämie, die man durch eine Stauung der Oxalsäure im Blut und eine dadurch bedingte Kalkausfällung erklärt hat. Zugleich steigt aber auch der Gehalt an anorganischem Phosphat in der Regel beträchtlich an. So kann es, trotzdem bei der Niereninsuffizienz eine azidotische Stoffwechsellage besteht, zu tetanischen Erscheinungen kommen. Ich konnte zweimal bei urämischen Schrumpfnierenkranken gleichzeitig mit einer großen Säureatmung eine enorme Steigerung der elektrischen und mechanischen Erregbarkeit der peripheren Nerven nachweisen. In dem einen Fall bestanden vorübergehend Karpopedal spasmen, Parästhesien und charakteristische tetanische Muskelschmerzen. A.T. 10 erwies sich in diesem Fall als wirkungslos, während es in anderen Fällen die Beschwerden mindern konnte. Diese Beobachtungen zeigen, wie sehr man sich hüten muß, nur *ein* Symptom, sei es die Alkalose oder die Hypocalcämie für die Tetanie verantwortlich machen zu wollen. Bei den Schrumpfnierenkranken ist auch zu berücksichtigen, daß sie oft lange Zeit vorwiegend basenreich

ernährt worden sind und die Basenausscheidung im Harn dabei relativ vermindert sein kann. In seltenen Fällen können auch Digitalis und Insulin zu tetanischen Erscheinungen führen, die man ebenfalls auf dem Wege über eine Alkalose gedeutet hat. Bei Herzkranken kann es infolge der Behinderung der peripheren Durchblutung zu einer lokalen Reizung des Atemzentrums mit übermäßigem Abrauchen von Kohlensäure und damit zur Alkalose kommen. In der gleichen Weise können auch Coffein und Salicylpräparate zu einer zentralen Hyperventilation mit Alkalose führen.

Daß *Hyperventilation* von sich aus zur Tetanie führen kann, wurde 1920 zuerst von COLLIP, BACKUS (1920), GRANT und GOLDMANN gezeigt. Es kommt auch bei manchen gesunden Menschen bei maximaler Ausatmung und oberflächlicher Einatmung schon nach einigen Minuten zu den Zeichen der mechanischen und elektrischen Übererregbarkeit. Daran können sich Parästhesien mit starken Schmerzen an den Extremitäten, besonders auch im Bereich des Zwerchfelles, anschließen, die vom Gesunden eine erhebliche Willenskraft zur Fortsetzung des Versuches verlangen (NOTHMANN). Bei weiterer Überventilation können sich dann typische tetanische Anfälle anschließen. Die chemischen Veränderungen, die sich hierbei abspielen, sind eine Verminderung der alveolaren Kohlensäurespannung, eine Verminderung der Alkalireserve, ein Anstieg der Alkaleszenz des Harns und eine verminderte Ausscheidung von Ammoniak. Es kommt dabei zu dekompensierten Alkalosen mit Anstieg des Blut-pH auf 7,6—7,8. Der Blutkalk bleibt dabei meist unverändert, die Annahme, daß es zu einer Verminderung des ionisierten Anteils des Kalkes komme, ist bislang unbewiesen. Seit ihrer Entdeckung ist die Hyperventilationstetanie eingehend untersucht worden, insbesondere hat man sie als Provokation zur *Diagnose* der *latenten Tetanie* zu verwenden gesucht. Es ergeben sich hierbei jedoch beträchtliche Schwierigkeiten, weil schon beim gesunden Menschen die Disposition des Nervensystems außerordentlich verschieden ist. So kann es bei gut geübten, gesunden Versuchspersonen schon nach 5 Minuten zu tetanischen Zeichen kommen, während es bei Kranken mit latenter Tetanie oft erst nach 8—10 Minuten zu den ersten Zeichen kommt. ADLERSBERG und PORGES unterscheiden 3 verschiedene Gruppen der Atmungstetanie; zunächst neurolabile Menschen, die nach einer seelischen oder körperlichen Erschütterung mit einer verstärkten Atmung reagieren, die schließlich zum tetanischen Anfall führt. 2. Frauen, mit konstitutionellen psychischen Abweichungen, die durch Wochen und Monate Anfälle von Atmungsstörungen mit tetanischen Symptomen zeigen. Schließlich Herzkranke, bei denen es durch eine zentrale Dyspnoe und zugleich durch psychische Erregung zur Überventilation und zum Anfall kommt. Eine zusätzliche Gabe von Bicarbonat kann die Auslösung des Anfalles beschleunigen. Daß auch hierbei die Alkalose nicht der einzig wirksame Faktor ist, hat TEZNER gezeigt, der bei sich nach der Zufuhr von Bicarbonat intravenös noch stärkere Alkalosen als bei der Hyperventilation erzeugen konnte, ohne daß es zur Tetanie kam. GOLLWITZER-MEYER (1924) hat nachdrücklich darauf hingewiesen, daß die Alkalose des Blutes, die sie selbst als erste nachgewiesen hat, nicht immer den entscheidenden Faktor darstellen dürfte. Es sind die Verschiebungen der Säuren, Basen und des Wassers zwischen Blut und Gewebe, die Abnahme der Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes, die Erschwerung der Sauerstoffversorgung der Gewebe, das Auftreten von Vasokonstriktion im Gefolge des Sauerstoffmangels und die Kollapsneigung mit zu berücksichtigen.

Ein ähnlich komplexes Krankheitsbild stellt die *Magentetanie*, das 1871 zuerst von KUSSMAUL beschrieben wurde. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß im Verlauf jeder Tetanie spastische und atonische Bewegungsstörungen am

Magen-Darmkanal auftreten können, die als *Folge* der vegetativen Erregung im Rahmen der Tetanie zu verstehen sind. Daneben aber kann es bei einer Reihe verschiedenartiger Störungen am Magen-Darmkanal auch zu einer Tetanie kommen, die dann durch die Magen-Darmerscheinungen bedingt sein dürfte. Am besten verständlich sind die Fälle, die von KUSSMAUL zuerst beschrieben, von F. v. MÜLLER und FLEINER (1900) genauer beobachtet wurden, bei denen es zu einer Stauung im Verdauungskanal, besonders zu einer Magenerweiterung auf Grund einer Pylorusstenose kommt. MCCANN konnte durch die Unterbindung des Pylorus bei Hunden die Tetanie experimentell erzeugen. MACCALLUM hat nach Anlegen einer Magenfistel und Auswaschen des Magens mit Sicherheit in wenigen Tagen eine Tetanie mit Alkalose des Blutes erzeugen können. Bei den Kranken kommt es zu mehr oder weniger heftigem Erbrechen und dadurch zu starken Verlusten an Chlorid und Säurevalenzen, die zu Alkalose und damit zur Tetanie führen. Diese Form der Magentetanie pflegt besonders stürmisch zu verlaufen. Es kommt bald nach dem ersten Anfall nicht selten zu einem Status tetanicus, der zum Koma und zum Tode führen kann. Die Mortalität dieser Form von Tetanie wird mit 50—60% angegeben.

Schwieriger zu deuten sind die Fälle, bei denen sich Erweiterungen des Dünndarms und Dickdarms finden. Auch die Fälle bei chronischer Obstipation, Colitis ulcerosa, bei Gastroenteritis verschiedener Genese und bei dem katarrhalischen Ikterus können nicht ohne weiteres durch eine Alkalose infolge Säureverlust erklärt werden. Hierbei hat man an eine vermehrte Resorption toxischer Stoffe aus dem Magen-Darminhalt, besonders an Eiweißspaltprodukte vom Charakter des Guanidins gedacht; doch ist auch diese Annahme bislang nicht bewiesen. Bei einem Teil der Kranken, so bei den Kranken mit Colitis und Gastroenteritis, kommt es schließlich zu einer Exsikkose, die an der Entstehung der Tetanie beteiligt sein kann. BIEDL (1911) hat auch bei Kranken mit Diabetes im Durstversuch Tetanieanfalle gesehen, doch sind das zweifellos seltene Ausnahmefälle. KUSSMAUL und FLEINER sahen bei den Kranken mit Magen-Darmtetanie im Blut Eindickung und Polyglobulie, die sie auf die Wasserverluste bezogen. Wichtig erscheint, daß die Beseitigung der Magen-Darmerkrankung, insbesondere das Aufheben der Stauung zum Verschwinden der Tetanie führt. Dabei hat man freilich die Beobachtung gemacht, daß auch die gründliche Spülung eines ektatischen Magens einmal zum Verschwinden der Tetanie führen kann, so daß hierbei sicherlich nicht der Säureverlust der wesentliche Faktor sein kann. ERDHEIM und MACCALLUM fanden anatomisch bei Kranken mit Magentetanie keine wesentlichen Veränderungen an den Epithelkörperchen. Wie wir oben schon erwähnt haben, kann bei empfindlichen Magenpatienten schon der Versuch einer Sondierung des Magens einmal zu dem Auftreten von tetanischen Zeichen führen. Man wird also auch bei der Magentetanie eine Reihe verschiedenartiger Faktoren stets berücksichtigen müssen. Neben der Alkalose, die durch Verlust an Magensaft entstehen kann, wird man die Exsikkose, die Hyperchlorämie, die Vagusreizung, Intoxikationen und nicht zuletzt die psychische Verfassung des Kranken mit in Rechnung stellen müssen. Als *Exsikkationsfolge* wird man auch die tetanischen Erscheinungen wie sie nach *Quecksilber*, besonders in Form von Salyrgan auftreten können, verstehen. NOTHMANN hat darauf hingewiesen, daß es auch bei Patienten, die vorher keinerlei Zeichen einer Tetaniebereitschaft hatten, zu schweren tetanischen Krämpfen kommen kann. Er fand dabei ein erhebliches Ansteigen des Kaliumspiegels im Blut und manchmal eine geringe Verminderung des Calciums, während der Phosphatgehalt des Blutes unverändert blieb. Das Kohlensäurebindungsvermögen des Plasma stieg dabei deutlich an. Wenn man bei Herzkranken im Stadium der Entwässerung nach Salyrgan tetanische Erscheinungen beobachtet,

so können die oben genannten Störungen der zentralen Dyspnoe neben der Exsikkose beteiligt sein.

Hierher gehört wahrscheinlich auch die Tetanie der *Spruekranken* (Abb. 31). Tetaniesymptome sind bei ihnen in verschiedener Häufigkeit und wechselnder Intensität beobachtet worden. HANSEN weist darauf hin, daß sie offenbar bei der Zöliakie und der einheimischen Sprue häufiger ist als bei den tropischen Formen. So berichten MANSON, BAHR und WILLOUGHBY nur über 3 Fälle von manifester Tetanie unter 200 Kranken mit tropischer Sprue. Angaben über eine Erniedrigung des Blutkalkspiegels finden wir bei BAUMGARTNER und SCHMIDT (1927), FAIRLEY, FANCONI und HOTZ. Dabei ist nicht sicher, wie weit bei diesen Kranken latente Tetanie bestand und wie weit es zu manifesten Anfällen kam. HANSEN sah deutliche Zeichen einer latenten Tetanie bei Kalkwerten von 9 aber auch von 13 mg-% (?). Als Ursache der Hypocalcämie kommen das Erbrechen und insbesondere die Diarrhöen in Betracht. HANSEN schreibt den Störungen der Kalkresorption im Darm eine besondere Rolle zu. Er sieht bislang keinen Beweis dafür erbracht, daß es sich bei der Sprue um eine Erkrankung der Nebenschilddrüsen handle. Auch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen der Nebenschilddrüsen haben bei Spruekranken keinerlei Veränderungen erkennen lassen. Über enterogene Tetanie im Gefolge einer Fettresorptionsstörung hat HOTZ neuerdings (1941) berichtet; er nimmt an, daß es durch den Überschuß von freien Fettsäuren im Darminhalt zur Bildung unlöslicher Kalkseifen und damit zu Kalkverlusten komme. Auch der Mangel an Vitamin D scheint hierbei beteiligt zu sein.

Tetanie und Rachitis.

Die Störungen des Mineralstoffwechsels bilden die Brücke zwischen der *Tetanie* und der *Rachitis*. Die Annahme, daß die rachitische Tetanie mit der der Epithelkörpercheninsuffizienz identisch sei, ist lange Zeit verfochten, heute aber allgemein verlassen worden. Die pädiatrische Forschung hat die Unterschiede im Stoffwechselgeschehen hierbei in den letzten Jahren ausführlich bearbeitet. Nach NOBEL und KORNFELD sind die wichtigsten Unterschiede im Stoffwechsel der Rachitis und Tetanie im folgenden zu sehen: Der Serumkalk ist bei der Rachitis normal oder wenig erniedrigt, bei der Tetanie deutlich erniedrigt. Das anorganische Serumphosphat ist bei der Rachitis stets erniedrigt, bei der Tetanie relativ, zuweilen auch absolut erhöht. Das Verhältnis von Calcium zu Phosphat im Serum beträgt bei der Rachitis etwa 3,5, bei der Tetanie 1,2. Die Ausscheidung von Ammoniak, von organischen Säuren und die Gesamtsäureausscheidung im Harn ist bei der Rachitis erhöht, bei der Tetanie erniedrigt. Die Alkalireserve ist bei der Rachitis stärker erniedrigt als bei der Tetanie. Die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes ist bei der Rachitis stets normal, bei der Tetanie in Einzelfällen vermindert. Der Blutmilchsäurespiegel zeigt bei der Rachitis eine Neigung zur Senkung, bei der Tetanie zur Erhöhung. Die alimentäre Hyperglykämie ist bei der Rachitis verlängert, bei der Tetanie normal, und die Adrenalinblutzuckerkurve ist bei der Rachitis hyperglykämisch, bei der Tetanie hypoglykämisch.

Weiterhin findet sich bei der Rachitis, die wir im wesentlichen als *Vitamin D-Mangel* auffassen müssen, fast gesetzmäßig eine Hyperplasie der Epithelkörperchen, die bei der Tetanie fehlt. Wenn wir auch das Nebenschilddrüsenhormon und das Vitamin D, als die beiden wichtigsten Regulatoren des Kalk- und Phosphorstoffwechsels ansehen müssen, so sind doch Angriffspunkt und Wirkungsweise der beiden Stoffe ganz verschieden. Während das Epithelkörperchenhormon den Knochenkalk mobilisiert und dadurch zur Hypercalcämie

führt, fördert das Vitamin D die Resorption des Calcium und Phosphat im Darm und aktiviert zugleich die phosphatspaltenden Fermente des Darmes. Die Wirkung der großen Vitamin D-Dosen, nach denen es ebenfalls zur Knochenentkalkung, zur Hypercalcämie und zur Verkalkung der Gewebe kommen kann, ist durch HOLTZ dahin geklärt worden, daß es sich hierbei nicht um eine Wirkung des echten Vitamin D, sondern um die charakteristische Wirkung des Calcinosefaktors handelt.

Trotz dieser zahlreichen und in manchen Punkten grundsätzlichen Unterscheidungen zwischen den Stoffwechselfvorgängen der beiden Erkrankungen, zeigt die Klinik die engen Beziehungen, die zwischen ihnen bestehen.

Allgemein läßt sich sagen, daß die frühkindliche Tetanie fast regelmäßig mit Rachitis verbunden ist, daß aber nur ein Bruchteil der rachitischen Kinder auch eine Tetanie bekommt. Auch zwischen der Verbreitung der Tetanie in verschiedenen Ländern und Landschaften und in dem jahreszeitlichen Vorkommen der beiden Erkrankungen bestehen enge Beziehungen. So kommt es im Frühjahr besonders regelmäßig zu einer Häufung beider Erkrankungen. Wie MORO und GYÖRGY gezeigt haben, führt die „hormonale Frühjahrskrise“ zu einer Umstimmung, die sich in einem Absinken des Serumkalkes und einem Ansteigen des Phosphatgehaltes äußert. Eine relativ phosphatreiche Ernährung, wie sie etwa die Kuhmilch darstellt, trägt dazu bei, daß sich die rachitische Stoffwechsellage der tetanischen nähert und damit die Bedingungen für den Ausbruch der kindlichen Tetanie erfüllt werden. Im Sommer sind Rachitis und Tetanie außerordentlich selten. Im Weltkrieg waren beide Erkrankungen wohl vorwiegend durch den Mangel an hochwertigen Fetten und an Vitamin D an Zahl stark angestiegen. Die Tetanie des frühen Kindesalters ist durch das häufige Auftreten des Laryngospasmus besonders charakterisiert und zugleich besonders gefährdet. Der Stimmritzenkrampf leitet häufig die allgemeinen klonischen Krämpfe ein, die sich im weiteren Verlauf auch ohne Stimmritzenkrampf wiederholen können. In schweren Fällen unterscheidet sich der Anfall kaum von einem epileptischen. Die Kinder fallen bewußtlos zusammen, zeigen Zähneknirschen, Schaum vor dem Mund, Verletzungen sind nicht selten. Durch den langdauernden Glottisverschluß, auch durch Zwerchfellkrämpfe kann es zum Erstickungstod kommen. In anderen Fällen scheint die tödliche Apnoe zentrale Ursachen zu haben. Auch eine tetanische Herzmuskellähmung ist als Todesursache angenommen worden. Die Erkrankung ist in der Mehrzahl der Fälle gutartig und der Behandlung zugänglich. Vom 3. Lebensjahre ab wird die Tetanie sehr viel seltener, während die Rachitis zu dieser Zeit noch ungemein häufig ist. Sie unterscheidet sich von diesem Alter an nur noch wenig vom Ablauf der Tetanie des Erwachsenen. Auch bei der Spätrachitis sind tetanische Störungen außerordentlich häufig [SCHÜLLER, BITTORF (1919)]. Wie NOTHMANN gezeigt hat, ergibt eine genaue Untersuchung dieser Kranken wohl regelmäßig die typischen Zeichen der elektrischen und mechanischen Übererregbarkeit.

Bei der *Behandlung der kindlichen Tetanie* bildet die Rachitisbehandlung und -prophylaxe die Voraussetzung. Man gibt Vitamin D, sei es in Form der Stoßbehandlung oder über längere Zeit hinaus, man bestrahlt die Kinder mit Sonne oder ultravioletem Licht. Der Lebertran dürfte nur infolge seines Vitamingehaltes wirksam sein. Da die Vitaminbehandlung jedoch bis zu ihrer vollen Wirkung mehrere Tage bis Wochen dauert, so muß man bei manifesten tetanischen Erscheinungen zugleich mit Kalk behandeln. Man gibt 5—6 g Calcium chloratum, oder man spritzt eines der injizierbaren Kalkpräparate. Sehr günstig wirkt auch das Salmiak. Mit Milchsäure, die der Milch zugesetzt wird, läßt sich die Ansäuerung beschleunigen. Da die Bestrahlung mit Höhensonne und natürlicher Sonne zu einer verstärkten Alkalose und damit zu einer

Manifestierung der Tetanie führen kann, soll man die Kalk- und Säurebehandlung zugleich mit der antirachitischen Behandlung beginnen. Nach KLINKE und PERITZ kann auch das Epithelkörperchenhormon bei der kindlichen Tetanie gute Erfolge haben. FREUDENBERG betont jedoch, daß der Erfolg unsicher und den anderen Behandlungsmethoden unterlegen sei. Die A.T. 10-Behandlung ist bei der frühkindlichen Spasmophilie unwirksam, doch kommt es in seltenen Fällen auch schon beim Säugling zu echter Epithelkörpercheninsuffizienz, die mit A.T. 10 geheilt werden kann. (Im übrigen verweisen wir auf das Handbuch der Kinderheilkunde.) An der engen Verwandtschaft zwischen rachitischen und tetanischen Stoffwechselstörungen ist nach der Fülle der klinischen Erfahrungen ein Zweifel kaum möglich. GYÖRGY hält beide Erkrankungen für verschiedene Phasen einer übergeordneten Stoffwechselstörung.

Tetanie und Keimdrüsen.

Von den Beziehungen der Epithelkörperchen zu den übrigen Drüsen des hormonalen Systems sind die Beziehungen zu den weiblichen *Keimdrüsen* von besonderer Wichtigkeit, während über die Bedeutung der männlichen Keimdrüsen für die Tetanie nichts Sicheres bekannt ist. Es ist zunächst darauf hinzuweisen, daß Frauen sehr viel häufiger an Tetanie erkranken als Männer und zwar gilt das sowohl für die idiopathische als auch für die postoperative Tetanie; bei dieser ist die größere Häufigkeit des weiblichen M. Basedow in Rechnung zu zu setzen. Tetaniekranke Frauen geben nicht selten an, daß sie zur Zeit der Menstruation, manchmal auch schon einige Tage vor ihrem Beginn, verstärkte Beschwerden haben. In einzelnen Fällen stehen auch die Anfälle in deutlicher Beziehung zum Genitalzyklus. HOLTZ beobachtete, daß der Blutkalkspiegel während der Menstruation zuweilen um ein geringes absank. Bei manchen Tetaniekranken bleibt die Menstruation mit Ausbruch der Erkrankung aus, um erst nach erfolgreicher Behandlung wieder einzusetzen. Häufiger ist sie während der Tetanie unregelmäßig; auch Menorrhagien sind beobachtet und durch die antitetanische Behandlung beseitigt worden. Besonders deutlich kommen die Beziehungen zwischen dem Genitale der Frauen und der Tetanie bei der *Maternitätstetanie* zum Ausdruck. STEINHEIM und DANCE haben als erste auf diese Form der Krankheit aufmerksam gemacht, FRANKL-HOCHWART hat sie besonders hervorgehoben. Die Erkrankung tritt zunächst in der Schwangerschaft, und zwar meist im 6.—8. Monat seltener schon im 4. oder 5. Monat der Schwangerschaft ein. In diesen Fällen kommt es häufig zu einem Verschwinden der Tetanie nach der Entbindung. Etwa die Hälfte der Fälle tritt erst im Wochenbett ein, und zwar bei stillenden Müttern ungleich häufiger als bei nichtstillenden. Das Auftreten der Tetanie wurde hier 5 Tage bis 8 Monate nach der Entbindung beobachtet. Ist es einmal während einer Schwangerschaft zur Tetanie gekommen, so pflegt die Tetanie bei jeder erneuten Schwangerschaft wieder, und zwar in immer schwererer Form aufzutreten. HOFFMANN (1888) beschreibt eine Frau, bei der es nach der 5. Schwangerschaft zu einer Tetanie mit starken Ödemen der Hand und Verlust der Fingernägel kam. Nach 1 Jahr kam es bei einem Rezidiv der Tetanie zu starkem Haarausfall, bei einer weiteren Gravidität, 1 Jahr später, zeigten sich wieder trophische Störungen der Fingernägel und Ausfall der Haare. NYARY berichtet über eine Kranke, die während der Lactation eine Tetanie bekam und zugleich schwere trophische Störungen an den 3 ersten Fingern beider Hände mit Abfallen der Nägel und Geschwüren zeigte, mit Verlust der Schmerz-, Tast- und Wärmeempfindung. BETH beobachtete Substanzverluste an den Endphalangen der Finger. In der Mehrzahl der Fälle sind die Erscheinungen nur leichter Art, Parästhesien, krampfartige Waden-

schmerzen, CHVOSTEKsches und ERBSches Zeichen. Die Erkrankung kann aber außerordentlich schwer werden, zu epileptiformen Anfällen und zum Tode führen. In der Regel führt die Entbindung bzw. die Beendigung des Stillens zum Abklingen der Erkrankung. In seltenen Fällen schließt sich eine chronische Tetanie mit den typischen Störungen der Trophik und Katarakt an. Die Kinder kommen nicht selten zu früh zur Welt, bei schwerer Tetanie können sie absterben. Sie sollen auch in erhöhter Zahl Krampferscheinungen aufweisen. Eine Unterbrechung der Schwangerschaft wegen Tetanie dürfte bei rechtzeitiger und sachgemäßer Behandlung, zumal mit A.T. 10, heute kaum mehr notwendig sein.

Bei einem Teil der Kranken mit Maternitätstetanie ist eine Schilddrüsenoperation vorausgegangen und eine Tetaniebereitschaft schon vor Beginn der Schwangerschaft anzunehmen. In der Mehrzahl der Fälle fehlen derartige Vorzeichen. Im Tierversuch haben ADLER und THALER gezeigt, daß nach Exstirpation der Hälfte der Epithelkörperchen noch keine manifeste Tetanie auftritt, die dann durch eine Gravidität der Tiere manifest werden kann. Man hat daraus geschlossen, daß die Schwangerschaft eine erhöhte Belastung der Epithelkörperchen bedeutet, die nach HAAS (1920) auch zu einer deutlichen Vergrößerung der Drüse führen soll. Zu erwähnen ist freilich auch die Beobachtung von STENVERS (1922), daß eine manifeste Tetanie während der Schwangerschaft verschwindet und nach der Entbindung erneut auftritt. Hier ist an die Möglichkeit zu denken, daß die Epithelkörperchen des Kindes vikariierend in den Organismus der Mutter eingegriffen haben. Auch KRAMER und HOLTZ berichten von Tetaniekranken, die sich während der Schwangerschaft besonders wohl gefühlt haben. In systematischen Tierversuchen, die durch klinische Beobachtungen ergänzt wurden, hat HOLTZ gezeigt, wie der Bedarf von trächtigen Tieren, denen die Epithelkörperchen entfernt waren, an A.T. 10 zu einem je nach der Tierart verschiedenen Zeitpunkt erheblich ansteigt. Zur Erklärung weist er darauf hin, daß beim Menschen vom Ende des 4. Monats ab die Placenta den Organismus mit großen Mengen Östron überschwemmt. In einer weiteren Versuchsserie konnte er zeigen, daß Follikelhormon in großen Dosen beim Gesunden und beim epithelkörperchenberaubten Hund den Kalkgehalt des Blutes herabzusetzen vermag. Die Ausschläge des Serumkalkes sind freilich nicht sehr groß. Es erscheint mir fraglich, ob man auf Grund dieser Versuche von einem echten Antagonismus zwischen Östron und Epithelkörperchenhormon sprechen kann. Um dieselbe Zeit des 4. Monats der Schwangerschaft setzt ein erhebliches Massenwachstum des Embryos ein, und zugleich beginnt die Einlagerung von Kalk in die Knochen. Der Kalkstoffwechsel des Organismus ist also in dieser Zeit besonders beansprucht, darum ist die erhöhte Belastung der Nebenschilddrüsen von diesem Zeitpunkt an wohl verständlich. HOLTZ konnte zeigen, wie der Beginn des A.T. 10-Mehrbedarfes fast auf den Tag genau mit der röntgenologischen Nachweisbarkeit einer beginnenden Knochenbildung parallel geht.

Schwieriger zu erklären ist die Tetanie während der *Stillzeit*. Es ist hier an die Kalkabgabe mit der mütterlichen Milch zu denken, die täglich 0,2 bis 0,3 g beträgt. Das ist aber ungefähr die gleiche Menge, wie sie der Embryo in den letzten Monaten der Schwangerschaft täglich zum Ansatz benötigt. Der A.T. 10-Bedarf liegt während des Stillens tiefer als in der Schwangerschaft. Von hier aus ist also eine Erklärung nicht ohne weiteres möglich. Immerhin wird man annehmen können, daß während der Stillperiode noch eine starke Beanspruchung der Regulationen des Kalkhaushaltes besteht. Es scheint mir notwendig, darauf hinzuweisen, daß auch nervöse Reize bei den verschiedenen Formen der Maternitätstetanie beteiligt sein können. In diesem Sinne sprechen die Beobachtungen von NEUMANN und GROSS, wonach während der Maternitätstetanie Krampfanfälle durch Uteruskontraktionen ausgelöst werden

können. So kommt es nicht selten unter der Geburt zu schweren Anfällen. Auch während der Stillperiode besteht eine erhebliche Labilität im vegetativen System, die einen auslösenden Faktor für die Tetanie darstellen kann. Ein typisches Beispiel der Lactationstetanie ist das sog. Milchfieber der Kühe, das nach den Untersuchungen von SJOLLEMA, LITTLE und WRIGHT, DRYERRE, GREIG und FISH (1928) unter bestimmten Ernährungsbedingungen bei der Lieferung großer Milchmengen auftritt. Dabei findet sich regelmäßig eine Herabsetzung des Serumkalkes. Die Zufuhr von Kalksalzen beseitigt alle Störungen augenblicklich.

Für die *Behandlung der Schwangerschaftstetanie* gibt HOLTZ die folgenden Vorschriften. Ist die Tetanieerkrankung schon vor Beginn der Schwangerschaft deutlich geworden, so ist die Behandlung mit A.T. 10 in den ersten 3 Monaten fortzuführen wie bisher, vom 4. Monat ab muß der Blutkalk alle 14 Tage kontrolliert werden. Zeigt sich ein Absinken des Blutkalkes, so ist die A.T. 10-Dosis sofort beträchtlich zu erhöhen, unter Umständen zu verdoppeln. Erst, wenn der Blutkalkgehalt bei der neuen A.T. 10-Dosis wieder um 10 mg-% liegt, kann die Blutkalkkontrolle wieder weniger häufig erfolgen. Bei Eintritt der Geburt sind die hohen A.T. 10-Dosen sofort abzusetzen und dieselben Mengen wie vor der Schwangerschaft zu geben. Das Stillen der Kranken erfordert nur selten größere Mengen, doch ist der Blutkalk noch weiterhin alle 4—6 Wochen zu kontrollieren.

Treten die tetanischen Erscheinungen erstmalig in der Schwangerschaft auf, so beginnt man mit täglich 30 Tropfen A.T. 10 und bestimmt den Blutkalk 10 Tage nach der ersten Gabe. Bei schweren Krampferscheinungen und tiefer Hypocalcämie müssen sofort große Mengen, 8—20 ccm auf einmal und anschließend täglich 1 ccm A.T. 10 gegeben werden. Bei schwerster manifester Tetanie muß zugleich Kalk injiziert werden. Wenn die tetanischen Erscheinungen beträchtlich sind, so kann man an 3 aufeinanderfolgenden Tagen bis zu 60 ccm A.T. 10 geben, dann wird man einige Tage später und bevor man weiter A.T. 10 gibt, den Serumkalk kontrollieren müssen. Die Weiterführung der Behandlung kann nur unter laufender Kontrolle des Blutkalkes erfolgen.

Tetanie und Infektion.

Als Auslösung und unter Umständen auch als Ursache einer Tetanie kommt den *Infektionen* eine wichtige Rolle zu. Besonders bei der kindlichen Tetanie sieht man nicht selten die ersten Anfälle im Verlauf einer Infektionskrankheit auftreten. Eine besondere Rolle spielen hier die Infekte der Atemwege, der Keuchhusten, die Grippe, die Pneumonie und Bronchitis. In der Mehrzahl der Fälle ist hierbei der Calciumspiegel des Blutes unverändert. SHELLING glaubt, daß hierbei die D-Avitaminosen eine besondere Rolle spielen. POWERS fand bei Keuchhustenkindern auch Senkungen des Calciumspiegels. Es kann bei diesen Erkrankungen Erbrechen auftreten, das dann als die eigentliche Ursache der Krämpfe anzusehen ist. In anderen Fällen ist die Infektion von Durchfällen begleitet, die ihrerseits als Tetaniefaktor in Betracht kommen. So hat TROUSSEAU Tetanieanfalle bei der Cholera, ARAN besonders bei Typhus beobachtet. Exsikkose und Wasserverschiebungen mögen auch bei der Lungentuberkulose mit als Krampffaktor beteiligt sein. Man findet bei den kachektischen Tuberkulosekranken mit großer Regelmäßigkeit einzelne Zeichen der elektrischen und mechanischen Übererregbarkeit. Auch tetanische Anfälle kurz vor dem Tode sind von CARNOT, DELION (1905) und PEPERE (1907) beobachtet worden. Bei einer disseminierten Aussaat der Tuberkulose kann es zu einer spezifischen Erkrankung der Epithelkörperchen kommen. Die bei der tuberkulösen Meningitis auftretenden Krampferscheinungen können in seltenen Fällen ein ähnliches Bild wie

die tetanischen Krämpfe darbieten, sind jedoch davon mit Sicherheit abzugrenzen. Von anderen Erkrankungen, die mit der Tetanie verbunden sein können, sind besonders noch die Angina, der Gelenkrheumatismus, Malaria, Masern, Scharlach und Grippe zu nennen. Die Annahme VEILS, daß es von den Tonsillen und oberen Luftwegen aus direkt zu einer infektiösen Schädigung der Epithelkörperchen komme, ist sicherlich nur für einen kleinen Teil der Fälle zutreffend, für die große Mehrzahl wird man der Infektion lediglich die Rolle eines auslösenden Faktors zuerkennen können. Dafür spricht, daß die Tetanie bei Infektionskrankheiten besonders in den Winter- und Frühlingsmonaten und an solchen Orten vorkommt, in denen die Tetanie häufig ist. CHVOSTEK beobachtete, daß man bei Kranken mit latenter Tetanie durch die Injektion von Tuberkulin wieder manifeste tetanische Erscheinungen herbeiführen konnte. RUDINGER hat das gleiche bei Tieren, die durch teilweise Entfernung der Epithelkörperchen latent tetanisch waren, gezeigt. Auch das Fieber bedeutet wohl schon eine erhöhte Beanspruchung der Epithelkörperchen.

Des weiteren kennen wir eine große Reihe von *toxischen Substanzen*, die am Zustandekommen einer Tetanie beteiligt sein können. So ist dem Blei schon länger eine Einwirkung auf die elektrische Erregbarkeit des Nerven zugeschrieben worden. SARBO (1897) und v. VOSS (1900) haben auf die Häufigkeit der Tetanie bei Bleiarbeitern hingewiesen. WEISER (1935) hat neuerdings die Chronaxie bei der Bleivergiftung genauer untersucht. Auch Phosphor soll zu tetanischen Erscheinungen führen können. Möglicherweise greift er direkt in den Phosphorstoffwechsel ein. Es ist die Mehrzahl aller Gifte des Nervensystems, die vielleicht auf dem Wege über eine Sensibilisierung des zentralen Systems zum Ausbruch einer Tetanie oder doch zum Auftreten latent tetanischer Erscheinungen führen können, das gilt für Äther, Chloroform, Novocain, Alkohol, Morphin, Atropin und Ergotin. RUDINGER hat an der latent tetanischen Katze zahlreiche solcher Substanzen als krampfauslösend bestimmt, ob hierbei, wie NOTHMANN meint, stets eine relative Epithelkörpercheninsuffizienz Voraussetzung sein muß, erscheint mir zweifelhaft. Von Interesse sind die Beobachtungen von NOTHMANN und MELCHIOR, daß bei zahlreichen Operationen, auch wenn sie die Halsregion nicht berühren, häufig rasch vorübergehende tetanische Zeichen beobachtet werden können. Auch die elektrische Untersuchung zeigt die Herabsetzung der Reizschwelle bei solchen Eingriffen. NOTHMANN berichtet von einer allgemeinen Tetaniebereitschaft, die bei jeder beliebigen Noxe zur manifesten Tetanie führen kann. In diesen Fällen dürfte wohl auch die lokale oder allgemeine Anästhesie, dazu die Erregung des Kranken infolge der Operation, kurz die allgemeine Alteration des Nervensystems wichtig sein.

Hier sei noch kurz auf die Rolle des *Magnesium* hingewiesen. Zahlreiche Beobachtungen, vor allem von SJOLLEMA, HOFFMANN, ROBINSON und WINTER haben gezeigt, daß bei Magnesiummangel in der Kost bei Tieren Hypocalcämie, mangelhafte Skeletverkalkung und gesteigerte Nervenerregbarkeit entstehen. KRUSE, ORENT und MCCALLUM konnten bei einer magnesiumfreien Kost echte tetanische Krämpfe der Versuchstiere beobachten. Ob es sich hierbei um eine Wirkung auf den Blutkalk oder um eine direkte Beeinflussung des Nervensystems handelt, ist noch nicht geklärt. Umgekehrt lassen sich durch Magnesium tetanische Anfälle günstig beeinflussen. So gelten besonders Magnesiumchlorid, Magnesiumcarbonat und Magnesiumgluconat per os als gute Unterstützung der Kalktherapie bei Tetaniekranken. SHELLING nimmt an, daß diese auf dem Wege einer gesteigerten Phosphatausscheidung unter der Magnesiumbehandlung zustande kommt. Für den klinischen Gebrauch ist die stark laxierende Wirkung der Magnesiumsalze häufig störend. Noch ungeklärt ist der Mechanismus der Tetanieentstehung nach der Vergiftung mit Fluor.

Vergiftungen mit *Oxalsäure* führen auf dem Wege über die Ausfällung des Kalkes zu schweren tetanischen Erscheinungen. Im klinischen Bilde stehen die schweren Nierenschäden freilich im Vordergrund. In 2 Fällen meiner Beobachtung fand sich bei Kleesalzvergiftung eine erhebliche Hypocalcämie, zugleich jedoch eine schwere Urämie, die ebenfalls zum tetanischen Bild beitragen konnte. Die Vergiftung mit Natriumcitrat führt im Tierversuch zu tetanischen Krämpfen, die man auf eine Verminderung des ionisierten Kalkanteils zurückführt. Auf die tetanischen Symptome in den Endstadien der Nephritis haben wir bereits hingewiesen. Die Annahme BAUERS, daß sie nur bei latent tetanischen Menschen zu beobachten seien, scheint mir bei der Häufigkeit tetanischer Symptome in der Urämie des Schrumpfnierenkranken nicht begründet zu sein. NOTHMANN spricht dem Guanidin hierbei eine wesentliche Rolle zu. Von theoretischem Interesse ist, daß bei dieser Form der Tetanie häufig zugleich eine beträchtliche Azidose des Blutes nachzuweisen ist.

Die idiopathische Tetanie.

Eine Reihe von Eigenarten charakterisiert das Krankheitsbild der *idiopathischen Tetanie*. Die Bezeichnung besagt freilich nicht mehr, als daß wir über die Ursache dieser Tetanieformen noch weniger wissen, als bei anderen Formen; doch wird man den Ausdruck beibehalten müssen, solange wir keine genaueren Aussagen über Ursache und Pathogenese dieser Erkrankung machen können. Typisch ist zunächst, daß die Erkrankung in verschiedenen Gegenden verschieden stark auftritt. Die wichtigste Beschreibung dieser Form stammt von FRANKL-HOCHWART aus Wien. Dort, in Heidelberg, Paris, auch in Budapest scheint sie recht häufig zu sein. Vielleicht wird die Häufigkeit aber auch durch den Eifer, mit dem einzelne Ärzte danach gesucht haben, vorgetäuscht. In Leipzig kommt sie nach den Angaben von STRÜMPELL und MOEBIUS sehr selten vor, ebenso in Breslau (NOTHMANN). In Skandinavien und in England scheint sie nur sporadisch vorzukommen. Wiederholt sind sog. *Epidemien* von Tetanie beobachtet worden, so von MATTAUSCHEK im Jahre 1896 unter den Soldaten der Wiener Garnison, so in Paris in den Jahren zwischen 1830 und 1860. Auch kleinere *Endemien* sind gesehen worden. Über die Ursache dieser geographischen Verschiedenheiten wissen wir praktisch nichts. Es ist auf Unterschiede der Ernährung hingewiesen worden. Es liegt nahe, in Analogie zu der Verbreitung des Kropfes an geographische Besonderheiten und an die Zusammensetzung des Trinkwassers zu denken. Beziehungen zum endemischen Kropf werden im allgemeinen nicht beobachtet. Lediglich im Himalaja hat MACCARRISON in einigen Tälern endemische Kröpfe mit Zeichen der Hypothyreose und zugleich endemische Tetanie beobachtet. Wenn Tetaniekranke in ein anderes Tal zogen, konnten dort die Erscheinungen verschwinden. Zeichen der Tetanieepidemie waren im Frühjahr besonders ausgeprägt und wurden durch die Schwangerschaft und das Stillgeschäft verstärkt. FALTA weist darauf hin, daß in Europa die Verhältnisse offenbar viel komplizierter liegen; während er für Wien und Heidelberg gewisse Beziehungen zum Kropf für möglich hält, scheinen andere ausgeprägte Kropfgegenden wie die Schweiz, Steiermark und Tirol sehr arm an Tetaniekranken zu sein. Nächst dem Einfluß der Landschaft fällt die Rolle der Jahreszeiten auf. FRANKL-HOCHWART hat in einer großen Statistik von 576 Fällen gezeigt, wie die Mehrzahl, 454 Fälle, in den Monaten Januar bis Mai auftritt, während im Sommer die Zahl außerordentlich gering ist. Hier bestehen also offenbar Beziehungen zu dem Frühjahrsgipfel der kindlichen Spasmophilie, die am wahrscheinlichsten mit dem Vitaminhaushalt und seinen verschiedenen Beanspruchungen durch Ernährung und Belichtung in Verbindung stehen dürften. Weiterhin

scheinen länger ausgedehnte Rhythmen vorzukommen, derart, daß mehrere Jahre hintereinander die Erkrankung gehäuft und dann wieder für einige Jahre recht selten ist.

Die idiopathische Tetanie betrifft vorwiegend *junge* Menschen zwischen 15 und 25 Jahren und ist beim *männlichen* Geschlecht häufiger als beim weiblichen, während wir bei den übrigen Tetanieformen die umgekehrte Beteiligung der Geschlechter fanden. FRANKL-HOCHWART fand das Verhältnis von Männern zu Frauen 6:1. Von Interesse ist die Beobachtung, die wiederum vorwiegend von den Wiener Ärzten gemacht wurde, daß bestimmte *Berufsgruppen* bevorzugt ergriffen werden. Den größten Anteil stellen die Schuster, so daß die Erkrankung in Wien auch als „Schusterkrampf“ bezeichnet wird. Nach einer Statistik von MADER fanden sich unter 57000 allgemein Kranken 3% Schuster, unter den eingewiesenen Tetaniekranken jedoch 40% Schuster. Unter 528 Kranken von FRANKL-HOCHWART waren 223 Schuster und 117 Schneider. Auch sonst sind es fast ausschließlich Handarbeiter, die von der idiopathischen Tetanie ergriffen werden. Bei Schneidern, Drechslern, Tischlern und Schlossern ist sie zuerst gefunden worden. Zur Erklärung dieser auffälligen Tatsache hat man auf Eigenheiten der Ernährung, auf das soziale Milieu, auf den Mangel an Licht und Luft, in denen manche dieser Handwerker leben, hingewiesen. Dagegen spricht jedoch mit Entschiedenheit die Beobachtung, daß die Ehefrauen dieser Männer nur in ganz seltenen Fällen von der Erkrankung ergriffen wurden. Bei *Frauen*, die an idiopathischer Tetanie erkrankten, handelte es sich ebenfalls in erster Linie um solche, die anstrengende Handarbeit durch lange Zeit zu leisten haben. Wir möchten an die Möglichkeit denken, daß die starke und ungleichmäßige Beanspruchung der peripheren Muskulatur eine Prädisposition für die Erkrankung schafft. Es sei an die sehr eigenartigen Beobachtungen von HORN über das Auftreten parkinsonartiger Bewegungsstörungen bei Preßluftarbeitern hingewiesen. Wie hier die Motorik der Arbeit die Bewegungsstörung in der Krankheit prägt, so bestehen auch bei der Arbeitertetanie offenbar Beziehungen zwischen der Bewegungsform in der Gesundheit und der Bewegungsstörung in der Krankheit.

Zweifellos handelt es sich auch hierbei um ein recht komplexes Krankheitsbild. Es ist beobachtet worden, daß in einer Familie mehrere Mitglieder und mehrere Generationen an Tetanie erkrankten. Es mag also eine genotypische Komponente mitspielen. Die Erkrankung wird häufig durch Infekte, Verdauungsstörungen, auch durch körperliche und seelische Traumen ausgelöst. EPPINGER weist darauf hin, daß die Schusterbuben in Wien das TROUSSEAU-Phänomen nicht selten imitierten, wenn sie noch nicht aus dem Krankenhaus entlassen werden wollten.

Die Erkrankung setzt in der Regel mit leichten Erscheinungen, insbesondere mit Parästhesien ein. Es können aber auch schon zu Beginn schwere Krämpfe auftreten. Die Erscheinungen halten nur während der Monate Dezember bis Mai an, während sie im Sommer verschwunden sind. Es können sich jedoch auch chronische Formen entwickeln mit trophischen Störungen an den Fingernägeln und Katarakt. BAUER nimmt eine konstitutionelle Minderwertigkeit, die zur Hypoplasie der Epithelkörperchen geführt habe, als wesentlich an. Eine sichere Beteiligung der Epithelkörperchen ist jedoch bislang nicht nachgewiesen.

REDLICH (1911) hat als erster darauf hingewiesen, daß die Beziehungen zwischen *Tetanie und Epilepsie*, deren Zusammentreffen schon in der alten Literatur häufig erwähnt ist, am besten bei der parathyreopriven Form zu untersuchen seien. Die Anschauung, daß die Epithelkörpercheninsuffizienz die eigentliche Ursache einer besonderen Form der Epilepsie sei, hat sich nur langsam durchgesetzt. RÖMER hat bei 16% seiner Epileptiker eine elektrische Übererregbarkeit

der Nerven nachgewiesen und daraufhin eine tetanische oder „spasmophile Epilepsie“ abgegrenzt. SIOLI (1938) und seine Schule haben sich mit der Sonderform der „Übererregbarkeitsepilepsie“ besonders beschäftigt (vgl. PAMPUS 1940).

Zur Differenzierung gegenüber der genuinen Epilepsie gibt SIOLI die folgenden Gesichtspunkte: „Wenn wir bei einem Menschen, der Anfälle hat — auch wenn diese Anfälle als rein epileptische von der Umgebung beschrieben sind — finden, daß

1. die Anfallsverteilung eine Prädilektion zum Frühjahr und Herbst hat, sei es nur in diesen Zeiten auftretend, sei es in diesen Zeiten überwiegend; weiterhin, daß psychische Erregungen oder körperliche Anstrengungen oder Diätfehler als oft auslösend angegeben werden:

2. diese Personen in der Untersuchung als Merkmale tragen:

a) Im Körperlichen: Im Gesamtkörperbau zierlich, schwächlich oder mit wesentlichen Anzeichen alter Rachitis. In der Haut: zart, blaß, pigmentarm, in der Behaarung: mangelnde Stammbehaarung bei Männern (bei Frauen anscheinend häufiger Hypertrichose bei pigmentarmer Haut). An den Zähnen: Hypoplasien mit Schmelzdefekten. In der Muskulatur: Erregbarkeitserhöhung. In der elektrischen Erregbarkeit: eindeutige Erhöhung. In der Vasomotorik und Sekretion: Labilität. An der Linse: Schichtstärkerecheinungen, auch nur leichte. Im Blutserum: Hypocalcämie.

b) Im Psychischen: Keine Schwerflüssigkeit, Pedanterie, Langsamkeit, sondern Agilität, Empfindlichkeit, Labilität, Fixigkeit.

c) In der Anfallsprovokation: Auf Hyperventilation tetanisch reagierend, dann sind wir berechtigt, diese Störungen von den beiden echten Epilepsien, der genuinen und der symptomatisch-cerebralen, abzutrennen und sie als Übererregbarkeits- oder tetanoide Epilepsie zu bezeichnen.“

Erstaunlich ist die große Zahl der Fälle, die sich nach diesen Gesichtspunkten abgrenzen lassen. So waren von 200 Kranken, die wegen erblicher Fallsucht in die Anstalt eingewiesen waren, nach Ansicht des Gutachters nicht weniger als 62 Übererregbarkeitsepilepsien.

Besonders eingehend hat sich neuerdings HOESCH mit diesem Krankheitsbilde, dem er den Namen Nebenschilddrüsenepilepsie gab, beschäftigt. Es sind jedoch, soweit ich sehe, noch keine Befunde an den Epithelkörperchen erhoben worden. HOESCH weist darauf hin, daß das Bild des Anfalles dem bei der genuinen Epilepsie in jeder Weise entsprechen kann. Auch „Petit mal“-Zustände mit leichten Bewußtseinstörungen und ohnmachtähnlichen Zuständen kommen bei der Tetanie häufig vor. Die Aussichten über die psychischen Veränderungen unterscheiden sich freilich in einigen wichtigen Punkten von denen SIOLIS. Während SIOLI auf das Fehlen der Verlangsamung der seelischen Abläufe besonderen Wert legt, nennt HOESCH Langsamkeit, Stumpfheit, Depression und Interesselosigkeit typische Zeichen der Epithelkörperchenepilepsie. Der Wert der verschiedenen Provokationsmethoden wie Hyperventilation, Cardiazol usw. zur Stellung der Diagnose ist sehr gering. Es sind die typischen Tetaniesymptome in mehr oder weniger ausgeprägter Form, die zur Diagnose führen müssen und die charakteristische Eigenart des Krankheitsbildes bestimmen. Die Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit erscheint hierbei besonders wichtig. Die trophischen Störungen an Linse, Zähnen, Haaren und Nägeln sind häufig. Wichtig ist, daß alle wesentlichen Krankheitszeichen durch A.T. 10 weitgehend beseitigt werden können. Bei der Schwerbestimmbarkeit des Verlaufes einer epileptischen Erkrankung wird man sich jedoch hüten müssen, ein Ausbleiben der Anfälle nach A.T. 10 als schon beweisend für Nebenschilddrüsenepilepsie anzusehen. Die Erkennung dieser Störungen ist von größter Wichtigkeit für die Erbgesundheitspflege, da diese Kranken in der Regel nicht zu sterilisieren sein dürften.

Die parathyreoprive Tetanie.

Am genauesten untersucht und am besten verständlich ist die nach operativer Entfernung und operativer Schädigung der Epithelkörperchen auftretende Form der Tetanie. Sie schließt sich am häufigsten an eine Kropfoperation an, in seltenen Fällen sind auch bei anderen chirurgischen Eingriffen am Halse,

wie nach Kehlkopfexstirpation tetanische Erscheinungen beobachtet worden. Die erste klare Beschreibung einer postoperativen Tetanie stammt von WEISS (1883) aus der Klinik BILLROTHS. ADLERSBERG und KOCHER haben die näheren Bedingungen dann aufgeklärt. Nachdem man ursprünglich angenommen hatte, daß der Ausfall der Schilddrüse am Zustandekommen der Krämpfe beteiligt sei, haben ERDHEIM, BIEDL und PINELES gezeigt, daß die Entfernung oder Schädigung der Epithelkörperchen entscheidend sei. ERDHEIM wies bei genauester Untersuchung von postoperativ entstandenen und verstorbenen Tetanien durch Serienschritte nach, daß bei den akut tödlich verlaufenden Fällen keinerlei funktionstüchtiges Epithelkörperchengewebe mehr nachgewiesen werden konnte, während bei einem chronisch verlaufenden Fall die 4 Epithelkörperchen fehlten, aber 2 kleine versprengte Epithelkörperchen im Thymusgewebe nachweisbar waren. Die wechselnde Häufigkeit der postoperativen Tetanie an verschiedenen Kliniken ließ sich durch die verschieden geübten Operationsmethoden erklären, bei denen in verschiedener Weise Rücksicht auf die Epithelkörperchen genommen wurde. Merkwürdigerweise bestehen auch heute noch recht große Unterschiede zwischen den einzelnen Kliniken. So hat WYDLER darauf hingewiesen, daß in der Berner chirurgischen Klinik bei der dort geübten Technik postoperative Tetanien sehr viel seltener seien, als an der Züricher Klinik. Wegen der Einzelheiten verweisen wir auf das chirurgische Schrifttum. Die Angaben über die Häufigkeit einer postoperativen Tetanie schwanken zwischen 0,3 und 4,2%. Der Durchschnitt dürfte etwa bei 2% liegen. SAUERBRUCH sah an seiner Klinik in 1,3% der Schilddrüsenoperationen eine Tetanie. Bei der großen Empfindlichkeit des Epithelkörperchengewebes braucht es sich keineswegs immer um eine Exstirpation der Drüse zu handeln. Auch ausgedehnte Blutungen oder bei der Gefäßunterbindung entstehender Mangel an Blutversorgung können zum Ausfall der Drüsensfunktion führen. Demnach läßt sich in der Regel gegen den Chirurgen kein Vorwurf erheben, wenn es zur Tetanie kommt. Die ersten Zeichen der Tetanie treten in manchen Fällen schon einige Stunden nach der Operation, in anderen erst mehrere Tage danach auf. Je weniger Drüsengewebe zurückbleibt, desto rascher wird der Beginn, desto schwerer der Verlauf der Erkrankung sein. Es werden die verschiedenartigsten Verlaufsformen beobachtet. In manchen Fällen kommt es erst Monate nach der Operation zu dem Auftreten trophischer Störungen ohne wesentliche Krampferscheinungen, in anderen treten schon 3 Stunden nach der Operation schwerste epileptiforme Anfälle mit Laryngospasmus und Zwerchfellkrampf auf, die zum Atemstillstand und zum Tode führen. Bei diesen Fällen gilt die Prognose als sehr ungünstig, doch ist es bei dem heutigen Stand der Therapie möglich, auch solche Schwerkranke noch zu retten.

In sehr seltenen Fällen können auch *traumatische Schädigungen der Halsorgane* zu einer Tetanie führen. So haben PROESCHER und DILLER (1912) den Fall eines jungen Mannes beschrieben, der 8 Tage nach einem schweren Sturz an einer typischen Tetanie starb, und bei dem die Sektion zahlreiche frische Blutungsherde in den Epithelkörperchen ergab. Ein ähnlicher Fall ist von MORAWITZ bei einem 6jährigen Kinde beobachtet worden. ERDHEIM und YANASE (1908) glauben, daß auch eine große Zahl der Säuglingserkrankungen durch traumatische Schädigungen der Epithelkörperchen unter der Geburt zu erklären seien.

Auch bei *entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse* und der Halsorgane kann es zu einer Tetanie durch Übergreifen der Entzündung auf die Epithelkörperchen kommen. Derbe und große Strumen sollen rein mechanisch die Epithelkörperchen schädigen können, so daß in diesen Fällen eine Strumektomie gelegentlich die tetanischen Erscheinungen beseitigen kann (BOESE, LORENZ). Auch für die endemische Tetanie in den Tälern des Himalaja hat

MACCARRISON eine Störung der Epithelkörperchen durch Druck des Kropfes angenommen. Doch dürften Fälle der letzteren Art zu den größten Seltenheiten gehören.

Pathologische Anatomie.

Wenn auch die experimentelle parathyreooprive Tetanie die Grundlage für die gesamte Tetanieforschung abgegeben hat, so hat uns die pathologische Anatomie in der Folgezeit leider in der Aufklärung der Tetanieerkrankung des Menschen nicht wesentlich weitergeführt. Eine Reihe von Schwierigkeiten für die anatomische Forschung bestehen zunächst darin, daß die Drüsen sehr klein sind, man rechnet als Gesamtgewicht der 4 menschlichen Epithelkörperchen zusammen 0,1—0,15 g. Die Lage der Drüsen ist nicht immer typisch, insbesondere muß mit dem Vorkommen von akzessorischen Nebenschilddrüsen innerhalb der Schilddrüse, auch im Gewebe des Thymus gerechnet werden. Im histologischen Bilde finden sich schon beim gesunden Menschen auffällige Unterschiede, die man in 3 verschiedene Formen zusammenzufassen sucht. Einmal finden sich kompakte Epithelkörperchen mit wenig Bindegewebe und fest zusammenhängenden Zellmassen; 2. ein netzförmiger Aufbau mit reichlich, zwischen den Epithelbalken liegendem Bindegewebe; und 3. das gelapte Epithelkörperchen. Die physiologische Bedeutung der verschiedenen Zellarten, die auch verschieden färbbar sind, ist noch unbekannt. Die Bedeutung des Kolloids, das beim älteren Menschen häufig zu beobachten ist, und gelegentlich Bilder, die der Schilddrüse ähneln, bewirken kann, ist noch ungeklärt. Im ganzen muß das Nebenschilddrüsen Gewebe und insbesondere sein Capillarsystem als sehr empfindlich bezeichnet werden. Wichtig ist, daß die Regenerationsfähigkeit der Epithelien sehr gering zu sein scheint, von manchen Anatomen wird sie sogar völlig abgelehnt. Andererseits finden wir nach Entfernung von 1—3 Epithelkörperchen regelmäßig eine kompensatorische Hypertrophie des Restes an Drüsengewebe. Am häufigsten untersucht wurden die Epithelkörperchen von Kindern, die an Tetanie verstarben. Hier sind die Arbeiten ERDHEIMS und seiner Schüler YANASE und HABERFELD grundlegend gewesen. Diese fanden in fast der Hälfte der untersuchten Fälle deutliche Blutungsherde. Bei allen Kleinkindern unter 1 Jahr mit einer galvanischen Übererregbarkeit des Nerven konnten Blutungsherde gefunden werden. Auch bei älteren Kindern waren häufig noch Pigmentablagerungen und fibröse Veränderungen der Epithelkörperchen nachweisbar. HABERFELD fand bei 7 Kindern mit Tetanie 6mal Blutungen, die ERDHEIM und seine Mitarbeiter als Folge einer Verletzung oder Aphyxie unter der Geburt auffaßten. In anderen Fällen konnten sie lediglich eine Hypoplasie der Drüse nachweisen, die sie als Folge einer Wachstumshemmung durch frühere Schädigung erklärten. Sie nahmen an, daß auch hier die Blutung am häufigsten die Ursache einer späteren Insuffizienz und Hypoplasie der Epithelkörperchen sei. Diese ERDHEIM-Theorie ist bestätigt worden von BRANDENSTEIN, MÖLLER, POLLINI und PLAZOTTA (1911). Dagegen haben eine Reihe anderer Autoren [GROSSER, BETKE, AUERBACH, GRULEE, OPPENHEIM, HARTWICH, SCHIFFER, RHEINDORF, BLISS und JÖRGENSEN (1912)] bei an Tetanie Verstorbenen keine schweren Veränderungen nachweisen können. KOOPMANN, HARTWICH und BLISS konnten andererseits Blutungen der Epithelkörperchen auch bei Kindern nachweisen, die niemals Zeichen einer Tetanie geboten hatten.

Bei Erwachsenen liegen nur wenige Befunde vor, hier dürften Epithelkörperchenblutungen sehr selten sein. Sie sind bei einer Reihe von Kranken mit Purpura, akuter und chronischer Nephritis und Leukämie auch ohne klinische Erscheinungen einer Tetanie gefunden worden. Der Fall von PROESCHER und DILLER mit einer traumatischen Epithelkörperchenschädigung wurde oben schon erwähnt, er kann zunächst nicht verallgemeinert werden. Auch die sonstigen Veränderungen der Epithelkörperchen lassen keine klaren Beziehungen zur Tetanie erkennen. So sind akute Entzündungen, bakterielle Embolien und Rundzelleninfiltrate bei septischen Infekten mehrmals beobachtet worden. Tuberkulose ist selten. Bei Miliartuberkulose wurden von VEREBLEY, KOOPMANN, ESCHERICH, MÖLLER und WINTERNITZ Veränderungen im Epithelkörperchengewebe gefunden. CARNOT, DELION, WINTERNITZ und STUMME beschrieben käsige Tuberkulosen der Epithelkörperchen ohne klinische Erscheinungen der Tetanie. Luische Veränderungen scheinen noch seltener als tuberkulöse zu sein (HABERFELD). Fibrosis und Sklerosierung des Drüsengewebes sind bei Pellagra und Myxödem beobachtet worden. Auch sie dürften ohne wesentliche Bedeutung für das Zustandekommen der Tetanie sein. Bei Kranken mit Magentetanie fand HABERER in 3 Fällen hochgradige Hypoplasie und hydropische Degeneration der Hauptzellen mit kleinen Erweichungsherden im Drüsengewebe. Andererseits beobachteten MACCALLUM, ERDHEIM, KINCUT bei diesen Kranken ein normales Bild des Drüsengewebes. Cystische Degenerationen, die zum Teil als Hemmungsmißbildung verstanden werden können, sind von ERDHEIM, NYLANDER und VERDUN (1896) beschrieben worden, ohne daß in diesen Fällen klare Beziehungen zur Tetanie bestanden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß wohl bei einer Reihe von Tetaniekranken gewisse histologische Veränderungen der Epithelkörperchen gesehen werden, insbesondere scheinen

beim tetanischen Kleinkinde Blutungsherde nicht selten zu sein, daß andererseits aber bei Erkrankungen, zumal des Erwachsenen, auch völlig normale Drüsenbilder gefunden wurden und in wieder anderen Fällen schwere Veränderungen des Drüsengewebes ohne klinische Zeichen einer Tetanie. Die pathologische Anatomie ist also nicht in der Lage, eindeutige Beziehungen zwischen den Epithelkörperchen und der Tetanie aufzuzeigen.

Pathogenese.

Am besten verständlich ist uns die Entstehung der *parathyreoopriven Form* der Tetanie. Die bei den Versuchstieren nach Entfernung der Epithelkörperchen auftretenden Erscheinungen entsprechen in ihren wesentlichen Zügen den beim Menschen beobachteten Krankheitszeichen. Zwischen den verschiedenen Tierarten bestehen gewisse Unterschiede in der Reaktion auf den Eingriff und im Verlauf der Tetanie. Wohl am häufigsten untersucht wurde die *Ratte*. Hier entwickelt sich am deutlichsten das Bild der *chronischen* Tetanie mit allen Übergängen von den leichtesten Formen mit Tremor, fibrillären und fasciculären Muskelzuckungen der Extremitäten bis zu den tonisch-klonischen Krämpfen des ganzen Tieres. Hier sind auch die trophischen Störungen am besten zu untersuchen. Es kommt zu charakteristischen Veränderungen der Schneidezähne, zu rachitisähnlichen Störungen der Skeletverkalkung, zu Haarausfall, Kachexie und Katarakt. Dagegen finden sich bei Hund und Katze die Erscheinungen der *akuten* Tetanie besonders deutlich ausgeprägt. 1—3 Tage nach der Entfernung der Epithelkörperchen läßt sich die Steigerung der mechanischen und elektrischen Erregbarkeit der peripheren Nerven nachweisen, CHVOSTEK- und TROUSSEAU-Zeichen werden deutlich, der Gang der Tiere wird steif, wobei besonders bei der Katze das Gehen auf dem Fußrücken infolge der starken Plantarflexion der Extremitäten ein eigenartiges Bild ergibt. Es treten erst vereinzelte Zuckungen in der Peripherie auf, die sich zu tonisch-klonischen Krämpfen der Gesamtmuskulatur mit Atemstörung und Atemstillstand steigern können. Die Tiere magern stark ab, verlieren reichlich Haare, zeigen blutige Durchfälle. Nach 2—3 Wochen tritt meist unter den Zeichen des Atemstillstandes der Tod ein.

Zugleich finden wir bei diesen Tieren die charakteristischen Veränderungen des *Stoffwechsels*; es kommt zu einem raschen Absinken des Serumkalkes, zu einer verminderten Ausscheidung von Phosphat und einem Anstieg des Blutphosphatspiegels. Im Blute finden sich die Zeichen der Alkalose und ein vermehrtes Auftreten von Guanidin und Methylguanidin. Eine wesentliche Stütze für die Annahme, daß die parathyreooprive Tetanie des Tieres und des Menschen gleichzusetzen sind, ist in der Wirkung der Epithelkörperchentransplantation und besonders in der Zufuhr von Epithelkörperchenhormon zu sehen.

1924 konnte COLLIP als erster einen wirksamen *Extrakt aus der Nebenschilddrüse* gewinnen, den er Parathormon genannt hat.

Die erste Wirkung damit auf den Blutkalk läßt sich bereits 30 Minuten nach der Injektion nachweisen, das Maximum wird zwischen 6 und 20 Stunden erreicht, nach 10—24 Stunden ist je nach der Dosis der Blutkalk wieder auf den Ausgangswert abgesunken. Dabei steigt sowohl der kolloidale als auch der kristalloide Anteil des Kalkes an. Entsprechend der Hypoglykämie nach alimentärer Blutzuckersteigerung kommt es nach Ablauf der Blutkalksteigerung häufig zu einer reaktiven Hypocalcämie. Diese kann, wie HOLTZ gezeigt hat, bei Kaninchen zum tetanischen Tode, bei Werten von 6 mg-% führen. Auch dann, wenn längere Zeit COLLIP-Hormon gegeben wurde, kann nach dem Absetzen rasch eine tiefe reaktive Hypocalcämie beobachtet werden. Mit dem Anstieg des Serumkalkes zeigt sich eine vermehrte Kalkausscheidung im Harn. Diese ist von der Kalkzufuhr wesentlich unabhängig und wird offenbar in erster Linie durch die Menge des Epithelkörperchenhormons bestimmt. Auch kann es

zu einer vermehrten Kalkausscheidung im Kot kommen. Der Phosphat Spiegel des Blutes sinkt nicht immer deutlich ab. Die Erscheinungen der Überdosierung sind später bei der Ostitis fibrosa zu besprechen. Die klinischen Zeichen der Tetanie verschwinden im gleichen Maße wie der Blutkalk ansteigt. Als Mechanismus der Hormonwirkung nimmt man heute in erster Linie eine Mobilisation des Knochenkalkes an, da es gelingt, das Skelet durch große Hormondosen weitgehend zu entmineralisieren.

Trotzdem uns die Reindarstellung des Hormons wichtige Fortschritte gebracht hat, sind doch noch eine große Zahl von Fragen bei der Tetanieentstehung ungelöst. Wir haben davon im einzelnen bei der Symptomatologie gesprochen. Es fehlt insbesondere noch der Zusammenhang zwischen dem anatomischen Bild der Drüse und ihrer hormonalen Leistung.

Ungelöst ist die wichtige Frage, ob das Hormon der Epithelkörperchen eine *direkte* Wirkung auf das Nervensystem ausübt, oder ob diese nur auf dem Wege über eine Beeinflussung des *Kalk- und Phosphatstoffwechsels* zustande kommt. Die Mehrzahl der Beobachtungen spricht heute zweifellos für diese letztere Annahme, doch scheint mir die erste Möglichkeit noch nicht ausgeschlossen zu sein. So wichtig und unerlässlich die Beobachtung des Blutkalkspiegels, zumal bei der Krankenbehandlung ist, so ist doch immer wieder darauf hinzuweisen, daß die hierbei erhobenen Befunde keineswegs das klinische Geschehen bei der Tetanie insgesamt befriedigend erklären können. Wir erinnern an die häufig zu beobachtende Unabhängigkeit zwischen dem Grad der Hypocalcämie und der Schwere der Erkrankung. Auch sollte nicht vergessen werden, daß alle Aussagen über den ionisierten Kalkanteil des Blutes hypothetischer Art sind und heute noch nicht durch direkte Beobachtung belegt werden können. Man hat die Vermutung ausgesprochen, daß der *Blutkalkgehalt der eigentliche Regulator der Epithelkörperchen* sei, derart, daß eine Erniedrigung des Blutkalkspiegels ein Anreiz für die Drüse sei, durch verstärkte Bildung von Hormon eine vermehrte Mobilisation von Kalk aus den Depots zu bewerkstelligen. Man nimmt an, daß hier ähnliche Verhältnisse bestehen wie zwischen dem Gehalt des Blutes an Zucker und der Regulation der Pankreastätigkeit. Eine solche Annahme vermag wohl eine Reihe von Erscheinungen zu deuten, sie ist jedoch bislang nur vermutungsweise zu äußern.

Bereitet uns somit schon das Verständnis der *parathyreoopriven* Tetanie Schwierigkeiten, so werden diese bei den *anderen* Formen der Erkrankung noch wesentlich größer. Die Hauptfrage lautet, wieweit lassen sich die verschiedenen Formen der Tetanie auf eine Epithelkörpercheninsuffizienz zurückführen. Ist Tetanie auch ohne Störung der Epithelkörperchenfunktion möglich? Die Mehrzahl der neueren Autoren, unter ihnen besonders NOTHMANN, neigt der ersten Anschauung zu. Es ist festzuhalten, daß eine grundsätzliche Abgrenzung einzelner Tetanieformen voneinander und von der postoperativen Form der Krankheit nach dem Erscheinungsbild nicht möglich ist. Als das Kernsyndrom der Tetanie ist nach wie vor die Erniedrigung der Reizschwelle der peripheren Nerven, insbesondere des neuromuskulären Systems zu sehen. Hierbei handelt es sich um ein so allgemeines und vielgestaltiges Symptom, daß es von vornherein nicht wahrscheinlich ist, daß nur ein Faktor zu seiner Erklärung ausreicht. Wir erinnern daran, daß der Hyperinsulinismus durch Schweißausbruch, Tremor, Blässe und Hungergefühl charakterisiert ist, daß jedoch niemand behaupten wird, daß diese Zeichen stets durch Hyperinsulinismus verursacht sein müßten.

Man hat versucht, tierexperimentell weiterzukommen, und es ist gelungen, durch teilweise Entfernung der Epithelkörperchen eine Tetaniebereitschaft oder eine latente Tetanie zu erzeugen (FALTA, RUDINGER). Bei solchen Tieren, die

zunächst gesund erschienen, gelingt es, durch zahlreiche Reize eine manifeste Tetanie herbeizuführen. Infektionen, mit oder ohne Fieber, vermehrte Muskelarbeit, Gravidität, die Zufuhr von Reizstoffen, von Morphium, Adrenalin, Ergotin und anderem, sind zu nennen. Diese Versuche beweisen aber meines Erachtens keineswegs, daß ein solcher Mechanismus nun in allen Fällen einer Tetanieerkrankung gegeben sei. Wir erinnern daran, daß auch die pathologische Anatomie uns keine genügenden Anhaltspunkte gibt, einen Ausfall an Epithelkörperchensubstanz als gesetzmäßige Bedingung der Tetanie anzunehmen. Der direkte Nachweis einer veränderten Inkretleistung der Drüse ist heute noch nicht möglich, zumal wir noch nicht in der Lage sind, das Hormon in den Körperflüssigkeiten quantitativ oder auch nur qualitativ zu bestimmen. Selbst, wenn das einmal möglich sein sollte, ist es, wie wir bei der Pathogenese der Hyperthyreosen besprochen haben, außerordentlich schwierig, hieraus Schlüsse auf die hormonale Leistung eines Organs zu ziehen.

Solange es nicht möglich ist, den direkten Beweis für eine Insuffizienz der Epithelkörperchen absoluter oder relativer Art zu führen, halten wir es für richtiger, davon auszugehen, daß die Tetanie einen *Symptomenkomplex* darstellt, an dessen Zustandekommen zahlreiche Faktoren verschiedener Art beteiligt sind. Hier ist in erster Linie wieder auf den *Kalkstoffwechsel* hinzuweisen. Besonders scheint uns in diesem Zusammenhang die therapeutische Wirkung des A.T. 10 aufschlußreich zu sein. HOLTZ hat wiederholt darauf hingewiesen, daß zwischen dem Calcinosefaktor (A.T. 10) und dem Hormon der Nebenschilddrüse keinerlei chemische oder biologische Verwandtschaft anzunehmen ist. Die weitgehende Übereinstimmung der Wirkung beider Stoffe [HOLTZ, v. BRAND und PUTSCHAR, GÜRSCHING und KRAUT (1932)] ist nach dem heutigen Stand unseres Wissens ausschließlich auf die Blutkalk steigernde und Kalk mobilisierende Wirkung zu beziehen. A.T. 10 ist in der Lage, alle Erscheinungen der Tetanie zu verhüten oder zu beseitigen. Irgendeine Beeinflussung der Epithelkörperchen durch A.T. 10 läßt sich nicht nachweisen. Es ist kein anderer Fall der Biologie bekannt, wo ein hormonfremder Körper eine derartige Substitutionswirkung auszuüben vermag.

Mir scheint diese Tatsache sehr wesentlich für den *symptomatischen* Charakter der Tetanie zu sprechen. Wir brauchen nicht zu wiederholen, daß außer den Veränderungen des Kalkstoffwechsels noch andere Veränderungen im Mineralhaushalt, Verschiebungen im Säurebasenhaushalt, im Wasserhaushalt, Vitaminhaushalt und Eiweißstoffwechsel, daß schließlich zentralnervöse und genotypische Einflüsse wesentlich am Zustandekommen der Tetanie beteiligt sind. Im einzelnen Krankheitsfall fügen sich diese Faktoren zu Wirkungssystemen zusammen, in denen Synergismen und Antagonismen nachweisbar sein können. Es kann durch eine sorgsame Verfolgung aller möglichen Faktoren im Einzelfall gelingen, das Krankheitsbild weitgehend verständlich zu machen. Die Abgrenzung der verschiedenen Krankheitsbilder wird, wie bislang am besten auf Grund der entscheidenden, auslösenden Faktoren geschehen können. Man wird unterscheiden die *parathyreoprive Tetanie*, die *Atmungstetanie*, *Maternitätstetanie*, *Magentetanie* und die *idiopathische Tetanie*, man wird sich dabei jedoch stets der Vielheit der beteiligten Faktoren bewußt bleiben müssen.

Die *Beurteilung* der Kranken wird nach möglichst einfachen Gesichtspunkten erfolgen. Man wird zunächst fragen, ob die Tetanie *manifest* oder *latent*, ob sie *akut* oder *chronisch* verlaufend sei, ob *trophische Störungen* vorhanden sind oder nicht, ob die Beeinträchtigung der *Leistungsfähigkeit* schwer oder gering ist. Man wird den bisherigen *Verlauf*, das Ausmaß der *irreversiblen* Veränderungen, das *Alter* des Kranken, man wird seinen *Beruf*, die *wirtschaftliche Lage* und seine *Persönlichkeit* berücksichtigen müssen, bevor man zu einer sicheren Beurteilung

gelangen kann. Auch an die *jahreszeitlichen* und *geographischen* Bedingungen ist zu denken.

Der *Verlauf* der Erkrankung ist bei der Vielzahl der eingreifenden Faktoren schwer bestimmbar. So kennen wir Kranke, die in der frühen Kindheit ein- oder zweimal Anfälle dargeboten haben, dann jahrelang freibleiben können und dann durch einen Infekt, durch eine Frühlingskrise, durch eine Schwangerschaft usw. vorübergehend manifest krank werden können. Bei den postoperativen Fällen kann es bald nach der Operation zu einem oder mehreren schweren Anfällen kommen, die nach einigen Wochen an Dauer und Heftigkeit abnehmen und in ein chronisches Stadium mit Hervortreten der trophischen Störungen auslaufen. Schließlich sehen wir, zumal bei der Magentetanie, Fälle, die sich in kurzer Zeit von leichten Anfällen bis zur schwersten Epilepsie steigern und zum Tode führen, wenn nicht rechtzeitig Hilfe kommt. Neben diesen drei, hier nur als Beispiel genannten Formen, kommt jedoch noch eine große Zahl anderer Verlaufsformen in Betracht, ohne daß wir ihre Bedingungen im einzelnen bestimmen können.

Prognose.

Die *Prognose* der Tetanie wird davon ausgehen, daß es sich meist um eine recht ernste Erkrankung handelt. Wichtig ist, daß zumal die echte kindliche Tetanie nach einigen Anfällen zunächst auszuheilen vermag, dann aber im späteren Leben als latente oder auch chronisch manifeste Tetanie wieder von neuem in Erscheinung treten kann. Man wird also, wenn die Tetanie sicher nachgewiesen ist, eine langdauernde ärztliche Kontrolle anordnen müssen. Bei der parathyreopriven Form ergeben sich aus dem Zeitpunkt des Beginns und der Schwere der Anfälle Anhaltspunkte für den weiteren Verlauf. Je stürmischer die ersten Erscheinungen, desto schwerer die Erkrankung im ganzen. Die älteren Statistiken von FRANKL-HOCHWART, PHELEPS und POTPETSCHNIGGS ergeben im ganzen ein sehr ungünstiges Bild. So hat der letztere bei 109 Fällen von kindlicher Tetanie eine Mortalität von fast 40% beobachtet. Bei der Nachuntersuchung, die sich freilich nur auf 24 Kinder erstreckte, fanden sich eine große Reihe von Entwicklungsstörungen und Intelligenzdefekten. Nur 5 dieser 24 Kinder waren als gesund zu bezeichnen. PHELEPS (1913) konnte bei 103 Fällen in der Hälfte den Beginn der Erkrankung auf das 1.—2. Lebensjahr zurückführen. Von diesen waren nur 5 als sicher gesund zu bezeichnen. 17 seiner Kranken hatten epileptische Krämpfe, 66 eine Katarakt. Glücklicherweise hat die Behandlung der Tetanie in den letzten Jahren solche Fortschritte gemacht, daß wir zuversichtlich hoffen können, daß künftige Statistiken wesentlich günstigere Ergebnisse haben werden.

Therapie.

Die Maßnahmen zur *Verhütung* der Tetanie betreffen in erster Linie die postoperativen Formen. Sie sind in den chirurgischen Handbüchern nachzulesen. Bei der großen Empfindlichkeit des Nebenschilddrüsengewebes handelt es sich nicht nur darum, die Blutversorgung der Drüsen zu erhalten, auch rein mechanische Schädigungen im Verlauf der Strumaoperation können zur Tetanie führen. Falls eine Totalektomie der Schilddrüse, etwa bei der Struma maligna, notwendig ist, wird sich eine Schonung der Nebenschilddrüsen oft nicht durchführen lassen. Man kann in diesen Fällen versuchen, die Nebenschilddrüsen eventuell mit einem zusammenhängenden Stück Schilddrüsengewebe sofort zu transplantieren. Die Verhütung der Wundinfektion bei der Strumektomie dient zugleich auch zur Verhütung der Tetanie. Wenn bei Kranken mit Ostitis fibrosa Nebenschilddrüsentumoren entfernt werden müssen, so ist immer mit der

Möglichkeit einer Tetanie zu rechnen. Einmal kann das zurückbleibende Drüsen- gewebe zunächst relativ insuffizient sein, dann ist zu bedenken, daß der Kalkstoffwechsel bei dem plötzlichen Umschlag von Hyperfunktion der Epithel- körperchen zur Hypofunktion erheblich gestört ist. Der Strom des Calcium, der während der Ostitis fibrosa vom Skelet zum Blut fließt, kehrt bei der Epithelkörperchenentfernung seine Richtung um, vom Blute zu dem ent- kalkten Knochengewebe. Hierbei kann es dann zu den Erscheinungen der Hypocalcämie und zur Tetanie kommen. Die Kalkmengen, die nach einer solchen Epithelkörperchentumorentfernung gespeichert werden, sind recht beträchtlich. BULGER, BARR und DIXON (1930) konnten eine tägliche Kalkretention von 2—3 g nachweisen. In einem Fall konnten sie während einer 10monatigen Beobach- tungsfrist eine Speicherung von 350 g Calcium und 180 g Phosphor berechnen. Man wird deshalb in diesen Fällen sofort nach der Operation große Mengen von Kalk per oral und parenteral geben bei einer stärkeren Hypocalcämie Parathormon und A.T. 10, bis der Kalkstoffwechsel in ein neues Gleichgewicht gekommen ist.

In der Behandlung des tetanischen Anfalles steht die *Kalkzufuhr* obenan. CURSCHMANN, NETTER, PARHON und URECHIA (1907) haben als erste Kalkzufuhr zur Behandlung der Tetanie angewandt. An Präparaten steht das Chlorid, Lactat, Carbonat und Gluconat zur Verfügung, während das Phosphat wegen seines Anions die Wirkung des Kalkes zum Teil wieder aufhebt und das Oxalat und Citrat wegen ihrer Nebenwirkungen nicht zu verwenden sind. Der Kalkgehalt der verschiedenen Salze beträgt bei dem Carbonat 40%, bei dem Chlorid 36%, bei dem Lactat 18% und bei dem Gluconat 10%. Als wirksamstes Präparat ist das Chlorid anzusehen, das nicht nur einen besonders hohen Kalkgehalt besitzt, sondern zugleich — oder vielleicht nur! — infolge seines sauren Charakters günstig wirkt. Man gibt es in der Regel in einer 45%igen Lösung, 5—10 g täglich. Wegen des unangenehmen Geschmackes kann man es mit Fruchtsaft oder Tee mischen. Bei größeren Mengen treten störende Magen-Darmerschei- nungen auf, auch die Gefahr einer echten Azidose ist zu berücksichtigen. Vom Lactat und Gluconat müssen größere Mengen gegeben werden, beim Auftreten von Krämpfen alle 3—4 Stunden 1—2 g Carbonat oder Lactat, oder 3—5 g Gluconat. Durch eine Kombination verschiedener Kalksalze gelingt es unter Umständen, die Störungen des Magen-Darmkanals zu vermindern. Auch kann man einige Tropfen Tinctura opii zum Calciumchlorid hinzugeben. Die *par- enterale* Kalkzufuhr wirkt wesentlich rascher und ist im Krampfzustand nach Möglichkeit zu bevorzugen. Das Calciumgluconat (Calcium Sandoz) eignet sich zu intramuskulären Injektionen. Wir geben 10—20 ccm der 10%igen Lösung. Der Anstieg des Blutkalkes und damit die therapeutische Wirkung wird nach 15—20 Minuten deutlich, nach 6—8 Stunden ist meist der Ausgangswert des Blutkalkes wieder erreicht. Die Injektion kann mehrmals am Tage wiederholt werden. Zur intravenösen Injektion eignen sich das Chlorid und das Gluconat am besten; auch Calciumbromat und das Calciumharnstoffpräparat Afenil werden vielfach angewandt. Man injiziert wiederum 10—25 ccm der 5—10%igen Lösung. Wegen der starken Gefäßwirkung muß diese Menge langsam im Laufe von 2—3 Minuten injiziert werden. Nach der intravenösen Kalkzufuhr steigt der Blutkalk in wenigen Minuten auf das Doppelte seines Ausgangswertes an. In der Regel ist er nach 2—3 Stunden wieder abgesunken, so daß bei schweren Formen der Tetanie dann eine erneute Injektion notwendig ist. Die intravenöse Applikation sollte dem akuten tetanischen Anfall vorbehalten bleiben. In schwereren Fällen wird man zur gleichen Zeit stets auch intramuskulär und per- oral Kalk in geeigneter Form zuführen.

Bei schweren und gehäuften Anfällen kann die Behandlung durch die Zufuhr von *Narcotica* wesentlich erleichtert werden. Äther- und Chloroformnarkose

sind heute selbstverständlich nicht mehr anzuwenden. Luminal kann, auch subcutan gegeben, zur Beseitigung des Anfalles beitragen. Man gibt bei Kindern 0,05—0,1 g, bei Erwachsenen 0,3—0,6 g, am besten in Form des Luminal natr. in der 10%igen Lösung subcutan. Viel verwandt wird auch das Chloralhydrat per os und rectal, 0,5—1 g bei Kindern, 1—3 g bei Erwachsenen. Sehr gute Erfolge habe ich neuerdings bei der Anwendung von Prominal gesehen. Wir geben in leichteren Fällen 0,4—0,8 g, über den Tag verteilt, in schweren Fällen bis 1,4 g ohne störende Nebenwirkung. Daß der Kranke im Anfall möglichst isoliert und nicht ohne Aufsicht gelassen werden soll, versteht sich von selbst, man kann sich oft des Eindruckes nicht erwehren, daß die ängstliche Erregung die Krampfneigung steigert und schon Beruhigung und Tröstung zu einer Verminderung der Anfälle beiträgt.

Die Behandlung der Tetaniekranken *außerhalb des Anfallstadiums* muß zahlreiche Gesichtspunkte berücksichtigen. Man wird, zumal bei den tetanischen Kindern für Luft und Sonne sorgen, muß jedoch berücksichtigen, daß eine energische Bestrahlung unter Umständen eine Tetaniebereitschaft steigern kann. Bei der idiopathischen Tetanie wirkt schon der Milieuwechsel, die Herausnahme aus der Arbeit, die Beschaffung einer besseren Wohnung, Fürsorge für ausreichende Ernährung und Verhütung von Überarbeitung sehr günstig. Eine sorgfältige Pflege der Haut ist notwendig. Heiße Bäder oder Schwitzpackungen unter Umständen unterstützt durch das Trinken von heißem Tee oder auch durch Pilocarpin wirken günstig. Sehr wichtig ist die *Ernährung* der Tetaniekranken. Die Forderung, die Kranken lactovegetabil zu ernähren, ist in dieser Verallgemeinerung heute nicht mehr aufrecht zu erhalten. Die Milch führt neben beträchtlichen Kalkmengen zugleich erhebliche Phosphormengen zu, die bei der Neigung des tetanischen Organismus zur Phosphatspeicherung zu einer ungünstigen Lage des Mineralstoffwechsels führen können. Je mehr Phosphor zugeführt wird, desto mehr Calcium ist notwendig, um das aufgestaute Phosphat durch den Kot zu entfernen; infolgedessen muß, wie SHELLING gezeigt hat, bei der Diät der Phosphorgehalt der Speisen stets mitberücksichtigt werden. Er konnte im Tierversuch zeigen, daß die phosphatarne Diät allein auch in der Lage ist, epithelkörperchenberaubte Tiere anfallsfrei zu halten. Diese Erfahrungen haben sich bei der Behandlung der Tetaniekranken durchaus bestätigt. Als phosphatarne Speisen empfiehlt SHELLING die folgenden: Unter den Früchten: Äpfel, Bananen, Grapefruit, Trauben, Citronen, Orangen, Pfirsiche, Erdbeeren, Melonen, Datteln, Feigen, Blaubeeren. Unter den Gemüsen: Spargel, Wirsing, Weißkraut, Karotten, Sellerie, Gurken, Salat, Tomaten, Radieschen, Kohlrabi, Kresse, Blumenkohl. Weiter sind phosphorarm: Butter, Salatöl, Honig, Marmelade, Zucker, Gelatine, das Weiße vom Ei, Salz und Pfeffer, Kaffee und Tee, Sahne und Olivenöl. Bei einer solchen Diät ist es möglich, den Phosphorgehalt einer Tageskost auf 0,3—0,5 g bei einem ausreichenden Caloriengehalt zu senken. Das Fleisch ist möglichst einzuschränken, um auf diese Weise die Bildung großer Guanidinmengen zu verhüten. Auch Nüsse, Milch, Käse und Eigelb sollen eingeschränkt werden. Milch und Käse enthalten zwar reichliche Mengen von Kalk, zugleich aber große Phosphormengen.

Von den *Medikamenten* kommt dem Kalk in den verschiedenen, oben besprochenen Formen die wichtigste Rolle zu. Eine ähnliche Wirkung wie der Kalk hat das *Magnesium* (WENNER). In schweren Fällen kann man Magnesiumsulfat intramuskulär geben (BEREND), und zwar 10—20 ccm einer 8%igen Lösung. Die intravenöse Zufuhr ist wegen der starken Nebenwirkung auf den Kreislauf möglichst zu vermeiden. Für die perorale Zufuhr sind die Chloride, Carbonate und Gluconate des Magnesium zu verwenden, die etwa in der gleichen Menge wie die entsprechenden Kalksalze gegeben werden. Eine Wirkung auf den

Kalkspiegel ist nicht regelmäßig zu beobachten, dagegen scheint das Magnesium die Phosphatausscheidung durch den Darm, wahrscheinlich als Magnesium-Ammoniumphosphat, zu steigern. Daneben dürfte das Magnesium eine Wirkung auf die Phosphatfraktion des Blutes ausüben, durch Bildung löslicher, aber nicht ionisierter Phosphate. Schließlich dürfte dem Magnesium eine direkte narkotische Wirkung auf das Nervengewebe zukommen. Bei mittleren Mengen an Magnesiumsalzen pflegt die laxierende Wirkung nicht allzu störend, manchmal sogar willkommen zu sein. Bei entzündlichen Erkrankungen der Niere und der Harnwege ist Magnesium zu vermeiden.

Auch die *Strontiumsalze* haben eine günstige Wirkung auf die Krampfbereitschaft [BERKELEY, BEEBE, HIRSCH (1906)]. Man gibt 3mal täglich 1 g Strontiumbromid oder Strontiumchlorid.

Zur Beeinflussung des *Säurebasengleichgewichtes* und zur Beseitigung der Alkalose eignet sich in erster Linie das Ammonchlorid, das im Organismus zu Harnstoff und Salzsäure umgewandelt wird. Man gibt 2—4 g täglich, am besten in 10%iger Lösung. Bei größeren Mengen besteht die Gefahr einer unkompenzierten Azidose. ADLERSBERG und PORGES haben das Ammoniumphosphat empfohlen, NOTHMANN gibt davon 10—18 g täglich, bei Durchfällen einige Tropfen Tinctura opii hinzu.

Zu dem gleichen Zweck läßt sich auch die Salzsäure verwenden (SCHEER). Man gibt 100—200 ccm einer n/10-Normallösung in Milch oder Saft. Auch hierbei muß auf den Zustand der Nieren geachtet werden.

Über das *Hämokrinin*, das aus getrocknetem Blut hergestellt wird, liegen widersprechende Angaben vor. Neben BLUM haben GRAF, WESTHUS, HOFF und FÜNFELD Erfolge gesehen, während NOTHMANN, EWALD, HOLTZ u. a. keine Wirkung beobachten konnten. Ich selbst habe bei einigen schweren Fällen keinerlei Einfluß auf das Krankheitsbild bemerken können.

Die *Schilddrüsenbehandlung*, die von der irrigen Voraussetzung ausging, daß die Tetanie mit einem Mangel an Schilddrüsenwirkung im Zusammenhang stehe, ist einige Zeit angewandt, bald jedoch wieder verlassen worden. Neuerdings hat jedoch AUB mit seinen Schülern wieder die Aufmerksamkeit auf die Schilddrüsenpräparate gelenkt. Er konnte zeigen, daß Thyreoiden zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphor und Kalk im Harn und Kot führte, wobei dieser Effekt die Steigerungen des Grundumsatzes erheblich überdauerte. Bei genügender Kalkzufuhr von außen kann ein gesenkter Blutkalkspiegel unter Schilddrüsenzufuhr ansteigen und die Phosphatausscheidung die Kalkausscheidung übertreffen. Der Blutphosphatgehalt wird nicht wesentlich beeinflusst. Auch die Steigerung des Serulkalkes kann die Medikation von Schilddrüse um 6 Wochen überdauern. In einzelnen Fällen beobachtete man einen Anstieg des Blutkalkes auf das Doppelte des Ausgangswertes bei nur geringer Steigerung des Grundumsatzes. In manchen Fällen von postoperativer Tetanie mag die Schilddrüsenzufuhr zugleich ein larviertes Myxödem günstig beeinflussen. So dürften die günstigen Erfahrungen KOCHERS und EISELSBERG zunächst zu erklären sein. BIEDL und KLEIN, STOCKER, CSÉPAI und PELLÁTHY, BERENCZY haben die Beobachtungen AUBS und KUNDES bestätigt und ergänzt.

Seitdem HOLTZ nachgewiesen hat, daß der Erfolg der Vitamin D-Behandlung bei der Tetanie nicht auf das Vitamin, sondern auf die Beimengung eines chemisch verwandten Stoffes, des sog. Calcinosefaktors zu beziehen ist, ist diese Therapie bei der Behandlung der Tetanie des Erwachsenen ganz in den Hintergrund getreten. Man hat sogar die Beobachtung gemacht, daß unter bestimmten Bedingungen Vitamin D zum tetanischen Anfall führen kann. Wie SHELLING und GUTMANN gezeigt haben, ist diese Wirkung in erster Linie auf eine Steigerung des Blutphosphates zu beziehen, zumal die Steigerung des Phosphates die des

Blutkalkes übertreffen kann. Man hat eingewandt, daß das Vitamin D die Nebenschilddrüsentätigkeit dämpft, anstatt sie anzustacheln; auch eine vermehrte Phosphatspeicherung und eine Richtung des Kalkstromes vom Blut zum Skelet ist bei Vitamin D-Zufuhr anzunehmen. Somit wirkt es in einigen wichtigen Punkten zweifellos dem Hormon der Epithelkörperchen entgegengesetzt. Trotzdem hat man es bei manchen Erkrankungen, auch des Erwachsenen, mit gutem Erfolg gegeben. Voraussetzung ist, daß die Dosis nicht zu groß genommen wird und daß eine kalkreiche, phosphatarme Diät eingehalten wird. Ich habe besonders bei Kranken in den Frühjahrsmonaten regelmäßig Vitamin D gegeben und dabei niemals eine Störung beobachten können. Von der Behandlung der Rachitis bei der kindlichen Spasmophilie kann hier nicht die Rede sein.

Auf die *symptomatische* Behandlung der einzelnen Sonderformen haben wir oben bereits hingewiesen. Die Schwangerschaft erfordert besondere Aufmerksamkeit bei der Durchführung der Hormon- und A.T. 10-Behandlung. Eine Unterbrechung der Schwangerschaft ist bei dem heutigen Stand unserer therapeutischen Möglichkeiten kaum mehr angezeigt. Sind während der Schwangerschaft deutliche tetanische Zeichen aufgetreten, so wird man mit dem Stillenlassen sehr vorsichtig sein, doch habe ich schon Frauen mit deutlicher Hypocalcämie und einzelnen Krampfanfällen in der Schwangerschaft ohne jede Störung durch 8 Monate hindurch ihre Kinder voll stillen sehen. Bei der Magentetanie können Magenspülungen sehr günstig wirken und eine Gastroenterostomie kann lebensrettend sein. Bei der idiopathischen Tetanie der Schuster und Schneider spielt der Milieuwechsel, die Sicherstellung ausreichender Kost und genügende Freizeit eine wichtige Rolle. Bei Kranken mit wiederholten Anfällen von Atmungstetanie kann eine vorsichtige Atemgymnastik helfen.

Der erste Versuch einer eigentlichen *Organtherapie* bei der Tetanie wurde 1892 von EISELSBERG durch Transplantation von Schilddrüse in die Bauchhaut vorgenommen. 1884 hatten GLEY und SCHIFF im Tierversuch ähnliche Beobachtungen gemacht. Späterhin hat BIEDL das Problem der Autotransplantation im Tierversuch angegangen und die Einpflanzung in die Milz empfohlen. Er konnte zeigen, daß die Transplantate hier histologisch gut erhalten blieben. PAYR hat seinen Vorschlag dann am Menschen ausgeführt. POOL und KOCHER transplantierten Epithelkörperchen in das Knochenmark. ENDERLEN (1898) konnte zeigen, daß auch beim Menschen die Transplantate am Leben blieben, zum Teil sogar Regenerationserscheinungen aufwiesen. POOL gelang eine Homoiotransplantation von einem eben verstorbenen Menschen auf einen Tetaniekranken (1907). Auch EISELSBERG, BOESE, LORENZ, DANIELSON (1910), KRABEL, BORCHERS, LANDOIS (1920) haben bald danach mit Erfolg Homoiotransplantationen durchgeführt. Die Beobachtung KRECKES über eine geglückte Heterotransplantation steht vereinzelt da.

Durch die Hormon- und A.T. 10-Behandlung ist die Transplantationsbehandlung neuerdings ganz in den Hintergrund getreten, wie mir scheint, nicht ganz zu Recht. Wenn auch die Beschaffung des geeigneten Materials, zumal in kleineren Betrieben Schwierigkeiten machen kann, so ist andererseits doch die Epithelkörperchen-Transplantation als biologische Methode anzuerkennen. Verglichen mit den großen Kosten einer unter Umständen lebenslänglich durchzuführenden Substitutionstherapie mit Parathormon oder A. T. 10, ist sie auch als sehr billig zu bezeichnen. Bessere Erfolge werden vielleicht in Zukunft erzielt werden können, wenn die Blutgruppen von Spender und Empfänger des Epithelkörperchens berücksichtigt werden. Auch hat SHELLING darauf hingewiesen, daß möglicherweise eine ausgiebige Kalkbehandlung den Anreiz für das Wachstum des Transplantates vermindert. STONE, OWINGS und GEY (1934) haben neuerdings versucht, durch Züchtung von Schilddrüsenewebe im Plasma

des Empfängers eine bessere Adaptation an den Empfängerorganismus zu erzielen. Sie berichten über günstige Ergebnisse bei bislang 8 Kranken. Die Methode der Transplantation verdient nach wie vor die volle Aufmerksamkeit des Arztes.

Nach zahlreichen vergeblichen Versuchen gelang es als erstem COLLIP 1924, aus Nebenschilddrüsen ein wirksames Präparat zu gewinnen. Die frische Drüse wird im siedenden Wasserbad mit 5%iger Salzsäure extrahiert, das begleitende Eiweiß durch Neutralisieren bei einem p_H von 5,5 ausgefällt und das Hormon durch Aussalzen des Filtrates gewonnen. Es handelt sich wahrscheinlich um einen Eiweißkörper, da es durch proteolytische Fermente leicht zerstört wird und infolgedessen per oral unwirksam ist. Die Standardisierung geschieht am Hunde. 100 COLLIP-Einheiten sind diejenige Hormonmenge, die bei einem jungen Hunde von 20 kg Gewicht nach 24stündigem Hunger den Blutkalk um 5 mg-% erhöht. Die Wirkung auf den Blutkalk und den Kalkstoffwechsel wurde oben bereits besprochen (S. 172). Die Folgen der Überdosierung werden wir bei der Ostitis fibrosa behandeln. Das COLLIPsche Präparat kommt als *Parathormon* (LILLY) in Ampullen von 1 und 5 ccm mit 20 COLLIP-Einheiten je Kubikzentimeter in den Handel. Von den deutschen Präparaten kommt noch Parathyroidea Henning in Betracht, das nach NOTHMANN etwas rascher und kürzer wirken soll als das Parathormon. Es ist jedoch nicht lange haltbar. Das Präparat Paratotal, das zeitweilig aus Placenta hergestellt wurde, wird als unwirksam bezeichnet. Die Wirkung der parenteralen, intravenösen oder subcutanen Injektion äußert sich nach 2 Stunden, je nach der Dosis ist nach etwa 16 Stunden das Maximum der Wirkung erreicht. Nach 24—48 Stunden ist je nach der Hormonmenge der Ausgangswert des Blutkalkes wieder hergestellt. Kurz nach der Injektion beobachtete STEPP eine vorübergehende Blutkalksenkung. Nach Abklingen der Blutkalkserhöhung kann es zu einer erheblichen reaktiven Hypocalcämie mit tetanischen Anfällen kommen, ähnlich wie es nach einer hyperglykämischen Reaktion bei Traubenzucker zu einer hypoglykämischen Nachschwankung kommt. Man beginnt mit 1—2 Injektionen von je 20 Einheiten täglich, in schweren Fällen sofort intravenös, in leichteren Fällen subcutan. Als Tagesdosis wird man 100 Einheiten nicht gern überschreiten, doch kann man unter Kontrolle des Blutkalkes bis zu 140 Einheiten am Tage geben. Die Behandlung muß mit Regelmäßigkeit fortgesetzt werden, weil es bei einem Absetzen des Präparates leicht zum Wiederauftreten von tetanischen Anfällen kommen kann. Nach länger dauernder Behandlung zeigt sich eine Abnahme der Wirksamkeit, die eine laufende Erhöhung der Dosis notwendig macht. So hat AUB Kranke beobachtet, bei denen er nach einigen Monaten die 10fache Dosis, wie zu Beginn der Behandlung (750 E.) je Tag ohne deutliche Wirkung geben konnte [HJORT, EDER (1927), SNELL, JOHN, SAHLGREN (1927), LISSER, SHEPARDSON (1929)]. Die Ursache dieser Wirkungsabnahme ist noch nicht bekannt. Man hat mit der Möglichkeit einer Antihormonbildung gerechnet. SHELLING weist darauf hin, daß die „Immunität“ gegen Parathormon durch Störungen des Phosphatstoffwechsels bei Nichtberücksichtigung der Phosphatzufuhr vorgetäuscht sein kann.

Bei *Überdosierung* kann es zu schweren Vergiftungserscheinungen durch die Hypercalcämie kommen. Diese äußert sich durch Übelkeit und Erbrechen, Mattigkeit, Schlafsucht und Blässe. Steigt der Blutkalk auf über 20 mg-% an, so kommt es zu Kollaps, zu Anurie und zum tödlichen Koma. Bicarbonat in großen Mengen kann hier rettend wirken. Bei chronischer Überdosierung kommt es zu Gewichtsabnahme, Durst, Polyurie und rheumaähnlichen Schmerzen, wie wir sie bei der *Ostitis fibrosa* finden.

Von den weiteren Verwendungsmöglichkeiten des Parathormons sei die Beobachtung AUBs genannt, der bei der chronischen Bleivergiftung durch Parathormon eine Entkalkung der Knochentrabekel mit Ausschwemmung des

dort abgelagerten Bleies herbeiführen konnte. FLINN und SEIDLIN haben ähnliches bei der chronischen Radiumvergiftung beobachtet. FANG hat das Parathormon zur Behandlung der Hämoptoe bei Lungentuberkulose vorgeschlagen. LENDVAI hat bei einem Kranken mit Morbus Cushing eine Besserung der osteoporotischen Beschwerden beobachtet. Die Versuche, mit Hilfe von Parathormon pathologische Verkalkungsvorgänge des Organismus wie bei der Arteriosklerose, der Otosklerose und der Myositis ossificans zu verhüten oder zurückzubilden, müssen im ganzen als fehlgeschlagen bezeichnet werden. Auf die Heilung von Knochenbrüchen hat Parathormon keinen wesentlichen Einfluß, dagegen ist es mit Erfolg zur Behandlung von nephritischen, nephrotischen und kardialen Ödemen angewandt worden. Auch bei Asthma bronchiale, Heuschnupfen und Ikterus hat man Parathormon erfolgreich angewandt. Möglicherweise handelt es sich in diesen letzteren Fällen um eine besondere Form einer Kalktherapie.

Wenn sich die Annahme eines parathyreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens bestätigen sollte, so könnte vielleicht in Zukunft auch eine Behandlung mit Hypophysenextrakten zu einer Steigerung der Epithelkörperchenfunktion bei verschiedenen Formen der Tetanie herangezogen werden. Ich selbst habe bei einer Kranken mit idiopathischer Tetanie und einem Kalkspiegel von 8,2—9,0 unter Präphyson einen geringen Anstieg des Blutkalkes auf 9,5 mg-% und eine deutliche Besserung der tetanischen Beschwerden beobachten können.

Der größte Fortschritt in der Behandlung der Tetanie, und zwar sowohl der postoperativen wie der idiopathischen Form ist in der Einführung des A.T. 10 durch HOLTZ zu sehen. Bei der Prüfung des Vitamin D, das 1927 zuerst durch WINDAUS und HOLTZ durch Bestrahlung des Ergosterins mit ultraviolettem Licht in reiner Form gewonnen wurde, ergab sich, daß große Dosen dieses Bestrahlungsproduktes, die etwa das 10000fache der antirachitischen Wirkungs-dosis betragen, im Tierversuch zu schweren Krankheitserscheinungen führte. Durch Wasserverluste kam es zu erheblichen Gewichtsstürzen, die Tiere wurden matt, schläfrig, appetitlos, sie erbrachen zum Teil Blut, auch der Kot wurde blutig, sie gingen unter den Zeichen der Kreislaufschwäche zugrunde. Die Untersuchung des Blutserums ergab einen erheblichen Anstieg des Kalkgehaltes, besonders charakteristisch waren die metastatischen Kalkablagerungen in den inneren Organen, in Nieren, Milz, Magen und Darm und in der Elastica der Arterien. Durch Erhitzen und Altern gelang es, die antirachitische Wirksamkeit der Präparate zu zerstören, ohne daß die Wirkung auf den Kalkstoffwechsel dadurch beeinträchtigt wurde, andererseits war es unmöglich, das Vitamin D frei von diesem sog. Calcinosefaktor darzustellen. Die chemische und pharmakologische Untersuchung ergab, daß das wirksame Prinzip ein Tachysterin darstellt, das durch die Bestrahlung des Ergosterins auf dem Wege über Lumisterin entsteht. Das Tachysterin erwies sich als nur begrenzt haltbar. Durch Anlagerung von 2 Wasserstoffatomen an die Doppelbindung im aufgespaltenen Ring gelang es HOLTZ, das Dihydrat-tachysterin zu erhalten, das weitgehend gegen Lagern und Wärmeeinwirkung stabil ist und die 10fache Wirkung des Tachysterins auf den Blutkalk besitzt. In 5%iger öligem Lösung ist das Präparat unter dem Namen A.T. 10 im Handel. 1931 gelang es HOLTZ, GISSEL und ROSSMANN (1933) als ersten, Kranke mit postoperativer Tetanie durch A.T. 10 zu heilen. Der durch HOLTZ, v. BRAND, PUTSCHAR, GÜRSCHING und KRAUT sorgfältig durchgeführte Vergleich zwischen der Wirkung des A.T. 10 und des COLLIP-Hormons ergab eine erstaunliche Übereinstimmung, sowohl in den charakteristischen Wirkungen auf das Tier als auch in der therapeutischen Verwendbarkeit. Als Unterschiede sind zu nennen, daß unter A.T. 10 die Verkalkung der Nieren in den Epithelzellen selbst beginnt, während sie unter

Parathormon in der basalen Membran der Kanälchenepithelien ihren Anfang nimmt. Verschiedene Tierarten wiesen eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber den beiden Präparaten auf. Während die Wirkung des Parathormons unmittelbar nach der Injektion in einem Anstieg des Blutkalkspiegels sichtbar wird, setzt die Wirkung des A.T. 10 sehr viel später, meist erst nach 2 Tagen ein. Dafür hält die Wirkung des A.T. 10 um mehreren Tage an, während die des Parathormons in der Regel nach 24 Stunden wieder abgeklungen ist. HOLTZ vergleicht die Wirkungsweise des A.T. 10 mit der des Thyreoidins auf den Grundumsatz. Während das Parathormon nur parenteral gegeben werden kann, und eine Wirksamkeit der hie und da empfohlenen peroralen Präparate bislang nicht erwiesen ist, entfaltet das A.T. 10 seine volle Wirksamkeit auf oralem Wege. Voraussetzung ist hierbei lediglich, daß die Fettverdauung ungestört ist. Bestehen Pankreasstörungen, so lassen sie sich durch gleichzeitige Zufuhr von Pankreasferment einigermaßen überwinden. Bei der Sprue konnte ich in einem Fall keine Wirksamkeit des A.T. 10 auf die Tetanie nachweisen, wohl darum, weil sich trotz reichlicher Pankreaszufuhr die Resorptionsstörung nicht ganz beseitigen ließ.

Die eigentliche Wirkung des A.T. 10 ist in einer Anreicherung des Blutplasma und der Gewebsflüssigkeiten mit Calciumionen zu sehen; bevor nicht ein anderer Mechanismus nachgewiesen werden kann, ist die A.T. 10-Wirkung als reine *Kalkwirkung* aufzufassen. Der Anstieg des Serumkalkes kommt nach den Bestimmungen von HOLTZ und HEUBNER in erster Linie wohl durch eine Zunahme der kolloidalen Fraktion zustande. Wie die Erscheinung, daß auch Kranke mit normalem oder sogar gesenktem Blutkalk unter A.T. 10 anfallsfrei werden können, beweist, bestehen hier noch eine Reihe von ungelösten Fragen. Die Kalkbilanz wird in der gleichen Weise wie durch Parathormon beeinflusst. Die erhöhte Kalkausscheidung durch die Nieren wird bei genügender Kalkzufuhr in der Nahrung durch Verminderung des Kotkalkes weitgehend kompensiert.

Die ausgezeichnete Wirkung dieses Präparates auf die tetanischen Erscheinungen ist inzwischen von einer großen Zahl von Ärzten bestätigt worden. Außer HOLTZ und seinen Mitarbeitern haben WINTERSTEIN, EKBLÖM, MACBRYDE (1938), HOESCH, RIEDER, SNAPPER, MARTINI, HEYMER (1933), WENDT (1934), ALTENBURGER u. a. über Erfolge berichtet. Selbst bei langer Dauer der Erkrankung und schwersten Erscheinungen gelingt es, Anfallsfreiheit und Arbeitsfähigkeit wieder zu erzielen. Schwere trophische Störungen sind selbstverständlich kaum rückbildungsfähig, das gilt auch für die ausgeprägte Katarakt, doch kann ihr Auftreten bei rechtzeitiger und ausreichender Behandlung verhütet werden. Die Erscheinungen der Epilepsie, die Magen-Darmstörungen und Angina pectoris-Beschwerden werden zum Verschwinden gebracht [HOESCH, ROGGENBAU (1934)]. Die psychischen Veränderungen werden zum Teil schlagartig und endgültig durch A.T. 10 beseitigt (FÜNFELD). Die schwersten Erscheinungen der Schwangerschaftstetanie können durch A.T. 10 beherrscht werden, so daß eine Unterbrechung der Schwangerschaft wegen Tetanie kaum mehr nötig sein dürfte. Auf den infolge der Schwangerschaft erheblich gesteigerten A.T. 10-Bedarf haben wir oben bereits hingewiesen. Auch während der Menstruation, bei fieberhaften Erkrankungen, bei anstrengender körperlicher Arbeit und seelischen Erregungen kann der A.T. 10-Bedarf gesteigert sein. Die Einstellung des Kranken auf das Präparat muß die Individualität berücksichtigen. Sie wird in der Regel zunächst in der Klinik vorgenommen, doch erscheint auch eine ambulante Behandlung selbst schwerer Tetaniefälle durchaus möglich. Es muß dabei stets der A.T. 10-Bedarf des arbeitenden, nicht des ruhenden Menschen ermittelt werden.

Zur Einleitung der A.T. 10-Behandlung gibt man zunächst täglich 30 Tropfen = 1 ccm A.T. 10. Nach 15 ccm muß der Serumkalkspiegel kontrolliert werden. Im Anschluß an die ersten Gaben sinkt der Kalkspiegel manchmal ab. Er kann sich durch längere Zeit hindurch auf deutlich hypocalcämischen Werten halten, während gleichzeitig die tetanischen Erscheinungen verschwinden können. Man wird sich bemühen, den Kalkspiegel auf etwa 10 mg-% zu halten, doch sind vorübergehende Steigerungen auf 11—12 mg-% unbedenklich. Wenn die Einstellung gelungen ist, so genügen bei der Mehrzahl der Kranken 2—3 ccm wöchentlich. Die Behandlung muß lange genug fortgesetzt werden. Bei den parathyreopriven Formen wird sie oft lebenslänglich anzuwenden sein. Auch bei gut eingestellten und länger behandelten Kranken sollte man mindestens alle $\frac{1}{2}$ Jahre eine Kontrolle des Blutkalkes in einem zuverlässig arbeitenden Laboratorium vornehmen lassen. Kinder benötigen die gleichen Dosen wie Erwachsene.

In einzelnen Fällen sind sehr große Mengen, zum mindesten im Beginn der Behandlung notwendig. So benötigte ein Kranker MARTINIS im 1. Monat der Behandlung bis zum Verschwinden der tetanischen Erscheinungen 200 ccm A.T. 10, während er seitdem mit 30 ccm auskommt. Eine Kranke von HOLTZ bekam in den ersten 3 Tagen 60 ccm A.T. 10. Einzelne Fälle sind beschrieben worden, in denen trotz 100 ccm A.T. 10 in einer Woche keine Wirkungen auf den Blutkalk und auf die klinischen Erscheinungen zu beobachten waren. Diese Fälle müssen als A.T. 10-refraktär bezeichnet werden. Interessanter Weise scheinen sie auch gegen Parathormon refraktär zu sein, eine Beobachtung, die sehr für den gleichen Angriffspunkt und die gleiche Wirkungsweise der beiden Präparate spricht.

Da das A.T. 10 lange Zeit hindurch im Körper gespeichert wird, und die Wirkung sehr zögernd einsetzt, so besteht, zumal bei großen A.T. 10-Mengen die Gefahr der Überdosierung. Die ersten Anzeichen sind Appetitverlust und Übelkeit, man wird bei ihrem Auftreten den Blutkalk bestimmen, das A.T. 10 absetzen und Natrium bicarbonat versuchen. Die weiteren Erscheinungen der A.T. 10-Vergiftung, die sich bei sorgsamer Führung der Behandlung wohl meist vermeiden läßt, sind die Erscheinungen der schweren Hypercalcämie: Durst, Harndrang, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Ataxie und Lähmungen. Die Menge von 15 ccm A.T. 10, die man zur Einleitung der Behandlung benötigt, wird nach HOLTZ von jedem Menschen vertragen. Werden große Mengen notwendig, so wird die klinische Behandlung mit häufiger Blutkalkkontrolle unerlässlich. Die toxischen Erscheinungen der Überdosierung werden sich somit wohl stets vermeiden lassen. Es ist nach den bisherigen Erfahrungen zu erwarten, daß die Prognose der Tetanie durch A.T. 10 eine entscheidende Wandlung erfährt.

2. Ostitis fibrosa (RECKLINGHAUSEN).

Die Geschichte der Entdeckung der Ostitis fibrosa bietet mancherlei Besonderheiten. Daß die Erkrankung den Menschen schon seit den ältesten Zeiten befallen hat, geht aus der Beobachtung von DENNINGER hervor, der an einem prähistorischen Skelet das Vorliegen einer generalisierten Ostitis fibrosa cystica nachweisen konnte. Die erste Beschreibung findet sich in einer Gießener Dissertation von ENGEL aus dem Jahre 1864 „Ein Fall von cystoïder Entartung des ganzen Skeletes“. Auch die Fälle, die 1873 von CZERNY und 1877 von LANGENDORFF und MOMMSEN beschrieben wurden, sind nach dem Urteil RECKLINGHAUSEN'S derselben Erkrankung zuzurechnen. 1884 beschrieb DAVIS-COLLEY den Fall eines 13jährigen Mädchens mit einer Systemerkrankung des Skelets, einer Kiefergeschwulst, Nierensteinen und vermehrter Kalkausscheidung. 1889 teilt HIRSCHBERG einen Fall von sog. Osteomalacie mit, der nach dem Urteil SCHMORL'S ebenfalls zur Ostitis fibrosa zu rechnen ist. 1891 erschien dann in der Festschrift für VIRCHOW die grundlegende Arbeit von RECKLINGHAUSEN, der 2 typische Fälle der Erkrankung beschrieb und die Abgrenzung von der

Osteomalacie vornahm. Er nahm dabei freilich eine Übereinstimmung mit der von PAGET 1876 beschriebenen Form der Ostitis deformans an. Erst die histologischen Arbeiten SCHMORLS haben die Unterscheidung dieser beiden Krankheitsbilder ergeben.

Die eben genannten Arbeiten, einschließlich der von RECKLINGHAUSEN, erwähnen nichts von den Nebenschilddrüsen, deren Sonderstellung als selbständiges Organ erst im Jahre 1880 durch SANDSTRÖM erkannt wurde, während VASSALE und GENERALI 1896 ihre Drüsenatur nachweisen konnten. Die erste Beschreibung eines typischen Falles von generalisierter Skeleterkrankung und gleichzeitigem Tumor der Nebenschilddrüse geschah 1904 durch ASKANAZY. Es ist dann besonders ERDHEIM mit seinen Schülern gewesen, der systematisch die Zusammenhänge zwischen Skeletveränderungen und Nebenschilddrüsen untersucht hat. Er vertrat dabei die Anschauung, daß die Hyperplasie der Nebenschilddrüsen ein Versuch des Organismus sei, die Störungen der Skeletverkalkung auszugleichen. Er setzte die Veränderungen bei der Ostitis fibrosa in Beziehung zur Hyperplasie der Nebenschilddrüsen bei der Rachitis. 1915 machte SCHLAGENHAUFER den Vorschlag, bei Systemerkrankungen des Skeletes die vergrößerten Nebenschilddrüsen zu entfernen, ohne daß dieser Vorschlag in die Tat umgesetzt werden konnte. 1922 vergleicht MORTON die Hypercalcurie und Hypercalcämie des Ostitis fibrosa-Kranken mit der Glykosurie und Hyperglykämie des Diabetikers, doch wurde der Begriff des Hyperparathyreoidismus erst 1930 von BARR und BULGER klar definiert. In anderer Weise näherte sich HOFFHEINZ dem Problem der Ostitis fibrosa. Er berichtete 1925 über 27 Fälle von Systemerkrankung des Skeletes mit Nebenschilddrüsentumoren und fand dabei 17 typische Fälle von Ostitis fibrosa. Der entscheidende Schritt wurde 1926 von MANDL getan, der in Abhängigkeit von der ERDHEIMschen Theorie bei einem Kranken mit Ostitis fibrosa eine Transplantation einer Nebenschilddrüse vornahm und dabei eine ernsthafte Verschlechterung des Zustandes beobachtete. Daraufhin legte er die Nebenschilddrüse frei und entfernte ein Adenom, diesmal mit ausgezeichnetem therapeutischem Erfolg. Die Beobachtungen MANDLs sind dann von einer großen Zahl von Nachuntersuchern in allen Ländern bestätigt worden. Den letzten Beweis für die Entstehung der Ostitis fibrosa durch übermäßige Bildung von Nebenschilddrüseninkret wurde von JAFFE, BODANSKY und BLAIR geführt, denen es gelang, durch Parathormon die typischen histologischen Veränderungen des Knochens experimentell zu erzeugen.

Die Beschwerden der Kranken.

Die Beschwerden der Kranken sind je nach dem Ausmaß der Veränderungen und der Form der Erkrankung verschieden stark ausgeprägt. Sie pflegen sehr allgemeiner Natur zu sein und geben dem Arzt nur in seltenen Fällen ein klares Bild. Im Vordergrund stehen die *Schmerzen*, die meist zunächst als rheumatisch angesehen werden, da sie den ziehenden und unbestimmten Charakter des Rheumatismus aufweisen. Sie sind in manchen Fällen ein Frühsymptom, in anderen Fällen jedoch treten sie erst spät auf bei fortgeschrittener Erkrankung. Sie können von quälender Heftigkeit und Dauer sein, so daß sie in Einzelfällen den Kranken von Beginn an an das Bett fesseln. Zwischen dem Ausmaß der Knochenveränderungen und der Schwere der Schmerzen bestehen dabei keine direkten Beziehungen. Die Schmerzen weisen wohl häufig auf das Krankheitsbild hin, sie können jedoch auch so diffus sein, daß eine Lokalisation der herdförmigen Erkrankung damit nicht möglich ist. Neben dem Rücken sind besonders der Beckengürtel und die unteren Extremitäten betroffen, zumal hier noch die statische Belastung hinzukommt. Auf Druck von außen sind die Knochen außerordentlich empfindlich. Eine Entscheidung, ob der Sitz des Schmerzes im Knochenmark, wie LOTSCH meint, oder im Periost gelegen ist, erscheint zunächst nicht möglich. Hinzu kann eine große Schmerzempfindlichkeit der Gelenke treten, so daß die Kranken schon den Druck der Bettdecke als störend und schmerzhaft empfinden. Die übrigen Krankheitszeichen sind noch allgemeinerer Natur. Die Mehrzahl der Kranken klagt über starke körperliche Schwäche, leichte Ermüdbarkeit, Verlust von Appetit und Abnahme des Körpergewichtes, Schlaflosigkeit und Leibscherzen, die mit der spastischen Obstipation im Zusammenhang stehen dürften. Manchen Kranken fällt die vermehrte Ausscheidung von Kalk und Phosphat im Harn auf. Auch kann der durch die Polyurie entstehende Durst so heftig sein, daß er den Kranken unter

der Diagnose des Diabetes zum Arzte führt. Ein hoher Prozentsatz der Kranken kommt mit den Beschwerden einer Steinerkrankung der Harnwege.

Die Krankheitszeichen und ihre Deutung.

Bei der großen Seltenheit der Ostitis fibrosa (es liegen etwa 350 Fälle in der Literatur beschrieben vor, wenn natürlich auch eine große Zahl der beobachteten Kranken nicht veröffentlicht ist) bereitet es Schwierigkeiten, eine allgemeine Symptomatologie zu geben. Hinzu kommt, daß die verschiedenen Formen der Erkrankung, die individuellen Unterschiede zu außerordentlich verschiedenartigen Bildern zu führen pflegen. Unser Interesse richtet sich naturgemäß auf den *Knochen*. Die Druckempfindlichkeit bei Betasten wurde schon erwähnt. Bei der typischen Form des cystischen Verlaufes der Ostitis fibrosa kann es zu Auftreibungen des Knochens kommen, die, wenn sie etwa am Kiefer oder am Schädel sind, frühzeitig auf die Erkrankung hinweisen. Bei der osteoporotischen Form freilich fehlen diese Veränderungen gänzlich. Hier kommt es vielmehr zu einer generalisierten Entkalkung des Skelets, ohne daß Einzelherde nachweisbar sind. Die Difformierungen des Skelets kommen einmal durch die Cysten, zum anderen durch die *Spontanfrakturen* zustande, während eine echte Verbiegung des Knochens bei der Ostitis fibrosa nur in seltenen Ausnahmefällen und in geringem Ausmaße zu beobachten ist. Bei den verbogen erscheinenden Knochen handelt es sich vielmehr meist um die Folgezustände von Spontanfrakturen, die oftmals nicht bemerkt wurden und in schiefer Stellung bereits wieder verheilt sind. Häufig freilich ist die Spontanfraktur das erste große Ereignis im Verlauf der Erkrankung, das ärztliche Hilfe erforderlich macht. In fortgeschrittenen Fällen kommt es zu schwersten Deformierungen des Skelets, besonders die unteren Extremitäten brechen infolge der statischen Belastung häufig ein; die Kniegelenke sind dabei oft beträchtlich verändert. Der Beckenring kann seine Form verlieren, die Erkrankung der Wirbelsäule führt zur Kyphoskoliose. Die Beteiligung der Rippen kann zu schweren Veränderungen des Brustkorbes mit Behinderung der Atmung und Prädisposition zu Atelektase und Pneumonie der Lungen führen. Zugleich nimmt die Körpergröße beträchtlich ab, der Gang kann watschelnd, unsicher und völlig unmöglich werden. Die Beteiligung des Gesichtsschädels und des Kiefers führt zu Veränderungen des Gesichtsausdruckes, die schon frühzeitig auffallen können.

Von großer Bedeutung ist das *Röntgenbild*. Es wird in vielen Fällen die Diagnose sichern können, es wird auch oftmals eine Frühdiagnose ermöglichen; andererseits ist zu betonen, daß die Veränderungen des Röntgenbildes keineswegs immer charakteristisch und beweisend sein müssen und daß bei der osteoporotischen Form die Kontrolle des Kalkstoffwechsels wesentlich zuverlässiger sein kann.

Zu Beginn der Erkrankung wird das *Röntgenbild* von der *Osteoporose* beherrscht, die von den Bildern, wie sie die Osteomalacie und Altersosteoporose bieten, kaum zu unterscheiden ist. Bei fortschreitender Erkrankung fällt die feinfleckige und feinsträhnige, verwaschene Struktur des Knochens auf. Die Compacta erscheint verdünnt, Corticalis und Spongiosa aufgelockert. Die Grenze zwischen Compacta und Spongiosa wird unscharf. Am Schädeldach findet sich ebenfalls eine feinwabige Aufhellung mit Einlagerung kleiner Verdichtungsherde, die den bei der Ostitis deformans PAGET zu beobachtenden Erscheinungen außerordentlich ähnlich sind. Diese sind besonders bei längerer Dauer der Erkrankung deutlich, während in den Frühformen die feinwabige Aufhellung allein das Röntgenbild bestimmt. Die Röntgendiagnose wird erleichtert durch den Nachweis der *Cysten* und der *Riesenzelltumoren*, die beide

als sekundäre Veränderungen des Skelets häufig zu beobachten sind (Abb. 35). Dabei steht die Anzahl der Cysten und Tumoren nicht in einem direkten Zusammenhang zu der Schwere der übrigen Knochenveränderungen. Die Cysten sind besonders häufig in den Metaphysen, die Riesenzelltumoren in den Epiphysen der langen Röhrenknochen zu finden. Es besteht manchmal eine besondere Bevorzugung der Stellen mit erhöhter statischer Belastung (Abb. 36). So finden sich die braunen Tumoren besonders häufig im Schenkelhals und im Schambein. Die Unterscheidung zwischen Cysten und braunen Tumoren ist darin gegeben, daß die Cysten eine scharf umschriebene Aufhellung im Knochen



Abb. 35. Ostitis fibrosa RECKLINGHAUSEN.

ergeben, von rundlicher oder ovaler Form, manchmal von einer wabigen Struktur ausgefüllt, wobei die Corticalis am Rande aufgebläht und verdünnt erscheint. Demgegenüber unterbrechen die *Riesenzelltumoren* die Corticalis unvermittelt und gänzlich. Sie liegen meist exzentrisch und können bis zum Gelenkknorpel reichen, den sie freilich nur selten in Mitleidenschaft ziehen. Die Cysten sind häufig am Ober- und Unterarm, Ober- und Unterschenkel zu sehen, sie können jedoch auch in den Hand- und Fußknochen, am Schädel, in den Rippen und im Kiefer auftreten. Bei häufiger Kontrolle des Röntgenbildes ergibt sich ein auffälliger Wechsel des Bildes. Die Tumoren können spontan ausheilen und sich

in scharf verdichtete Knochenschatten umwandeln, andererseits können sie auch durch den Anschluß neuer Tumoren aus der Umgebung in kurzer Zeit gewaltig an Größe zunehmen. Bei Kindern und Jugendlichen finden sich die Veränderungen häufig in der Gegend der Wachstumszone der Knochen, so daß es zu starker Erweiterung der Metaphysen kommt, die den Verdacht auf Späterachitis nahelegt. Charakteristisch sind die Spontanfrakturen, die häufig im Gebiet einer Cyste oder eines braunen Tumors, aber auch in den übrigen rarefizierten Anteilen des Knochens stattfinden können. Sie heilen sehr leicht wieder zusammen, doch wird nur selten eine übermäßige Callusbildung beobachtet. Im Fall der Frakturen kann es zu einer deutlichen Reaktion des Periosts kommen, das in der Regel an dem Prozeß nicht beteiligt ist. Verbiegungen des Knochens, die nicht auf einer Spontanfraktur beruhen, sind außerordentlich selten. Am Schädel kann es zu einer Abflachung der Schädelbasis und der hinteren Schädelgrube kommen. Auch die Nebenhöhlen und der Warzenfortsatz können osteoporotische und cystische Veränderungen aufweisen.

Die Zähne werden häufig durch die Porose des Kieferknochens in ihren Fächern gelockert. Die Struktur des Zahnes selbst ist nicht verändert. Der Beckengürtel ist stark befallen und durch Einbruch des Knochens in seiner Form verändert. Die Rippen können erheblich in Mitleidenschaft gezogen sein, die Wirbelkörper in gleicher Weise wie der Schädel verändert und durch die Erweichung des Knochens bis zur Fischwirbelform verändert sein. Die Differentialdiagnose gegenüber der Ostitis deformans PAGET macht in der Regel keine großen



Abb. 36. Ostitis fibrosa RECKLINGHAUSEN.

Schwierigkeiten, nur die Betrachtung des Schädels allein kann zur Verwechslung führen. Die Abgrenzung gegenüber der Osteomalacie und spätrachitischen Veränderungen ist in erster Linie durch die Cysten, die Erweiterung der Markhöhle und die braunen Tumoren gegeben.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß das Röntgenbild in den metastatischen Formen der Krankheit nicht selten hochgradige Verkalkungen der *weichen Gewebe* aufdeckt. So sind ausgedehnte Verkalkungen des Nierenparenchyms und der Arterien zu beobachten. Auch auf die häufige Anwesenheit von Nieren- und Blasensteinen ist hinzuweisen.

Die anatomische Untersuchung des Knochens ergibt folgendes:

Trotzdem es sich um eine Systemerkrankung des Skelets handelt, sind doch Art und Ausmaß der Veränderungen in den einzelnen Knochen sehr verschieden. Während einzelne Knochen mit Cysten und braunen Tumoren durchsetzt und bis zur Unkenntlichkeit zerstört sind, erscheinen andere kaum beteiligt, wenn auch die mikroskopische Untersuchung hier vielleicht beginnende Veränderungen aufzudecken vermag. Gründe für diese Verschiedenheiten können wir bislang kaum angeben, abgesehen von der Tatsache, daß manchmal eine

starke statische Belastung zu größeren Veränderungen führt. Es wird hier wieder das allgemeine Problem der Endokrinologie sichtbar, daß der Zustand des Erfolgsorganges für die Ausprägung des Krankheitsbildes entscheidend sein kann, daß periphere und peristatische Faktoren, die wir im einzelnen nicht kennen, mitspielen.

Die *Osteoporose* führt zu einer allgemeinen Erweichung des Knochens, der in fortgeschrittenen Fällen ohne Schwierigkeiten mit dem Messer durchschnitten werden kann, RÆCKLINGHAUSEN sagt, daß die Knochensäge wie durch morsches Holz hindurchschneidet. Man erkennt makroskopisch die Verschmälnerung der Knochenrinde, die Auflichtung der Spongiosa und die Erweiterung der Markhöhle. Je nach der Beteiligung des Knochens erkennt man noch rotes oder gelbes Knochenmark, bei stärkerer Beteiligung kann der Knochen im ganzen Querschnitt durch schwammiges, faseriges Knochengewebe ersetzt sein. Die eindrucksvollsten Veränderungen sind die *Cysten*, die zum Teil in größeren Gruppen zusammengelagert sind, die Spontanfrakturen, die sich besonders in den Gebieten der cystischen Veränderungen erkennen lassen, und die sog. braunen Tumoren. Es wurde schon bei der Besprechung des Röntgenbildes erwähnt, daß das Periost meist unbeteiligt und nur im Gebiet der Frakturen und Tumoren reaktiv beteiligt erscheint. Die Mehrzahl der makroskopischen Veränderungen sind *sekundärer* Natur, die primären Veränderungen zeigt uns das histologische Bild. Die Anfangsstadien der Erkrankung haben wir durch die experimentellen Forschungen JAFFES kennen gelernt, dem es gelang, die charakteristischen Bilder durch Zufuhr von Nebenschilddrüsenhormon im Tierversuch zu erzeugen. Die erste Veränderung dürfte in einer Zunahme der osteoklastischen Zellelemente gegeben sein. Sie überwiegen die osteoplastischen Elemente bei weitem und führen durch Resorption und Vascularisation der Knochenbälkchen zu einer starken Verdünnung der Knochenblättchen von innen her; von außen lagert sich eine schmale, osteoide Gewebsschicht, in der nur einzelne Osteoblasten zu finden sind, an; das zerstörte Knochengewebe wird durch dichtes, zellreiches Bindegewebe ersetzt. In diesem Bindegewebe kann es bei längerer Dauer zu erneuter Bildung von Knochen von wechselndem Kalkgehalt kommen. Die Anordnung des neugebildeten Bindegewebsknochens kann in manchen Fällen entsprechend den statischen Drucklinien verlaufen, in anderen Fällen erscheint sie völlig regellos. Auch der neugebildete Knochen wird offenbar stets sehr rasch wieder von den Osteoklasten angegriffen, aufgelöst und umgebaut. Man hat in manchen histologischen Bildern den Eindruck eines heftigen Kampfes zwischen den knochenbildenden und knochenzerstörenden Kräften des Organismus, wobei die klastischen Zellelemente oft in enormer Überzahl das Bild beherrschen und als die eigentliche Ursache der Knochenzerstörung anzusehen sind. In den Knochenbezirken, in denen die resorptiven Veränderungen noch nicht nachzuweisen sind, findet man eine schmale Zone osteoiden Gewebes, das jedoch mit den typischen breiten, osteoiden Zonen bei der Rachitis und der Osteomalacie nicht zu vergleichen ist. Die gelenknahe Knochenschlußplatte ist oft schon in den Frühstadien der Erkrankung weitgehend zerstört und durch lockeres Fasermark ersetzt. Bei Fortschreiten der Erkrankung entstehen Ansammlungen von Granulationsgewebe, in denen sich Nester von Riesenzellen bilden. Sie können so klein bleiben, daß sie nur mikroskopisch nachweisbar sind, sie können aber auch wiederum, ohne daß wir einen Grund dafür angeben könnten, zu gewaltiger Größe, bis auf Kindskopfgröße heranwachsen. Sie zeigen spindelzellartig angeordnetes Bindegewebe, das mit dem Bindegewebe der Umgebung im Zusammenhang steht. Diese Riesenzellen entstehen aus osteoklastischen Elementen, sie lassen reichlich Hämosiderin und phagozytierte Erythrocyten erkennen, dadurch entsteht die bekannte braune Farbe. Trotz der Ähnlichkeit mit echten Blastomen unterscheiden sie sich doch in wesentlichen Zügen davon. LUBARSCH hat sie als Resorptionsgranulome bezeichnet. Man nimmt an, daß ein Teil der Struktur durch die Reaktion auf den Blutaustritt in das fibröse Mark zustande kommt. Die braunen Riesenzelltumoren können sich ohne therapeutische Maßnahmen weitgehend zurückbilden. Dabei kann es zur Bildung von zellarmem, sehr dichtem Bindegewebe, das teilweise wieder verkalkt, kommen. Auch ein völliges Verschwinden der Tumoren ist beobachtet worden, besonders nach der geglückten Entfernung eines Epithelkörperchentumors; ein Teil der braunen Tumoren verwandelt sich in *Cysten*.

Auch diese haben ganz verschiedene Größe, Form und Lokalisation. Sie können mikroskopisch klein und bis zur Größe einer Faust ausgedehnt sein. Sie können Einzelhöhlen oder Konglomerate zahlreicher kleiner Höhlen darstellen. Ihre Wand ist innen mit einer endothelähnlichen Membran ausgekleidet. Sie enthalten entweder Luft oder eine trübe, eiweißreiche, auch blutig verfärbte Flüssigkeit, in der phagozytierte Zellreste, auch Cholesterinkristalle nachweisbar sind. Junges Bindegewebe und gefäßreiches Granulationsgewebe findet sich häufig darin. Zur Entstehung der Cysten nimmt JAFFÉ an, daß es sich um eine Degeneration und ödematöse Erweichung der Riesenzelltumoren oder des Fasermarkes handle. Auch als Endergebnis einer Blutung oder Lymphstauung können sie gedeutet werden.

So oft auch Cysten und braune Tumoren zu finden sind, so ist doch zu bedenken, daß es schwere und zum Tode führende Fälle gibt, in denen sie vollständig fehlen können, wie in den Fällen von WILDER, CAMP, ROBERTSON und ADAMS.

Die *chemische Untersuchung* des erkrankten Knochens ergibt eine beträchtliche Verminderung des anorganischen Anteils, der beim gesunden Knochen 40—50% beträgt. Der organische Anteil kann auf 70—80% ansteigen. Analysen dieses organischen Anteils liegen, soweit ich sehe, bislang nicht vor. In der Asche finden sich keine größeren Verschiebungen zwischen Kalk, Phosphor und Magnesium. Wichtig erscheint der Hinweis von ADAMS, daß der Kalk nicht nur in Form des Phosphates, sondern auch als Carbonat in Verlust gerät, und daß Verschiebungen zwischen Calciumphosphat und Calciumcarbonat ebenfalls die Eigenschaften des Skelets erheblich zu beeinflussen vermögen (BARR, WILDER, ADAMS).

Die *Wachstumshemmung* und das Kleinerwerden, das bei manchen Kranken zu beobachten ist, ist hauptsächlich durch die Osteoporose, zumal der Wirbelsäule und durch die Spontanfrakturen verursacht. Daneben besteht die Möglichkeit, daß das Nebenschilddrüsenhormon eine direkte wachstumshemmende Wirkung entfaltet. Jedenfalls sprechen tierexperimentelle Beobachtungen JAFFES, BODANSKYs und THOMPSONs in diesem Sinne. Man nimmt an, daß es sich um eine direkte Hemmungswirkung auf das Wachstumsprinzip des Hypophysenvorderlappens handelt, doch reicht das vorliegende Material meines Erachtens nicht aus, um solche weittragenden Schlüsse zu rechtfertigen.

Die *Bewegungsstörung* der Kranken ist vorwiegend durch die Veränderungen des *Skelets* bedingt. Hinzu kommt aber in zahlreichen Fällen erschwerend eine Schwäche und Atonie der *Skelettmuskulatur*, die zu Beginn der Erkrankung mit neurotischen Bewegungsstörungen verwechselt werden kann. In fortgeschrittenen Fällen kann die Adynamie der Kranken so hochgradig sein, daß sie an die gleichartige Störung bei ADDISON-Kranken erinnert. Als Ursache der Muskelstörung ist die Hypercalcämie anzusehen, die zu einer Verminderung der mechanischen und elektrischen Erregbarkeit führt und in höheren Graden die Atonie des Muskels verursacht. Häufig kommt es als Folge der muskulären Insuffizienz zur Plattfußbildung, die die Kranken auch als erstes zum Arzte führen kann. Gewisse Koordinationsstörungen in der Bewegung der Extremitäten können den Verdacht auf eine organische Hirnerkrankung nahelegen. Doch dürften auch diese Veränderungen vorwiegend durch die Muskelstörungen selbst verursacht sein, zumal die Atonie in verschiedenen Bezirken der Skelettmuskulatur verschieden stark ausgeprägt sein kann.

Entsprechend dem erhöhten Blutkalkspiegel ist auch die *elektrische* und *mechanische Erregbarkeit* der peripheren Nerven herabgesetzt.

Am *Herzen* findet sich bei manchen Kranken eine mäßige Bradykardie, auch Arrhythmien sollen nach SHELLING vorkommen, doch liegen nähere Angaben darüber nicht vor. Wie BALLIN, KELLOG und KERR zuerst beschrieben, KORTH und HECHT neuerdings genauer untersucht haben, findet sich bei der Ostitis fibrosa im Elektrokardiogramm regelmäßig eine Verkürzung des Q-T-Intervalles, auch als Veränderung des S-T-Intervalles beschrieben (Abb. 37). Wie wir schon bei den Herzveränderungen der Tetaniekranken besprochen haben, steht die Dauer des Q-T-Intervalles in direktem Verhältnis zur Höhe des Blutkalkspiegels. Eine Schädigung des Herzmuskels kann hieraus noch nicht erschlossen werden. Es handelt sich nach KORTH und HECHT um eine einfache Verkürzung der monophasischen Aktionsströme, die keineswegs eine Veränderung der mechanischen Systole bedeuten muß. Wir wissen, daß der Aktionsstrom weitgehenden Änderungen unterliegt, ohne daß die mechanische Leistung des Herzens dadurch verändert ist. Die elektrokardiographischen Veränderungen können auch im Tierversuch durch Zufuhr von Parathyreoideahormon und Calcium reproduziert werden. Nach der Entfernung des Nebenschilddrüsentumors kehren sie entsprechend dem Absinken des Blutkalkes zur Norm zurück

(Abb. 38). Nach der Operation des Epithelkörperchentumors wurde mehrfach eine Größenzunahme der T-Schwankung beobachtet, wie sie merkwürdigerweise

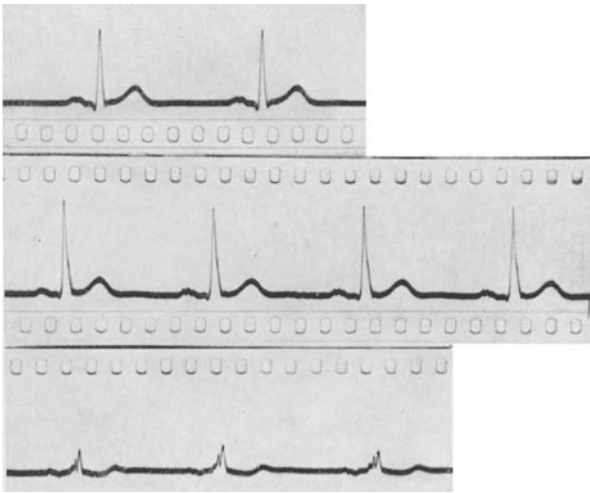


Abb. 37. R. B. M. Recklinghausen vor der Operation. Blutkalk 16 mg-%, Frequenz 80, QT 0,30.

besondere Neigung zu Hochdruck, Arteriolosklerose und Arteriosklerose ist nach NOTHMANN nicht anzunehmen. Fälle, wie die von ASSMANN und LOOSER

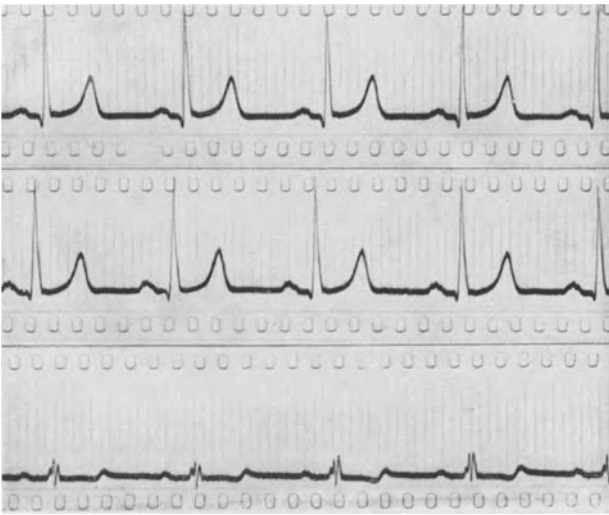


Abb. 38. Derselbe Kranke kurz nach Exstirpation eines Nebenschilddrüsentumors. Blutkalk 10 mg-%, Frequenz 80, QT 0,35.

und noch seltener im Darm zu beobachten sind, zu erklären. Es dürfte sich hier eher um funktionelle Erscheinungen durch Beteiligung des vegetativen Nervensystems handeln, wobei die Blutkalkveränderungen, wenn nicht ausschließlich, so doch wesentlich beteiligt sein mögen. Auch in der Lunge finden sich Verkalkungen,

auch bei der Tetanie vorkommen kann. Auch hieraus kann die Diagnose eines Myokardschadens nicht abgeleitet werden. In seltenen Fällen sind Verkalkungen innerhalb des Herzmuskels beobachtet worden, die je nach Lage und Ausdehnung zu Störungen führen können.

Das Gefäßsystem ist nur in einzelnen Fällen in Mitleidenschaft gezogen. Es kann zu nekrotischen Schädigungen der Media, zumal der mittleren Arterien kommen, wie sie ähnlich bei Überdosierungen mit Vitamin D beobachtet werden. Eine besondere Neigung zu einer schwersten Verkalkung der Körperarterien, die im Röntgenbild nachweisbar war, und einer symmetrischen Gangrän gekommen ist (im Falle ASSMANNs bei einem 16-jährigen Jungen), stellen größte Seltenheiten dar. Man wird bei ihnen wohl eine besondere Disposition des Gefäßsystems annehmen müssen.

Die Erscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals, Appetitmangel, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und kolikartige Schmerzen sind nur zu einem kleinen Teil durch die pathologischen Verkalkungen, die im Magen

die so ausgedehnt sein können, daß eine Miliartuberkulose vorgetäuscht wird. Im Finalstadium neigen die Kranken zu hypostatischen Pneumonien, zumal dann, wenn das Thoraxskelet schwer verändert ist.

Im *Blut* fand ROSENOW eine geringgradige sekundäre Anämie. BOMSKOV sah in einem Fall eine erhöhte Blutviskosität, LICHTWITZ weist auf die schweren aplastischen Anämien hin, wie sie bei der Marmorkrankheit (ALBERS-SCHÖNBERG) durch die Zerstörung des Knochenmarkes entstehen können.

Im *organischen Stoffwechsel* sind bislang sichere Veränderungen nicht gefunden worden. Es liegen nur einzelne Beobachtungen darüber vor, der *Grundumsatz* wurde in normalen Grenzen gefunden.

Bedeutungsvoll sind dagegen die Veränderungen des *Wasserhaushaltes* und des *Harnsystems*. Dabei ist eine klare Entscheidung, welche Veränderungen auf das Nierenorgan, welche auf Störungen im intermediären Wasserhaushalt zu beziehen sind, oftmals nicht möglich. Der gesteigerte *Durst* wurde schon unter den Frühsymptomen der Erkrankung genannt. Polyurie und Polydipsie können derart ausgeprägt sein, daß der Verdacht auf einen Diabetes insipidus entsteht (ALLAN, ROSENBACH).

Sehr merkwürdig ist in dieser Beziehung der Fall von KORTH und HECHT: Hier handelte es sich um einen 35jährigen Kranken, der seit dem 13. Lebensjahr unter schwerstem Durst litt und 3—5 Liter Harn täglich ausschied. 12 Jahre später, also im Alter von 25 Jahren, traten bei ihm die ersten Zeichen einer Ostitis fibrosa auf, die als Arthrosis deformans und Ischias erfolglos behandelt wurde, bis weitere 8 Jahre später die richtige Diagnose gestellt wurde. Die Operation ergab ein Nebenschilddrüsenadenom, nach dessen Entfernung der Blutkalk, der vorher bei 16 mg-% lag, auf 8—9 mg-% absank; zugleich verschwand der heftige Durst, der fast 20 Jahre angehalten hatte, schlagartig und vollständig.

Wenn man mit ANSELMINO, LICHTWITZ u. a. annimmt, daß die Nebenschilddrüsen vom Vorderlappen der Hypophyse aus entscheidend gesteuert werden, so wird man hier eine Erkrankung dieses übergeordneten Systems als wahrscheinlich annehmen müssen, trotzdem bleibt der schlagartige Erfolg der Operation schwer verständlich. Man muß eine Rückwirkung der Nebenschilddrüse auf die Hypophyse als wahrscheinlich annehmen.

Die Zufuhr von *Nebenschilddrüsenhormon* führt bereits wenige Stunden nach der Injektion zu einer deutlichen Diurese. Dabei zeigt sich sofort eine gesteigerte Ausscheidung von Phosphat und Chlorid, während die gesteigerte Ausscheidung des Calciums erst einige Stunden später einsetzt (ALBRIGHT und ELLSWORTH). Bei vorsichtiger Dosierung des Hormons lassen sich gewaltige Steigerungen der Diurese mit starken Molenverlusten erzwingen, man hat deshalb die Anwendung des Parathormons auch bei Nephrosen und hydrophischen Herzkranken empfohlen. Die Polyurie des Ostitis fibrosa-Kranken mag zu einem Teil auf die direkte diuretische Wirkung des Hormons zu beziehen sein. Die nähere Untersuchung dieser Frage hat jedoch gezeigt, daß die Verhältnisse recht kompliziert liegen. Voraussetzung für die diuretische Wirkung ist eine entsprechende Speicherung von Wasser und Mineralien in der Vorperiode. So konnte MCCANN bei Nephritiden mit Kochsalzretention durch Parathormon eine Steigerung der Harn-Kochsalzausscheidung auf das Siebenfache nachweisen. Ohne die entsprechende Wasserspeicherung kam eine Diurese nicht zustande. Dieser Befund weist auf einen extrarenalen Angriffspunkt des Hormons hin und macht eine direkte Beeinflussung des Nierenorgans unwahrscheinlich. Bei Überdosierung mit Nebenschilddrüsenhormon kommt es bald zu einer Verminderung der Diurese bis zur vollständigen Anurie. Dabei lassen sich Exsikkose, Hypercalcämie, Hyperphosphatämie und eine Steigerung des Reststickstoffes im Blut bis zu beträchtlichen Werten nachweisen, es kann zum urämischen Tod der Tiere kommen. Zufuhr von reichlich Kochsalz und Wasser kann die Zeichen der Vergiftung günstig beeinflussen. Beim Menschen sind diese schwersten Bilder

der akuten Hormonvergiftung nur sehr selten beobachtet worden. Die Fälle von BOMSKOV, von DAWSON und STRUTHERS (1923) sind zu nennen, wenn sich das klinische Bild hierbei auch nicht ganz mit den im Tierexperiment beobachteten Veränderungen deckt. In Fällen mit starker Kalkmetastasierung kann es zu hochgradigen Verkalkungen des Nierengewebes kommen, so daß sich dadurch das Bild der chronischen Niereninsuffizienz entwickelt. Es kommt zum Anstieg der Harnsäure, des Harnstoffes, und der Xanthoproteinwerte; auch die Blutphosphatwerte sind hierbei meist ungewöhnlich stark erhöht. Im Harnsediment finden sich rote und weiße Blutkörperchen und Zylinder aller Art. Wieweit die Niereninsuffizienz durch den vorwiegend extrarenalen Angriffspunkt des Nebenschilddrüsenhormons, wieweit durch die Verkalkung des Nierenparenchyms bedingt ist, läßt sich im Einzelfall kaum entscheiden.

Die Kranken klagen zugleich häufig Miktionsbeschwerden, Enuresis und Nykturie.

Neuerdings hat EGER (1941) auf enge Beziehungen zwischen der Ostitis fibrosa und der renalen Rachitis hingewiesen. Er vermutet, daß in beiden Fällen eine Stoffwechselstörung des Mineralhaushaltes zugrunde liegt, wobei die Epithelkörperchen im wesentlichen die Einwirkung auf den Knochen vermitteln. Eine Reihe von Giften scheint gleichzeitig Nierenschädigung und Schädigungen des Knochens, deren Bild dem der O. f. ähnlich ist, zu verursachen. Bei Vergiftung von Tieren mit Urannitrat blieb die charakteristische Einwirkung auf den Knochen aus, wenn die Epithelkörperchen vorher extirpiert waren.

Eine der wichtigsten *Komplikationen* der Erkrankung stellt die Bildung der *Harnkonkremente* dar, die durch die vermehrte Ausscheidung von Kalkphosphat im Harn bedingt ist. Die Bedingungen, unter denen es bei *einem* Patienten zur Bildung enormer Konkreme, die zur Obstruktion des gesamten Harnsystems führen können, und bei *andern* nur zu kleinsten Konkrementen kommt, sind nicht in allen Punkten geklärt. Zweifellos hat die Nahrungszufuhr, sowohl in bezug auf ihren Kalk- und Phosphorgehalt als auch besonders in ihrer Wirkung auf die Wasserstoffionenkonzentration des Harnes eine Bedeutung. Auch die Trinkmenge dürfte die Steinbildung beeinflussen. Bei großen Harnmengen erscheint theoretisch die Konkrementbildung infolge der Spülwirkung erschwert. Bei 2 meiner eigenen Fälle sah ich jedoch hochgradige und seit Jahren anhaltende Diuresen verbunden mit ausgedehnter Konkrementbildung. Wichtig ist schließlich, ob es zu einer Behinderung des Harnabflusses und zur Infektion der Harnwege gekommen ist. Zwischen der Ausdehnung der Skeletveränderungen und dem Grade der Konkrementbildung lassen sich keine klaren Beziehungen erkennen. SHELLING dagegen sah die Steinbildung bei Kranken mit geringen Harnmengen häufiger und rät, die Trinkmenge der Kranken wegen dieser Gefahr nicht zu vermindern. Nach den Beobachtungen von ALBRIGHT, AUB und BAUER (1934), die unter ihren 17 Fällen von Ostitis fibrosa 8 nachwiesen, die nur infolge einer Blutkalkbestimmung wegen des Vorliegens von Harnsteinen aufgefunden waren, ist daran zu denken, ob Störungen der Nebenschilddrüse nicht überhaupt an der Entstehung der Harnkonkremente einen wesentlichen Anteil nehmen können. Es empfiehlt sich zweifellos, bei allen Kranken mit ausgedehnter Konkrementbildung den Blutkalk zu kontrollieren und eventuell Kontrollaufnahmen des Skeletes anzufertigen. Da wir keine Erkrankung kennen, bei der der Haushalt der Erdalkalien so weitgehend gestört ist wie bei der Ostitis fibrosa, ist der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß sie an der Entstehung der Harnsteine beteiligt ist, doch wird man sich vor übereilten Verallgemeinerungen hüten müssen.

Die tiefgreifende Störung des Mineralhaushaltes, die einen Teil des Wesens der Erkrankung darstellt, findet ihren Ausdruck zunächst in den Veränderungen

des *Blutmineralgehaltes*. Diagnostisch bedeutungsvoll ist in erster Linie die Bestimmung des *Blutkalkes*. Zur Frage der verschiedenen Fraktionen des Blutkalkes verweisen wir auf unsere Ausführungen bei der Tetanie (S. 171). Der Blutkalkgehalt, der beim gesunden Menschen zwischen 9 und 11,5 mg-% liegt, ist in der Mehrzahl der Fälle von Ostitis fibrosa deutlich erhöht, am häufigsten werden Werte zwischen 12 und 16 mg-% beobachtet; der höchste bisher gefundene Wert beträgt 29,4 mg-% [CUTLER und OWEN (1934)]. SNAPPER bestimmte in einem Fall 22,6 mg-%. Zwischen der Schwere der Erkrankung und der Steigerung des Blutkalkes besteht kein direkter Zusammenhang. Wir beobachten Kranke mit hochgradiger Osteoporose und zahlreichen braunen Tumoren, bei denen der Blutkalk nur mäßig erhöht ist, und finden andererseits stark erhöhte Werte bei geringfügigen Skeletterscheinungen. Möglicherweise ist die Dauer der Erkrankung von Einfluß auf die Höhe des Blutkalkspiegels, indem es bei frischen Fällen zu einer hochgradigen Mobilisation kommt, der die Ausscheidung des Kalkes nicht im gleichen Maße nachfolgt, so daß dadurch ein besonders hoher Blutkalkspiegel resultiert; andererseits ist es sehr fraglich, ob man den Blutkalkspiegel als den Maßstab einer Bilanz zwischen dem in Lösung gebrachten Skeletkalk und dem zur Ausscheidung kommenden Harn- und Kotkalk betrachten kann. Schon die relativ geringe Konzentration im Serum bei den großen umgesetzten Mengen spricht gegen eine solche Annahme. Wir müssen im Blutkalk einen *Ausdruck der Regulation* sehen, der möglicherweise von sich aus entscheidend in die Steuerung des Kalkstoffwechsels eingreifen kann, sei es durch eine Einwirkung auf die Nebenschilddrüsen oder auf die übergeordneten Zentren des Hypophysenzwischenhirns.

Der Blutkalkgehalt ist von großer Konstanz. Auch bei beträchtlich erhöhten Werten findet man von Tag zu Tag nur geringe Schwankungen. Er ist auch von der Höhe der Kalkzufuhr in der Nahrung weitgehend unabhängig. Nur in einzelnen Fällen sind Schwankungen zwischen normalen und stark erhöhten Werten beobachtet worden [WILDER, LANDON (1932)]. Es empfiehlt sich demnach, bei einem unerwarteten Blutkalkwert in einigen Tagen eine Wiederholung anzustellen. So wichtig die Hypercalcämie für die Diagnose der Ostitis fibrosa ist, so ist sie (wie stets im Biologischen) nicht mit absoluter Regelmäßigkeit zu erwarten. WILDER, CAMP, ROBERTSON, ADAMS (1932), CHAUVEAU, ASK-UPMARK, ALBRIGHT, AUB und BAUER (1934) haben Fälle mit normalem Blutkalkspiegel beschrieben. Merkwürdigerweise scheint eine gleichzeitige Erkrankung der Schilddrüse, wie sie in Einzelfällen zur Beobachtung kam, niedrige Blutkalkwerte zu bedingen. So sah MEYER-BORSTEL (1930) eine Basedowkranke mit Ostitis fibrosa und einem Blutkalkwert von 12,5 mg-%, eine ähnliche Beobachtung stammt von COMPERE.

Die *Hypercalcämie* ist keinesfalls für eine echte Ostitis fibrosa beweisend. Sie findet sich bei einer Reihe von Skeleterkrankungen, so bei metastatischer Carcinose [BARRENSCHEEN, GOLD (1928), MASON, WARREN (1931), DUKEN (1928)], bei multiplen Myelomen [CHARLTON, DURMAN, SMITH, BULGER, DIXON (1930), BARR, JORES, TAYLOR, NICKEL)]. Auch bei der echten Gicht wurden von COATES und RAIMENT erhöhte Kalkwerte gefunden, ebenso von BROWN und ROTH (1928) bei der Polycythämie. Dagegen ist die Behauptung, die zuerst von HOROWITZ (1926) aufgestellt wurde, daß sich auch bei chronischer Arthritis Hypercalcämie nachweisen ließ, durch die Nachuntersucher nicht bestätigt worden (NACHLAS, BELOGORODSKI).

Die Veränderungen des *anorganischen Phosphates* treten diagnostisch an Bedeutung zurück, sie sind auch nicht mit der gleichen Häufigkeit nachweisbar wie die des Kalkes. In der Regel findet man bei unkomplizierten Fällen erniedrigte Phosphatwerte im Serum von 1,5—2,5 mg-%, während wir beim

Gesunden Werte von 2,5—3,5 und bei Kindern bis 5,5 beobachten. Der Blutphosphatwert hängt deutlich von der Fähigkeit der Nieren, das Phosphat zu eliminieren, ab. So finden wir bei ausgeprägten Parenchymschäden der Nieren, zumal dann, wenn es zu einem Anstieg des Blutharnstoffes kommt, stets auch ein Ansteigen des Phosphates, während die Kalkwerte in diesem Fall eher vermindert sind.

Auch die *Phosphatase* scheint, soweit man nach den spärlichen, bislang vorliegenden Untersuchungen urteilen kann, bei der Ostitis fibrosa erhöht zu sein. Während KAY und BODANSKY beim gesunden Menschen 1—5 Einheiten fanden, die bei Kindern bis auf 12 ansteigen können, beobachteten sie bei Ostitis fibrosa Werte um 20 Einheiten, die nach der Entfernung des Nebenschilddrüsentumors im Laufe einiger Monate wieder auf normale Werte absanken. Wesentlich höher liegen die Phosphatasewerte bei der PAGETSchen Krankheit, hier beobachteten die genannten Autoren bis zu 100 Einheiten, bei der floriden Rachitis sogar bis zu 200 Einheiten. Die Zufuhr von Vitamin D führt im letzteren Falle zu einem raschen Abfall der Werte.

Die Aufstellung einer *Kalk- und Phosphorbilanz* bereitet erhebliche methodische Schwierigkeiten. Eine wichtige Voraussetzung ist eine genaue Kenntnis und ein Konstanthalten der Einfuhr, bei der Ausfuhr müssen Kot und Harn in gleichem Maße berücksichtigt werden. Im Falle der Ostitis fibrosa ist die Sachlage dadurch erleichtert, daß die charakteristische Störung in einer Verschiebung der Ausfuhr vom Darm zur Niere hin besteht. Während der gesunde Mensch 70—90% des Kalkes im Kot und den Rest im Harn ausscheidet, liegen die Verhältnisse bei der Ostitis fibrosa genau umgekehrt. Es genügt infolgedessen zur Aufdeckung der charakteristischen Mineralbilanzstörung in den meisten Fällen die Bestimmung des Harnkalkes. Voraussetzung ist, daß der Patient eine kalkarme Kost bekommt, da bei reichlicher Kalkzufuhr die Verhältnisse unklar werden. Genau nach ihrem Kalkgehalt analysierte Diäten finden wir bei BAUER, ALBRIGHT, AUB und SHELLING. Während der gesunde Mensch bei einer kalkarmen Kost, die etwa 0,1 g Kalk täglich enthält, innerhalb von 3 Tagen 0,15—0,25 g ausscheidet, findet sich beim Kranken mit Ostitis fibrosa eine gewaltige Steigerung der Ausfuhr bis auf das 10- und 20fache, und dementsprechend eine negative Bilanz. Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, kann die Kalkbilanz zuverlässig nur bei intakter Nierenfunktion bestimmt werden. Hierbei ist es offenbar nicht notwendig, daß auch der Reststickstoff ansteigt und die Niereninsuffizienz allgemein deutlich wird, vielmehr ist mit der Möglichkeit einer partiell gestörten Nierenfunktion zu rechnen. Hohe Blutkalkwerte mit niedriger Harnkalkausscheidung weisen auf eine Schädigung der Nieren, zum mindesten dem Kalk gegenüber hin. Bei solchen Kranken findet sich dann eine entsprechend höhere Kalkausscheidung im Kot [CHURCHILL und COPE (1934), LAMBIE 1927]). Bei Kranken mit Nephrolithiasis sahen BULGER, DIXON und BARR eine Erhöhung sowohl des Harnkalkes, als des Blutkalkes.

Auch die erhöhte Harnkalkausscheidung ist nicht beweisend für eine Ostitis fibrosa, sie ist von BLATHERWICK, WILLIAMS und CURRIE (1927) auch bei Kranken mit Myelom gefunden worden. Die Schlußfolgerung BULGERS, daß sich in solchen Fällen zu den Myelomen ein echter Hyperparathyreoidismus gesellt habe, erscheint mir zunächst noch nicht gerechtfertigt.

Entstehung und Entwicklung.

Seitdem der Zusammenhang zwischen Ostitis fibrosa und einer Vergrößerung der Nebenschilddrüse zum erstenmal durch ERDHEIM und ASKANAZY beschrieben worden ist, hat man die Gesetzmäßigkeit dessen vielfach bestätigt gefunden.

Die klinische Untersuchung freilich gibt nur in seltenen Fällen einen Anhaltspunkt für einen Epithelkörperchentumor. Nach MANDL fand sich unter 55 Fällen von Ostitis fibrosa nur 5mal eine tastbare Vergrößerung der Nebenschilddrüse, und selbst diese Zahl erscheint noch hochgegriffen; das ist dadurch erklärlich, daß die Nebenschilddrüsen hinter der Schilddrüse versteckt gelegen sind, daß sie in das Schilddrüsengewebe eingeschlossen sein können und daß gerade die Tumoren sich unter Umständen nicht mehr im Bereiche des Halses, sondern tiefer im Mediastinum befinden. So wurde im vorderen und hinteren Mediastinum, ja bis zum Perikard und bis zur Höhe der Zwerchfellkuppe Nebenschilddrüsengewebe von normaler oder tumorartiger Beschaffenheit nachgewiesen. Dieser letztere Befund macht es verständlich, daß auch die operative Freilegung des Halses nicht immer zu einer Auffindung des Epithelkörperchentumors führt. In den obduzierten Fällen hingegen wurde in 95 bis 98% der Fälle der erwartete Tumor gefunden.

Die Größe der Tumoren ist sehr verschieden. Es kann sich um eine kaum erbsen- oder kirschgroße Vergrößerung, zumal der unteren Epithelkörperchen handeln, in anderen Fällen kann der Tumor apfelgroß sein und eine Struma vortäuschen. Auch multiple Tumoren sind mehrfach beobachtet. Ich selbst konnte einen Fall beobachten, bei dem die Entfernung eines kirschgroßen Tumors des rechten unteren Epithelkörperchens an normaler Stelle nicht zu einer Beeinflussung des Krankheitsbildes führte, was dadurch erklärt war, daß die Sektion einen apfelgroßen weiteren Tumor im vorderen Mediastinum ergab.

Der *histologische* Charakter der Tumoren ist nicht einheitlich, es kann sich um eine einfache Hypertrophie mit Vergrößerung der einzelnen Zellelemente ohne deutliche Zunahme ihrer Zahl handeln. Sehr viel häufiger ist eine Hyperplasie, bei der Größe und Charakter der einzelnen Zellelemente nicht deutlich verändert, wohl aber ihre Zahl erheblich erhöht ist. Am häufigsten finden wir gutartige Adenome, deren Zellelemente Hypertrophie und Hyperplasie aufweisen. Bei Bildung von Riesenzellen und von Cysten innerhalb der Drüse ist häufig die Mitosenzahl vermehrt. Der Raum der Kapsel wird dabei oft gesprengt. Schließlich sind in neuerer Zeit auch einige maligne Tumoren beobachtet worden, so von WILDER und WELLBROOK, doch dürften das seltene Fälle sein.

Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Epithelkörperchentumor und Ostitis fibrosa hat man, wie oben schon ausgeführt, lange Zeit die Epithelkörperchentumoren als eine *Folge* der Knochenerkrankung und als Ausdruck einer Bemühung des Organismus, die Kalkstoffwechselstörung zu kompensieren, angesehen; doch dürfte diese Auffassung heute verlassen sein. Es ist besonders der Erfolg der Exstirpation, der nachdrücklich auf die *primäre* Rolle des Epithelkörperchengewebes hinweist. Allerdings ist zu betonen, daß Epithelkörperchentumoren der gleichen Art auch bei anderen Skeleterkrankungen, insbesondere bei der Rachitis und der Osteomalacie gefunden werden. Einen für die Ostitis fibrosa *spezifischen* Prozeß der Epithelkörperchen können wir bislang nicht nennen. Auch die histologischen Bilder sind recht verschiedenartig und nicht beweisend (vgl. HERXHEIMER).

Die *Pathogenese* der Erkrankung wird durch 3 fundamentale Tatsachen gekennzeichnet: 1. Der regelmäßige Nachweis der Epithelkörperchentumoren. 2. Die Ähnlichkeit des anatomischen Bildes der Knochen mit den Bildern, die bei der Parathormonvergiftung erzielt werden. 3. Die Wirkung der Epithelkörperchentumorentfernung.

Diese 3 Tatsachen können heute keinem Zweifel mehr unterliegen und müssen die Grundlage jeder Erörterung der Pathogenese abgeben. Der Nachweis einer vermehrten Produktion und Zirkulation von Epithelkörperchenhormon bei der Ostitis fibrosa ist neuerdings von HAMILTON und SCHWARTZ (1932) versucht worden. Sie konnten nachweisen, daß die Injektion von 10 cem frisch gewonnenen Blutes eines Kranken nach der intramuskulären Injektion beim

Kaninchen einen erheblichen Anstieg des Blutkalkes bewirkt, etwa von 12 auf 16 mg-%, wenn zugleich eine kleine Menge Kalk (0,27 g $\text{CaCl}_2 = 0,1$ g Ca) per os gegeben wird. Der Nachweis gelang bei Kranken mit Ostitis fibrosa, zugleich aber auch in einem Falle von renaler Rachitis. Man wird, wie wir in der Einleitung ausgeführt haben, weder auf den positiven noch auf den negativen Ausfall des Nachweises erhöhter Hormonmengen im Blut allzu großes Gewicht legen dürfen. Entscheidend ist das Verhältnis zwischen der Größe der Hormonproduktion und der Hormonaufnahme im peripheren Erfolgsorgan. Hierbei braucht es nicht gesetzmäßig zu einer Erhöhung des Blutspiegels zu kommen, wir verweisen auf unsere Ausführungen über das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens.

Über die *Wirkungsweise* des Hormons herrscht heute noch nicht völlige Klarheit. Man hat die Vermutung ausgesprochen, daß die vermehrte Hormonmenge zu einer erhöhten Mobilisation des Kalkes aus seinem wichtigsten Depot, dem Knochen, führe und daß es dadurch zur Hypercalcämie komme, die nun von sich aus die Mehrzahl der Krankheitszeichen, wie die Kalkeinlagerungen in den weichen Geweben, die Muskelschwäche, die erhöhte Kalkausscheidung im Harn usw. zur Folge haben. GREENWALD und GROSS (1925) schreiben dem Parathormon die Fähigkeit zu, eine nicht ionisierte und gut lösliche Kalkverbindung von der Art des Calciumcitratates zu bilden und auf diesem Wege das Gleichgewicht zwischen dem gelösten Kalk des Blutes und dem festen Kalk des Knochens herzustellen. Der Nachweis einer derartigen Kalkverbindung steht jedoch bislang aus. ALBRIGHT sieht die Hauptwirkung des Hormons in einer Erniedrigung der Nierenschwelle für das Phosphat und nimmt an, daß es hierdurch zu einer Verminderung des Calciumphosphates mit nachfolgender erhöhter Mobilisation komme. Die histologischen Bilder legen in manchen Fällen die Vermutung nahe, die von THOMPSON, COLLIP, PUGSLEY (1932) zu einer Theorie ausgestaltet wurde, daß das Parathormon einen cellulären Angriffspunkt habe, in dem es die Osteoclasten zu erhöhter Tätigkeit anstachelt. Gegen diese Annahme spricht, daß die Osteoclastenvermehrung keinen gesetzmäßigen Befund im Bilde der Ostitis fibrosa darstellt, und daß sich auch bei andersartigen Stoffwechselstörungen des Organismus, wie bei der Azidose, eine erhöhte Osteoclastentätigkeit nachweisen läßt. JAFFE und SHELLING sehen eine Steigerung der Löslichkeit des Calciumphosphates im Blut als den primären Vorgang an. Dabei kommt es möglicherweise zunächst zu einer Verarmung der weichen Gewebe an Kalk, die der Organismus dann durch eine erhöhte Mobilisation seiner Knochendepots auszugleichen sucht. SHELLING legt besonderen Wert auf die allgemeine Störung des Wasser- und Elektrolythaushaltes, die ebenfalls die übrigen Veränderungen im Kalk- und Phosphatstoffwechsel (auch die Rolle des Magnesium, des Natriums und des Chlorids ist zu bedenken) nach sich ziehen kann. LICHTWITZ (1936) hält die Auflösung der Knochengrundsubstanz für den zentralen Vorgang. Hierbei soll zwischen Vitamin D und Epithelkörperchenhormon ein echter Antagonismus bestehen. Das Epithelkörperchenhormon soll dabei 2 verschiedene physiologische Aufgaben erfüllen, einmal durch Dissimilation den Skeletknochen ständig zu erneuern, und 2. den Blutkalk auf normaler Höhe zu erhalten. Durch die Auflösung der osteoiden Grundsubstanz soll es zu einer starken Eiweißzerstörung kommen, die das Auftreten von proteinogenen Aminen zur Folge hat, deren toxische Wirkung dann zu Blutungen und zu den charakteristischen cellulären Reaktionen des Gewebes führt. LICHTWITZ schreibt den Störungen der Epithelkörperchenhormonbildung eine wichtige Rolle bei einer großen Zahl von Skeletveränderungen zu, er vermutet sie bei der osteoporotischen Fettsucht (Morbus Cushing), der PAGETSchen Krankheit und den verschiedenen Formen der Osteomalacie. So verführerisch eine derartige Verallgemeinerung auch erscheinen

mag, so müssen wir betonen, daß unsere konkreten Kenntnisse auf diesem Gebiete noch äußerst dürftig sind und daß ein Teil der LICHTWITZschen Hypothesen zur Zeit weder beweisbar noch widerlegbar ist. Wichtig scheint mir jedoch der Hinweis von LICHTWITZ zu sein, daß nicht nur die Epithelkörperchen selbst zu berücksichtigen sind, sondern auch die Frage der übergeordneten Steuerung, etwa vom Vorderlappen der Hypophyse aus mit in Betracht gezogen wird. Ob, wie er meint, Hypocalcämie auf dem Wege über das Hypophysenzwischenhirn zu einer Steigerung der Epithelkörperchenhormonbildung, Hypercalcämie zu einer Hemmung führt, ist eine diskutabile Arbeitshypothese, mehr jedoch bislang noch nicht.

Differentialdiagnose.

Die schwierigste Frage der Differentialdiagnose der Ostitis fibrosa lautet, ob die lokalisierte Form der Erkrankung, auch als *Fokalform* bezeichnet, mit der Ostitis fibrosa zu identifizieren und ebenfalls auf eine vermehrte Bildung von Epithelkörperchenhormon zurückzuführen ist. Die Fokalform wird wesentlich häufiger gefunden als die generalisierte Form. Sie zeigt einen ungewöhnlich langsamen Verlauf und führt zu geringen Beschwerden des Patienten. Sie ist im jugendlichen Alter am häufigsten und kann spontan ausheilen. Der Kalk- und Phosphatgehalt des Harnes ist in der Regel ungestört, auch die Kalkbilanz meist unverändert, doch können auch hierbei erhöhte Kalkausscheidung und erhöhte Phosphatwerte des Serums gefunden werden. Der histologische Befund am Knochen ist von den bei der generalisierten Form erhobenen Befunden bislang nicht zu trennen. In einzelnen Fällen sind auch Übergänge von der lokalisierten in die generalisierte Form beobachtet worden [ANSCHÜTZ (1928), WANKE, MEYER-BORSTEL (1930)]. KONJETZNY hat den unspezifischen Charakter der braunen Tumoren nachgewiesen, indem er gleichartige Veränderungen auch bei anderen und traumatischen Knochenerkrankungen zeigen und erklären konnte. Er lehnt darum auch eine Identifizierung der lokalisierten mit der generalisierten Form ab. Auch PICK, MANDEL (1926), MICHAELIS, SCHOLTZ, LANG und LOOSER (1924) nehmen an, daß es sich hier um 2 verschiedenartige Erkrankungen handelt. Man wird jedoch bei dem Nachweis einzelner Knochenherde stets das gesamte Skelet zu untersuchen und den Kranken fortlaufend zu kontrollieren haben.

Auch die Abgrenzung von den übrigen *Systemerkrankungen* des Skelets kann erhebliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Bei der Osteomalacie verschiedener Genese und der Rachitis kann es zu ähnlichen Röntgenbildern kommen wie bei der Ostitis fibrosa. Hier finden sich jedoch die Kalk- und Phosphatwerte im Serum meist erniedrigt, die Kalkverluste entstehen vorwiegend durch den Kot. Die Vitamin-D-Behandlung führt zu einem raschen Erfolg, während sie bei der Ostitis fibrosa wirkungslos ist. Im anatomischen Bild finden sich bei der Osteomalacie die breiten Zonen osteoiden Gewebes, spärliches Bindegewebe, spärliche Osteoclasten und lymphatisches Knochenmark.

Bei der PAGETSchen Krankheit kann ebenfalls das Röntgenbild zur Abgrenzung von der Ostitis fibrosa nicht ausreichen. Wichtig ist, daß die Veränderungen beim M. Paget lokalisiert zu sein pflegen und das Periost stets mitbeteiligt ist. Cysten und Riesenzelltumore kommen hierbei nicht vor. Auch Vergrößerungen der Nebenschilddrüse sind bislang bei M. Paget nicht beobachtet worden. Die Phosphatase des Plasma pflegt bei M. Paget wesentlich stärker erhöht zu sein als bei der Ostitis fibrosa. Der M. Paget tritt auch meist erst im höheren Alter, zwischen dem 4. und 6. Jahrzehnt, in Erscheinung. Die renale Rachitis kann einen großen Teil der klinischen Zeichen der Ostitis fibrosa darbieten, insbesondere kann die Abgrenzung von den Fällen von Ostitis fibrosa mit

Niereninsuffizienz erhebliche Schwierigkeiten bereiten; denn die Vorgeschichte gibt uns häufig keine klare Antwort, ob die Erscheinungen einer Nephritis und Niereninsuffizienz den Veränderungen des Skelets vorausgegangen oder nachgefolgt sind. ALBRIGHT und SHELLING haben Fälle mitgeteilt, bei denen eine klare differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen beiden Erkrankungen trotz aller Bemühungen nicht möglich war. Das Vorliegen von Nierensteinen spricht hierbei für Ostitis fibrosa. Vergrößerungen der Nebenschilddrüse finden sich bei beiden Erkrankungen. Bei der CUSHINGSchen Krankheit finden sich in der Regel normale Kalk- und Phosphatwerte des Blutes. Das Röntgenbild des Knochens kann von der rein osteoporotischen Form der Ostitis fibrosa nicht sicher abgegrenzt werden (s. Abb. 104). Grundsätzlich bedeutungsvoll erscheinen die Fälle von SCHMORL, MOLINEUS (1913), CUSHING und DAVIDOFF (1927), in denen das typische Bild der Ostitis fibrosa und zugleich sichere Veränderungen der Hypophyse beobachtet wurden. Diese Fälle dürften für die zukünftige Lehre von der Pathogenese der Erkrankung entscheidende Bedeutung besitzen.

Auf die Schwierigkeiten der Abgrenzung der Ostitis fibrosa von den multiplen Myelomen wurde oben bereits hingewiesen. Die Röntgenbilder beider Erkrankungen können identische Veränderungen ergeben. Der Blutkalk kann auch beim Myelom beträchtlich erhöht sein, ebenso ist eine vermehrte Kalkausscheidung beobachtet worden. Der Nachweis des BENCE-JONES-Körpers beweist das Myelom; er gelingt jedoch nicht in allen Fällen der Erkrankung. Die Untersuchung des Cysteninhaltes und die anatomische Untersuchung des Gewebes erlaubt dagegen die Abgrenzung mit Sicherheit.

Alter und Geschlecht.

Die Ostitis fibrosa ist eine *seltene* Erkrankung, wenn sie auch mit zunehmender Kenntnis des Krankheitsbildes in typischer Weise häufiger zu werden scheint; sie hat das Stadium der Kasuistik bereits verlassen. Wenn bis zum Jahre 1935 nach NOTHMANN 350 Fälle mitgeteilt waren, so ist heute zweifellos schon das Vielfache dieser Zahl beobachtet worden. Die Mehrzahl der Statistiken gibt eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes an, doch scheinen diese Angaben noch nicht endgültig gesichert. Die meisten Kranken befinden sich zur Zeit der Entdeckung ihres Leidens zwischen 30 und 45 Jahren, der jüngste Kranke ist der von LANDON operierte 2½ Jahre alte Knabe. COOLEY, BRADFIELD (1931), BARRENSCHEEN, GOLD (1928), PEMBERTON, GEDDIE, BREHMER, WIENERT (1933), COSIN und ALBRIGHT, DUKEN, PRIESEL und WAGNER haben jugendliche Fälle der Erkrankung beschrieben. Auch im Greisenalter sind noch einige Fälle beobachtet worden. Der *Verlauf* der Erkrankung läßt sich kaum mit Sicherheit voraussagen. Manche Fälle haben einen außerordentlich langsamen Verlauf, so daß es innerhalb von 40 Jahren nur zu einem geringen Fortschreiten der Erkrankung kam. Auch Vorgeschichten mit einem Beginn der Erkrankung vor 10—20 Jahren sind nicht ganz selten. In anderen Fällen kommt es zu einer raschen Progredienz. So sind eine Reihe von bösartig verlaufenden Fällen bei jugendlichen Frauen beobachtet worden. In wenigen Wochen kann es zum Auftreten zahlreicher Tumoren und Cysten und zu schwersten Veränderungen des Skelets kommen.

Prognose.

Bis zur ersten erfolgreichen Operation war die Prognose im ganzen sehr trübe. Von den 35 Kranken MORTONS waren nach 10 Jahren 28 gestorben, von den 13 Fällen LOTSCHS lebten nach 13 Jahren nur noch 2. Eine seltene Komplikation

ist die Entwicklung bösartiger Tumoren auf dem Boden der braunen Tumoren, die die Prognose wesentlich verschlechtern. In einzelnen Fällen kommt es zu einem spontanen Stillstand des Leidens und zu einer Rückbildung, ja Ausheilung der Knochenherde. Auch ein Verlauf in mehreren Schüben ist von WANKE beschrieben worden.

Therapie.

Seit der Entdeckung MANDLs ist die operative Entfernung des Epithelkörperchentumors die Therapie der Wahl. Andere Behandlungsversuche können den Operationserfolg nur symptomatisch unterstützen, oder sie haben lediglich historische Bedeutung. Freilich bietet die Operation der Kranken mit Ostitis fibrosa zahlreiche Schwierigkeiten. Zunächst kann die Lokalisation des Tumors sehr schwierig sein. Es ist entwicklungsgeschichtlich verständlich, daß sich Nebenschilddrüsengewebe überall in dem Raum zwischen Pharynx und Mediastinum finden kann. Die für Ostitis fibrosa typischen Tumoren sind merkwürdigerweise bisher noch niemals am oberen Pol der Schilddrüse gefunden worden. Bei weitem am häufigsten befallen sind die am unteren Pol der Schilddrüse gelegenen Epithelkörperchen, und hier ist wiederum das rechte häufiger befallen als das linke. Daneben kommen nun sehr zahlreiche Dystopien vor. So werden Tumoren an den Arteriae thyreoideae, auch vor der Halsfaszie, in der Scheide des Nervus vagus, innerhalb des Schilddrüsengewebes und im Mediastinalraum bis hinunter zum Perikard und zur Zwerchfellkuppe gefunden. Mediastinaltumoren sind im besonderen von CHURCHILL, COPE (1934), RENAUD, BALTON beschrieben worden. Auf das Vorkommen multipler Tumoren, bei denen der eine an der normalen Stelle des Epithelkörperchens, der andere tief substernal gelegen ist, haben wir oben hingewiesen. Im Einzelfall kann das Röntgenverfahren eine gewisse Unterstützung bieten. Bei Aufnahmen von vorne und von der Seite kann der Verlauf der Trachea und des breigefüllten Oesophagus Verdrängungserscheinungen durch einen Epithelkörperchentumor erkennen lassen (CHURCHILL und COPE). Die Einzelheiten der chirurgischen Technik stehen hier nicht zur Diskussion, wir verweisen auf die Arbeiten von MANDL, CHURCHILL und COPE.

In solchen Fällen, in denen der gesuchte Epithelkörperchentumor nicht gefunden wurde oder infolge seiner Lage und Größe nicht entfernt werden konnte, hat man sich darauf beschränkt, die erreichbaren normalen Epithelkörperchen zu entfernen. Damit hat man hie und da eine Besserung der Beschwerden und eine Senkung des Blutkalkes beobachtet. Die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich und im ganzen enttäuschend [GOLD, GIBSON (1932)]. Ein weiterer Notbehelf ist der von LÉRICHE vorgeschlagene Ausweg, an Stelle der Exstirpation des Epithelkörperchentumors die Gefäßstämme der Arteria thyreoidea superior und inferior zu unterbinden. Er konnte gemeinsam mit JUNG beobachten, daß bei Versuchstieren nach diesem Eingriff eine weitgehende Zerstörung der Nebenschilddrüsen, die gegen Blutmangel sehr viel empfindlicher sind als das Schilddrüsengewebe, zu beobachten war. Es blieben jedoch in allen Drüsen kleine Reste funktionstüchtigen Gewebes zurück. Bisher ist die Methode, soweit ich sehe, erst in einem Fall von Ostitis fibrosa mit Erfolg angewendet worden. Die Gefahr der postoperativen Tetanie dürfte hierbei besonders groß sein. Die ungewöhnlichen Schwierigkeiten, die die Operation des Epithelkörperchentumors bei Ostitis fibrosa dem Arzte bereitet, werden besonders deutlich an dem berühmten Fall des „Kapitän M.“, der von DU BOIS, ALBRIGHT, CHURCHILL und COPE (1934), BAUER, CLAFFLIN und COCKRILL (1932) ausführlich veröffentlicht wurde. Es handelte sich um ein klinisch einwandfreies Bild von Ostitis fibrosa, bei dem die erste operative Freilegung des Halses den gesuchten Tumor nicht finden ließ.

Man entschloß sich darauf, 2 normale Epithelkörperchen zu entfernen, ohne daß dieser Eingriff jedoch den gewünschten Erfolg hatte. Darauf wurden 5 weitere Operationen vorgenommen, ohne daß es gelang, den Tumor zu lokalisieren, erst bei der 6. konnte er im vorderen Mediastinum nachgewiesen werden. Man entfernte den Tumor zum größten Teil mit dem Ergebnis einer schweren, durch Kalk kaum beeinflussbaren Tetanie. Durch die Nephrolithiasis kam es einige Wochen später zu einem kompletten Ureterenverschluß der einen Seite. Bei dem Versuch, den Stein operativ zu entfernen, starb der Patient in der Tetanie.

Dieser Fall zeigt zugleich die größte Gefahr der Tumorentfernung, die postoperative Tetanie. Der Absturz des Blutkalkes folgt in Einzelfällen schon 8—12 Stunden nach der Operation, in anderen ist er erst nach einigen Tagen nachweisbar. Zu derselben Zeit können die ersten Erscheinungen der Tetanie auftreten in sehr verschiedener Schwere, die zwischen leichten Muskelschmerzen und den Zeichen der mechanischen Übererregbarkeit des Nerven bis zu den schwersten tödlichen Krämpfen schwankt. MANDL hat unter 55 operierten Fällen 9mal eine Tetanie beobachtet, die in 4 Fällen tödlich verlief. Als Ursache der Tetanie ist die Geschwindigkeit des Blutkalkabfalles in Betracht zu ziehen, da hierbei schwerste tetanische Erscheinungen beobachtet werden können, bevor eigentlich hypocalcämische Werte erreicht sind. In den Fällen, in denen außer dem Tumor auch noch die normalen Epithelkörperchen entfernt wurden, wie in den Fällen von WANKE und ASK-UPMARK, ist die Entwicklung der Tetanie leicht verständlich. Bei der bekannten Empfindlichkeit des Nebenschilddrüsengewebes können auch die nicht entfernten Nebenschilddrüsen infolge der Operation durch mangelhafte Blutversorgung vorübergehend funktionell ausgeschaltet sein. Schließlich ist die gewaltige Umstellung des Kalkstoffwechsels zu bedenken. Der Strom des Blutkalkes, der während der Erkrankung vom Skelet zum Blut und zu den Nieren hingerrichtet war, kehrt seine Richtung plötzlich um, wobei das entkalkte Skelet offenbar große Mengen von Kalk aufzusaugen bemüht ist.

Zur *Verhütung der postoperativen Tetanie* hat man beizeiten große Kalkmengen per oral und parenteral gegeben, aber die Kalkzufuhr allein genügt häufig nicht; daran ist, wie SHELLING gezeigt hat, die gleichzeitig erfolgende Zufuhr zu großer Phosphormengen schuld. Die häufig geübte Behandlung mit großen Mengen von Milch, Käse und Eiern ist in dieser Beziehung besonders ungeeignet wegen des hohen Phosphatgehaltes. Man hat deshalb gleichzeitig Parathormon in großen Dosen gegeben (bis zu 250 Einheiten täglich). In einem Fall von BULGER, DIXON und BARR genügte die gleichzeitige Zufuhr von 40 g Calcium lacticum und 250 Einheiten Parathormon nicht, das Fortschreiten einer schweren Tetanie aufzuhalten, was erst durch die intravenöse Zufuhr von Calciumchlorid schließlich gelang. Die intravenöse Kalkzufuhr muß unter Umständen in Abständen von wenigen Stunden wiederholt werden. Fortlaufende Blutkalkkontrollen können eine gewisse Hilfe abgeben. Bei einem sehr raschen Absinken des Blutkalkes und einer stark negativen Kalkbilanz in der Vorperiode wird man sich jedoch nicht auf die Blutkalkwerte allein verlassen können. Ein besonders zuverlässiges Hilfsmittel zur Vermeidung der postoperativen Tetanie stellt das A.T. 10 dar, das hier freilich besonders sorgfältig und unter dauernder Blutkalkkontrolle dosiert werden muß, bei vorsichtiger Anwendung aber dem Parathormon nicht nur gleichwertig, sondern überlegen sein dürfte.

Eine weitere Gefahr ist das Auftreten einer *Oligurie*, die durch den plötzlichen Wegfall des Epithelkörperchenhormons erklärbar ist (SNAPPER und GOLD). Wenn es sich nicht um eine schwer geschädigte Niere handelt und sehr rasch zur Urämie kommt, wird man auch diese Komplikation durch Zufuhr von Parathormon bald überwinden können. Eine seltene Komplikation ist schließlich das Auftreten von *Psychosen*, deliranten Erregungszuständen von der Art

des KORSAKOW-Syndroms, die, wie in den Fällen von BECK und SNAPPER, sehr rasch nach der Operation, wie bei MANDL erst 14 Tage später eintreten können. Im Fall von PETRÉN entwickelte sich ein eigenartiges Zustandsbild von Jactation und Bewußtseinsstörungen, das 19 Tage nach der Operation zum Tode führte.

Es ist nach dem Gesagten verständlich, daß die *Nachbehandlung* nach der Operation besondere Aufgaben stellt und noch durch mehrere Wochen hindurch mit aller Sorgfalt durchgeführt werden muß.

Gelingt die *Operation* und lassen sich die eben genannten Gefahren vermeiden, dann kann der Erfolg schlagartig sichtbar werden und der Patient in kurzer Zeit wie umgewandelt erscheinen. Die Spontanschmerzen der Kranken können schon nach wenigen Tagen verschwinden. Die Druckempfindlichkeit des Skelets geht ebenfalls sehr rasch zurück, nach einigen Wochen zeigt das Skelet die Rückkehr eines normalen Kalkgehaltes, die Tumoren und Cysten können weitgehend verschwinden und verkalken. Die Kalkverluste im Harn können innerhalb 24 Stunden aufhören. Es stellt sich das normale Verhältnis der Kalkausscheidung zwischen Darm und Niere wieder her. Mit dem Absinken des Blutkalkgehaltes steigt der Phosphorgehalt wieder an.

Die Kranken nehmen an Gewicht zu, 25—35 Pfund in wenigen Monaten ist dabei keine Seltenheit. Die Zähne gewinnen wieder ihren festen Halt im Kiefer. Das Skelet bekommt seine alte Tragfähigkeit zurück. Die Schmerzen in den Gelenken und Muskeln hören auf und Kranke, die seit Jahren bettlägerig waren, können wieder ihre Geh- und Bewegungsfähigkeit zurückerlangen. Die histologische Untersuchung der Knochen ist in einzelnen Fällen von ALBRIGHT und BAUER durch Probeexcision kontrolliert worden, sie zeigen eine rasche Abnahme der Osteoclasten und des Bindegewebes und eine rasche Zunahme der Verkalkung der Trabekel. Wenn die Ausscheidungsfähigkeit der Nieren intakt war, können die Störungen der Diurese ebenfalls sofort verschwinden. Selbst bei beginnender Niereninsuffizienz beobachtete AUB eine deutliche Besserung der Leistungsfähigkeit der Nieren. Die Verkalkungen des Nierenparenchyms und der anderen weichen Gewebe scheinen einer Rückbildung nicht fähig zu sein.

Der Erfolg der Operation kann durch *Diät* unterstützt werden. Man wird insbesondere auf eine kalkreiche Kost achten und nach Wiederherstellung eines normalen Kalkstoffwechsels auch hohe Phosphorwerte in der Nahrung nicht scheuen. Vitamin D ist vielfach gegeben worden, hat jedoch keine sichere Wirkung erkennen lassen.

Während die Röntgenbehandlung der Knochenveränderungen der Ostitis fibrosa nur in einzelnen Fällen eine gewisse Besserung ergeben hat (RAPPAPORT, SCHNEYER) und in den meisten Fällen enttäuscht hat (GERLACH), vermag sie bei der Nachbehandlung der operierten Fälle zweifellos Günstiges zu leisten (BORAK). Man wird sie nach dem Vorschlage von CUTLER und OWEN auch in solchen Fällen versuchen können, in denen die Operation nicht möglich oder mißglückt ist.

Es ist selbstverständlich, daß bei weit fortgeschrittenen Zerstörungen des Skelets, ebenso wie bei der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz eine Heilung der Kranken nicht mehr erwartet werden kann, es muß infolgedessen aller Nachdruck auf eine frühzeitige Erfassung und sorgfältige Diagnostikstellung gelegt werden.

III. Thymus.

Der *Thymus* gibt der Forschung heute noch eine große Reihe ungelöster Rätsel auf. (Nicht einmal sein Genus wird einheitlich benannt.) Sein anatomischer Bau ist vielfach untersucht und ist doch noch kaum in Übereinstimmung mit seinen Funktionen zu bringen. Eine sichere endokrine Leistung des Organs ist immer noch nicht eindeutig nachgewiesen; es sprechen jedoch eine Reihe von Beobachtungen dafür, daß der Thymus in den Kreis des endokrinen Systems gehört.

Die Einzelheiten des anatomischen Baus sind von HAMMAR in 30jähriger Arbeit immer wieder untersucht worden, sie können uns hier nicht weiter beschäftigen. Daß auch hierbei neue Beobachtungen und Anschauungen möglich sind, zeigen die Untersuchungen von WEISE aus jüngster Zeit. Er konnte im Mark des Thymus einen epithelialen „Primitivkörper“ nachweisen, der aus großen Zylinderzellen besteht, dessen Kerne kleine Tochterkerne abschnüren, die sich verflüssigen und zu Sekret werden. In der weiteren Entwicklung treten diese Tubulusverbände dann in enge Beziehungen zu den Lymphocyten, die sie derartig infiltrieren, daß der Grundaufbau völlig verwischt wird. Die HASSALLSchen Körperchen sieht WEISE als derartige abgestorbene Tubulusverbände an, eine Anhäufung dieser Körperchen als den Ausdruck eines gesteigerten Stoffwechsels der Drüse mit Erschöpfung der Tubuli. Die Angaben über Größe und Gewicht des Organs gehen bei den verschiedenen Autoren weit auseinander. Als Durchschnittsgewicht gibt HAMMAR die folgenden Zahlen:

	Thymuskörper		Thymuskörper
Neugeborene	13,26 g	26—35 Jahre	19,87 g
1—5 Jahre	22,98 g	36—45 Jahre	16,27 g
6—10 Jahre	26,10 g	46—55 Jahre	12,85 g
11—15 Jahre	37,52 g	56—65 Jahre	16,08 g
16—20 Jahre	25,58 g	66—75 Jahre	6,00 g
21—25 Jahre	24,73 g		

Dabei ist zu berücksichtigen, daß das Auffinden und Präparieren des Thymus oft erhebliche Schwierigkeiten bereitet, da die Drüse nicht immer an der typischen Stelle im vorderen Mediastinum, sondern auch am Herzbeutel, ja dicht am Zwerchfell liegen kann. Auch können Teile des Organs versprengt sein. Es bestehen wahrscheinlich regionale Unterschiede der Drüsenentwicklung, je nach Ländern und Völkern, doch ist hierüber wenig Sicheres bekannt. Da festgestellt ist, daß neben dem Alter besonders Unterernährung und Infektionen rasch zu einer Involution des Organes führen, können als normal nur die Organgewichte von Menschen angesehen werden, die eines plötzlichen Todes durch äußere Gewalt gestorben sind. Aus all dem ergibt sich, daß Angaben über Hyperplasie und Hypoplasie des Thymus stets mit großer Zurückhaltung bewertet werden müssen.

Der *Status thymicolymphaticus* ist nicht als eine echte endokrine Störung zu bezeichnen und kann uns deshalb hier nicht weiter beschäftigen. Soweit bei ihm endokrine Zeichen wie Hypoplasie des Genitale und der Nebennieren zu beobachten sind, sind sie als uncharakteristische konstitutionelle Zeichen oder auch als sekundär bedingt aufzufassen.

Die Entfernung des Thymus bei Versuchstieren und die operative Verkleinerung beim Menschen führt nicht zu eindeutigen und gesetzmäßigen Veränderungen des Organismus. Während BASCH (1908), HEWER (1914), KLOSE, VOIGT (1910) und ASHER (1934) nach der Thymektomie Wachstumshemmung, mangelhaften Skeletaufbau, zum Teil auch Zeichen einer Verblödung der Tiere angeben, RIDDLE bei Vögeln Störung in der Bildung der Eischalen fand, konnten PARK, McCLURE (1919), MORGAN und ANDERSEN keine sichere Wirkung des Eingriffes beobachten. Die Frage, ob die Anwesenheit des Thymus überhaupt lebensnotwendig ist, wird noch umstritten. Bei Kindern, bei denen wegen Trachealkompression ein Teil des Thymus entfernt wurde, will BIRCHER nach 5—7 Jahren (!) Hemmungen der Knochenverkalkung, des Längenwachstums und der geistigen Entwicklung gesehen haben.

Auch die Ergebnisse einer *vermehrten* Zufuhr von Thymus in Form von Einpflanzungen von Thymusgewebe oder von Extrakten sind noch zweifelhaft. Die Beobachtungen GUDERNATSCHS, der bei Kaulquappen ungewöhnliches Wachstum nach Thymuszufuhr sah, werden von UHLENHUT und ROMEIS (1925) als unspezifische Fütterungseffekte gedeutet. ASHER und ROWNTREE, NOWINSKI (1932), CLARK, HANSON fanden mit verschiedenartigen Thymusextrakten bei Ratten erhebliche Wachstumsstörung. In den Versuchen ROWNTREES war die Wirkung besonders deutlich, wenn mehrere Generationen der Tiere hintereinander behandelt wurden. Diese Ergebnisse sind vielfach bezweifelt worden; die Versuche sind aber, soweit ich sehe, noch nicht genügend nachgeprüft worden. Von Interesse sind die neueren Versuche ADLERS, der nach Zufuhr von Thymusextrakten und nach Implantation von Thymen bei seinen Versuchstieren myasthenische Reaktionen nachweisen konnte. BOMSKOV konnte diese Versuche nicht bestätigen; er gibt jedoch an, einen Thymusextrakt von Hormoncharakter in Händen zu haben. Die Schwierigkeit bei all diesen Versuchen besteht darin, daß eine Fülle von Organextrakten der verschiedenen Art tiefgreifende Wirkungen auf den Organismus ausüben können, etwa infolge ihres Eiweiß- oder Amingehaltes, ohne daß dadurch ihre echt-endokrine Wirkung bewiesen wäre. Man muß für solche Versuche deshalb in erster Linie Kontrollen mit anderen Organextrakten, insbesondere kernreicher Gewebe, etwa von *lymphatischem* Gewebe fordern. Wenn somit die Ergebnisse der experimentellen Forschung noch umstritten und der Nachprüfung bedürftig sind, so finden wir doch in der Klinik schon eine Reihe von regelmäßigen Befunden, deren Deutung freilich ebenfalls noch große Schwierigkeiten bereitet.

Am meisten besprochen ist die *Thymushyperplasie* bei der BASEDOWschen Krankheit. Über die Häufigkeit der Erscheinung sind sich fast alle Untersucher einig. BLACKFORD und FRELIGH sahen an dem Material der MAYO-Klinik bei allen Kranken unter 40 Jahren regelmäßig eine Thymushyperplasie. HAMMAR fand sie unter 43 Basedowfällen 27mal. MATTI fand sie bei interkurrent gestorbenen Basedowkranken in 76%, KLOSE (1929) bei der Operation in 80%, ROTH unter 20 Fällen 13mal, HOLST unter 17 Fällen 6mal. Ähnlich urteilen MELCHIOR (1931) und WEGELIN. Es scheinen hierbei, wie HANKE meint, regionale Unterschiede zu bestehen. Während HAMMAR annimmt, daß bei der Basedowhyperplasie vorwiegend das Rindengewebe beteiligt sei, nehmen KLOSE und SCHRIDDE (1923) eine Vermehrung der Marksubstanz an.

Bei unseren geringen Kenntnissen über die Tätigkeit des Thymus überhaupt, ist es nicht zu verwundern, daß auch über die Bedeutung der Thymushyperplasie die verschiedensten Meinungen vertreten werden. ASCHOFF sieht Schilddrüsen- und Thymusvergrößerung als koordinierte Zeichen der Sympathicusreizung an. ZONDEK schreibt dem Thymus eine vagotonische Wirkung zu, die zu Elektrolytverschiebungen im Gewebe führe und einen Antagonismus gegenüber der sympathischen Reizwirkung beim M. Basedow darstelle. HART, KLOSE und BIRCHER nehmen an, daß in manchen Fällen die Thymusvergrößerung das Primäre und der M. Basedow eine sekundäre Erscheinung sei. Sie versuchen eine Form des thymogenen Basedow abzugrenzen. J. BAUER, REDISCH, TIMME (1923), BIEDL und WARTHEIN sehen in der Thymushyperplasie ein konstitutives Zeichen, das nur in loser Beziehung zum M. Basedow steht. CRILE, HOLST und MELCHIOR halten einen Kausalzusammenhang zwischen beiden Erscheinungen überhaupt für fraglich. v. HABERER (1934) berichtet über einen Kranken, bei dem die Strumektomie keine wesentliche Beeinflussung des M. Basedow, und erst die folgende Resektion des Thymus einen vollen therapeutischen Erfolg ergab. Auch die Ansichten über den Wert der Röntgenbestrahlung des Thymus beim M. Basedow gehen weit auseinander.

Nach den Beobachtungen von SCHUMACHER und ROTH (1913) könnte die Lymphocytenvermehrung des Blutes mit der Thymushyperplasie im Zusammenhang stehen; denn sie sahen nach Thymusresektion einen Rückgang der Lymphocytose bei Fortbestand des M. Basedow. Bei zwei meiner Kranken hatte die Thymusbestrahlung keinen Einfluß auf die erhebliche Lymphocytose. Als lymphatisches Organ scheint der Thymus besonders strahlenempfindlich zu sein [EGGERS (1913)]. Es ist möglich, durch Röntgenstrahlen das Parenchym des Thymus völlig zu zerstören. Der dabei zu beobachtende Anstieg der Harnsäure im Harn ist durch das Freiwerden großer Mengen von Kernsubstanzen zu erklären. Während manche Chirurgen (HILDEBRANDT) die Bestrahlung der Thymusgegend vor der Operation allgemein prophylaktisch durchführen, nehmen andere sie nur dann vor, wenn eine Thymusvergrößerung röntgenologisch nachweisbar ist. Von seiten der Strahlentherapeuten wird die Schilddrüsenbestrahlung häufig mit der Bestrahlung des Thymusfeldes verbunden. NORDENHOFT und BLUME haben über gute Erfolge mit dieser Methode berichtet. SIMPSON fand sie dann besonders wirksam, wenn der Thymus sichtbar vergrößert war. Die ausschließliche Behandlung des Thymus wird heute kaum mehr empfohlen.

CURSCHMANN, LOEWENTHAL (1932), SCHUMACHER, ROTH (1913) und ADLER sahen nach der Resektion, nach Röntgen- und Radiumbestrahlung des Thymus eine Besserung der myasthenischen Reaktion des Basedowkranken.

Beziehungen des Thymus zur *Nebenschilddrüse* sind bisher nicht bekannt geworden. Das ist darum auffällig, weil beide Organe entwicklungsgeschichtlich eng miteinander verbunden sind, und gemeinsam vom 3. und 4. Kiemenbogen aussprossen. Dagegen bestehen Verbindungen zur *Nebenniere*. Nach WIESEL und HEDINGER soll sich beim Status thymicolymphaticus regelmäßig eine hochgradige Hyperplasie der Nebennieren finden. JAFFÉ, MARINE, MANLEY und BAUMANN (1924) nehmen an, daß der Ausfall der Nebennieren nach Exstirpation der Drüse für die Entstehung einer Thymushyperplasie maßgeblich sei. Dieser Auffassung entspricht, daß auch bei ADDISON-Kranken wiederholt eine solche Veränderung gesehen wurde.

Die aus der Tabelle HAMMARS zu ersehende Involution des Thymus zur Zeit der Pubertät deutet die Beziehungen zur *Keimdrüse* an. In entsprechender Weise findet sich beim jugendlich kastrierten Menschen häufig ein persistenter Thymus. Nach Hypophysektomie der Tiere und bei der Akromegalie des Menschen wurden große und persistente Thymen gefunden. Möglicherweise ist auch hierbei der Weg über die Keimdrüsen maßgeblich. Das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens hatte in den Versuchen HANKES keine erkennbare Wirkung auf den Thymus. Neuerdings gibt BOMSKOV an, mit Hilfe von Glykogenbestimmungen der Rattenleber ein thymotropes Hormon der Hypophyse, das mit dem diabetogenen und dem Wachstumshormon identisch sein soll, isoliert zu haben. Die klinischen Schlußfolgerungen, die REHN daraus gezogen hat, sind noch schwer verständlich.

SUNDER-PLESSMANN hat 1941 die Hypothese aufgestellt, daß der Thymus durch den Parasympathicus auf das Engste mit der Schilddrüse verbunden sei, so daß er als ein Quellorgan dienen könne, aus dem die Schilddrüse in Zeiten gesteigerter Tätigkeit „Kraftreserven“ beziehen kann. Diese Kraftreserven stellen ein morphologisch faßbares Substrat in Form ganz besonderer Zellen dar, die aus dem Thymus in die Follikelverbände der Schilddrüse wandern. Es sind die neuro-hormonalen Zellen des Vagussystems, die für eine Schilddrüsenmehrleistung von ausschlaggebender Bedeutung sind. Diese nh-Zellen sollen das SCHWANNsche Plasmodium des nervösen Präterminalplexus als Leitplasma benutzen. Bei starker Aktivierung der Schilddrüse kommt es demnach zu einer Anhäufung der kolloid-resorbierenden, epitheloiden Zellen in der Schilddrüse und zugleich zu einer starken Entleerung und Einschmelzung des Thymus.

Er beschreibt einen Fall von gutartigem Thymom, in dem sich eigenartige nh-Zellen, die dem Bilde von multipolaren sympathischen Ganglienzellen weitgehend entsprechen, nachweisen ließen.

Vom größten Interesse sind schließlich die Beobachtungen des CUSHING-Syndroms bei *Carcinom des Thymus*. Da nach SCHMINCKE bis 1926 in der Weltliteratur überhaupt nur 18 Fälle von Thymuscarcinom mitgeteilt waren, so erscheint es bedeutsam, daß nun schon 4 Fälle von Kombination mit CUSHING-Syndrom vorliegen. AUGUID und KENNEDY be-

schreiben den Fall einer 64jährigen Frau mit Thymuscarcinom, bei der zugleich eine Vergrößerung der Hypophyse, der Nebennieren, eine Kolloidstruma und Glykosurie beobachtet wurden. LEYTON hat zusammen mit TURNBULL und BRATTON über 3 Fälle von CUSHING-Syndrom bei Thymuscarcinom berichtet. Der eine Fall, den die Abbildung zeigt (Abb. 39), betrifft einen 31jährigen Mann, bei dem es in 1 Jahr zu einer raschen Gewichtszunahme um 14 kg mit besonderer Bevorzugung des Fettansatzes im Gesicht, am Hals und am Körperstamm, zugleich zu ausgedehnter Striaebildung am Unterbauch, Hypertonie und Polyurie gekommen war. Er starb an einer septischen Mundbodenphlegmone. Die Sektion ergab neben einem kleinzelligen Thymuscarcinom eine Hypertrophie der Nebennierenrinde und der Schilddrüse. Die Sella turcica war unverändert geblieben. Die Hypophyse wurde normal gefunden. CUSHING hat in der Kritik dieses Falles die Vermutung ausgesprochen, daß Serienschnitte der Hypophyse doch ein basophiles Adenom ergeben müßten. Daraufhin hat LEYTON die Drüse noch einmal untersucht, aber wiederum nichts von einem Adenom finden können, so daß CUSHING sich für seine „überhebliche Voraussage“ eines basophilen Adenoms entschuldigte. Freilich ist inzwischen bekannt geworden, daß kleine Teile dieser berühmt gewordenen Hypophyse verloren gegangen sind, so daß eine sichere Beantwortung der Frage nicht mehr möglich erscheint. KESSEL (1937) rechnet noch einen weiteren Fall hierher, der von WALTERS, WILDER, KEPLER (1934) und

PRESTLEY beschrieben wurde. Es handelt sich um eine 45jährige Frau mit Fettsucht des Gesichts, Halses und Körperstammes, bei der sich eine Hypertrichose, Hypertonie, Osteoporose und Glykosurie entwickelt hatte. Die Sektion ergab außer einem Thymustumor, dessen histologischer Befund noch nicht mitgeteilt ist, eine Hyperplasie beider Nebennieren mit einem Gesamtgewicht von 49 g und eine Kolloidstruma. Ein zufälliges Zusammentreffen dieser Erscheinungen ist bei der Seltenheit beider Erkrankungen unwahrscheinlich. Über die Art der Entstehung des CUSHING-Syndroms bei dem Thymuskrebs können wir heute noch keine Erklärung geben.



Abb. 39. CUSHING-Syndrom bei Thymuskrebs. [Aus KESSEL: Erg. inn. Med. u. Kinderheilk. 50, 664 (1936).]

IV. Nebennieren.

1. Morbus Addison.

Die erste Beschreibung der Erkrankung, die seinen Namen trägt, gab THOMAS ADDISON vor der South London medical society 1849. Seine im Jahre 1855 erschienene Arbeit „Diseases of the suprarenal capsules“ enthält die folgende Beschreibung, in der alle wesentlichen klinischen Züge bereits enthalten sind:

The leading and characteristic features of the morbid state to which I would direct attention are, anaemia, general languor and debility, remarkable feebleness of the hearts action, irritability of the stomach, and a peculiar change of colour in the skin, occurring in connection with a diseased condition of the „supra-renal capsules.“

The patient, in most of the cases I have seen, has been observed gradually to fall off in general health; he becomes languid and weak, indisposed to either bodily or mental exertion; the appetite is impaired or entirely lost; the whites of the eyes become pearly; the pulse small and feeble, or perhaps somewhat large, but excessively soft and compressible; the body wastes, without, however, presenting the dry and shrivelled skin and extreme emaciation usually attendant on protracted malignant disease; slight pain or uneasiness is from time to time referred to the region of the stomach, and there is occasionally actual vomiting, which in one instance was both urgent and distressing; and it is by no means uncommon for the patient to manifest indications of disturbed cerebral circulation.

We may, indeed, suspect some malignant or strumous disease — we may be led to inquire into the condition of the so-called blood-making organs, but we discover no proof of organic change anywhere — no enlargement of spleen, thyroid, thymus, or lymphatic glands — no evidence of renal disease, of purpura, of previous exhausting diarrhoea, or ague, or any long-continued exposure to miasmatic influences; but with a more or less manifestation of the symptoms already enumerated we discover a most remarkable and, so far as I know, characteristic discoloration taking place in the skin sufficiently marked, indeed, as generally to have attracted the attention of the patient himself or of the patients friends.

This discoloration pervades the whole surface of the body, but is commonly most strongly manifested on the face, neck superior extremities, penis, and scrotum, and in the flexures of the axillae and around the navel.

It may be said to present a dingy or smoky appearance, of various tints or shades of deep amber or chestnut-brown; and in one instance the skin was so universally and so deeply darkened that but for the features the patient might have been mistaken for a mulatto.

This singular discoloration usually increases with the advance of the disease; the anaemia, languor, failure of appetite, and feebleness of the heart, become aggravated; a darkish streak usually appears on the commissure of the lips; the body wastes, but without the emaciation and dry, harsh condition of the surface, so commonly observed in ordinary malignant diseases; the pulse becomes smaller and weaker; and without any special complaint of pain or uneasiness the patient at length gradually sinks and expires.

Ein Jahr nach ADDISONS Veröffentlichung (1856) zeigt BROWN-SÉQUARD im Tierversuch die Lebensnotwendigkeit der Drüse. An neueren Daten wäre zu nennen die erste Darstellung therapeutisch wirksamer Rindenextrakte durch SWINGLE, PFIFFNER, ROGOFF, STEWART und HARTMANN (1927); die Reindarstellung des Cortin 1937 durch KENDALL und die Synthese des Corticosteron durch REICHSTEIN in dem gleichen Jahre.

Die Beschwerden der Kranken.

Die Beschwerden sind zu Beginn der Erkrankung wenig charakteristisch. Die Kranken klagen zumeist über Unfrische, Unlust zur Arbeit, mangelnden Antrieb und rasche Ermüdbarkeit bei jeder körperlichen und geistigen Anspannung. Ein genauer Termin des Krankheitsbeginns läßt sich nur selten angeben. Manchmal schließen sich die ersten Zeichen des Versagens an eine größere körperliche Leistung, etwa an eine Wanderung oder Sportübung, auch an eine intensive Besonnung und starkes Schwitzen an. Die Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit wird von den Kranken selbst deutlich und als tiefgreifend empfunden. Die gesamte Vitalität der Persönlichkeit erscheint gedämpft oder gebrochen. Dem körperlichen Versagen entspricht meist zugleich eine

seelische Verstimmung depressiver Art, gemischt unter Umständen mit den Zügen einer gesteigerten Reizbarkeit. Das Nachlassen des Gedächtnisses und des Interesses an den Dingen des Lebens wird schmerzhaft deutlich empfunden. Beim Manne besteht oftmals Impotenz. Der Schlaf pflegt frühzeitig gestört, kurz und unerquicklich zu sein. Kopfschmerzen und rheumaartige Schmerzen in den Gliedern und im Rücken treten hinzu. Sie stehen meist im Zusammenhang mit der Adynamie, die so stark ausgeprägt sein kann, daß die Kranken schon frühzeitig bettlägerig werden. Kreislaufstörungen führen zu Ohnmacht, Schwindel, Ohrensausen und Herzklopfen. Eine weitere Gruppe von Krankheitszeichen verweist auf den Magen-Darmkanal; Appetitverlust, mit entsprechender Gewichtsabnahme, Druck im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen und Aufstoßen können den Verdacht auf eine Krebserkrankung des Bauchraumes nahelegen. Hinzu kommt Unregelmäßigkeit des Stuhlganges mit unter Umständen hartnäckigen Diarrhöen. Diese können mit solcher Heftigkeit auftreten, daß es zu den Erscheinungen der Exsikkose mit schmerzhaften Wadenkrämpfen kommt. Der Druck im Oberbauch kann sich zu kolikartigen Schmerzanfällen steigern mit Singultus, Erbrechen und Bauchdeckenspannung, so daß der Verdacht auf eine Perforationsperitonitis, wohl auch auf tabische Krisen entstehen kann. Die letzteren Erscheinungen treten besonders bei den seltenen Fällen von akuter ADDISON-Krise in Erscheinung. Hierbei bestehen zugleich cerebrale Zeichen mit epileptiformen Krämpfen, deliranten Verwirrungen und Störungen des Atemrhythmus. Die Änderung der Hautfarbe wird von den Kranken selbst meist nicht bemerkt. Der Fall eines Farmers aus den Südstaaten Amerikas, der die Klinik aufsuchte, weil er so dunkel geworden war, daß er Gefahr lief, für einen Neger gehalten zu werden, stellt eine Seltenheit dar.

Die Pigmentierung.

Bei der Betrachtung der Kranken fällt auf, daß es sich zumal bei den jugendlichen Kranken häufig um konstitutionell veränderte Typen, meist mit den Zeichen der Asthenie handelt. Auch auf die Erscheinungen des „Sympathismus“ ist wiederholt hingewiesen worden. JORES macht auf den schlaffen und hilflosen Gesichtsausdruck der Kranken aufmerksam. Bei der Untersuchung gilt unser Interesse zunächst der *Pigmentierung*. Diese stellt ein häufiges, wenn auch nicht obligates Zeichen dar. LEWIN (1892) fand sie unter 561 anatomisch kontrollierten Fällen in 72% angegeben, BITTORF schätzt das Vorkommen noch häufiger ein. Die Verfärbung findet sich im Beginn zunächst an den der Belichtung ausgesetzten Körperstellen, Gesicht und Händen. Es handelt sich häufig um brünette Menschen, die angeben, schon immer bräunlich gewesen zu sein. Bei sehr pigmentarmen Menschen beobachtet man M. Addison sehr selten. Über den Verlauf einer Nebennierenerkrankung bei Albinismus liegen, soweit ich sehe, keine Mitteilungen vor. Auch mechanische Reizung der Haut durch Druck und Reibung der Hautfalten und Kleider oder durch einen Heftpflasterverband trägt zu einer Verstärkung der Pigmentierung bei. Charakteristisch ist die Dunkelfärbung der Lidränder, der Linea alba, des äußeren Genitale, besonders der Haut des Penis, der Analfalte und der Warzenhöfe. Handteller und Fußsohlen bleiben meist frei, nur die Falten können hier tiefbraun sein. Auch der Nagelfalz bleibt hell. In seltenen Fällen ist die Dunkelfärbung gleichmäßig über die gesamte Haut ausgebreitet. Die Kopfhare sollen dunkler werden können. Sehr selten findet man eine fleckförmige Anordnung, auch eine Verbindung mit vitiligoartigen Depigmentierungen an anderen Stellen der Haut ist beobachtet worden. Während die Verfärbung der *Haut* allein auch bei anderen Erkrankungen wie bei Bronze-Diabetes und Melanose zu beobachten

ist, kann die Pigmentierung der *Schleimhäute* als praktisch beweisend für einen M. Addison angesehen werden. Verwechslungen sind eigentlich nur mit den sehr seltenen Pigmentierungen der Mundschleimhaut bei der Pellagra möglich, doch beobachtet man hierbei stets zugleich entzündliche Erscheinungen, zumal auf der Zunge, die die Diagnose erleichtern. Die typische Schleimhautpigmentierung findet sich besonders an der Wangenschleimhaut zwischen den Zahnreihen, am weichen Gaumen, auf der Zunge, an den Lippen, auch an der vaginalen und rectalen Schleimhaut. Die Pigmentanordnung ist an der Schleimhaut stets fleckförmig und nach meinen Erfahrungen im Munde immer stark asymmetrisch. Das scheint mir gegen die von ROTHMANN angenommene Mitwirkung des Nervensystems zu sprechen.

Zwischen der Ausdehnung und Intensität der Pigmentierung und der Schwere der Erkrankung bzw. dem Ausmaße der Nebennierenzerstörung bestehen nur lose Zusammenhänge. Meist gehört die Pigmentierung zu den frühen Krankheitszeichen, selten tritt sie erst kurz vor dem Tode ein (LÖFFLER). Sie verläuft in der Regel so langsam, daß sie dem Kranken selbst kaum auffällt, doch ist auch eine Entstehung in wenigen Wochen beobachtet worden.

Die histologische Untersuchung zeigt, daß es sich um Melaninkörner handelt, die in den tiefen Schichten des Rete Malpighi liegen. Da das Pigment keine Eisenreaktion ergibt, ist eine Beziehung zum Blutfarbstoff unwahrscheinlich. Auch ist durch Oxydation kein Hämatinderivat und durch Reduktion mit Jodwasserstoffsäure kein Hämopyrrol zu erzielen. Über die Entstehungsweise herrscht noch keine völlige Klarheit. Man nahm an, daß im Mark der Nebenniere eine Vorstufe des normalen Hautpigmentes gebildet werde. Hierbei nahm BLOCH das Dioxyphenylamin, BRAHN das Dioxycystin, NEUBERT das Di-p-Oxyphenyläthylamin und GÜGGENHEIM das Dioxyphenyläthylamin an. Übereinstimmend hielt man also gewisse aromatische Eiweißspaltprodukte für die Grundsubstanz. Diese Stoffe sollten als sog. Propigmente zur Haut gelangen und hier unter Mitwirkung des Adrenalin in das eigentliche Pigment verwandelt werden. MEYROWSKI konnte die Pigmentbildung der im Brutschrank überlebenden Haut zeigen, und KÖNIGSTEIN fand, daß eine derartige in-vitro-Pigmentierung nach vorheriger Entfernung der Nebennieren verstärkt in Erscheinung tritt. BLOCH wies in der Haut ein Oxydationsferment die Dopaoxydase nach, die aus dem Dioxyphenylalanin das typische Pigment bilden sollte. Dieses Dioxyphenylalanin soll dabei eine Vorstufe sowohl des Melaninpigmentes als auch des Adrenalin sein. Die Umwandlung zu Adrenalin lokalisierte er im chromaffinen Gewebe. Durch die Zerstörung dieses Gewebes bei M. Addison soll es zu einem Überschuß der Vorstufen in der Haut und damit zu einer verstärkten Pigmentierung kommen. Ungeklärt bleibt bei der BLOCHSchen Theorie, wodurch die vermehrte Bildung der Pigmentvorstufen entstehen soll. TANNHAUSER nimmt demgegenüber an, daß die verstärkte Pigmentierung nicht durch ein übermäßiges Angebot von Propigment, sondern durch eine verstärkte Tätigkeit des brenz-katechinbildenden Fermentes in der Hautzelle komme. Nach neueren Untersuchungen über die Beziehungen der Nebenniere zum Vitaminhaushalt ist an die Ähnlichkeit der Pigmentbildung bei der Pellagra zu erinnern. VERZAR weist darauf hin, daß zwischen der Nebennierenrindenfunktion und dem Ausbruch der Pellagra Zusammenhänge bestehen. Das Nicotinsäureamid, das wir heute mit dem Antipellagravitamin identifizieren, ist nach Phosphorylierung ein Baustein der Co-Zymase, in der es an Eiweiß gebunden ist. Bei Pellagra sind Veränderungen in der Nebennierenrinde mehrfach beschrieben worden.

Auch Beziehungen zum *Vitamin C* müssen hier genannt werden. Die Tatsache, daß dieses Vitamin unter den tierischen Geweben zuerst in der Nebennierenrinde durch SZENT-GYÖRGY gefunden worden ist, beweist noch nicht, daß es in enger Beziehung zur Funktion der Nebennierenrinde stehen muß. Es haben sich inzwischen in anderen Organen die gleichen Mengen, im Vorderlappen der Hypophyse sogar noch höhere Konzentrationen an Vitamin C nachweisen lassen. Trotzdem scheinen mir manche klinischen Beobachtungen dafür zu sprechen, daß das Vitamin C in Beziehung zur Pigmentierung des ADDISON-Kranken steht. Unter der Zufuhr von großen Mengen intravenös kann man in einzelnen Fällen eine Aufhellung der Pigmentierung beobachten, wenn auch zuzugeben ist, daß die Abschätzung einer solchen Aufhellung recht willkürlich

ist. GRÜNEBERG nimmt an, daß die depigmentierende Wirkung ausschließlich durch Cortin erfolgt, und daß die Ascorbinsäure hierbei unbeteiligt sei.

Die Pigmentierung des ADDISON-Kranken bleibt, abgesehen von ihrer praktisch diagnostischen Bedeutung, deswegen ein besonders wichtiges Problem, weil es das einzige Zeichen der Krankheit ist, das bislang experimentell nicht reproduziert werden konnte. Solange das nicht möglich ist, bleiben zahlreiche Fragen der ADDISON-Krankheit ungeklärt. Der Wert der unzähligen Tierversuche mit Exstirpation und Verkleinerung der Nebennieren wird dadurch wesentlich beeinträchtigt, daß es bislang nicht möglich gewesen ist, dieses Kardinalzeichen dabei zu erhalten.

Adynamie.

Ein wichtiges Krankheitszeichen, im Beginn schwer zu deuten, bei fortschreitender Erkrankung in den Vordergrund rückend, ist die *Adynamie*. Damit meinen wir hier lediglich den Verfall der Muskelkraft, während Abmagerung und Hypotonie nicht mit dieser Bezeichnung versehen werden sollten. Auch der Begriff der Asthenie sollte hierfür nicht verwandt werden, da er als konstitutionelle Abartung festgelegt ist. Die Adynamie des ADDISON-Kranken kann so stark sein, daß der Kranke zu jeder Bewegung unfähig ist. Charakteristischer und häufiger ist jedoch die rasche Ermüdbarkeit bei guter Anfangsleistung und die verlangsamte Erholung aus dieser Ermüdung. Leichte Formen der Störung lassen sich nach SÉZARY am Dynamometer nachweisen.

Das Phänomen ist im Tierversuch nach der Adrenalektomie in typischer Weise zu beobachten. Es ist auch bei der elektrischen Reizung des ausgeschnittenen Muskels nebennierenloser Tiere nachweisbar (KÜHL 1927, CZIK 1930, EVERSE und DE FREMERY 1932, THADDEA 1936). Die Erschlaffungsphase des Muskels ist dabei verlängert, erst danach nimmt das Ausmaß der Zuckungsgröße ab.

Für das Verständnis der Adynamie ist es wichtig, daß sie durch Rindenstoffe vollständig zum Verschwinden gebracht werden kann (ROWNTREE, GREENE, SWINGLE, PFIFFNER 1931, 1932). Die Wirkung des Cortin auf die Adynamie gehört zu den eindrucksvollsten Veränderungen, die man bei der Behandlung der Kranken sehen kann. EVERSE und DE FREMERY (1932) haben auf diesem therapeutischen Effekt eine Methode zur biologischen Austitrierung des Cortin aufgebaut. Die besondere Bedeutung der Rinde für die Adynamie geht schon aus den Versuchen BIEDLS 1910 hervor, der bei dem Torpedofisch, bei dem Rinde und Markorgan getrennt angelegt sind, durch Entfernung des interrenalen Körpers, der der Rinde entspricht, die typische Adynamie erzeugen konnte. Allerdings hat auch Adrenalin eine, wenn auch nur flüchtige Wirkung auf die Muskelschwäche, diese ist jedoch wohl durch die Beeinflussung des Kreislaufes, dessen Versagen an der Adynamie beteiligt ist, zu erklären. Wir wissen durch die Untersuchungen REINS, daß die Capillarisation des Muskels durch Adrenalin in besonderer Weise beeinflusst wird. Die chemische Untersuchung des ermüdeten Muskels nebennierenloser Tiere ergibt, daß erstens der Glykogengehalt ungewöhnlich stark vermindert ist und nach Beendigung der Arbeit nur sehr langsam restituiert wird. 2. Daß der Milchsäuregehalt des erschöpften Muskels verhältnismäßig wenig ansteigt [ARVAY, LENGYEL (1931), THADDEA]. 3. Daß der Phosphagen- und Kreatinphosphorsäuregehalt vermindert ist (THADDEA) und 4. daß der Reststickstoffgehalt erhöht ist. Diese Veränderungen sind derart tiefgreifend, daß es berechtigt erscheint, in ihnen das Substrat der Adynamie zu sehen. Die Zuckungskurve des Muskels nach Nebennierenentfernung entspricht weitgehend dem Verhalten des Muskels bei der Jodessigsäurevergiftung. Daran

knüpft VERZÁR seine Theorie, deren Hauptsatz besagt, daß der erste Teil der muskulären Stoffwechselprozesse, der Kreatinphosphorsäurezerfall, der mit der Verkürzung des Muskels einhergeht, ungestört verläuft, während der Restitutionsprozeß, der mit der Milchsäurebildung und der Erschlaffung des Muskels einhergeht, gehemmt ist.

Erwähnt sei noch die abweichende Ansicht von MAES (1937), der als Ursache der Adynamie in erster Linie eine Ermüdbarkeit der Reflexfähigkeit des Zentralnervensystems und eine Verlangsamung der Reizleitung im peripheren Nervensystem ansieht. Auch beobachtete er eine erhöhte Empfindlichkeit der nebenierenlosen Tiere gegen Gifte, die auf die Muskelendplatte wirken. Auch die Zirkulationsstörungen, die im Gefolge der Nebennierenentfernung auftreten, dürften wesentlich am Zustandekommen der Adynamie beteiligt sein. LANG hat 1935 mitgeteilt, daß ein aus Nebennierenrinde hergestellter Extrakt, der keinerlei Corticosteron enthält, die Adynamie beseitigen soll.

Der Kohlehydratstoffwechsel.

Von den Beobachtungen bei der Adynamie ausgehend ist besonders durch VERZÁR und seine Schule der *Kohlehydratstoffwechsel* in den Mittelpunkt der Pathogenese des M. Addison gerückt worden. Ohne die Bedeutung dieser Untersuchungen zu verkennen, müssen wir fordern, daß bei der Betrachtung der klinischen Erscheinungen unterschieden wird zwischen dem, was der Arzt bei der Untersuchung des Kohlehydratstoffwechsels seiner Kranken findet und den Ergebnissen des Laboratoriums. Leider lassen sich diese beiden Seiten der Forschung heute erst zu einem kleinen Teil miteinander zur Deckung bringen.

Der *Nüchternblutzucker* liegt in der Mehrzahl der Fälle niedrig. Als erster hat PORGES (1909) auf die Hypoglykämie bei ADDISON-Kranken und bei nebenierenlosen Hunden hingewiesen. ROSENOW und LAGUTTIS kommen 1922 zu dem Ergebnis, daß die Hypoglykämie einen häufigen, aber nicht konstanten Befund darstelle. S. BERNSTEIN und H. ZONDEK haben sich dem angeschlossen. GYOTOKU und MOMOSE fanden dagegen bei 4 Kranken normale Blutzuckerwerte. In neuerer Zeit sind die Verhältnisse des Blutzuckers von LAWRENCE, ROWE (1929), ROWNTREE, SNELL (1931) und CHAPMAN untersucht worden. ROWNTREE berichtet, daß die Blutzuckerwerte bei der Mehrzahl der Kranken zwischen 70 und 100 mg-% lagen, bei 12 Kranken, die in oder kurz vor der ADDISON-Krise sich befanden, lagen die Werte zwischen 45 und 70 mg-%. Die Hypoglykämie stellt dabei kein obligates Symptom der Krisis dar, vielmehr können schwere und tödlich verlaufende Krisen mit normalen Blutzuckerwerten einhergehen. Zur Erklärung der Hypoglykämie ist die häufig ungenügende Ernährung der ADDISON-Kranken, ihre Abmagerung und Kachexie zu berücksichtigen. Auch die Beziehungen der Hypoglykämie zum Kollaps sind zu bedenken. ROWNTREE vertritt die Meinung, daß die Hypoglykämie nicht als typische und wesentliche Störung angesehen werden kann. Er weist darauf hin, daß ALLAN 2 Fälle von Diabetes mellitus mit M. Addison und mit hohen Blutzuckerwerten beobachtet hat. BRITTON hält auf der anderen Seite die Hypoglykämie für das führende Zeichen der Nebenniereninsuffizienz. Er zeigte zugleich, daß Rindenstoffe den Blutzucker wieder zu heben vermögen. Zugleich mit dem Anstieg des Glykogengehaltes der Leber beim gesunden Tier führen erst sehr große Mengen von Cortin zu einer Blutzuckererhöhung. BRITTON legt Wert auf die Beobachtung, daß die Injektion von Kaliumsalzen den Blutzucker senkt und vermutet Beziehungen zum Mineralstoffwechsel. In diesem Zusammenhang sind die Beobachtungen von KENDALL wichtig, der fand, daß nebenierenlose Hunde, die mit großen Kochsalzmengen am Leben erhalten wurden, keine Hypoglykämie aufwiesen.

Im *Zuckerbelastungsversuch* beobachtet man in der Regel einen normal raschen Anstieg des Blutzuckers, dessen Höhe in der typischen Weise weitgehend unabhängig von der zugeführten Kohlehydratmenge ist. Die Steigerung ist zugleich von der Höhe des Ausgangswertes abhängig und beträgt je nach dem 50—80 mg-% innerhalb $\frac{1}{2}$ Stunde. Es ist darauf hinzuweisen, daß sich hierbei keinerlei Resorptionsstörungen nachweisen lassen. Bei der Bedeutung, die die reflektorisch und zentralnervös bedingte Steuerung der Blutzuckerreaktion besitzt, erscheint es freilich kaum möglich, auf diesem Wege überhaupt Resorptionsstörungen nachzuweisen oder zu widerlegen. Bei der Mehrzahl der ADDISON-Kranken zeigt sich im weiteren Verlauf der Blutzuckerkurven ein sog. „Plateau“, d. h., die Blutzuckerwerte kehren verzögert, erst nach 4—5 Stunden, zum Ausgangswert zurück. In anderen Fällen kann man bei ausgeprägtem M. Addison einen normalen Kurvenverlauf beobachten (GYOTOKU und MOMOSE). In einzelnen Fällen kommt es zu einer stark ausgeprägten Nachschwankung mit tiefem Unterschreiten des Ausgangswertes, die nach FALTA durch eine übermäßige Produktion von endogenem Insulin zu erklären wäre. Durch Behandlung mit Rindensstoffen gelang es THADDEA und SARKANDER pathologisch veränderte Blutzuckerkurven zur Norm zurück zu bringen. Der Verlauf der Blutzuckerkurve ist beim ADDISON-Kranken keineswegs so konstant verändert, daß man daraus diagnostische Rückschlüsse, zumal bei zweifelhaften Fällen ziehen könnte. Wie Tabelle 2 zeigt, kommt auch eine ähnliche Verlaufsform wie bei Diabetes vor, wobei die ungewöhnliche Anfangssteigerung und die hohe „Nierenschwelle“ überraschend sind. Derartige

Verläufe sind gewiß nicht die Regel; es ergibt sich aber daraus, welche verschiedenartige Störungen möglich sind. VERZÁR weist darauf hin, daß die Blutzuckerkurve nicht nur von der Resorption, sondern zugleich auch von der Geschwindigkeit, mit der der Zucker in die Gewebe abwandert, abhängig ist. THADDEA meint, daß auch die Abwanderung der Glykose und die Umwandlung in Glykogen verzögert sei. WILBRANDT und LASZT haben im Tierversuch auch bei der Jodessigsäurevergiftung eine Verzögerung des Blutzuckerabfalles nach Zuckerbelastung beobachtet. Seit langem bekannt ist die verminderte Wirkung des *Adrenalins* beim ADDISON-Kranken. EPPINGER, RUDINGER, FALTA und POLLACK sahen, daß selbst 2 mg Adrenalin beim erwachsenen Menschen keine Glykosurie zur Folge hatten. Die *Toleranz für Traubenzucker* scheint zugleich erhöht zu sein. LICHTWITZ beobachtete, daß nach 1 mg Adrenalin der Blutzuckeranstieg zunächst sehr deutlich war, er betrug bis zu 100 mg-% in einer Stunde, daß nach 3—4 Stunden jedoch eine starke hypoglykämische Nachschwankung mit Shocksymptomen zu beobachten war. Maßgeblich für die Stärke der Adrenalinreaktion dürfte unter anderem die Größe und Mobilisierbarkeit des Glykogendepots sein. Die Behandlung mit Corticosteron kann eine veränderte Ansprechbarkeit auf Adrenalin wieder zur Norm zurückführen (THADDEA und SARKANDER). Es ist daran zu erinnern, daß die Wirkung des Adrenalins im Kohlehydratstoffwechsel noch keineswegs restlos geklärt ist. Die alte Annahme von CLAUDE BERNARD, daß der Zuckerstich auf dem Wege über die Nebennieren und eine Ausschüttung von Adrenalin zustande komme, ist durch

Tabelle 2. F. B. M. Addison.
Zuckerbelastungsversuch.
Zeit: $6\frac{1}{2}$ Uhr. 85 Blutzucker
nüchtern: in mg-%
Urin: Z: 0. Acet.: 0
100 g Traubenzucker
Blutzucker in mg-%

nach $\frac{1}{2}$ Stunde	460
„ 1 „	180
„ $1\frac{1}{2}$ Stunden	230
„ 2 „	240
„ $2\frac{1}{2}$ „	215
„ 3 „	215
„ $3\frac{1}{2}$ „	220
„ 4 „	140

Urteil: Urin: Z: 0, Acet: 0.

FREUND und MARCHAND bestritten worden, die den Zuckerstich auch nach Nebennierenentfernung wirksam sahen. Freilich war der Blutzuckeranstieg in diesen Fällen weniger ausgeprägt als bei Anwesenheit der Nebennieren. JARISCH (1914) nimmt an, daß für die Auswirkung des Zuckerstiches die intakte Innervation der Nebennieren erforderlich sei.

Die Wirkung des *Phlorrhizin* scheint beim ADDISON-Kranken nach FALTA EPPINGER und RUDINGER vermindert zu sein. HOFF hat beobachtet, daß der Phlorrhizindiabetes des Hundes durch Corticosteron vermindert werden kann, dagegen haben COGO und MIGLIORINI (1936) gefunden, daß die Nebennierenentfernung den Phlorrhizindiabetes vermindert und Cortinzufuhr ihn wiederum steigert. VERZÁR und HOFF nehmen hierbei eine Störung der Phosphorylierung in der Niere an, die durch Lactoflavin und Cortin beeinflusst werden kann. Wir führen diese Tierversuche, die noch wenig geklärt erscheinen, deshalb an, weil RÜHL und THADDEA (1938) als klinische Folgerung die Cortinbehandlung des renalen Diabetes empfohlen haben. Sie konnten in 2 Fällen von normoglykämischer Glykosurie durch Cortin die Zuckerausscheidung vermindern, die Blutzucker- und Blutmilchsäurekurve normalisieren. Sie schließen daraus, daß auch der renale Diabetes als eine in der Niere lokalisierte Störung der Phosphorylierung anzusehen sei. Man wird diese Ergebnisse zunächst nicht verallgemeinern können. In 6 Fällen „renal Glykosurie“, die ich — aus hier nicht näher zu besprechenden Gründen — freilich für eine zentrale bzw. hypophysäre Störung halte, konnte ich unter Cortin keinerlei Beeinflussung der Zuckerausscheidung und des sich in unter Cortin Grenzen bewegenden Blutzuckers beobachten. Auch der Verlauf des Zuckerbelastungsversuches wurde durch Cortin nicht beeinflusst. Bei der Schwangerschaftsglykosurie beobachtete NÜRNBERGER (1937) ein Verschwinden des Harnzuckers nach Cortinbehandlung. VERZÁR bringt diese Beobachtung in Zusammenhang mit der Annahme von HOFF und FEKETE, wonach bei der Schwangerschaft häufig eine relative Insuffizienz der Nebennieren vorliege.

Nach Belastung mit 50 g *Lävulose* sahen TROPP und KÖHLER eine abgeflachte Blutzuckerkurve, die nach Behandlung mit Cortin wieder ihren alten Verlauf nahm.

Die Wirkung des *Insulins* ist in der Regel beim ADDISON-Kranken stärker als beim Gesunden. Nach Behandlung mit Cortin entspricht die blutzuckersenkende Wirkung etwa der beim gesunden Menschen. Im Tierversuch haben sich eine Reihe von Beobachtungen ergeben, die auf einen Antagonismus zwischen Cortin und Insulin hinweisen können. So konnten LONG, LUKENS und DOHAN (1937) zeigen, daß beim pankreasdiabetischen Hund die Exstirpation der Nebennieren die Zuckerausscheidung herabsetzt und Cortinzufuhr die Zuckerausscheidung wieder auf die ursprüngliche Höhe zurückführt. Aus den Versuchen von HOUSSAY wissen wir, daß eine Wirkung der Hypophyse auf die Nebennieren hierbei nicht wahrscheinlich ist. Wir haben auf die allgemeine Problematik der Annahme von „Antagonismen“ in der Einleitung bereits hingewiesen. Besonders viel diskutiert wurde der Antagonismus Adrenalin—Insulin, der freilich schon infolge der ganz verschiedenen zeitlichen Wirkungen der beiden Stoffe schwer zu begründen war. Die neuen Erkenntnisse über die Rolle des Cortin im Kohlehydratstoffwechsel haben die bisher angenommene Rolle des Adrenalin noch zweifelhafter erscheinen lassen. So betont VERZÁR, daß keine Rede davon sein könnte, daß, wie THADDEA meint, die Adrenalinproduktion des Nebennierenmarkes das Niveau des normalen Kohlehydratstoffwechsels einstelle. Ob zwischen Rinde- und Markfunktion Zusammenhänge bestehen, die sich hier im Kohlehydratstoffwechsel auswirken können, ist ebenfalls noch problematisch.

Die Wirkung des *Cortin* im Kohlehydratstoffwechsel wird zur Zeit wohl am besten durch die Theorie VERZÁRS erklärt, wenn auch betont werden muß, daß diese bislang ausschließlich auf tierexperimenteller Arbeit beruht, und die Klinik noch keine direkten Beweise für sie herbeibringen konnte; andererseits sehe ich in den Daten der Klinik des M. Addison auch keine Widersprüche gegen die Annahmen VERZÁRS.

Er ging von den Problemen der Zuckerresorption im Darm aus und fand zunächst, daß die sog. selektive Resorption von Trauben- und Milchzucker, die zu einer erheblichen Beschleunigung der Resorption den anderen Zuckern gegenüber führt, durch die Nebennierenentfernung und in gleicher Weise durch Jodessigsäure beseitigt wird. Dabei sinkt die Geschwindigkeit der Zuckerresorption auf das Maß der Resorption der anderen Zucker, das durch Diffusion bewerkstelligt wird, zurück. Nebennierenrindenhormon stellt die selektive Beschleunigung der Resorption wieder her. Er erklärt diesen Vorgang so, daß die Phosphorylierung der Zucker im Epithel der Darmschleimhaut die Ursache der Resorptionsbeschleunigung sei, und daß dieser Elementarvorgang durch das Gift der Jodessigsäure und den Ausfall des *Cortin* gehemmt werde. Während der Zuckerresorption konnte er in der Darmschleimhaut die Bildung von Phosphorsäureestern der Zucker nachweisen. Auf der inneren Seite der Epithelzellen wird der Zucker dann wieder dephosphoryliert, um im Blut der Pfortader erneut als freier Zucker zu erscheinen. Der gleiche Vorgang spielt sich auch im quergestreiften Muskel und in der Leber, vielleicht allgemein in allen Körperzellen ab. Die Hexose-Phosphorsäurebildung führt in diesen Zellen zu einem raschen Einströmen des Traubenzuckers. Ohne diesen Vorgang bewegen sich die Zucker nach anderen Diffusionsgleichgewichten, die vorwiegend durch ihr Molekularvolumen gegeben sind. Demnach kommt es beim Wegfall der Nebennierenfunktion nicht nur zu einer Störung der Zuckerresorption im Darm, für die direkte klinische Beweise noch ausstehen, sondern ebenfalls zu einer Störung des Muskelstoffwechsels, ja, einer der Elementarfunktionen des Kohlehydratstoffwechsels überhaupt. Die Hemmung der Phosphorylierung ist wahrscheinlich auf eine Hemmung der Oxydoreduktion zu beziehen. Das Fehlen eines Phosphatfermentes ist dagegen unwahrscheinlich.

Die Rolle des *Cortin* im Kohlehydratstoffwechsel stellt sich nach der Theorie VERZÁRS etwa folgendermaßen dar: *Cortin* fördert den Glykogenaufbau und bei Fehlen des Insulins die Glykosurie. Bei *Cortin*mangel tritt Glykogenverarmung, bei gleichzeitiger Muskulararbeit Blutzuckersenkung hervor. Im gesunden Organismus ist ein Antagonismus zwischen Insulin und *Cortin* nicht anzunehmen. Die Anwesenheit von *Cortin* ist nur eine Bedingung für die normale Glykogenbildung und nicht der eigentliche Reiz. Demnach ist es im normalen Organismus weitgehend unwirksam, während Adrenalin als Reizstoff das Glykogen auch im gesunden Organismus abzubauen vermag.

Grundumsatz.

Die Veränderungen in den übrigen Stoffwechselprovinzen dürften zum Teil mit denen des Kohlehydratstoffwechsels verbunden sein.

Der *Grundumsatz* wurde von einer Reihe von Autoren erniedrigt gefunden (LÖFFLER, MUIRHEAD, AUB, FORMAN, BRIGHT, GRAFE, LAWRENCE und ROWE und LABBÉ und STÉVINE), während HERMANN und RICHARD, MARAÑÓN und CARASCO ihn in normalen Grenzen fanden. Eingehend haben ROWNTREE, BOOTHBY und SANDIFORD darüber berichtet. Bei 86 ADDISON-Kranken fanden sie im Durchschnitt eine mäßige Verminderung auf -5 bis -7% im Verhältnis zu den Standardwerten von DU BOIS. In einzelnen, besonders schweren Fällen, die sich der Krisis näherten, fanden sich stärkere Erniedrigungen bis auf -31% . Die Ergebnisse sind also sehr viel unsicherer, als sie nach den Ergebnissen des Tierversuches, wo es regelmäßig zu einer erheblichen Senkung des Grundumsatzes kommt, zu erwarten waren. Zwischen der Größe der Abmagerung und der Höhe des Grundumsatzes ließen sich keine direkten Beziehungen nachweisen. Die Zufuhr von Rindenhormon ließ bei normalem Grundumsatz keine Wirkung erkennen. Je tiefer die Senkung vorher gewesen war, desto deutlicher

schien die grundumsatzsteigernde Wirkung des Cortin zu sein. Auch hier könnte man von einem „Ausgangswertgesetz“ sprechen. Die Besserung des klinischen Bildes und die Gewichtszunahme der Kranken waren nicht immer von entsprechenden Veränderungen des Grundumsatzes begleitet, in anderen Fällen führte Cortin zu einer erheblichen Steigerung des Grundumsatzes, ohne daß gleichzeitig eine entsprechende klinische Besserung der Kranken zu beobachten war. Die Veränderungen des Grundumsatzes sind also zur Beurteilung des Krankheitszustandes und eines Behandlungserfolges kaum zu gebrauchen. Es ist hierbei stets auch die Wirkung einer so oft zugrunde liegenden Tuberkulose auf den Grundumsatz zu bedenken. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung wird beim Tier nach Nebennierenentfernung negativ (THADDEA). Der respiratorische Quotient hängt naturgemäß von dem Zuckerangebot ab, er wird jedoch durch die Nebennierenentfernung nicht beeinflußt (VERZÁR). Nach allem ist es noch nicht möglich, die Abmagerung des ADDISON-Kranken auf Veränderungen des allgemeinen Energiestoffwechsels zu beziehen. Die Störungen des Appetits und nach FALTA besonders die Veränderungen am Magen-Darmkanal sind als Ursache der Abmagerung, die bis zum Bilde der schweren Magersucht führen kann, wesentlich beteiligt. Auch hierbei ist an die Rolle der Tuberkulose zu denken (GRAFE).

Der Stickstoffwechsel.

Bilanzversuche zur vollständigen Erfassung des *Stoffwechsels der stickstoffhaltigen Substanzen* stoßen beim ADDISON-Kranken wegen der Unmöglichkeit einer ausreichenden und gleichmäßigen Ernährung auf große methodische Schwierigkeiten. Die sorgfältigen Untersuchungen ROWNTREES und seiner Mitarbeiter ergaben hier keine wesentlichen Abweichungen von den Verhältnissen des gesunden Menschen. Der Stickstoffumsatz lag bei seinen Kranken zwischen 5 und 12 g Gesamtstickstoff in 24 Stunden. Die Werte des Kreatinin, der Harnsäure und des Aminosäurestickstoffes befanden sich ebenfalls in normalen Grenzen. Hiernach scheint eine tiefgreifende Störung im intermediären Stickstoffwechsel unwahrscheinlich zu sein. Die Resorption mancher Aminosäuren, besonders des Glykokoll fand VERZÁR nach der Nebennierenentfernung verzögert. Cystin (0,2 g je Tag) soll nach THADDEA eine günstige, dem Cortin ähnliche Wirkung entfalten können. Das Kreatin fanden ROWNTREE, TIEMANN, VON DEM BORNE bei einem Teil der ADDISON-Kranken im Harn vermehrt (Mengen über 30 mg). Unter der Behandlung mit Cortin gingen diese Werte zurück. BRENTANO (1932) und THADDEA (1938) halten diese Erscheinungen für typisch und deuten sie als ein Zeichen erhöhten Glykogenzerfalles. Im Tierversuch konnte VERZÁR nach Nebennierenentfernung keine erhöhte Kreatinurie beobachten. Danach erscheint es zweifelhaft, ob es sich hier wirklich um charakteristische Veränderungen handelt.

Eine Erhöhung des *Blutharnstoffgehaltes* nach Nebennierenentfernung wurde zuerst von MARSHALL und DAVIS (1916) beobachtet. Beim ADDISON-Kranken beobachtete ROWNTREE in der Regel normale Blutharnstoffwerte, unter 40 mg-%. Bei stärkerem Erbrechen, besonders bei Flüssigkeitsverarmung der Kranken und bei drohender Krisis steigen die Harnstoffwerte rasch und erheblich bis auf Werte um 150 mg-% an. Zur Erklärung der Azotämie hat REISS einen vermehrten Eiweißabbau, besonders in der Leber angenommen. Nach den Untersuchungen ROWNTREES muß diese Annahme aber als unwahrscheinlich bezeichnet werden. Auch die von SWINGLE und PFIFFNER (1933) nachgewiesene und zur Erklärung der Azotämie herangezogene Bluteindickung dürfte kaum ausreichend sein. ROWNTREE weist auf die häufig zugleich bestehenden Zeichen einer Nieren-

insuffizienz als Ursache hin. Nach den neueren Untersuchungen über die Störungen des Mineralstoffwechsels erscheint es mir freilich wahrscheinlicher, daß die Hypochlorämie einen wesentlichen Faktor für die Azotämie darstellen dürfte (Azotémie par manque du sel). Dafür spricht die Beobachtung, daß Zufuhr großer Kochsalzmengen auch den erhöhten Reststickgehalt des Blutes rasch absinken läßt. VON DEM BORNE gibt an, daß der „urea clearance test“ von VAN SLYKE einen guten Anhaltspunkt für die Wirksamkeit der Hormonbehandlung der ADDISON-Kranken darstelle.

Der Fettstoffwechsel.

Bei der Betrachtung des *Fettstoffwechsels* sind wir wiederum weitgehend auf die Ergebnisse der Tierversuche angewiesen. Der Lipoidreichtum der Nebennierenrinde hat schon seit langem zu theoretischen Erörterungen des Fettstoffwechsels geführt. Die Annahme CHAUFFARDS, GRIGAUTS und ihrer Schule, daß die Nebennierenrinde Cholesterin aufbauen und sezernieren könne, ist durch die neuere Annahme von ASCHOFF, LANDAU und HUEK zurückgedrängt worden, die in der Rinde in erster Linie ein Speicherorgan für den intermediären Stoffwechsel des Cholesterins sehen. REISS nimmt an, daß die Nebennierenrinde die Fixierung des Cholesterins in den Geweben bewerkstellige. WESTPHAL konnte zeigen, daß die corticotropen Stoffe der Hypophyse zu einem anatomischen Umbau der Rindenzellen mit Steigerung ihres Lipoidgehaltes führen. Die Untersuchungen von SCHMITZ und KÜHNAU (1933), die verschiedene Fraktionen der Nebennierenrinde mit verschiedener Wirkung im Fettstoffwechsel gegeben hatten, werden von VERZÁR abgelehnt. GROLLMANN nimmt eine Beeinflussung des Lipoidstoffwechsels auf dem Umweg über die Leberfunktion an. Bei ADDISON-Kranken haben MEDVEI und GOLDZIEHER einen erhöhten Cholesteringehalt des Blutes, bei Interrenalismus hingegen erniedrigte Werte gefunden. Mit anderer Methodik fand MARAÑÓN bei der Mehrzahl seiner Kranken niedrige Cholesterinwerte. STROEBE und THADDEA sahen bei vorwiegend niedrigen Cholesterinwerten, wie die Gesamtlipide durch Rindenbehandlung normalisiert wurden. Bei längerer Behandlungsdauer kam es besonders durch Abnahme der Ester zu einem Absinken des Gesamtcholesterin. THADDEA und FASSAUER konnten zeigen, daß durch Nebennierenexstirpation in erster Linie die Cholesterinester beeinflußt werden. BERGMANN nimmt beim ADDISON-Kranken eine Cholesterinausschwemmung aus den lebenswichtigen Organen infolge mangelhafter Fixierung an. Er betont, daß die Steuerung des Cholesterinstoffwechsels keineswegs durch das Rindenhormon allein zustande komme. HUEK hat auf die Bedeutung der Nebennieren für die Füllung und Entleerung der Fettdepots hingewiesen. KÖHLER beobachtete unter der Behandlung mit Rindenhormon eine allgemeine Zunahme des Körperfettes. Bei der Untersuchung der Fettresorption fand VERZÁR nach Nebennierenentfernung wiederum eine Hemmung, die er auf eine Störung der Phosphatbildung bezieht, und die den Veränderungen unter Jodessigsäurevergiftung entspricht. Auch die Fettwanderung im Organismus scheint gestört zu sein, während die Fettverbrennung nicht verändert ist.

Der *Ketonkörpergehalt* des Blutes ist sowohl nach Nebennierenentfernung als in der ADDISON-Krise erhöht (SWINGLE und PRIFNER 1927, THADDEA). Cortin schafft auch hier wieder normale Verhältnisse. Zur Erklärung ist an die Möglichkeit einer Hungerketosis bei diesen Kranken zu denken.

Störungen im *Säurebasengehalt* sind selten und nicht als charakteristisch zu bezeichnen. Die Alkalireserve des Plasma fand ROWNTREE bei seinen Kranken zwischen 40 und 70 Vol.-% bei drohender Krisis lagen die Werte niedriger, bei Werten um 30 Vol.-%; in einem Falle, der mehrere Tage gehungert hatte,

bestand eine deutliche Azidose mit einer Alkalireserve von 15 Vol.-%. Zugleich wurden große Mengen von Aceton und Acetessigsäure im Harn ausgeschieden. Die intravenöse Zufuhr von Traubenzucker verminderte rasch die Zeichen der Azidose. Man wird also zu ihrer Erklärung in erster Linie an die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels denken müssen und die Azidose als eine sekundäre Erscheinung ansehen können. Die Zufuhr von Rindenextrakt soll einen Einfluß auf den Bicarbonatgehalt des Blutes und seine Wasserstoffionenkonzentration haben. Die Veränderungen der Atmung, die zur Überventilation und nachfolgender Akapnie führen können, die Chlorverluste durch das Erbrechen und die Störungen des Mineralstoffwechsels können den Säurebasenhaushalt in entgegengesetzter Richtung beeinflussen.

Wenig erforscht sind die Veränderungen des *Wasserhaushaltes*. Im *Trinkversuch* fand man bei ADDISON-Kranken mehrfach eine ungenügende Wasserausscheidung. Man hat ursprünglich versucht, diese Veränderungen durch Störungen der Adrenalinbildung zu erklären, doch ist man hierbei nicht zu eindeutigen Ergebnissen gekommen. Die Beeinflussung des Wasserhaushaltes durch Adrenalin ist schwer berechenbar. Gibt man einer Reihe von Menschen nüchtern 1 mg Adrenalin subcutan, so kommt es bei manchen zu einer mäßigen Spontandiurese, bei anderen zu einer Hemmung der Ausscheidung (SCHRÖDER). Wiederholungen des Versuches beim selben Menschen können schon kurze Zeit danach ganz andere Ergebnisse zeigen. Gibt man Adrenalin zu Beginn eines Trinkversuches, so beobachtet man meist eine deutliche Hemmung der Ausscheidung, die man als Vasomotorenwirkung an der Niere aufgefaßt hat. Bei vasolabilen Kranken mit *Ulcus ventriculi* oder Thyreotoxikose kann es durch Adrenalin zu einer enormen Steigerung der Harnmenge kommen (MARX). Nebennierenentfernung führt bei Tieren zu einer schweren Störung des Wasseraustausches zwischen Blut und Gewebe, die vorwiegend zu einer Verminderung der zirkulierenden Plasmamenge mit entsprechenden Zeichen der Bluteindickung führt. Die Viscosität des Blutes steigt an. Die Senkungsgeschwindigkeit des Blutes ist verlangsamt (SWINGLE, VARS und PARKINS 1934, ROGOFF und STEWART 1926). Die Werte des Gesamteiweißes im Plasma fand ROWNTREE bei gutem Allgemeinzustand zwischen 5 und 8 mg-%, bei drohender Krisis zwischen 8 und 10 mg-%. Es ist hierbei die Exsikkose der Kranken, an der das häufige Erbrechen beteiligt sein kann, zu bedenken. Die Nierenfunktion ist in den schweren Zuständen nur schlecht zu prüfen. Störungen der Wasserausscheidung können nach dem oben Genannten nicht ohne weiteres auf die Niere bezogen werden. Die Ausscheidung von Phenolsulfophthalein fand ROWNTREE zeitweise vermindert, geringe Eiweißmengen werden häufig im Harn der Kranken gefunden. Bei Zufuhr größerer Wassermengen kommt es bei Tieren nach der Nebennierenentfernung leicht zu den Erscheinungen der Wasservergiftung, die durch Zufuhr konzentrierter Kochsalzlösung und von Cortin beseitigt werden können. Auch KENDALL hat neuerdings wieder auf die Bedeutung der Nierenfunktion hingewiesen, er hält das Cortin für einen wichtigen Regulator der Nierenfunktion.

Der Mineralstoffwechsel.

Von größter praktischer Bedeutung sind die Veränderungen des *Natriumkaliumstoffwechsels*, denn ihre Erforschung hat uns unter anderem wesentliche Beiträge zur Therapie des M. Addison gebracht. Wieder haben tierexperimentelle Beobachtungen den ersten Anstoß gegeben. Als erste sahen BAUMANN und KURLAND (1926), daß nach Nebennierenentfernung der Natriumchloridgehalt des Blutes absank, andererseits beobachteten ROGOFF und STEWART (1925), daß intravenöse Kochsalzinfusionen die krankhaften Erscheinungen der Nebennieren-

entfernung zu bessern und das Leben der Tiere zu verlängern vermochten. BANTING, GAIRNS, COREY (1926), MARINE und BAUMANN (1927) sahen, daß auch perorale Kochsalzzufuhr bei Katzen die Erscheinungen der Nebennierenentfernung zu lindern und aufzuhalten vermochten. R. F. LOEB hat dann als erster bei einem Addisonkranken die Erniedrigung des Natriumspiegels beschrieben (1932, 1933, 1937). Er fand zugleich eine erhöhte Natriumausscheidung im Harn und eine Kaliumretention. Unabhängig von ihm hat HARROP die gleichen Befunde an ADDISON-Kranken und an Hunden nach Nebennierenentfernung beobachtet.

Als wesentliche Störung wurde hiernach der Natriumverlust durch den Harn, der unabhängig von der Diurese verlief, und das Absinken des Natriumgehaltes des Plasma angesehen. Zugleich fand sich ein Absinken des Blutchlorides und des Bicarbonates. Da-

gegen stieg der Gehalt des Plasma an Sulfat, Phosphat und Kalium an. Zur Erklärung dieses Anstieges zog man die Bluteindickung, die fast regelmäßig gleichzeitig zu beobachten ist, heran. Sie war an einer Verminderung der zirkulierenden Plasmamenge, am Anstieg des Plasmaeiweißes und der Sauerstoffkapazität des Blutes zu messen. Es zeigte sich jedoch bald, daß die

Erhöhung der Plasmakonzentration lediglich den Anstieg des Sulfates und des Phosphates zu erklären vermag, während der Anstieg des Plasmakaliums, zugleich auch der des Reststickstoffes wesentlich höhere Werte erreichte. Bei einem durchschnittlichen Anstieg der Blutkonzentration um 10—20% fand sich eine Erhöhung des Kaliumgehaltes um etwa 70%, eine Erniedrigung des Natriumgehaltes um 20—50%. Die wichtigsten blutchemischen Veränderungen des ADDISON-Kranken, die während der Krise am ausgeprägtesten sind, während sie in dem chronischen Stadium der Erkrankung oftmals noch angedeutet sind, gibt vorstehende Tabelle nach RYNEARSON.

Die Zufuhr von Rindenhormon führt zu einem raschen Ausgleich dieser Störungen. HARROP, KENDALL und ALLERS fanden weiterhin, daß hierbei das Natrium von größerer Bedeutung ist als das Chlorid. Eine Fütterung der Tiere mit Natriumbicarbonat und Natriumcitrat zusammen mit Natriumchlorid ermöglichte es, die Hunde nach Nebennierenentfernung 50—100 Tage am Leben zu erhalten, ohne daß gleichzeitig Rindenhormon zugeführt wurde. Dabei war der Chloridspiegel des Blutes in der Regel tief abgesunken. Die Frage, ob es möglich ist, Tiere nach der Nebennierenentfernung ohne Rindenhormon, lediglich durch erhöhte Natriumzufuhr und Regulierung des Kaliumgehaltes am Leben zu erhalten, ist heute noch nicht sicher zu beantworten. Während SWINGLE, PFIFFNER, VARS und PARKINS (1934) nur eine mäßige Verlängerung des Lebens ihrer Tiere beobachten konnten, ist es KENDALL und seinen Mitarbeitern später gelungen, Tiere durch Jahre hindurch auf diese Weise in gutem Allgemeinzustand zu erhalten. Es dürften hierbei auch Unterschiede in den verschiedenen Tierarten zu berücksichtigen sein. Als maßgeblich für das Auftreten toxischer

Tabelle 3. Nach RYNEARSON. (Siehe Text.)

	Normalwert (Grenzbereich)	In akuter Neben- niereninsuffizienz (ADDISONsche Krise)
Serum Na mg für je 100 ccm (m. equ.)	308—334 (135—145)	238—302 (103—131)
Serum K mg für je 100 ccm (m. equ.)	15,9—26,3 (4,1—6,8)	15,2—32,9 (3,9—8,4)
Serumchloride als NaCl mg für je 100 ccm (m. equ.)	544—627 (93—108)	472—627 (80—107)
Alkalireserve ccm in je 100 ccm Plasma	50,0—72,0	31,0—61,7
Blutzucker mg-%	70—115	40—86
Urea mg-%	12—45	12—110

Erscheinungen und den Eintritt der meist tödlichen Krise hat sich nach den Untersuchungen KENDALLS und seiner Mitarbeiter die *Kaliumretention* erwiesen. Tiere, die bei hohen Kochsalzmengen in gutem Allgemeinzustand waren, wiesen sofort die Erscheinungen der Nebenniereninsuffizienz auf, wenn eine größere Kaliummenge zugefüttert wurde. Umgekehrt konnte NILSON bei Einschränkung des Kaliums seine Tiere auch ohne Rindenhormon fast unbeschränkt am Leben erhalten. Die *klinischen* Untersuchungen, die wir WILDER, SNELL, KEPLER, RYNEARSON und ADAMS verdanken, ergaben in Bestätigung der tierexperimentellen Ergebnisse, daß die Behandlung der ADDISON-Kranken mit großen Kochsalzmengen bereits Günstiges zu leisten vermag, daß jedoch die Regulation der Kaliumzufuhr als der wichtigere Teil der Behandlung angesehen werden muß. Kochsalzreiche Behandlung vermag nur in Verbindung mit Rindenextrakt den Kranken vor der Krise zu bewahren. Bei niedriger Kaliumzufuhr hingegen wird auch ein geringer Natriumgehalt der Nahrung durch lange Zeit hindurch anstandslos getragen.

Auf diesen Beobachtungen beruht die Empfehlung von HARROP, zur Diagnose einer zweifelhaften ADDISON-Erkrankung eine salzarme Ernährung zu versuchen. Zuverlässiger erscheint die Methode von SNELL und RYNEARSON, die zugleich den Kaliumgehalt berücksichtigt. Sie gaben im einzelnen folgende Vorschriften: „Während der ganzen Beobachtungszeit erhält der Kranke eine salzlose Nahrung (kein Kaffee oder Tee), die 1840 Calorien entspricht; ihr Kaliumgehalt beträgt 3 g. Während der ersten 3 Tage werden außerdem 3 g Kalium in Form von 8,3 g Kaliumcitrat in flüssiger Form zugeführt. Treten keinerlei chemische Veränderungen und klinische Zeichen auf, die die Diagnose einer ADDISONschen Krankheit erlauben, erhält der Kranke für 3 weitere Tage 6 g Kalium als Zugabe zugeführt (16,6 g Kaliumcitrat). Der Kranke muß unter ständiger klinischer Beobachtung sein und täglich werden Reststickstoff, Chloride und Alkalireserve bestimmt; Natrium- und Kaliumbestimmung des Blutplasma werden am Anfang und Ende der Beobachtung vorgenommen. Das Auftreten klinischer Nebenniereninsuffizienzerscheinungen, das mit Veränderungen des Blutehemismus einhergeht, ist Anlaß zu sofortiger Unterbrechung der Probe und aktiver Behandlung, die gewöhnlich in Nebennierenrindenextrakt und intravenöser Salzzufuhr besteht. Kontrolluntersuchungen an Gesunden zeigten im Verlauf und am Ende der Beobachtungszeit weder klinische noch blutchemische Veränderungen; der ADDISON-Kranke weist regelmäßig während einer 6tägigen Beobachtungszeit, häufig schon in den ersten Tagen, Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz auf.“

Diese Methode scheint mir allerdings nicht ganz unbedenklich, sie kann nur in einer Klinik, in der alle therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen, durchgeführt werden.

Die Frage der Beziehungen zwischen *Rindenhormon* und *Mineralstoffwechsel* erhält durch neuere Untersuchungen WILDERS eine weitere Beleuchtung. WILDER beschreibt, wie die Ergebnisse der MAYO-Klinik in der Behandlung der ADDISON-Kranken solange befriedigend waren, bis das synthetische Desoxycorticosteronacetat in die Behandlung eingeführt und mit der Mineralbehandlung kombiniert wurde. Hierbei beobachteten sie ungewöhnlich hohe Blutdruckanstiege, Ödembildung, die auch durch Kochsalzbeschränkung wenig zu beeinflussen waren, und in einigen Fällen die Zeichen der Krise. Das Erscheinungsbild der Krise ähnelte hierbei weitgehend dem einer Hypoglykämie. Es ergab sich, daß die *Einschränkung des Kalium* sowohl wie die Zufuhr des Natriums bei der Corticosteronbehandlung nicht nur überflüssig, sondern sogar gefährlich war. TOOKE, POWER und KEPLER konnten zeigen, daß die Zufuhr von Corticosteron bei niedriger Kaliumzufuhr eine starke Retention von Chlorid, Natrium und Wasser bewirkt; dadurch kommt es zu einer starken Aufquellung der Gewebe, zugleich zu einem Anstieg der Plasmamenge und einer Erhöhung des Venendruckes. Hierdurch wieder ist eine ungewöhnliche und akut einsetzende Belastung des Kreislaufes gegeben, die mit zum Tode der Kranken beizutragen vermag. Ein ADDISON-Kranker, der mit Corticosteron behandelt wird, vermag andererseits auch wieder die oben beschriebene Probekost ohne Zeichen einer Nebennieren-

insuffizienz zu ertragen. Für die Praxis der Krankenbehandlung ergibt sich daraus, daß bei gleichzeitiger Corticosteronbehandlung die Kochsalzmenge nicht 5 g überschreiten, die Kaliummenge nicht 4 g unterschreiten soll.

Auffällig ist bei diesen Beobachtungen weiterhin, daß die Kranken unter der Corticosteronbehandlung zu *Hypoglykämien* neigten und schon kurz dauerndes Fasten schlecht vertrugen. WILDER schließt daraus, daß das Corticosteron als der eigentliche Regulator des Mineralhaushaltes, aber nicht des gleichzeitig gestörten Kohlehydratstoffwechsels anzusehen sei. Neuerdings hat KENDALL aus der Nebennierenrinde eine Fraktion E dargestellt, die von höchster Wirksamkeit im Kohlehydratstoffwechsel und sehr geringer Wirkung im Mineralstoffwechsel zu sein scheint.

Gegenüber den Ergebnissen KENDALLS und der MAYO-Klinik hat VERZÁR eingewandt, daß das Kalium wohl in der Stoffwechselstörung einbegriffen ist, aber nicht eigentlich die Ursache der Insuffizienzerscheinungen nach Nebennierenentfernung sein könne. Er weist darauf hin, daß nach den Untersuchungen von THORN (1937, 1938) nicht nur das Corticosteron, sondern auch die Sexualhormone gleichartige Störungen im Natrium- und Kaliumstoffwechsel auszulösen vermögen. Er ist der Meinung, daß es durch die Regulation der Natriumkaliumzufuhr nicht gelingt, die Tiere unbegrenzt am Leben zu erhalten, sondern daß dazu Rindenhormon stets unerläßlich sei. Seiner Auffassung nach stammt das Kalium aus den Zellen des Muskels und der Leber, und sein Auftreten im Blut soll mit den primären Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, die sich in erster Linie in diesen Organen abspielen, verbunden sein. Dafür spricht die Steigerung des Kaliumgehaltes nach Muskelkontraktion und nach Adrenalin, das Absinken des Kaliums nach intravenöser Zuckerezufuhr, nach Insulin und die Beziehungen in den Schwankungen des Kaliumgehaltes zu denen der Phosphorsäure. Die Störungen des Mineralstoffwechsels sollen demnach wiederum von der Grundstörung der Phosphorylierung im Zellstoffwechsel abhängig sein. Hiergegen muß man wohl einwenden, daß die von VERZÁR nicht bestrittene, ganz ungewöhnliche therapeutische Wirksamkeit der Natriumzufuhr und Kaliumeinschränkung durch seine Theorie noch nicht erklärbar erscheint. Auch ist darauf hinzuweisen, daß die Veränderungen des Blutkaliumgehaltes prozentual mit denen des Blutzuckers und der Blutmilchsäure kaum vergleichbar sind. VERZÁR selbst beschreibt, daß intravenöse Traubenzuckerinjektion zu einem gewaltigen Anstieg des Blutzuckers, jedoch zu einem Absinken des Blutkaliums führt.

Eine Erklärung der Mineralstoffwechselstörungen ist heute noch nicht möglich. Alle diese Fragen befinden sich in Fluß. KENDALL hält eine primäre Beeinflussung der Nierenfunktion für möglich. Man wird zugleich mit SWINGLE (1937) auch den Einfluß des Rindenhormons auf den Wasserhaushalt und die Wasser- und Elektrolytverteilung zwischen dem intra- und extracellulären Raum des Körpers mitberücksichtigen müssen. Das Natrium als das wichtigste Kation des extracellulären Raumes kann bei Fortfall des Rindenhormons durch vermehrte Ausscheidung durch die Nieren und durch ein Eintreten in das Innere der Gewebszellen im Plasma absinken, und umgekehrt kann das Kalium als wichtigstes Kation des Zellinnenraumes durch Austritt aus den Zellen und Retention in der Niere im Plasma ansteigen. Durch diese Ionenverschiebung kommt es zu einer tiefgreifenden Wasserverschiebung, die zur Verminderung der Plasmamenge und damit zum Blutdruckabfall und Kollaps führt. Wir werden auf diese Theorie bei der Besprechung des Kreislaufes zurückzukommen haben. An dem Vorliegen tiefgreifender Störungen des Wasser- und Mineralhaushaltes, die sich vielleicht letzten Endes an den Grenzschichten und Membranen der Körperzellen abspielen, kann kein Zweifel bestehen.

Besonders deutlich ausgeprägt sind die Störungen des Mineralstoffwechsels bei den *kindlichen* Formen der Nebenniereninsuffizienz. So berichtet FANCONI über Serumchloridwerte von 310 und 337 mg-% bei dem MARCHAND-WATERHOUSE-FRIEDRICHSchen Syndrom. WILKINS und RICHTER beobachteten einen 3 $\frac{1}{2}$ -jährigen Knaben mit Pubertas praecox, der einen ungewöhnlichen Salz hunger erkennen ließ, den er zu Hause befriedigen konnte. Nach der Verlegung in die Klinik, wo die Salzzufuhr eingeschränkt wurde, starb er am 7. Tage plötzlich. Die Autopsie ergab eine Atrophie der Nebennierenrinde.

Untersuchungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels wurden von LUCKE angestellt. Er fand nach Nebennierenentfernung beim Hunde ein Negativwerden der Calcium- und Phosphorbilanz, die unter der Behandlung mit Rindenextrakt wieder positiv wurde. Die Kalkbilanz ließ sich dabei rascher ausgleichen als die des Phosphors. Der Blutspiegel der beiden Mineralien war nicht nennenswert verändert. LUCKE weist auf die Bedeutung dieser Vorgänge für die Entstehung der Kalkarmut des Knochens hin. Er hält die Tätigkeit der Nebennierenrinde für ein wichtiges Glied in der Reihe von Faktoren, die die Konstanz des Stoffwechsels der Erdalkalien aufrecht erhalten.

So wichtig auch im Hinblick auf die Therapie die Störungen des Mineralhaushaltes im Bilde der Nebenniereninsuffizienz sind, so scheint es mir bislang noch nicht möglich zu sein, sie diagnostisch zu verwerten, insbesondere wird man sich hüten müssen, unklare Krankheitsbilder auf Grund etwa eines niederen Natrium- und hohen Kaliumwertes im Plasma zu einem M. Addison stempeln zu wollen. Auch läßt sich daraus eine Mitbeteiligung der Nebennieren bei andersartigen Erkrankungen, etwa bei der Dysenterie oder der Diphtherie zunächst noch nicht ableiten, da hier zu viel andere Faktoren mit in Rechnung gesetzt werden müssen.

Kreislauf.

Unter den Erscheinungen des Kreislaufes steht die Erniedrigung des systolischen und diastolischen Blutdruckes oben an. Die *Hypotonie* ist ein häufiges und wichtiges, jedoch kein obligates Symptom. Nach SNELL und ROWNTREE liegt der Ruheblutdruck bei $\frac{1}{3}$ der Fälle in normaler Höhe. Das Ausmaß der Hypotonie hängt nicht nur von der Größe des Nebennierenausfalles, sondern auch von den anderen blutdruckregulierenden Faktoren des Organismus ab. Hier spielen zweifellos auch die Verhältnisse der Konstitution eine Rolle. Bei dem Überwiegen des asthenischen Konstitutionstypus unter den jugendlichen ADDISON-Kranken finden wir bei ihnen auch die Hypotonie meist besonders ausgeprägt. Zwischen der Schwere der Erkrankung und der Stärke der Blutdrucksenkung bestehen gewisse Zusammenhänge. Bei progredienter Erkrankung sinkt der Blutdruck entsprechend ab. Bei älteren Menschen findet sich oft nur eine relative Hypotonie, Werte um 120 mm systolisch und 70 mm diastolisch müssen hier schon als erniedrigt angesehen werden (R. SCHMIDT). Wichtiger als der Ruhewert ist das reaktive Verhalten des Blutdruckes. Hier erweist sich die Regulation als tiefgreifend gestört. Bei körperlicher Belastung, etwa durch Treppensteigen, steigt der Blutdruck nur wenig und nur für Minuten an. Auf dieses Ansteigen, das auch völlig fehlen kann, folgt nicht selten eine tiefe, reaktive Senkung im Sinne einer negativen Nachschwankung, die mit allen klinischen Zeichen der akuten Hypotonie wie Schwindel, Nausea und Ohnmacht einhergehen kann. Typisch ist das Versagen der Kreislaufregulation schon bei geringfügigen Änderungen der Körperlage. Der Kreislauf kann im Liegen ausreichend gesteuert sein, sobald der Kranke sich jedoch aufrichtet, kommt es zu den charakteristischen Störungen. RATNER, HANSEN, FASSHAUER und ÖTTEL

haben diese Erscheinungen näher untersucht. SCHELLONG weist besonders auf das charakteristische Verhalten des diastolischen Druckes hin, der frühzeitig absinkt und so zu Veränderungen der Amplitude führt. Von großer Bedeutung scheint mir sein Hinweis zu sein, daß sich bei den Hypophysenkranken grundsätzlich die gleiche Störung nachweisen läßt. Die Reaktion des Blutdruckes auf *Adrenalin* subcutan oder intravenös ist beim ADDISON-Kranken häufig sehr gering. Eine sichere Aussage, ob diese Reaktion vermindert sei, ist freilich nur dann möglich, wenn man die Reaktion desselben Menschen vor der Krankheit geprüft hat, ein Fall, der wohl kaum jemals verwirklicht sein dürfte. Wir haben oben schon darauf hingewiesen, daß die Reaktion der verschiedenen Funktionen auf Adrenalin hin sehr wechselvoll ist. Schon eine Wiederholung desselben Versuches am selben Menschen kann nach wenigen Tagen ein völlig verändertes Reaktionsbild ergeben (SCHRÖDER). Man wird deshalb aus einzelnen derartigen Beobachtungen keine zu weittragenden Schlüsse ziehen dürfen. Auch ist die Adrenalinreaktion für die Diagnose zweifelhafter Fälle nur mit größter Vorsicht zu verwerten. Für die Frage der Entstehung der Hypotonie ist das Verhalten des Blutdruckes gegenüber dem Adrenalin von Bedeutung. Die bisher vorliegenden Untersuchungen ergaben jedoch noch kein klares Bild.

Unter der *Behandlung mit Rindensstoffen* steigt der Blutdruck häufig an, insbesondere kann das reaktive Verhalten der Druckregulation durch eine Hormonbehandlung normalisiert werden (FASSHAUER, ÖTTEL). Die Blutdrucksenkung nach Nebennierenentfernung läßt sich freilich durch die Hormonbehandlung nur teilweise ausgleichen. Ich konnte bei 2 Kranken beobachten, wie die Behandlung mit Cortin den Blutdruck und sein Verhalten nur wenig beeinflusste, während die

später einsetzende Behandlung mit großen Kochsalzmengen einen sehr viel stärkeren Einfluß hatte und zu normalen Blutdruckwerten führte (Abb. 40). Der Puls ist auch bei Kranken mit mäßiger Hypotonie meist sehr weich und klein, bei Belastung findet man häufig eine Dikrotie. Ein wichtiges Zeichen bei fortgeschrittenen Fällen ist die Inäqualität des Pulses, die hier zum Teil als Vasomotorenphänomen zu deuten ist, zum Teil aber auch auf eine Schädigung des Herzmuskels bezogen werden kann. Die Frequenz des Herzens ist meist erhöht, doch kommen nach BRITTON und SILVETTE (1931) auch Fälle mit ausgeprägter Bradykardie vor. Bei körperlicher Belastung ist die Frequenz sehr labil, auf die Reize des Affektes reagiert sie jedoch entsprechend der verminderten psychovegetativen Ansprechbarkeit der Kranken nur wenig. Der Dermographismus ist wenig ausgeprägt, die Kontraktilität der Capillaren, die zum weißen Dermographismus führt (*ligne blanche surrénale* von SERGENT) kann lebhaft sein, der durch einen Axonreflex entstehende hyperämische Hof der Umgebung ist gering, Quaddelbildung nicht zu beobachten. Auch die lokale Reaktion auf Histamin ist vermindert. Hier wäre auch auf das Problem der Endsubstanzen hinzuweisen; die Wirkung der einen, des Adrenalin, ist dabei

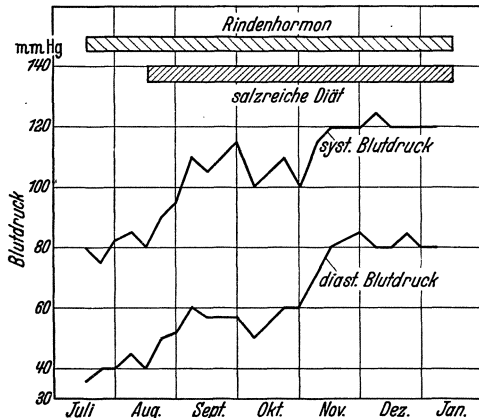


Abb. 40. E. L., 38 Jahre, ♂. M. Addison. Während der ersten 4 Wochen der Behandlung wurde lediglich Corticosteronacetat, 2mal wöchentlich 3 mg gegeben. Der Patient erholte sich dabei deutlich; der Blutdruck blieb jedoch niedrig und stieg erst deutlich an, als gleichzeitig eine salzreiche Kost mit täglicher 8 g NaCl-Zulage durchgeführt wurde.

zweifellos gestört. Möglicherweise ist dadurch der gesamte Apparat der peripheren Reizbeantwortung des Gefäßsystems funktionell verändert.

Über die Wirkungsweise des Adrenalin auf die Blutgefäße verdanken wir LANGE eine ausführliche Analyse. Er kommt, auf dem Boden der RICKERSchen Stufenlehre stehend, zu dem Schluß, daß die Wirkung des Adrenalin auch die Nervenversorgung der Strombahn treffe und von der Konzentration abhängig sei, so daß schwächere Reize zu einer Erregung, stärkere zu einer Lähmung der Konstriktoren führen. Mehrere, in kurzen Abständen wiederholte schwache Reize wirken ähnlich wie ein starker Reiz. Bei den Nekrosen der Media nach Adrenalinzufuhr handelt es sich demnach nicht um eine direkte Schädigung der glatten

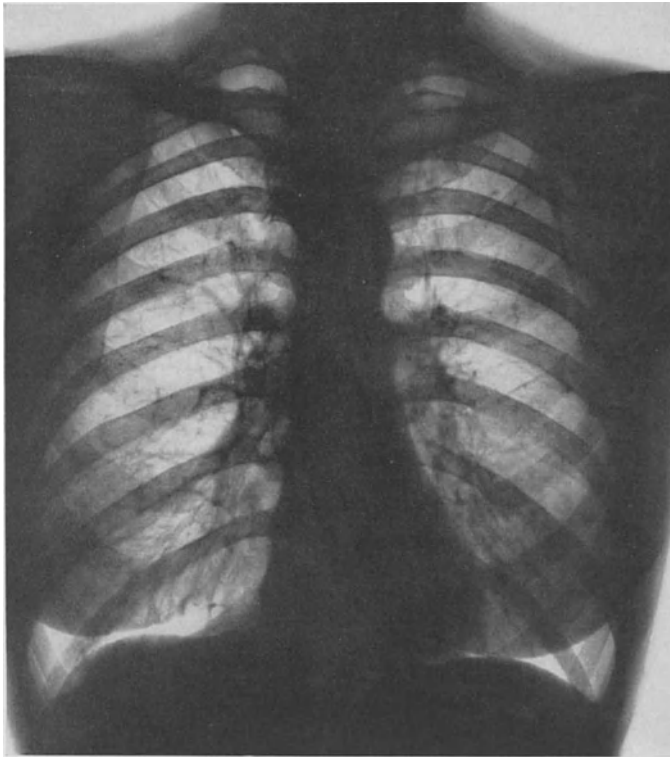


Abb. 41. F. G., 50 Jahre, ♀. M. Addison. Schmale Herzsilhouette.

Muskulatur, sondern um eine Schädigung der Strombahn auf dem Wege über den Sympathicus. Durch Verlangsamung und Hemmung des Blutstromes in den Vasa vasorum kommt es zu Ödem und Blutung in der Adventitia.

Gegen diese Auffassung hat F. PAUL eingewandt, daß nur dann eine Erweiterung der Arterien auf Adrenalinzufuhr eintritt, wenn es vorher zu einer Nekrose der Media gekommen ist. PAUL vertritt den Standpunkt, daß sich die Adrenalinnekrose beim Menschen, besonders im jugendlichen Alter, von den übrigen Erscheinungsformen der Arteriosklerose im weiteren Sinne nicht unterscheidet und dieser ohne weiteres gleichgesetzt werden kann.

Die periphere Durchblutung ist oft sehr ungenügend. Die Extremitäten sind kühl und cyanotisch. Ödeme werden beim ADDISON-Kranken auch in den schwersten Stadien nur selten beobachtet, was mit der Drucksenkung im Gebiet der Arteriolen und Capillaren zusammenhängen dürfte.

Am Herzen ist in den chronisch verlaufenden Fällen nur Weniges zu finden. Die Herzen der chronisch ADDISON-Kranken sind meist klein, schmal und schlaff. Die Röntgensilhouette erinnert an das Herz des Asthmakranken (Abb. 41). Im Elektrokardiogramm fanden SAMPAYO und MARAÑÓN, MORALES und

LAFUENTE (1934) Zeichen eines Myokardschadens. NICHOLSON und SOFFER (1935) beobachteten beim Hund nach Nebennierenentfernung einen Wegfall der P-Zacke, der durch Kochsalzinjektion wieder zu beheben war. Sie führten diese Erscheinungen auf eine Kaliumvergiftung zurück. ALBERS und THADDEA (1937) beschrieben eine Verkleinerung des Kammerkomplexes und Negativität von T in 2 Ableitungen. Unter der Behandlung mit Cortin sahen sie ein Normalwerden des Elektrokardiogramms. Abb. 42 und 43a und b zeigen das Elektrokardiogramm eines Falles eigener Beobachtung und seine Beeinflussung im Verlauf der Behandlung. Der durch das elektrokardiographische Bild nahegelegte Verdacht eines Herzinfarktes war durch die klinischen Befunde nicht zu belegen.

Alle Zeichen von seiten des Kreislaufes steigern sich in der Zeit der *Krise*. Das Bild des Nebennierentodes wird durch den Verfall des Kreislaufes bestimmt. Das gilt sowohl für den Tod des ADDISON-Kranken als auch den des Tieres nach Nebennierenentfernung. Die mangelhafte Steuerung des Kreislaufes und der Verlust der Anpassungsfähigkeit sind ein wesentlicher Teil der Todesursache. Schon kleine chirurgische Eingriffe können beim ADDISON-Kranken zu einem tödlich verlaufenden Shock führen. SWINGLE und seine Mitarbeiter, PARKINS, TAYLOR und HESS haben im Tierversuch gezeigt, daß geringfügige Traumen, wie das Ziehen an einer Darmschlinge, zu einem unaufhaltsamen Blutdruckabsturz führen, der lediglich durch Cortin aufgehalten werden kann. Auch den Spontanod der Tiere nach Nebennierenentfernung erklären sie als einen akuten Shocktod.

Zur Erklärung der Hypotonie und der mit ihr verbundenen Kreislaufstörungen weisen SWINGLE und VERZAR auf die oben beschriebene Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, die *Bluteindickung* und ihre Folgen hin. Auch der Anstieg der Blutviscosität führt nach ALZONA zu einer vermehrten Belastung des Herzmuskels. Der oft sehr günstige Erfolg der Kochsalzinfusion scheint für diese Annahme zu sprechen. VERZAR weist daraufhin, daß dadurch ein Herz zur vermehrten Arbeit gezwungen wird, dessen Muskel durch eine Störung der intermediären Restitutionsprozesse ebenso wie der quergestreifte Muskel geschädigt ist. Für den ADDISON-Kranken kann dieser Erklärungsversuch jedoch nicht genügen. Außerhalb der Krise fehlen alle Zeichen einer Bluteindickung. Die zirkulierende Blutmenge wurde hier von ROWNTREE und BROWN normal gefunden, die Plasmaeiweißwerte liegen sogar häufig niedrig, trotzdem kann es in dieser Zeit schon zu stärkster Hypotonie kommen. In der Krise finden sich freilich auch beim Menschen die Zeichen der Bluteindickung, sie können durch die Anämie des ADDISON-Kranken verwischt sein.

Die Frage, ob die Hypotonie durch eine Störung der *Rinde oder des Markes* zustande komme, wird wohl infolge der ungewöhnlichen Fortschritte auf dem Gebiete der Rindenforschung heute meist dahin beantwortet, daß in erster Linie die Rindenstörung daran beteiligt sei. Dafür spricht, daß Rindenextrakte in der Tat eine günstige Wirkung haben können. Diese Wirkung ist jedoch keineswegs immer überzeugend. So hat SIMPSON (1933, 1934) darauf hingewiesen, daß es unter Cortin zu einer erheblichen Besserung des Allgemeinzustandes ohne gleichzeitige Blutdruckhebung kommen kann. Die Kurven von THADDEA und SARKANDER zeigen, daß wochenlang durchgeführte Cortinbehandlung ohne deutliche Wirkung auf den diastolischen Druck, der hier zur Beurteilung wichtiger scheint als der systolische, bleiben kann. Auch die von FASSHAUER und ÖTTEL gezeigten Änderungen der Lagereaktion nach Cortinbehandlung sind nicht immer überzeugend. Nach meiner eigenen Erfahrung an zwei Kranken ist die Cortinbehandlung ohne gleichzeitig erhöhte Kochsalzzufuhr von geringem Wert für den Ausgleich der Hypotonie, andererseits gelingt es zweifellos auch mit Kochsalz allein, den Blutdruck zu heben. Eine Verbindung

der beiden Behandlungsarten dürfte das Beste sein (Abb. 40). Es ist hier daran zu erinnern, daß wir im Kochsalzzug — wie wir seit HUCHARD wissen und wie besonders ALLEN und VOLHARD gezeigt haben — das wirksamste Mittel zur Senkung des pathologisch erhöhten Druckes haben. Auch im akuten Versuch konnte STEFFEN bei Hypertoniekranken die drucksenkende Wirkung des Kochsalzzuges und die enorme drucksteigernde Wirkung der Kochsalzzufuhr zeigen (Abb. 44). Nach eigenen Versuchen an Hypophysenkranken, über die wir später berichten werden, erscheint es uns möglich, daß auch hier die Wirkung



Abb. 42. F. G., 50 Jahre, ♀. M. Addison. Krise. 5. 6. 40. Sinusrhythmus, Fr. 110. P_1 isoelektrisch. P_2 und P_3 sehr hoch. PQ 0,15. QRS nicht verbreitert. Q_3 ausgeprägt. Angedeutete Senkung der S-T-Strecke in 1, deutlich in 2 und 3. T_1 flach neg. T_2 biphasisch, mit stark neg. Anteil, desgleichen T_3 . Wegen der Frequenz kehrt der absteigende Schenkel von T_2 und T_3 nicht völlig zur Isoelektr. zurück.

des Kochsalzes über die Nebennieren verläuft; andererseits finden wir bei der Hypotonie des ADDISON-Kranken stets eine negative Kochsalzbilanz und meist eine Hypochlorämie. Danach sind Beziehungen zwischen der Druckregulation und den Störungen des Mineralhaushaltes sehr wahrscheinlich, wenn wir sie auch noch nicht auf eine Partialfunktion der Nebenniere zurückführen können.

Andererseits weisen unzählige Erfahrungen der Klinik und des Laboratoriums mit Nachdruck auf das Adrenalin und die Bedeutung des Markes für die Druckregulation hin. Es ist nicht möglich, daran bei der Betrachtung der Hypotonie des ADDISON-Kranken vorbeizugehen. Hier ist besonders auf die neueren Untersuchungen von REIN (1940) hinzuweisen. Neben der Beeinflussung der Herzleistung im Sinne einer Anpassung an die Bedürfnisse des Organismus ist das Adrenalin maßgeblich an der Regulation der peripheren Strombahn beteiligt, es beeinflusst die Blutverteilung zugunsten der blutbedürftigen Organe, indem es in den ruhenden Organen eine Einengung des Strombettes, in den tätigen Organen eine Mehrdurchblutung hervorruft. Maßgeblich für die Reaktion der Gefäße ist dabei unter anderem die lokale Stoffwechsellage. Dadurch ist zu erklären, daß es in einem Gefäßgebiet keineswegs auf Adrenalin hin gesetzmäßig zu einer Verengung kommen muß, wissen wir doch, daß auch die Coronargefäße durch Adrenalin niemals verengt werden. Eine besondere Rolle spricht REIN dem Adrenalin für die Blutversorgung des tätigen Muskels zu; aus den ruhenden Gewebesgebieten wird das Blut den arbeitenden Geweben zugeleitet. Zugleich wird die zirkulierende Blutmenge durch eine Entleerung der Blutspeicher erhöht und das Herz zu gesteigerter Leistung geführt. Die Adrenalinausschüttung bei der Muskelarbeit erfolgt reflektorisch, sie wird über den Nervus splanchnicus ausgelöst. Die Frage, ob die von den Nebennieren ausgeschütteten Adrenalinmengen ausreichend sind, um das ganze Ausmaß der Reaktion zu bewerkstelligen,

andererseits weisen unzählige Erfahrungen der Klinik und des Laboratoriums mit Nachdruck auf das Adrenalin und die Bedeutung des Markes für die Druckregulation hin. Es ist nicht möglich, daran bei der Betrachtung der Hypotonie des ADDISON-Kranken vorbeizugehen. Hier ist besonders auf die neueren Untersuchungen von REIN (1940) hinzuweisen. Neben der Beeinflussung der Herzleistung im Sinne einer Anpassung an die Bedürfnisse des Organismus ist das Adrenalin maßgeblich an der Regulation der peripheren Strombahn beteiligt, es beeinflusst die Blutverteilung zugunsten der blutbedürftigen Organe, indem es in den ruhenden Organen eine Einengung des Strombettes, in den tätigen Organen eine Mehrdurchblutung hervorruft. Maßgeblich für die Reaktion der Gefäße ist dabei unter anderem die lokale Stoffwechsellage. Dadurch ist zu erklären, daß es in einem Gefäßgebiet keineswegs auf Adrenalin hin gesetzmäßig zu einer Verengung kommen muß, wissen wir doch, daß auch die Coronargefäße durch Adrenalin niemals verengt werden. Eine besondere Rolle spricht REIN dem Adrenalin für die Blutversorgung des tätigen Muskels zu; aus den ruhenden Gewebesgebieten wird das Blut den arbeitenden Geweben zugeleitet. Zugleich wird die zirkulierende Blutmenge durch eine Entleerung der Blutspeicher erhöht und das Herz zu gesteigerter Leistung geführt. Die Adrenalinausschüttung bei der Muskelarbeit erfolgt reflektorisch, sie wird über den Nervus splanchnicus ausgelöst. Die Frage, ob die von den Nebennieren ausgeschütteten Adrenalinmengen ausreichend sind, um das ganze Ausmaß der Reaktion zu bewerkstelligen,

andererseits weisen unzählige Erfahrungen der Klinik und des Laboratoriums mit Nachdruck auf das Adrenalin und die Bedeutung des Markes für die Druckregulation hin. Es ist nicht möglich, daran bei der Betrachtung der Hypotonie des ADDISON-Kranken vorbeizugehen. Hier ist besonders auf die neueren Untersuchungen von REIN (1940) hinzuweisen. Neben der Beeinflussung der Herzleistung im Sinne einer Anpassung an die Bedürfnisse des Organismus ist das Adrenalin maßgeblich an der Regulation der peripheren Strombahn beteiligt, es beeinflusst die Blutverteilung zugunsten der blutbedürftigen Organe, indem es in den ruhenden Organen eine Einengung des Strombettes, in den tätigen Organen eine Mehrdurchblutung hervorruft. Maßgeblich für die Reaktion der Gefäße ist dabei unter anderem die lokale Stoffwechsellage. Dadurch ist zu erklären, daß es in einem Gefäßgebiet keineswegs auf Adrenalin hin gesetzmäßig zu einer Verengung kommen muß, wissen wir doch, daß auch die Coronargefäße durch Adrenalin niemals verengt werden. Eine besondere Rolle spricht REIN dem Adrenalin für die Blutversorgung des tätigen Muskels zu; aus den ruhenden Gewebesgebieten wird das Blut den arbeitenden Geweben zugeleitet. Zugleich wird die zirkulierende Blutmenge durch eine Entleerung der Blutspeicher erhöht und das Herz zu gesteigerter Leistung geführt. Die Adrenalinausschüttung bei der Muskelarbeit erfolgt reflektorisch, sie wird über den Nervus splanchnicus ausgelöst. Die Frage, ob die von den Nebennieren ausgeschütteten Adrenalinmengen ausreichend sind, um das ganze Ausmaß der Reaktion zu bewerkstelligen,

konnte REIN im Tierversuch dahin beantworten, daß die Menge von 0,3—3,3 γ je Kilogramm Körpergewicht und Minute voll ausreichend erscheint, sowohl den Kreislauf als auch den Kohlehydratstoffwechsel maßgeblich zu beeinflussen. Das Adrenalin erweist sich als ein Stoff, der in erster Linie in die Regulation eingreift, wahrscheinlich auf dem Wege über die vegetativen Zentren des Zwischenhirns. Störungen der Adrenalinbildung, der Abgabe und Verteilung können somit zu dem Bilde der Regulationsstörungen führen, wie wir sie bei dem ADDISON-Kranken sehen. Daß die Übertragung der Adrenalinversuche auf den Menschen noch an vielen Stellen auf Schwierigkeiten stößt, dürfte darauf beruhen, daß wir — wie vielfach schon vermutet wurde und aus den neueren Untersuchungen von SZENT-GYÖRGY hervorgeht — wahrscheinlich im Adrenalin gar nicht das eigentliche Markhormon in Händen haben, sondern nur ein Stück davon, oder gar ein bei der Präparation entstandenes Umwandlungsprodukt des Novadrenin. SZENT-GYÖRGY zeigt unter anderem die 10fache Wirksamkeit des Adrenin. Erst, wenn wir das Markhormon in Händen haben, werden wir die Frage, welchen Anteil Mark oder Rinde an der Kreislaufsteuerung nehmen, entscheiden können. Hierbei ist nicht zu vergessen, daß die ganze Fragestellung recht problematisch erscheint. Wenn schon anatomische Untersuchungen und physiologische Beobachtungen

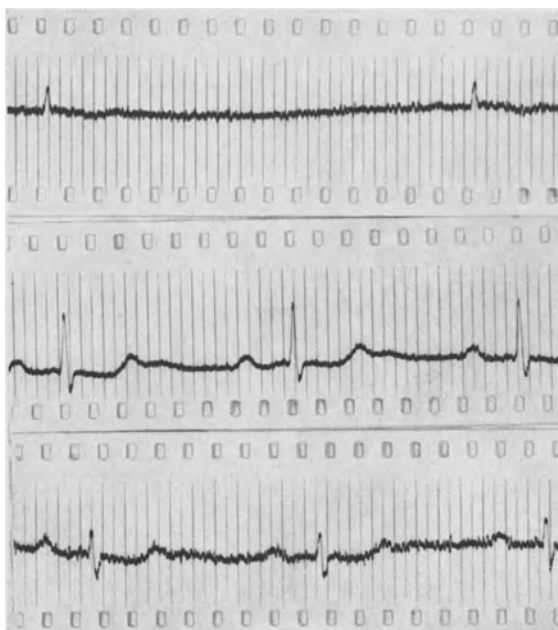


Abb. 43 a. Vgl. Abb. 42. 19. 6. 40. Heute wesentliche Verlangsamung der Frequenz auf 56 pro Minute. P 1 noch immer isoelektisch. PQ in seiner Länge wechselnd, im Durchschnitt 0,22. QRS nicht verbreitert, in allen Ableitungen leicht geknotet, in Ableitung III nicht mehr aufgesplittert. S-T-Strecke in I isoelektisch, in den übrigen Ableitungen noch angedeutet gesenkt. T₁ isoelektisch, T₂ und T₃ positiv.



Abb. 43 b. Vgl. Abb. 42 und 43 a. 4 Wochen später weiterer Rückgang der Veränderungen.

einen engen Zusammenhang zwischen Mark und Rinde wahrscheinlich machen, so ist zu bedenken, daß beim M. Addison fast regelmäßig beide Systeme geschädigt sind. Auch die Mehrzahl der Tierversuche geht ja von der Totalexstirpation der Drüse aus, isolierte Rinden- oder Markzerstörungen sind nicht mit

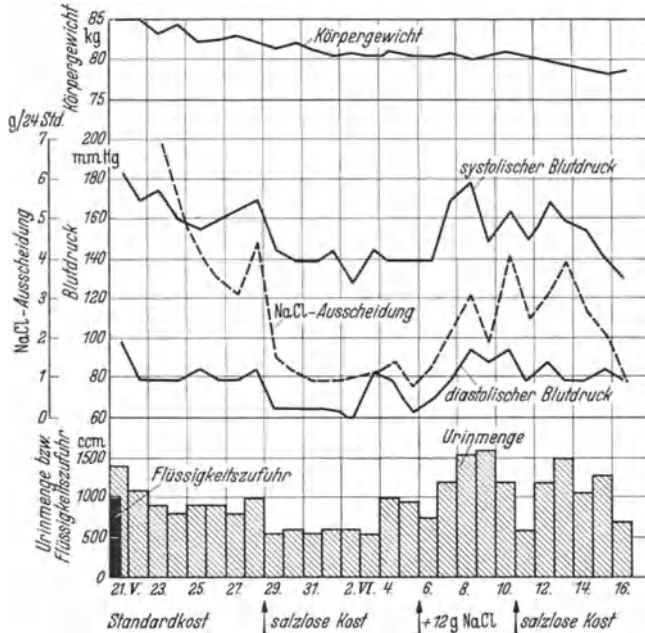


Abb. 44. Die schwarzen Säulen geben die tägliche Flüssigkeitszufuhr an, die gestrichelten die ausgeschiedene Harnmenge. In den obersten Kurven ist das Körpergewicht dargestellt, in den gestrichelten des Hauptteiles die tägliche Kochsalzausscheidung im Harn (g in 24 Stunden), in den ausgezogenen der systolische und diastolische Blutdruck (nach RIVA-ROCCI, auskultatorisch bestimmt). Man beachte die Parallelität zwischen den Kurven des Blutdrucks und der Kochsalzausscheidung. (Aus H. STEFFEN: Dtsch. med. Wschr. 1937, 90.)

Sicherheit zu erreichen. Zugleich ist auf das Hypertoniesyndrom der Marktumoren hinzuweisen, das zwar nicht als ein einfaches Gegenstück zur ADDISON-Hypotonie angesehen werden kann, das aber doch die Bedeutung des Markes für die Druckregulation außer Frage stellt.

Immunität.

Als Störung der vegetativen Regulation müssen wir auch die mangelhafte Abwehr des ADDISON-Kranken gegenüber Infektionen auffassen. Geringfügige Infekte, besonders des Magen-Darmkanales, Bronchitiden im Verlauf einer Grippeepidemie, Durchfälle, die sich an einen Diätfehler anschließen, können rasch zur Krise und unaufhaltsam zum Tode führen. In ähnlicher Weise finden wir eine erhöhte Empfindlichkeit des ADDISON-Kranken gegenüber endogenen und exogenen Giften. Diese läßt sich zeigen gegenüber Atropin, Nicotin, Morphin, Schlangengiften, besonders gegenüber den Toxinen der Diphtherie, des Typhus, des Tetanus, der Streptokokken und Staphylokokken. DIETRICH bezeichnet die Nebennierenrinde als Reaktionsort gegenüber den infektiös toxischen Schädigungen. Durch die Zufuhr von Rindenhormon kann die erhöhte Giftempfindlichkeit verringert werden. Die Beziehungen zwischen Nebenniere und Infektionskrankheit sind im übrigen noch weitgehend ungeklärt. Die morphologischen Veränderungen der Nebenniere, die bei toxischen und septischen

Allgemeinerkrankungen besonders deutlich ausgeprägt sind (DIETRICH), sind nicht für einzelne Krankheiten spezifisch. Die entgiftende Funktion der Rindenzellen, wie sie von DIETRICH angenommen wird, läßt sich zunächst nur schwer beweisen.

Die Bedeutung der Infektion für die Funktion der Nebenniere wird besonders deutlich beim MARCHAND-WATERHOUSE-FRIEDRICHSENSchen Syndrom, das unter dem Bilde der akuten Nebennierenapoplexie verläuft. Nach BAUMANN handelt es sich hierbei um eine perakute Sepsis, bei der verschiedene Erreger beteiligt sein können.

Auf das Problem *Nebenniere und Diphtherie* kann hier nicht näher eingegangen werden. Übereinstimmung herrscht heute dahin, daß die Veränderungen der Rindenstruktur nicht spezifisch für Diphtherie sind, und daß die Behandlung mit Rindenhormon bei der toxischen Diphtherie versagt hat. Seitdem sich die Annahme, daß die Nebenniere durch einen besonders hohen Gehalt an Vitamin C ausgezeichnet sei und sich darin von anderen Drüsen und Geweben unterscheide, als Irrtum erwiesen hat (GIROUD), muß auch das Problem der Behandlung mit Vitamin C wieder von dem Fragenkreis der Nebennierenpathologie abgetrennt werden. Das *Fieber* der Kranken mit Nebennierenschädigung kann ungewöhnlich heftig sein. So werden bei dem MARCHAND-WATERHOUSE-FRIEDRICHSENSchen Syndrom der Kinder Temperaturen bis 41,5° beobachtet. Addisonkranke zeigen andererseits oft nur geringe Temperaturen, doch lassen sich diese Angaben kaum verallgemeinern; die oft erniedrigte Temperatur der Haut hängt zweifellos mit Störungen der peripheren Durchblutung zusammen. Im Tierversuch fand THADDEA (1936), daß die Injektion von Tetrahydronaphthalein nach Nebennierenentfernung nicht zum Fieber führt, während Cortinzufuhr das Fieber wieder ermöglicht. Bei der Mitwirkung des Kreislaufes und des Muskelstoffwechsels an der Wärmeregulation ist es verständlich, daß nach Nebennierenausfall hier Störungen zu beobachten sind, die jedoch sekundär zustande kommen können. CRAMER hat die Störungen der Wärmeregulation des europäischen Menschen in den Tropen durch eine Überlastung der Nebennierenrindenfunktion infolge der erhöhten Beanspruchung ihrer Pigmentbildung zu erklären versucht (1928).

Magen- und Darmkanal.

Auf die Häufigkeit der *Magen-Darmstörungen* wurde bei der Besprechung der Beschwerden des ADDISON-Kranken bereits hingewiesen. Man rechnet, daß 90% aller Kranken Störungen des Magen-Darmkanals aufweisen. 25% etwa klagen über Diarrhöen; die übrigen Beschwerden wie Appetitverlust, Aufstoßen, das sehr qualvoll werden kann, Übelkeit, Sodbrennen, Erbrechen, können nur zu einem Teil auf den Magen selbst bezogen werden, sie dürften vorwiegend zentralnervös bedingt sein. Die Diarrhöen können sich krisenartig steigern, so daß es zu den Zeichen der Exsikkose mit Wadenkrämpfen und Kreislaufversagen kommen kann; sie sind zum Teil wohl gastrogen entstanden und ebenso wie ein Teil der übrigen Beschwerden auf das Versiegen der Salzsäure- und Fermentsekretion des Magens sowohl wie der großen Verdauungsdrüsen zu beziehen. ROWNTREE fand in der Hälfte seiner Fälle Anacidität in einem weiteren Viertel Subacidität. Bei fortgeschrittenen Fällen findet sich in der Regel eine histaminrefraktäre Achylie. Unter der Behandlung mit Rindenextrakt ist die Achylie weitgehend rückbildungsfähig (ROWNTREE, GREENE, SWINGLE, PFIFFNER, THADDEA und SARKANDER 1932). Das Erbrechen der Kranken kann verhängnisvoll werden einmal durch die dadurch entstehende Verminderung der Nahrungszufuhr, besonders an Kohlehydraten, dann aber bei noch vorhandener Säurebildung des Magens durch die Chlorverluste, die die Neigung

zur Hypochlorämie der Kranken verursachen oder verstärken können. Die Diarrhöen können weiterhin erklärt werden durch die von VERZÁR gefundenen Störungen der Darmresorption, die er auf den Wegfall der Phosphorylierung der zu resorbierenden Stoffe in der Darmschleimhaut zurückführt. Von diesen experimentellen Beobachtungen ausgehend hat VERZÁR noch eine Reihe von anderen Erkrankungen, insbesondere die *Coeliakie* der Kinder (HEUBNERSche Krankheit) und die einheimische *Sprue* als „interrenale Resorptionsstörungen“ aufzufassen versucht. Er weist auf die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes der chronischen Jod-Essigsäurevergiftung der jungen Tiere, die zu Wachstumsstillstand, Osteoporose, Fett- und Zuckerresorptionsstörungen führt, mit dem klinischen Bilde der *Cöliakie* hin. RIETSCHEL (1937) nimmt hierbei jedoch eine primäre Störung des Magen-Darmkanals als Ursache an. Bei der nicht tropischen *Sprue*, deren Kenntnis wir besonders HESS-THAYSEN (1931) verdanken, und über die HANSEN (1937) neuerdings berichtet hat, finden sich ebenfalls eine Reihe von Zeichen, die auf ein Versagen der Nebennieren zurückgeführt werden können. Direkte Beweise für diese Annahme hat freilich auch VERZÁR nicht herbeizubringen vermocht. In einem eigenen Fall erwies sich eine Cortinbehandlung als weitgehend unwirksam. Man hat neuerdings auch das Erbrechen der Schwangeren als Nebennierenstörung erklären wollen, und hierbei mit Rindenhormon günstige Erfolge erzielt.

Blut.

Im chronischen Stadium der Krankheit findet sich meist eine hypochrome Anämie (FALTA). Das weiße Blutbild ist durch eine Lymphocytose und Neutropenie charakterisiert (NEISSER, BITTORF, MÜNZER, FALTA, COREY 1932, ZWEMER und LYONS 1928). Die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes auf infektiöse Reize erscheint vermindert, dem entspricht, daß die durch Tetrahydronaphthylamin experimentell zu erzeugende Hyperleukocytose nach Nebennierenentfernung verschwindet (THADDEA 1936). Der Lymphocytose entspricht relativ häufig ein allgemeiner *Status lymphaticus* mit Vergrößerung der Lymphdrüsen und Tonsillen, insbesondere auch mit Thymushyperplasie. Auch die Nebennierenentfernung des Tieres führt zu einer Hyperplasie des Thymus. Die Zahl der eosinophilen Zellen ist nicht gesetzmäßig verändert. (Bei einer eigenen Beobachtung erwies sich eine Eosinophilie von 10% als durch eine Wurminfektion verursacht). Der Gerinnungsmechanismus des Blutes ist regelmäßig gestört. BANTING und GAIRNS (1926), WIEDENHORN (1932) sahen eine Verlangsamung, ICHIKAWA (1929) und THADDEA eine Beschleunigung. Bei rascher Progredienz der Krankheit und in der Krise werden die Daten des Blutes durch die Exsikkose bestimmt. Es kommt hierbei neben der beschriebenen Verkleinerung der zirkulierenden Plasmamenge zu einer Abnahme des Wassergehaltes des Blutes (BRITTON und SILVETTE 1934), zu einer entsprechenden Zunahme des Hämoglobins und parallel damit der Erythrocytenzahl (GRADINESCU 1932, ROGOFF und STEWART 1926, COREY 1932). Auch die Leukocyten können dadurch vermehrt erscheinen. Ob daneben, wie ZONDEK meint, eine echte Polyglobulie vorkommt, ist noch zweifelhaft. Die Viscosität des Blutes steigt an, der Bluteiweißgehalt wird erhöht, bei über 8% gefunden. Der Albumin-Globulinquotient ist in der Regel niedrig (PODHRADSKY), die Globulin- und Fibrinogenwerte können erhöht sein (OEFELIN und TRAUTWEIN 1932). Die Senkungsgeschwindigkeit des Blutes ist vermindert (THADDEA).

Pathologische Anatomie.

Aus dem umfang- und problemreichen Kapitel der pathologischen Anatomie der Nebennieren können wir hier nur einige Daten herausgreifen, die uns für das Verständnis der Klinik wichtig erscheinen. In der 2. Hälfte des Fetallebens kommt es beim Menschen, und zwar nur

beim Menschen zu einem auffälligen Umbau der Nebennieren, der zu einer Faltung und Furchung der Rinde mit einer Umstülpung der äußeren Rindenschichten nach Innen führt. Dadurch entsteht zwischen Mark und Rinde eine wesentlich größere Berührungsfläche als sie vorher und bei den anderen Primaten gegeben ist. Die anatomischen Verhältnisse entwickeln sich dadurch wesentlich anders als sie etwa in dem Verhältnis von Schilddrüse zu Nebenschilddrüse gegeben sind. Sie erinnern an das Verhältnis von Vorder- und Hinterlappen der Hypophyse. Es scheint mir schon nach dem anatomischen Bilde der Nebenniere kaum möglich zu sein, einen funktionellen Zusammenhang zwischen Rinde und Mark abzulehnen, wie es etwa P. TRENDELENBURG getan hat. Die Umwandlungen der Nebennieren, deren Einzelheiten hier nicht zu besprechen sind, gehen in den folgenden Jahren weiter und kommen eigentlich, wie ASCHOFF gezeigt hat, erst nach der Pubertät zur Ruhe. Sie betreffen in erster Linie die Rinde, während die Marksubstanz keine wesentlichen Veränderungen mehr erlebt. Man kann hieraus auf die engen Beziehungen der Nebennierenrinde zu den Vorgängen der allgemeinen Entwicklung, besonders der Genitalentwicklung schließen. Die ungewöhnliche Größe der Nebennierenrinde des Neugeborenen, die vorübergehend das größte solide Organ des Bauchraumes darstellt, wird von GOLDZIEHER mit den Fragen der Sauerstoffversorgung in Zusammenhang gebracht; schlüssige Beweise für diese Annahme fehlen jedoch.

Von Interesse sind die Befunde bei den menschlichen *Mißbildungen* der Nebenniere. Es fiel seit langem auf, daß Mißbildungen der Nebenniere häufig mit solchen des Zentralnervensystems vergesellschaftet sind. Bei Hemiencephalie und bei Fehlen der vorderen Großhirnhemisphäre fand ZANDER regelmäßig eine Verkleinerung der Nebennieren, bei Anencephalie beobachteten ALLESSANDRINI und LANDAU eine Hypoplasie, L. J. AMOUR ein Fehlen der Rinde bei Erhaltensein des Markes und der Paraganglien. LANDAU weist darauf hin, daß Furchung und Größenentwicklung sowohl des Vorderhirns als der Nebennierenrinde eng verbunden sind und beide eine spezifische Eigenschaft des Menschen darstellen, die dem Primaten noch nicht gegeben ist. Man hat die Vermutung geäußert, daß die Nebenniere für die Entwicklung des Gehirns in der Fetalperiode wichtig sei. Mehr Wahrscheinlichkeit hat jedoch die andere Annahme für sich, daß die Entwicklung der Nebenniere vom Zentralnervensystem abhängig sei. Dafür sprechen besonders die Beobachtungen, in denen ein Fehlen oder eine Erkrankung der Hypophyse mit Aplasie der Nebenniere verbunden gefunden wurde. KOHN und DIETRICH nehmen Beziehungen zwischen einer Schädigung des Hypophysenhinterlappens und der Entwicklung der Nebennieren an. THOMAS nimmt eine korrelative Beziehung durch eine primäre Schädigung der Zentren des Zwischenhirns an. F. BROWNE (1920) beschrieb einen Fall von Anencephalie mit Fehlen der Hypophyse und Fehlen der Nebennieren, andererseits konnte BARLOW bei 4 Fällen von Anencephalie eine normale Hypophyse nachweisen. CZERNY fand bei 5 Fällen von angeborenem Hydrocephalus ein Fehlen des Nebennierenmarkes. Diese Daten geben uns vielleicht den Schlüssel für die wichtigen Beobachtungen von NICHOLSON, der darauf hinwies, daß in der Hypophyse von ADDISON-Kranken mit Atrophie der Nebennieren regelmäßig ein Schwund der basophilen Zellen zu beobachten war. Bei Hunden mit Nebennierenentfernung war das Bild der Hypophyse normal, wenn sie mit großen Kochsalzdosierungen behandelt wurden. In 2 Fällen eigener Beobachtung von M. Addison bei Cirrhose der Nebennieren fand ich ein völliges Fehlen sowohl der basophilen wie der eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens.

Von den *Erkrankungen* der Nebenniere sind zunächst die Blutungen zu nennen, die als geburts-traumatische Blutungen des Neugeborenen oder durch die Thrombosierung der Nebennierenvenen, auch durch capilläre Embolien beim Säugling entstehen können. Sie können unter dem Bilde der Pseudopneumonie und Krampferscheinungen rasch zum Tode führen. Ein Teil der Säuglinge übersteht jedoch infolge der Regenerationsfähigkeit der Nebenniere und bei Anwesenheit von akzessorischen Drüsen die akute Erkrankung. Die theoretische Möglichkeit, daß sich bei solchen Kindern später ein M. Addison entwickeln kann, scheint nur selten verwirklicht zu sein. Von Interesse sind die Fälle von HEPNER und VICTOR, die bei Kindern, die an anderen Erkrankungen gestorben waren, als Nebenfund eine fast völlige Verkalkung und Verknöcherung der gesamten Nebennierenrinde mit kleinen knötchenförmigen Regenerationsherden der Rinde fanden; die Kinder hatten in vivo keinerlei Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz erkennen lassen. Das gleiche gilt für die überaus häufigen Schädigungen der Nebennieren bei Infektionskrankheiten, insbesondere bei der Diphtherie. Es ist mir kein Fall von M. Addison bekannt, der sich an eine Diphtherie angeschlossen hätte. Die akute septische Zerstörung der Nebennieren bei dem MARCHAND-WATERHOUSE-FRIEDRICHSENSchen Syndrom führt wohl stets zum Tode. Auch hier ist bislang die Entwicklung eines M. Addison als Folgekrankheit nicht bekannt geworden.

Die Angaben des älteren Schrifttums über das Fehlen von typischen ADDISON-Veränderungen der Nebennieren, sind nach GROLLMANN nicht mehr aufrecht zu erhalten, obwohl selbst ein Mann wie VIRCHOW das angenommen hat; er dürfte hierbei klinisch schlecht beraten gewesen sein. Die umgekehrten Beobachtungen von ausgedehnter Zerstörung der Nebennieren ohne klinische Zeichen eines M. Addison sind dadurch zu erklären,

daß schon geringe Reste von Nebennierensubstanz, man rechnet etwa 10%, ausreichen dürften, die Funktion oder doch das Leben aufrecht zu erhalten. Hätte man die Gelegenheit, solche Menschen während des Lebens klinisch genau zu untersuchen, so dürften sich hier wohl doch einige Anzeichen der Nebenniereninsuffizienz ergeben. Auch an die Anwesenheit von akzessorischen Nebennieren ist dabei zu denken.

Die viel erwogene Frage, ob bei M. Addison *Mark oder Rinde* zerstört sei, ist dahin zu beantworten, daß in der Regel beide Anteile deutlich geschädigt sind. Man wird bedenken müssen, daß selbst der anatomische Nachweis von intakten Gewebsteilen in der einen oder anderen Schicht noch nicht die funktionelle Intaktheit beweist. Wenn man einen Funktionszusammenhang zwischen Rinde und Mark annimmt, so kann schon die anatomische Zerstörung nur eines Anteils zu funktionellen Störungen des gesamten Organs führen. So kommt den Fällen des Schrifttums, in denen nur ein Teil der Nebennieren zerstört gefunden wurde — bei WIESEL und LÖFFLER das Mark, bei KARAKASCHEFF, FAHR und REICHEL vorwiegend die Rinde — nicht die entscheidende Bedeutung zu, die ihnen oft zugeschrieben wird.

Die Art der Nebennierenveränderung läßt sich während des Lebens oft nur vermuten. In $\frac{2}{3}$ aller Fälle ist die Erkrankung durch eine *Tuberkulose* verursacht. Unter den 566 Fällen der Statistik, die GUTTMANN zusammengestellt hat, fand sich in 68% der Fälle eine Tuberkulose, in 20% eine primäre Atrophie. Diese Zahlen dürften sich in Zukunft etwas verschieben, wenn wir, wie zu hoffen ist, lernen werden, die leichten und larvierten Formen des M. Addison häufiger zu erkennen. Nur in etwa der Hälfte der Fälle mit Nebennierentuberkulose bestehen zugleich deutliche Lungenveränderungen, in weiteren 30% lassen sich andere tuberkulöse Organherde nachweisen, und in etwa 17% aller Fälle soll nach ELSÄSSER die Tuberkulose streng auf die Nebenniere lokalisiert sein.

Die Gruppe der ADDISON-Fälle mit sog. *primärer Atrophie*, die etwa 20% der Gesamtzahl ausmacht, gibt zahlreiche Fragen auf. Man wird an die vielen Infektionskrankheiten, die die Nebenniere zu treffen vermögen, als „erste Krankheit“ denken müssen. Man muß stets auch die Lues berücksichtigen, die hier nicht selten beteiligt erscheint (DE FIGUERO). In etwa 2% der Fälle findet man ein Amyloid, in 1% einen Tumor. Von den Tumoren führt das Hypernephrom nur sehr selten zu M. Addison, einmal weil der Verlauf der Erkrankung zu rasch ist, so daß sich die Zeichen des M. Addison nicht mehr entwickeln können, zum anderen ist auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Tumorzellen des Hypernephroms noch eine gewisse Fähigkeit zur Hormonbildung beibehalten, die zu gering ist, um Hyperfunktionserscheinungen zu machen, aber doch ausreichend, die Funktion aufrecht zu erhalten. Am häufigsten finden wir hier metastastische Tumoren beteiligt. So beobachtete ich kürzlich einen Kranken mit einem unklaren septischen Krankheitsbild, bei dem vor $1\frac{1}{2}$ Jahren angeblich ein Magenulcus reseziert worden war. Das Terminalstadium war durch einen schwersten Kreislaufverfall mit ungewöhnlich unruhigen und tiefgesenkten Blutdruckwerten charakterisiert. Strophantin und Analeptica hatten darauf keinerlei Einfluß mehr, auch Cortin war völlig wirkungslos, Adrenalin half nur minutenweise. Die Sektion ergab eine miliäre Carcinose, die von einem Magencarcinom ausgegangen war, mit einer ausgedehnten tumorösen Zerstörung beider Nebennieren.

Von den anatomischen Befunden an anderen Organen ist nur die Atrophie der Keimdrüsen zu nennen.

Pathogenese.

Es ist heute außer Zweifel, daß der M. Addison durch einen Ausfall der Nebennierenfunktion oder durch eine Verminderung seiner Hormonproduktion zustande kommt. Die Frage, welche Rolle im Krankheitsbilde *Rinde oder Mark* spielen, wird, wie wir sahen, von der pathologischen Anatomie nicht eindeutig beantwortet. Die Mehrzahl der Beobachtungen spricht jedoch dafür, daß beide Anteile gleichermaßen beteiligt sind. Wenn neuere Autoren, etwa JORES, den M. Addison zu den Rindenerkrankungen rechnen, so geschieht das in erster Linie auf Grund der therapeutischen Erfolge mit Rindenextrakten. Es ist zuzugeben, daß die Rindenstoffe die erste sichere Behandlungsweise darstellen und daß es gelingt, damit eine große Zahl der typischen Krankheitszeichen zu beseitigen. Wir sahen jedoch, daß ein Kardinalsymptom wie die Hypotonie durch Rindenstoffe nur wenig beeinflußt wird; zudem wird in der Mehrzahl der Fälle heute wohl gleichzeitig eine diätetische Behandlung mit erhöhter Kochsalzzufuhr durchgeführt. Es erscheint durchaus möglich, daß diese Behandlung auf dem Weg über das Nebennierenmark zur Wirkung kommt.

Es ist auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Behandlung mit Rindensstoffen zu einer Beseitigung der Hypochlorämie und damit indirekt wieder zu einer Steigerung der Markfunktion führen kann. Man wird also besonders bei der Betrachtung der Kreislaufstörungen Rinde und Mark stets gemeinsam betrachten müssen. Auf diese Notwendigkeit weisen auch mit Nachdruck die neueren Untersuchungen über ein funktionelles und anatomisches Zusammenwirken (v. LUCADU) beider Teile hin.

Die Entdeckung der adrenotropen Stoffe des Hypophysenvorderlappens durch COLLIP, ANDERSON, THOMPSON, ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD hat in der Erörterung der Pathogenese neues Material herbeigebracht. Wir unterscheiden nach den Untersuchungen COLLIPs das corticotrope Hormon, das zu einer Verbreiterung der Nebennierenrinde und das adrenotrope Hormon, das zu einer vermehrten Vacuolenbildung und einer verminderten Chromierbarkeit des Nebennierenmarkes (als Zeichen einer Adrenalinausschüttung?) führt. Als Bildungsort für diese Hormone nimmt JORES die basophilen Zellen des Vorderlappens an. Hieran schließen sich die eben erwähnten Beobachtungen von NICHOLSON über den Schwund der basophilen Elemente bei ADDISON-Kranken an. Danach steht die theoretische Möglichkeit einer primär hypophysären Nebenniereninsuffizienz außer Zweifel. Es ist schon früher von JORES darauf hingewiesen worden, daß sich bei Kranken mit SIMMONDSScher Kachexie und hypophysärer Magerkeit eine Reihe von Zeichen findet, die auf eine Störung der Nebennierentätigkeit bezogen werden können. Diese Formen würden dann dem oben besprochenen sekundären Myxödem entsprechen. Hierbei müssen auch die umgekehrten Beziehungen, die Einwirkung der Nebennierenstoffe auf die Hypophyse berücksichtigt werden. JORES konnte zeigen, daß sowohl im akuten wie im chronischen Versuch die Zufuhr von Adrenalin und Cortin zu einer Abnahme der basophilen Elemente im Vorderlappen mit dem Auftreten von Degenerationserscheinungen der Zellen und einer vermehrten Bildung von eosinophilen Elementen führt. Außerdem konnte er unter der Behandlung mit Cortin eine Gewichtssteigerung der Hypophyse, die durch eine Größenzunahme der Zwischenschicht bedingt war, nachweisen und eine Vermehrung des Gehaltes an Melanophoren-Hormon. Das *sekundäre M. Addison* bei primärer Erkrankung des Hypophysenvorderlappens könnte somit als ein Gegenstück zum M. Cushing verstanden werden, bei dessen Besprechung werden wir auf die Beziehungen zwischen Nebenniere und Hypophyse näher einzugehen haben. Wir vermögen freilich bislang nicht zu entscheiden, wieweit ein Fall primär durch Erkrankung der Nebenniere oder sekundär durch Erkrankung der Hypophyse mit Störung der Nebennierenfunktion zu erklären ist. Erst die Entwicklung einer exakten Diagnostik der Hypophysenfunktion, die eine Sache der Zukunft ist, kann uns hier weiterhelfen. Über Behandlung des M. Addison mit adrenotropem Hormon liegt bislang noch keine Mitteilung vor. In einem Fall eigener Beobachtung, der durch geringe Pigmentation und schwere Hypotonie charakterisiert war, konnten wir die Cortinbehandlung bis zu 8 Tagen durch eine Präphysonbehandlung ersetzen. Hierbei war freilich nicht der Blutdruck, sondern nur das Allgemeinbefinden der Kranken als Indicator für die Hormonwirkung zu verwenden. Bei der Verlässlichkeit der Angaben dieser Kranken möchten wir die Vermutung äußern, daß eine Behandlung mit Vorderlappenextrakt nicht aussichtslos erscheint.

Die ersten, die die Wirkung des adrenotropen Hormons sahen, waren PUTNAM, BENEDICT und TEEL, sie konnten nach der Behandlung von Hunden mit Vorderlappenextrakten eine Adenombildung der Nebennieren beobachten. Klinische Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Hypophyse und Nebenniere gaben die Beobachtungen von FAHR (1918), JAFFE und TANNENBERG (1928), die bei

Zerstörung der Hypophyse eine Atrophie der Nebenniere beobachteten. Andererseits beobachtete SALMON bei Akromegalie eine Hypertrophie der Nebennierenrinde und WIETH-PEDERSEN einen Fall mit Tumoren, sowohl der Hypophyse als der Nebennierenrinde, bei dem sich die für M. Cushing typischen Striae distensae fanden.

Von den Beziehungen der Nebenniere zu den übrigen endokrinen Drüsen sind besonders diejenigen zu den *Keimdrüsen* zu nennen. Bei der Frau ist die Menstruation meist unregelmäßig, bei fortschreitender Erkrankung versiegt sie schließlich völlig; Gravidität ist selten. Kommt es zur Konzeption, so erfolgt häufig ein Abort. NEUMANN hat in der Weltliteratur nur 10 Fälle von M. Addison beschrieben gefunden, bei denen eine Schwangerschaft ausgetragen wurde. In der normalen Schwangerschaft findet sich häufig eine Hypertrophie der Nebennierenrinde, auch sollen cyclische Veränderungen, die der Menstruation entsprechen, in der Rinde nachweisbar sein. Kastration führt ebenfalls zur Hypertrophie der Rinde. Nebennierenentfernung führt bei längerer Lebensdauer der Tiere zu hochgradiger Atrophie der Ovarien mit Schwund der Follikel, Unterbrechung des Brunstcyclus und Degeneration der Eizellen. Gewisse Beobachtungen sprechen dafür, daß die Nebenniere bei der Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale beteiligt ist (vgl. unsere Besprechung der Rindentumoren).

Die Beziehungen zur *Schilddrüse* sind wenig deutlich. Rindenhormon soll bei BASEDOW-Kranken günstig wirken. OEHME konnte in der Nebennierenrinde schilddrüsenhemmende Stoffe nachweisen. Die Beziehungen zum Thymus wurden schon erwähnt. Es ist zweifelhaft, ob es sich hierbei um endokrine Wechselwirkungen handelt, oder ob der Thymus hierbei nicht als lymphatisches Organ zu betrachten ist. Die Beziehungen zum *Inselapparat* haben wir bereits beim Kohlehydratstoffwechsel besprochen.

Eine Bildung von Giftstoffen im Organismus des ADDISON-Kranken als Ursache der Krankheitszeichen vermutet RIML. Er konnte im Serumdialysat von ADDISON-Kranken Stoffe nachweisen, die nach der Injektion beim Meeresschweinchen zu einer Verquellung der Zellen und Veränderungen des Lipoidgehaltes, Hyperämie und Gewichtszunahme der Nebenniere führten. Je schwerer die Erkrankung war, desto stärker war die Wirkung der Dialysate im Meeresschweinchenversuch. Nach Cortinbehandlung waren diese toxischen Stoffe nicht mehr nachweisbar.

Chronische Nebennierenerkrankung führt beim wachsenden Organismus zur Hemmung oder zum Stillstand des *Wachstums*. Bei jungen Hunden entsteht nach Nebennierenentnervung und partieller Exstirpation eine starke Wachstumshemmung, die LUCKE als „Nebennierenzergwuchs“ bezeichnet. Da die Wachstumshemmung im Unterkiefer besonders stark ist, kommt es zu dem Bilde der Akromikrie. Das Bild dieses Zergwuchses entspricht weitgehend dem des hypophysären Zergwuchses, so daß LUCKE ein Zustandekommen der Störungen über den Hypophysenvorderlappen für wahrscheinlich hält. Rindenextrakte, zu einem Teil merkwürdigerweise auch Vitamin C, führten zu einem Ausgleich der Wachstumsstörungen.

Die Frage, ob eine Verminderung der Adrenalinproduktion, wie man sie etwa durch Entnervung der Nebenniere erreichen kann, eine aussichtsreiche Behandlung des Diabetes darstellt, ist von LUCKE näher untersucht worden, der zu einer verneinenden Antwort kommt. Eine Schwierigkeit liegt darin, daß die Entnervung häufig unvollständig ist und sich nach einigen Wochen doch wieder eine Nervenverbindung herstellt. Wir möchten in diesem Zusammenhang auf den bislang wohl einzig dastehenden Fall von SNELL, WILDER und CRAGG hinweisen, bei dem es nach operativer Nebennierenentnervung wegen Hochdruck zur Entwicklung einer ausgeprägten ADDISONschen Krankheit kam.

Formen und Verlauf.

Nach dem Vorschlag von ROWNTREE kann man im Verlauf der ADDISONschen Krankheit 3 Perioden unterscheiden. In der 1. Periode, die wir als *Latenzzeit* bezeichnen können, kommt es zu der Zerstörung der Nebennieren durch Tuberkulose oder zur Atrophie, ohne daß klinische Zeichen zu erkennen sind. Belastungsversuche, etwa in Form der Kaliumbelastung, auch eingehende Untersuchungen des Kreislaufes können hier wohl schon funktionelle Störungen nachweisen. In der Regel dürfte die Diagnose in dieser 1. Periode nicht zu stellen sein. In der 2. Periode, der *aktiven* Erkrankung, entwickelt sich das typische Krankheitsbild. Als 3. Periode ist das Endstadium oder die *Krisis* abzugrenzen. Der Übergang zwischen diesen 3 Phasen der Erkrankung geschieht in der Regel langsam und kaum merkbar, doch kennen wir eine Reihe von Faktoren, die akut zur Krise führen können. Hier sind Infekte, geringe chirurgische Eingriffe, psychische Erregungen, übermäßige Sonnenbestrahlungen, ungewöhnliche körperliche Anstrengungen u. a. zu nennen. In seltenen Fällen verläuft die Erkrankung in Schüben, derart, daß die Kranken sich nach Perioden vorübergehender Verschlechterung wieder spontan und für geraume Zeit erholen.

Das klinische Bild der akuten Nebenniereninsuffizienz, der *Krisis*, ist höchst dramatisch: Die Kranken verfallen innerhalb weniger Tage oder auch Stunden sichtbar. Sie erbrechen unstillbar, sie klagen über heftige Schmerzen im Bauchraum, die unter Umständen zu operativen Eingriffen führen. Der Blutdruck ist niedrig, und der Puls klein und dikrot, die Haut cyanotisch und kühl. Auch Krämpfe von epileptiformen Charakter können auftreten. Die Körpertemperatur ist stark erniedrigt, liegt unter 35°. Die Harnausscheidung ist vermindert. Der Tod erfolgt unter den Zeichen des zentralen Kreislaufversagens. Es finden sich stets schwere Störungen der Atmung, so beobachtete ROWNTREE eigenartige Arrhythmien der Atmung; bei stärkerer Ketonämie und Azidose, die die Krisis begleiten können, kann es zur großen und langsamen KUSSMAULschen Atmung kommen. Häufig beobachtet man in den Terminalstadien den CHEYNE-STOKES-Atemtypus.

Charakteristisch ist das Bild der *akuten Nebenniereninsuffizienz im Kindesalter*. Hier kommt zunächst die Nebennierenapoplexie des Neugeborenen in Betracht, bei der BAUMANN zentralnervöse Momente für die wichtigste Ursache hält. Die Säuglinge sind matt und blaß, die Atmung beschleunigt wie bei einer Pneumonie, die Körpertemperatur übermäßig erhöht, die Haut cyanotisch. Im Abdomen läßt sich unter Umständen in der Nierengegend ein rasch wachsender Tumor nachweisen. Der Tod erfolgt unter Krämpfen und in Bewußtlosigkeit. Eine rechtzeitige Gefäßunterbindung oder Exstirpation der Blutcysten kann solche Kinder retten, auch Rindenhormon kann günstig wirken.

Auf dem Boden einer Infektion entsteht das schon angeführte MARCHAND-WATERHOUSE-FRIEDRICHSEN-Syndrom. Diese Kinder sind häufig pastös und fett, sie erscheinen blaß, müde und fiebrig. Es kommt zu tonisch-klonischen Krämpfen mit Aufschreien, an die sich eine tiefe Bewußtlosigkeit anschließt. Die Atmung zeigt den gleichen pneumonischen Typus wie beim Neugeborenen. Der Puls ist äußerst beschleunigt, die Temperatur sehr hoch. Der Bauch ist aufgetrieben. Nackensteifigkeit kann die Vermutung auf eine Meningitis lenken. Es kommt zu Hautblutungen, die einen enormen Umfang annehmen können. Die Atmung zeigt den CHEYNE-STOKES-Rhythmus. Die Krankheit führt ausnahmslos rasch zum Tode. In etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle läßt sich bakteriologisch eine Sepsis nachweisen, wobei Streptokokken, aber auch andere Keime wie Meningokokken nachzuweisen sind. Auch in den Fällen, in denen der Erregernachweis aussteht, spricht das anatomische und klinische Bild nach BAUMANN für eine perakute Sepsis.

Neben diesen wohl charakterisierten, zum Teil sehr dramatisch verlaufenden Formen der akuten Nebenniereninsuffizienz und neben dem klassischen Bild des M. Addison, dessen Symptomatologie wir ausführlich besprochen haben, kennen wir noch eine Reihe von Fällen, die sehr symptomarm und leicht verlaufen; Fälle von außerordentlicher Chronizität, deren Erscheinungen für lange Zeit stationär bleiben können. Man spricht bei diesen Fällen von „Addisonismus“. Die Gefahr, die klinischen Krankheitsbilder durch schwer bestimmbare Grenzfälle auszuweiten, ist hierbei besonders groß. v. BERGMANN warnt nachdrücklich davor, den Begriff kritiklos anzuwenden und in das Unspezifische abgleiten zu lassen. Als Ursache des „Addisonismus“ kommen Konstitutionsanomalien in Betracht, dafür spricht die familiäre Häufung, die wiederholt beobachtet wurde. Daneben ist an Infektionskrankheiten zu denken (PENDE), deren Einwirkung auf die Nebennierenrinde wir kennen. Die objektiven Zeichen der Störung sind geringfügig und wenig charakteristisch. Schläffheit, Magerkeit, vermehrte Pigmentation der Gesichtshaut, Menstruationsstörungen, Hypotonie, Hypoglykämie und Hypothermie kommen in Betracht. Unter den Klagen stehen die Magen-Darmbeschwerden meist im Vordergrund. Als Auslösung kommen die gleichen Faktoren, insbesondere starke physikalische Reize, wie Sonnenbrand u. ä. in Betracht; auch Infekte und operative Eingriffe können vorausgegangen sein. Es scheint mir jedoch zu weit gegangen, wenn THADDEA schreibt, daß verzögerte Rekonvaleszenz nach akuten Infektionskrankheiten meistens auf einer Nebennierenschädigung beruhe. Zur Diagnosestellung kann die Kaliumbelastung oder die Kochsalzbeschränkung nach WILDER, CUTLER und POWER herangezogen werden.

Prognose.

Die *Prognose* der ADDISON-Krankheit, die bis vor wenigen Jahren als trostlos bezeichnet werden mußte, hat glücklicherweise durch die moderne Therapie eine entscheidende Wandlung erfahren. Man muß deshalb zwischen den Angaben des älteren Schrifttums vor Einführung der Hormon-Mineralbehandlung und den neueren Arbeiten unterscheiden. In einer älteren Statistik hat GUTTMANN als mittlere Lebensdauer der ADDISON-Kranken bei Nebennierentuberkulose 13 Monate, bei primärer Atrophie 34 Monate errechnet, vom Einsetzen der ersten Symptome an. SNELL und ROWNTREE fanden bei 26 ADDISON-Kranken mit Tuberkulose eine Lebensdauer unter 1 Jahr, bei 6 Fällen von primärer Atrophie von etwas über 2 Jahren. Daneben sind freilich immer wieder einzelne Fälle von sehr viel längerer Lebensdauer von 5—12 Jahren beschrieben. Die Hormon-Mineraltherapie der ADDISON-Kranken hat hierin nun einen erfreulichen Wandel geschaffen. Im ganzen muß die Erkrankung freilich immer noch als sehr ernst gewertet werden. Entscheidend für die Prognose ist auch jetzt noch die *Grundkrankheit* und ihr Verhalten, besonders aber die Intensität und Konsequenz der Behandlung. Die Änderung der Verhältnisse geht besonders deutlich aus den Zahlen der MAYO-Klinik hervor. Von 46 ADDISON-Kranken, die in der MAYO-Klinik von 1930—1933 behandelt wurden, starben in dieser Zeit 30, obwohl in diesen Jahren schon die Hormontherapie begonnen war. Von 43 Kranken derselben Klinik zwischen 1933 und 1937 starben noch 17, nachdem die zusätzliche Mineralbehandlung eingeführt war. Im Jahre 1935 starben von 17 Kranken noch 8, im Jahre 1936 von 14 Kranken nur noch 3. Es gibt heute bereits eine Reihe von Kranken, die seit 8 Jahren regelmäßig behandelt werden und sich in gutem Allgemeinzustand befinden.

Die ADDISON-Krankheit ist *selten*. An einer großen inneren Klinik sieht man im Jahre vielleicht 1—2 Fälle. An der MAYO-Klinik wurden bis 1932 insgesamt

125 Fälle beobachtet. Über die geographische Verbreitung der Krankheit ist nichts Näheres bekannt. Auf die Beobachtungen von CRAMER über erhöhte Belastung der Nebennierenfunktion bei Europäern in den Tropen haben wir hingewiesen. Die ADDISON-Krankheit findet sich in allen Lebensaltern. Die Mehrzahl der Fälle wird zwischen dem 2. und dem 4. Lebensjahrzehnt beobachtet, doch sind auch im 7. Lebensjahrzehnt einzelne Kranke beobachtet worden. Eine besondere Bevorzugung eines Geschlechts scheint nicht zu bestehen, im Material der MAYO-Klinik überwiegen die männlichen Kranken etwas über die weiblichen.

Behandlung.

Die Behandlung wird heute von der *Hormontherapie* beherrscht. Alle anderen Behandlungsversuche haben demgegenüber nur historische Bedeutung oder sie kommen als unterstützende Maßnahmen in Betracht. Bei dem Vorliegen einer Lues als Ursache des Nebennierenprozesses wird man eine Jodkalibehandlung durchführen, während Salvarsan und Wismut als Metallgifte möglichst zu vermeiden sind. Eine sichere Heilung durch antiluische Behandlung ist bislang nicht beschrieben worden. Es sind bisher nur sehr wenig klare Fälle von behandelter Lues der Nebennieren mit Addison beschrieben worden (MERCKEL, BIRCH-HIRSCHFELD, CROHN, DEADERICK). (Schwer deutbar sind die Berichte OESTERREICHS über eine Heilung des M. Addison nach Exstirpation einer erkrankten Nebenniere, sie könnten zur Not mit der Theorie von RIML, der eine von der Nebennieren ausgehende Toxikose annimmt, erklärt werden.) In den seltenen Fällen von M. Addison bei Hypernephrom kann die Entfernung des Tumors zur Heilung führen (BITTORF). Die Transplantation von Nebennieren, die HABERER empfohlen hat, hat bislang keine Erfolge ergeben. Bekannt geworden ist das MUIRHEAD-Treatment, über das ROWNTREE berichtet hat. MUIRHEAD, der Professor der Pharmakologie war und an sich selbst die Diagnose des M. Addison gestellt hatte, konnte sich mit großen Mengen von Adrenalin subcutan und rectal und von Nebennierensubstanz per os beinahe 3 Jahre lang am Leben erhalten.

Die ersten wirksamen *Nebennierenextrakte* haben SWINGLE und PFIFFNER, fast zu selben Zeit Hartmann mit seinen Mitarbeitern ROGOFF und STEWART (1927) dargestellt. Die Rindenextrakte waren frei von Eiweiß und Adrenalin, sie waren in der Lage, ein Tier nach Nebennierenentfernung geraume Zeit am Leben zu erhalten, deshalb wurden sie mit dem Namen „Überlebenshormon“ bezeichnet. 1934 hat KENDALL die ersten kristallinen Substanzen beschrieben und REICHSTEIN den Steroidcharakter dieser Stoffe erkannt. In der Folgezeit sind dann vorwiegend in den Laboratorien der zuletzt genannten Chemiker eine große Zahl von wirksamen Stoffen aus der Nebennierenrinde isoliert worden. MASON berichtete kürzlich über 20 verschiedene kristalline Substanzen, die eng miteinander verwandt sind, und zur Gruppe der Stereoiden gehören; sie stehen damit in enger Beziehung zu den Sexualhormonen, den Gallensäuren und Digitalisglukosiden. Das von REICHSTEIN dargestellte *Corticosteron*, unterscheidet sich von dem Progesteron durch die Anlagerung von 2 Hydroxylgruppen, das Desoxycorticosteron nur durch eine zusätzliche Hydroxylgruppe. Die *Standardisierung* der Rindenstoffe stößt auf erhebliche Schwierigkeiten. Die wichtigsten Tests, die hier zur Verfügung stehen, betreffen 1. das Überleben der Ratte nach Nebennierenentfernung, 2. die Aufrechterhaltung des Lebens von Hunden nach Nebennierenentfernung über längere Zeit, 3. die Beeinflussung des Wachstums junger Ratten; 4. die Wirkung auf den kurze oder längere Zeit gereizten Skelettmuskel; 5. die Beeinflussung der Widerstandskraft der Tiere gegenüber niederen Temperaturen; 6. die Beeinflussung der Nierenfunktion; 7. der Elektrolytverteilung; 8. des Kohlehydratstoffwechsels. Die Schwierigkeiten sind besonders dadurch bedingt, daß einzelne der fraktionierten Rindenstoffe eine besonders starke Wirkung nur in einzelnen dieser Tests erkennen lassen. So hat das Corticosteron eine besonders ausgeprägte Wirkung auf die Gluconeogenese, das Desoxycorticosteron dagegen eine spezifische Einwirkung auf die Elektrolytverteilung, während einige amorphe, bislang noch nicht näher definierte Fraktionen von besonderer Wirkung auf die Nierenfunktion zu sein scheinen (KENDALL 1940). In größeren Mengen zu geringem Preise haben wir heute das *Desoxycorticosteron* in Form seines Acetats in der Hand. Es unterscheidet sich gegenüber dem Corticosteron darin, daß es etwa die 10fache Wirkung entfaltet, getestet in dem Versuch, das

Leben von Hunden nach Nebennierenentfernung über längere Zeit zu erhalten. Einige der amorphen Fraktionen, die heute noch nicht zur Verfügung stehen, besitzen hingegen die 15—20fache Wirksamkeit des Desoxycorticosteron. Bis die Frage nach der wirksamsten Hormongruppe gelöst ist, werden wir uns mit dem Desoxycorticosteronacetat begnügen müssen. Die eben genannten Versuchsergebnisse lassen es verständlich erscheinen, daß auch die Organpräparate trotz ihres höheren Preises noch angewendet werden. Das Desoxycorticosteronacetat ist unlöslich im Wasser, dagegen in Alkohol leicht löslich, bei mittleren Temperaturen unbegrenzt haltbar. Es kommt in ölicher Lösung in den Handel und muß intramuskulär injiziert werden. Die Resorption bei peroraler Applikation ist sehr gering, intravenöse Injektion ist wegen der öligen Lösung nicht möglich.

Wir haben bei der Behandlung zu unterscheiden zwischen der der akuten Nebenniereninsuffizienz und der Dauerbehandlung. Wir folgen dabei zweckmäßig den Vorschriften der MAYO-Klinik, die das größte Beobachtungsmaterial zur Verfügung hat. Bei der Behandlung der akuten Nebenniereninsuffizienz, der ADDISON-Krise, geben wir in 24 Stunden 20—40 mg Desoxycorticosteronacetat intramuskulär in 4—5 Dosen verteilt. Gefahren durch Überdosierung sind bislang nicht bekannt geworden. Vom 2. Tage an genügt meist schon die Hälfte, etwa 20 mg. Man hat berechnet, daß 15 mg ausreichend sind, um einen vollständigen Nebennierenverlust über Monate hin auszugleichen (THADDEA und SARKANDER). Zugleich bekommen die Kranken möglichst rasch eine Kochsalzinfusion mit 1%igem Kochsalz, 1/2% Natriumcitrat und 10% Traubenzucker. Die Infusion, der man Analeptica, besonders Adrenalin, zusetzt, muß bei schweren Shockerscheinungen täglich wiederholt werden. Auch die intravenöse Injektion von Ascorbinsäure ist empfohlen worden, scheint jedoch nicht unbedingt nötig zu sein. Die Wirkung des Rindenextraktes hält etwa 12 Stunden an, so daß er, solange die akute Gefahr nicht beseitigt ist, 2mal am Tage gegeben werden muß. Ist die akute Gefahr überwunden, so wird man mit 4—10 mg des Acetats auskommen.

Bei der Behandlung des *chronischen* M. Addison genügen sehr viel kleinere Mengen, etwa 1—2 mg Acetat täglich. In den meisten Fällen genügt es, nach einiger Zeit 1—2mal wöchentlich Hormon zu geben. Hier tritt die *Diätbehandlung* als wichtige Unterstützung hinzu. Bei der großen Mehrzahl der leichten und mittelschweren ADDISON-Fälle kann die Diätbehandlung allein über lange Zeit hin ausreichend sein. Immerhin halte ich es bei sichergestellter Diagnose für ratsam, mindestens 1mal wöchentlich 5 mg Desoxycorticosteronacetat zu geben, da man annehmen kann, daß die Gefahr der Krise dadurch verringert wird. Man wird sich selbstverständlich immer nach der Lage des Einzelfalles zu richten haben.

Die Diätbehandlung wird bei der Schwierigkeit des ADDISON-Organismus, den Zuckergehalt der Organe aufrecht zu erhalten, zunächst bestrebt sein, reichlich *Kohlehydrate* zur Verfügung zu stellen. Damit wird zugleich auch die Gefahr einer Ketonämie und Azidose verringert. Man wird für eine ausreichende *Flüssigkeitszufuhr* sorgen, um die Neigung des Organismus zur Exsikkose zu bekämpfen. *Frischkost* wird von den Kranken gern genommen, man wird auch auf reichliche Versorgung mit Vitamin C achten. *Dringend zu warnen ist aber vor jeder Rohkostbehandlung.* Eine Reihe von ADDISON-Kranken hat bei solchem Versuch bereits ihr Leben lassen müssen. Nach den Untersuchungen von WILDER und seinen Mitarbeitern muß die Diät zunächst natrium- und chlorreich sein, man erreicht das durch reichliches Zusalzen, insbesondere im Gemüse kann man viel Kochsalz unterbringen. Dazu können die Kranken ein Getränk bekommen, das in 1 Liter Wasser 10 g Kochsalz und 5 g Natriumcitrat enthält, und das eiskühlt mit Fruchtsaft versetzt leidlich schmeckt. Kochsalz in Kapseln hat sich als unzweckmäßig erwiesen, da die Kapseln den Magen-Darmkanal ungelöst passieren können. An heißen Sommertagen mit stärkerem Kochsalzverlust durch den Schweiß muß für ausreichenden Kochsalznachschub besonders gesorgt werden, indem man etwa 1 1/2 Liter der angegebenen Lösung über den Tag verteilt

trinken läßt. Treten hierbei Durchfälle und Erbrechen auf, so ist große Vorsicht am Platze, man wird dann bald Kochsalz intravenös geben müssen und Rindenextrakt zu injizieren haben. Es ist dringend notwendig, daß die Kranken und ihre Angehörigen über die Gefahren einer Krise unterrichtet sind, damit sie beim Auftreten ungewohnter Zeichen die Menge des Salztrankes erhöhen und rasch ärztliche Hilfe zu Rate ziehen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Rindenextrakt und Kochsalz kann es zur Ödembildung kommen. Man wird dann zunächst die Extraktzufuhr einschränken können. Die Wirkung der kochsalzreichen Behandlung äußert sich besonders deutlich am Kreislauf und im Allgemeinbefinden. Bei einer gewissen Anzahl von Kranken wird man in der Behandlung mit kochsalzreicher Kost auskommen können. Die Forschungen der MAYO-Klinik haben gezeigt, daß neben dem Kochsalzreichtum weiterhin die Menge des Kalium in der Kost von entscheidender Bedeutung ist. Die Kaliummenge soll 2 g nicht überschreiten. Hierbei bestehen erhebliche küchentechnische Schwierigkeiten, die man zunächst durch das Abkochen der Gemüse, das in kleine Stücke geschnitten, mit der 6—8fachen Menge Salzwassers ($\frac{1}{2}$ Teelöffel auf 1 Liter) übergossen und gekocht wird, vermindern kann. Dabei verlieren die Gemüse 60—70% des ursprünglichen Kaliumgehaltes. Das Fleisch wird zweckmäßig in einem Pergamentpapiersack gekocht, dadurch sinkt sein Kaliumgehalt auf $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Wertes, während Nährwert und Geschmack nicht verändert sind. Der im Pergamentsack befindliche Fleischsaft kann als Tunke verwendet werden. Wichtig ist auch die *Zeit* für das Kochen der Gemüse. Durch die Kaliumbeschränkung gelingt es, einen weiteren Prozentsatz von Kranken ohne Hormonbehandlung oder nur mit einer zeitweisen Unterstützung durch Hormon bei Wohlfinden und in der Arbeit zu erhalten.

Die neuesten Untersuchungen von WILDER (1940) haben ergeben, daß zwischen der Wirkung der natriumreichen, kaliumarmen Diät und der des Desoxycorticosteronacetats ein gewisser Antagonismus besteht. Er konnte zeigen, daß der Rindenextrakt starke Chlorid-, Natrium- und Wasserretention verursacht, die zum bedrohlichen Anstieg des Blutdruckes und der Blutmenge und zu ausgedehnten Ödemen führen kann. Wenn man also gezwungen ist, mit Hormon gleichzeitig zu behandeln, so wird man die Kochsalzmenge der Kost nicht allzu sehr steigern dürfen und ebenso den Kaliumgehalt nicht zu sehr vermindern dürfen. Bei mittelschweren Fällen, bei denen die Hormonbehandlung unerläßlich scheint, fanden TOOKE, POWER und KEPLER, daß eine Hormondosis von 5 bis höchstens 7 mg Desoxycorticosteronacetat ausreichend ist, hierbei sollte die Kochsalzmenge nicht größer als 5 g sein und der Kaliumgehalt der Kost nicht unter 4 g täglich absinken.

THORN hat vorgeschlagen, die täglichen Injektionen von Rindenextrakt durch eine subcutane Einpflanzung eines Depots von Desoxycorticosteronacetat zu ersetzen. Er konnte in Tierversuchen und später am kranken Menschen zeigen, daß es nach der Einpflanzung von Tabletten, die 50—100 mg des Wirkstoffes enthalten, zu einem regelmäßigen Abbau von etwa 1—2 mg täglich kommt. Diese Menge kann auch beim Kranken ausreichen, um die Substitution geraume Zeit durchzuführen. ENGEL und BILLMANN haben in Deutschland das Verfahren wiederholt und seine Brauchbarkeit bestätigt. Die Methode ist wesentlich billiger als eine tägliche Extrakteinspritzung, sie hat den Nachteil, daß die Dosierung nicht genau zu steuern ist, doch kann im Notfall beim Auftreten von Überdosierungserscheinungen das Depot aus der Subcutis entfernt werden.

Die Erforschung der Nebennierenhormone befindet sich in vollem Fluß. Wir haben allen Grund, hier weitere Fortschritte zu erwarten und dürfen die Hoffnung hegen, daß es bald gelingen wird, eine ausreichende Substitutionstherapie für die große Mehrzahl unserer ADDISON-Kranken in die Hand zu

bekommen. Zu bedenken ist, daß wir heute noch nicht über ausreichende Mittel verfügen, den Ausfall des Markes zu ersetzen. Auch wird die Grundkrankheit, etwa die Tuberkulose, das Schicksal des ADDISON-Kranken stets mitbestimmen.

2. Tumoren des Nebennierenmarkes.

Das Schrifttum über die Geschwülste des Nebennierenmarkes wird noch von der Kasuistik beherrscht. Es sind bislang nur etwa 50 Fälle in der Weltliteratur mitgeteilt worden, immerhin erscheint das Krankheitsbild heute deutlich genug umrissen, so daß hier eine kurze Skizze gegeben werden kann. Der erste Fall wurde 1899 von ROBERT anatomisch beschrieben. Der erste, während des Lebens diagnostizierte Fall stammt von VAQUEZ und DONZELOT (1926), 1927 wurde von C. H. MAYO der erste Fall mit Erfolg operiert.

Die Beschwerden der Kranken sind wenig charakteristisch. Sie fühlen sich unfrisch und nervös, sie klagen über Verstopfung und unter Umständen beträchtliche Gewichtsabnahme. Im Gegensatz zu diesen Allgemeinbeschwerden ist die Schilderung des im Mittelpunkt stehenden *Anfalls* recht charakteristisch. Er beginnt meist ähnlich wie ein stenokardischer Anfall mit einem Schmerzgefühl auf der Brust und hinter dem Brustbein, das als brennend, bohrend und schneidend bezeichnet wird. Es wird von Atemnot, dem Gefühl, nicht durchatmen zu können und einem unbestimmten Angstgefühl begleitet. Das Schmerzgefühl kann in den Oberbauch und bis in die Zunge, ja in Hände und Füße ausstrahlen. Gleichzeitig tritt Herzklopfen mit starker Pulsbeschleunigung und Ohrensausen ein. Hinzu kommen Kopfschmerzen, meistens in der Stirn, unter Umständen auch halbseitig geklagt, Übelkeit und Erbrechen können das Bild der Migräne vortäuschen. Es können zugleich heftige Leibscherzen bestehen, Benommenheit und Krämpfe können hinzutreten. Die Hände und Füße zittern, die Knie geben nach, so daß die Kranken plötzlich zusammenbrechen. Der Zustand wird sehr deutlich und qualvoll erlebt. Die Mehrzahl der Kranken vermag Angaben über die *Auslösung* der Anfälle zu machen. Körperliche Anstrengung, Bewegungen ungewohnter Art, Zusammenkauern, Bauchpressen können zum Anfall führen. Fast stets wird angegeben, daß seelische Erregung den Anfall provozieren kann oder zu einem häufigeren Auftreten der Anfälle führt. In den letzten Tagen vor und während der Menses selbst treten die Anfälle gehäuft auf. Im Verlauf der Schwangerschaft blieben die Anfälle wiederholt aus [KALK, KELLY, PIPER, WILDER, WALTERS (1936)]. Im direkten Anschluß an die Geburt aber kann eine Verschlimmerung der Beschwerden auftreten. Die Zahl der Anfälle ist sehr wechselvoll, zu manchen Zeiten können täglich mehrere Anfälle auftreten, wobei der einzelne Anfall nur wenige Minuten dauert; sie sind dabei in der Regel wellenförmig in Gruppen geordnet. Die Kranken können tage- und wochenlang frei von Anfällen bleiben, bis eine der genannten Auslösungsmöglichkeiten wieder zu einem Anfall führt. Wiederholt wurde angegeben, daß die Anfälle immer zur gleichen Tages- oder Nachtzeit in Erscheinung treten. So wurden in dem Falle von KALK die Anfälle zwischen nachts 3 Uhr und morgens 8 Uhr beobachtet, in dem Falle von ROWNTREE und MAYO erfolgte der Anfall meist nach dem Frühstück. Auch in dem Falle von SÜERMONDt trat er stets zu einer bestimmten Stunde auf. Bei der Bedeutung der Psyche für die Auslösung des Anfalles wird man darum wohl auch die Erwartung des Kranken in Rechnung setzen müssen. In dem Falle von KALK konnten die Anfälle auch durch eine Palpation des Tumors ausgelöst werden. Im übrigen dürfte die autonome Rhythmik des vegetativen Nervensystems, das ja vom Nebennierenmark nicht zu trennen ist, beteiligt sein. KALK weist auf die Ähnlichkeit mit dem Auftreten des Ulcusschmerzes hin.

Außerhalb des Anfalles ergibt die Untersuchung der Kranken meist keine Besonderheiten, insbesondere fehlt in der Mehrzahl der Fälle eine *Dauerhypertonie*. Ist sie vorhanden, wie in den Fällen von VOLHARD, OBERLING, JUNG, L'ABBÉ, VIOLLE, AZÉRAD (1930), OPPENHEIMER und FISHBERG, so unterscheidet sich das Bild nicht nennenswert von dem der essentiellen Hypertonie. Hingegen ist das Bild der Kranken im Anfall sehr eindrucksvoll. Sie zeigen einen geängsteten und gequälten Gesichtsausdruck, sind leichenbläß, Stamm und Extremitäten sind kühl, die Haut marmoriert. Die Pupillen sind mehr oder weniger stark erweitert. Es tritt, besonders auf der Stirn, kalter Schweiß in Tropfen auf. In der Blässe des Gesichtes können einzelne rote und livide Flecken besonders auffällig sein. Die Venen des Halses sind stark gefüllt, der Puls um 30—50 Schläge beschleunigt. Maßgeblich für die Diagnose ist die Steigerung des Blutdruckes im Anfall, die ungewöhnlich hohe Werte erreichen kann. Im Falle von ROWNTREE und MAYO wurden bis zu 300 mm systolisch und 180 mm diastolisch gemessen. Wie die Kurven

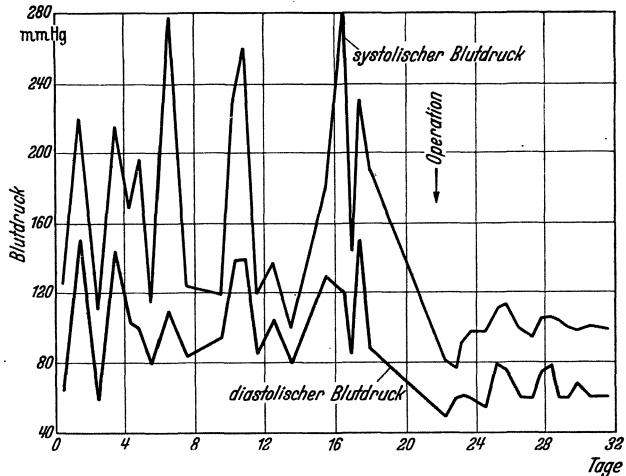


Abb. 45. Blutdruck einer Kranken mit Neurogangliom der Nebenniere. (Vgl. ROWNTREE: J. amer. med. Assoc. 1927, 1047.)

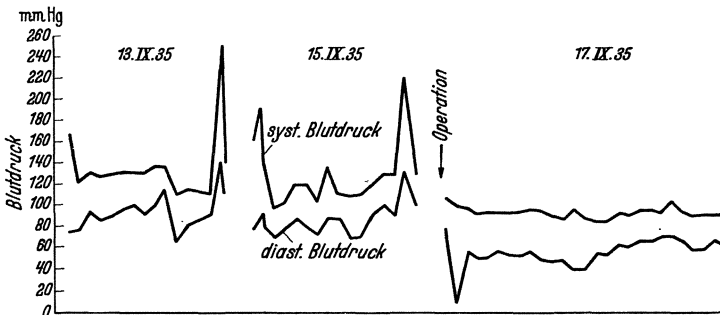


Abb. 46. Nach KELLY, PIPER, WILDER und WALTERS: Proc. Mayo Clin. 11, 65 (1936).

(Abb. 45 und 46) zeigen, ist das Ausmaß der Blutdrucksteigerung in den verschiedenen Anfällen sehr wechselvoll. KALK konnte bei seiner Kranken nach dem Palpieren des Tumors, bevor der Druck anstieg, einen vorübergehenden kurz dauernden Blutdruckabfall um 10 mm beobachten. Nach einigen Minuten zeigt sich die Beendigung des Anfalles durch eine ungewöhnliche, diffuse Rötung der Haut. Es kommt zu profusen Schweißausbrüchen, die Pupillen werden enger, der Speichelfluß erscheint verstärkt. Der Blutdruck stürzt in wenigen Minuten unter den Ausgangswert ab. Nicht selten beobachtet man leichte Kollapserscheinungen. Die Kranken können geraume Zeit schlaff und schläfrig bleiben. Es kann zu einer Polyurie kommen, nachdem während des Anfalles meist eine Diuresehemmung bestanden hat. Die Herzdämpfung wurde während des

Anfall wiederholt vergrößert gefunden, die Akzentuation des 2. Aortentons ist sehr deutlich, sie kann den Anfall lange Zeit überdauern. Im Elektrokardiogramm fanden KELLY, PIPER, WILDER, WALTERS während des Anfalles eine zweiphasige Nachschwankung. ROWNTREE konnte keine Veränderungen des Elektrokardiogramms beobachten. Der Blutzucker ist während des Anfalles meist mäßig erhöht, zwischen 120 und 130 mg-%, im Harn können vorübergehend größere Zuckermengen auftreten, ebenso findet sich häufig kurz nach dem Anfall etwas Eiweiß im Harn. Im Zuckerbelastungsversuch findet sich ein ungewöhnlich hoher Anstieg der Blutzuckerkurve, ein verzögerter Abfall mit einer fehlenden hypoglykämischen Nachschwankung als Ausdruck einer Regulationsstörung in der vegetativen Steuerung des Kohlehydratstoffwechsels. An den Gefäßen des Augenhintergrundes wurden während des Anfalles keine besonderen Beobachtungen gemacht. An den Capillaren des Nagelfalzes sah BROWN eine völlige Obliteration, wenn der Blutdruck 170 mm überstieg.

Bei längerer Dauer der Erkrankung kann es zu *chronischen Nierenschäden* kommen, es findet sich dann ein Dauerhochdruck mit Herzhypertrophie, Isostenurie und Albuminurie sowie Hämaturie. Der Augenhintergrund kann eine Retinitis angiospastica aufweisen. Am Magen-Darmkanal ist außer der Neigung zur Obstipation nichts Besonderes zu beobachten. Die Säurewerte wurden meist normal gefunden. Im Falle von KALK, der durch eine tetanische Reaktion kompliziert war, fanden sich hochgradige Schmelzdefekte der Zähne.

Für die Diagnosestellung ist es wichtig, daß die Pyelographie das Vorliegen eines Nebennierentumors ergeben kann. Auch der Tastbefund kann den Verdacht auf den Tumor nahe legen. Manchmal freilich fand sich der Tumor nicht am Ort der Nebenniere, so in den Fällen von ROWNTREE und MAYO, von BAUER und LERICHE. Im ersteren Fall war die linke Nebenniere auf das Doppelte vergrößert, und auf der rechten Seite fand sich ein Tumor hinter dem Schwanz des Pankreas gelegen, der sich bei der nachträglichen Untersuchung durch MACCARTY als Nebennierenneoplasma darstellte; im letzteren Fall fand man ein kirschkerngroßes Paragangliom in der Höhe der linken Nebenniere auf der Aorta gelegen. Es ergibt sich daraus, daß eine sorgfältig durchgeführte Probelaparotomie unter Umständen unvermeidlich ist.

Zur *pathologischen Anatomie* verweisen wir auf die Ausführungen von PAUL und BÜCHNER. Wir unterscheiden das Sympathogonion, das nur bei Kindern und Frühgeburten vorkommt, und das Ganglioneurom, das in seinem histologischen Bilde den an anderen Stellen des Sympathicus entstehenden Geschwülsten entspricht. In der Regel handelt es sich bei dem Krankheitsbilde des paroxysmalen Hochdruckes um Phäochromocytome oder Paragangliome, die aus Chromaffingewebe gebildet, aus epithelähnlichem Gewebe aufgebaut und meist stark durchblutet und cystisch erweicht sind. Diese Tumoren metastasieren in der Regel nicht, in einzelnen Fällen ist eine Kombination mit RECKLINGHAUSENSCHER Neurofibromatosis beobachtet worden. Bei länger bestehenden Tumoren scheinen neben der Herzhypertrophie die *Gefäßveränderungen* einigermaßen charakteristisch zu sein. So fand PAUL die Hyalinisierung der Nierenarteriolen, BÜCHNER die Lipoidinfiltration der Intima, auch fortgeschrittene Atheromatose der Aorta und der Coronargefäße bei relativ jugendlichen Menschen wurden beobachtet. Die Veränderungen der Gefäße spielen sich sowohl an der Media wie an der Intima ab, sie können grundsätzlich von denen bei der essentiellen Hypertonie des Menschen beobachteten Erscheinungen nicht abgegrenzt werden.

Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß es in einzelnen Fällen gelungen ist, aus den Tumoren Adrenalin in größeren Mengen zu isolieren, so konnte TAEGER im Falle von KALK aus dem 290 g schweren Tumor eine Adrenalinmenge von 300—500 mg colorimetrisch nachweisen. Im Falle von KELLY, PIPER, WILDER, WALTERS gelang KENDALL die Krystallisation von über 300 mg aus einem Tumor von 240 g Gewicht. Auffällig erscheint die Übereinstimmung zwischen diesen beiden Werten. Als normalen Adrenalinegehalt nimmt man für beide Nebennieren 4—8 mg an.

Die Erkrankung findet sich meist im mittleren Lebensalter, der jüngste Fall war 14, der älteste 72 Jahre alt. Beide Geschlechter erscheinen gleichmäßig betroffen. Die Erkrankung kann sich über 5—10 Jahre hinziehen. Bei jahre-

langer Dauer kommt es zu schweren Dauerveränderungen am Gefäßsystem. Der Tod erfolgt in der Mehrzahl der Fälle unter dem Bilde der Apoplexie. Auch urämische Endstadien sind beobachtet worden.

Therapie.

Im Anfall selbst ist die Mehrzahl der Medikamente wirkungslos, Narkotica können die Erscheinungen vorübergehend lindern. Durch intravenöse Kalkinjektion konnte KALK den Anfall unterbrechen. Seitdem C. H. MAYO als erster einen solchen Kranken mit Erfolg operiert hat, ist die Operation im ganzen 7mal mit Erfolg durchgeführt worden. Da die Mehrzahl der Tumoren auf der rechten Seite beobachtet wurde, wird man bei dem Fehlen sicherer Anhaltspunkte dort zunächst einzugehen haben. Auf die Möglichkeit, daß sich der Tumor an anderen Stellen des Bauchraumes entwickelt hat, wurde oben schon hingewiesen. Gelingt es, den Tumor zu entfernen, so scheint die Operation bisher in allen Fällen einen vollen Erfolg gebracht zu haben. Die Beeinflussung der Blutdruckwerte geht aus den beiden Kurven hervor (Abb. 45 und 46).

Es ist schon von ROWNTREE die Frage aufgeworfen worden, ob die Erkrankung der paroxysmalen Hypertonie nicht häufiger sei, als man für gewöhnlich annimmt, ob nicht insbesondere die sog. PALSchen Krisen auch hierfür zu rechnen seien. Einen ähnlichen Standpunkt vertreten KALK und NORDMANN. Bevor hier nicht sicheres Material gesammelt ist, läßt sich die Frage kaum entscheiden. Zur Frage, ob und wie weit die Nebenniere und insbesondere das Nebennierenmark an der Entstehung der Hypertonie überhaupt beteiligt sind, verweisen wir auf die Arbeiten von WIESE und VOLHARD. Sie scheint mir bei der heutigen Lage der Dinge noch nicht mit Sicherheit beantwortet werden zu können.

Ein wichtiges Argument für die Beteiligung der Nebennieren am Zustandekommen der Hypertonie scheinen mir die Ergebnisse mit der Röntgenbestrahlung dieser Drüsen zu sein. SCHITTENHELM hat auf die hier gegebenen therapeutischen Möglichkeiten nachdrücklich hingewiesen. Er schlägt vor, eine tägliche Dosis von 230 r zu geben, wobei beide Nebennierenfelder tageweise abwechseln, bis zu einer Gesamtdosis von 2760 r innerhalb von 14 Tagen. Die Feldgröße beträgt dabei 8:10, gefiltert wird mit 0,75 Kupfer. Ich habe nach diesem Schema 14 Kranke mit schwerem Hochdruck behandelt und bei 6 Kranken ein deutliches Absinken der Druckwerte, das durch eine vorhergehende wochenlange strenge Diätbehandlung nicht zu erreichen war, erzielen können. Besonders günstig war die Beeinflussung von stenokardischen Beschwerden bei 2 Kranken.

3. Tumoren der Nebennierenrinde. (Das adreno-genitale Syndrom.)

Geschwülste der Nebenniere, bei denen sowohl Mark wie Rinde verändert sind, scheinen zu den größten Seltenheiten zu gehören. Der Fall von LANGERON, PAGET und LOHEAC, der als Rindentumor bezeichnet wurde, bei dessen Analyse sich aber reichlich Adrenalin ergab, scheint nicht genügend geklärt. In einem Fall von DAVIDSOHN fand sich ein *Melanom* der Nebennieren. In den ausgedehnten Metastasen ließen sich sowohl Zellen von markcharakter als vom Rindentypus nachweisen. Die chemische Untersuchung ergab einen hohen Adrenalinegehalt der Metastasen. Bei der Mehrzahl der Rindentumoren sind die Verhältnisse des Markes nicht besonders berücksichtigt worden. Bei einigen dieser Kranken wurde Hochdruck beobachtet. Die Frage, wie weit derartige Nebennierentumoren existieren, erscheint deshalb von einer gewissen Bedeutung, weil wir bei M. Cushing eine Reihe von Zeichen finden, die mit Sicherheit auf die Rinde zu beziehen sind, hier zugleich aber auch die charakteristischen Gefäßveränderungen und den Hochdruck sehen, die möglicherweise auf eine Mitbeteiligung des Nebennierenmarkes schließen lassen. Wir kommen auf diese Frage zurück.

Von den Tumoren der Nebennierenrinde führt nur ein Teil zu endokrinen Veränderungen. Bei rasch wachsenden Geschwülsten mit Zerfall und Destruierung des Drüsengewebes, besonders auch bei den metastastischen Tumoren

in der Nebenniere, kann es zu den charakteristischen Ausfallserscheinungen, bei längerem Verlauf der Erkrankung zu den Zeichen des M. Addison kommen. Das gilt auch für manche Fälle des GRAWITZschen Hypernephroms. Die Herkunft dieser Geschwülste aus Geweben der Nebennieren ist noch stark umstritten. Mit Nachdruck hat besonders PAUL auf den morphologischen und biologischen Unterschied zwischen den hypernephroiden Gewächsen der Nieren und der geschwulstmäßigen Hyperplasie der Nebennieren hingewiesen. Er erkennt weder bösartige Geschwülste der Nebennieren von hypernephroidem Bau noch Geschwülste der Niere vom Bau des Nebennierenrindencarcinoms an, und schlägt vor, den Ausdruck Hypernephrom gänzlich fallen zu lassen. WESTPHAL fand bei 2 Kranken mit GRAWITZ-Tumor eine vorübergehende Glykosurie, eine Leukozytose mit Neutrophilie und im Beginn der Erkrankung eine erhebliche Blutdrucksteigerung. BITTORF konnte andererseits Blutdrucksenkung, Pigmentierung und Abmagerung nebst Lymphocytose beobachten. In dem Falle von PAUL kam es bei einem reifen Gewächs zur Hypertonie und Herzhypertrophie. PAUL nimmt an, daß es unter dem Einfluß des Tumors zu einer vermehrten Adrenalinbildung gekommen sei. FALTA vertritt wohl mit Recht den Standpunkt, daß es sich hierbei um sekundäre Erscheinungen, hervorgerufen durch eine anfängliche Reizung und spätere Zerstörung der Marksubstanz durch den malignen Tumor, handelte. Sichere Veränderungen der Sexualsphäre sind bei GRAWITZ-Tumoren niemals beobachtet worden. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß der rasche Verlauf der Erkrankung und das destruktive Wachstum des Tumors die Ausprägung hormonaler Zeichen verhindern können.

Die Lehre von den echten Tumoren der Nebennierenrinde gründet sich noch ganz vorwiegend auf klinische Beobachtungen. Nach dem Eingeständnis von VERZÁR ist die experimentelle Forschung heute noch nicht in der Lage, selbst klinisch gesicherte Tatsachen zu bestätigen, geschweige denn sie zu reproduzieren. Das wohlcharakterisierte klinische Bild des Rindentumors bezeichnen wir als *adrenogenitales Syndrom* (Syndrome génito-surrénale, A. GALLAIS 1912, G. SCHWARZ 1928, oder Interrenalismus, E. MATHIES 1921). Die übermäßige Behaarung, die ein wesentliches Krankheitszeichen darstellt, bezeichnen wir als *Hirsutismus* nach AFERT, dem wir (1910) die erste Beschreibung dieses Krankheitsbildes verdanken.

Das Erscheinungsbild wird von *Alter* und *Geschlecht* des Kranken wesentlich mitbestimmt. Die große Mehrzahl der Fälle sind Mädchen. Unter den 17 Fällen GLYNNs waren 14 Mädchen, unter den 22 von HOAG 19, unter den 42 von H. SCHMIDT 35, unter den 38 nach BROSTER gesicherten Fällen des Schrifttums fanden sich 26 Mädchen und 12 Knaben. Einen Überblick über die ältere Kasuistik gibt FALTA, die ausführlichste Darstellung gibt die Monographie von von BROSTER. Die wichtigsten Krankheitszeichen sind die *übermäßige Behaarung*, die *vorzeitige* und *übermäßige Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale*, die *Beschleunigung der Geschlechtsreife* und die *Geschlechtsumstimmung*, besonders die *Maskulinisierung*.

Das erste und oftmals führende Krankheitszeichen ist der *Hirsutismus*. Die Haare beginnen sowohl im Gesicht, besonders am Kinn, als auch am ganzen Körper langsam zu wachsen. Dabei kann sich die Haarfarbe ändern, in dem das neue Haarkleid dunkler, zugleich von strafferer Beschaffenheit ist, als das ursprüngliche Kopfhhaar der Kinder. In der Brustwarzen- und der Nabelgegend können dunkle, dichte und struppige Haare aufschießen. Schließlich kann das ganze Kind in einen dichten dunklen Haarpelz gehüllt sein (Abb. 47). Die Haut ist dabei meist trocken und leicht schilfernd. Sehr häufig findet sich eine ausgedehnte Akne vulgaris. Der Gesichtsausdruck wird durch den Haarwuchs verändert, doch können auch die Züge des Gesichtes gröber werden und der kind-

liche und weibliche Charakter kann durch die gröberen männlichen Formen verdrängt werden. Die *Muskulatur* der Kinder wird meist kräftig, derb, am Gesäß, am Oberschenkel und Oberarm besonders hervorspringend. Die Stimme wird tief und rauh. Die *Körperproportionen* verschieben sich in der muskulinen Richtung. Der Beckengürtel bleibt schmal, der Schultergürtel wird relativ breit. Besonders deutlich sind die Veränderungen des äußeren Genitale: Die Labien bleiben klein, die Klitoris hingegen wächst enorm und nimmt besonders

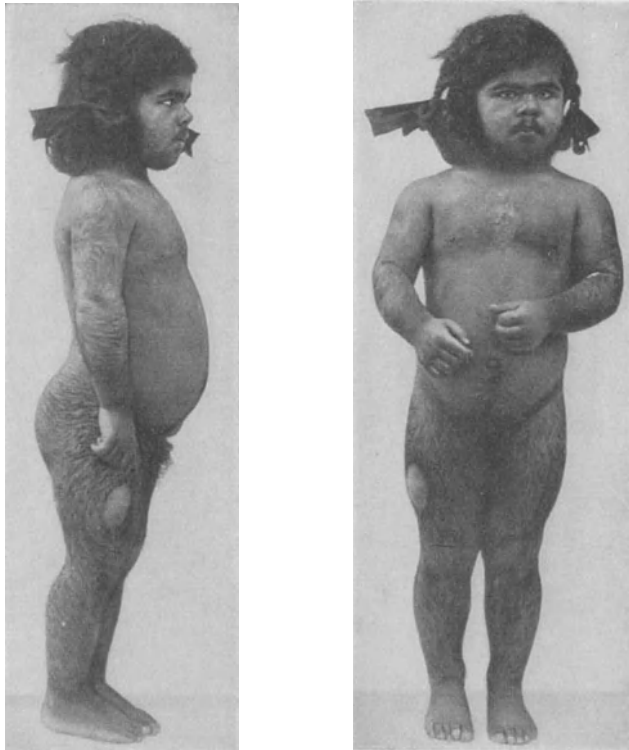


Abb. 47. Pubertas praecox und Hypertrichose bei einem 5jährigen Mädchen.
(Aus EPPINGER: Lehrbuch der inneren Medizin, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1939.)

dann, wenn es zur Bildung eines Präputium kommt, den Charakter eines Penis an. In der Mehrzahl der Fälle bleibt die Vagina eng und der Uterus klein. NEURATH und BEEKMANN, neuerdings besonders GROLLMANN, betonen, daß es sich nur um eine übermäßige Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und nicht um eine echte vorzeitige Geschlechtsentwicklung oder Mitbeteiligung der generativen Anteile des Geschlechtsapparates handle. Demgegenüber hat schon FALTA den Fall von BULLOCH und SEQUEIRA (1905) angeführt. Hier handelt es sich um ein 11jähriges Mädchen, das seit dem 9. Jahre menstruiert war und das Aussehen einer 40jährigen Frau hatte. Neben einem metastasierenden Tumor der linken Nebenniere fand sich bei ihr ein voll entwickelter Uterus und ein Ovarium mit frischen Corpora lutea. Im Falle KEPLERS wurde schon bei einem 2jährigen Mädchen eine Menstruation beobachtet, die nach der Entfernung des Rindentumors wieder verschwand. Auch BROSTER hat eine Reihe von Fällen beschrieben, bei denen es schon im Alter von 2—8 Jahren zur Menstruation

kam. Wenn die echte *Pubertas praecox* bei den Rindentumoren auch an Häufigkeit zurücktritt, so kann an ihrem Vorkommen doch kein Zweifel bestehen. Auffällig erscheint das Verhalten der Brüste, die bei einem Teil der Mädchen besonders stark entwickelt sind, so daß in diesem Punkte die Frühreife nicht rein heterolog erscheint. Zum Teil dürfte die Entwicklung der Brüste wohl durch die Fettsucht vorgetäuscht sein, die bei einem großen Teil der Kinder gleichzeitig zu beobachten ist. Daß, wie mehrfach beobachtet worden ist, die psychische Entwicklung mit dem Tempo der sexuellen Reife nicht Schritt zu halten vermag, erscheint selbstverständlich. Immerhin ist auch ein psychisch frühreifes Verhalten der Kinder vereinzelt beobachtet worden. Auch eine Änderung der Interessensphäre im Sinne der Virilisierung kann vorkommen. Wenn es gelingt, einen Tumor der Nebenniere aufzufinden und rechtzeitig zu entfernen, so kann es, wie besonders die Fälle von KEPLER, FALTA, PIPER und COLLET beweisen, zu einer fast vollständigen Rückbildung der Erscheinungen kommen.

Das klinische Bild entspricht weitgehend dem, wie wir es auch in den sehr seltenen Fällen von *Granulosazellengeschwulstbildung* sehen. Auch hier kommt es zur Pubertas, Menstruatio und Makrogenitosomia praecox. Auch bei Thymustumoren sind ähnliche Bilder beobachtet worden, sie sollen gleichzeitig mit Nebennierentumoren vorkommen können. Die Tumoren der Zirbeldrüse befallen häufiger Knaben als Mädchen, auch hierbei kommt es zur echten Frühreife (vgl. S. 313). FALTA hat die Vermutung ausgesprochen, daß zwischen all diesen Formen der prämaturen Entwicklung ein enger Zusammenhang besteht, wobei die Nebennierenrinde das verbindende Glied darstellen kann. Wir werden heute freilich zugleich auf den übergeordneten Hypophysenvorderlappen achten müssen.

Bei *Knaben*, die sehr viel seltener von der Erkrankung befallen sind, handelt es sich stets um eine *homologe Frühreife*. Auch hier sind die übermäßige Haar- und Bartentwicklung meist das erste Krankheitszeichen. Die Stimme mutiert, der Penis wächst in ungewöhnlichem Ausmaße, die Behaarung des Genitales und der Linea alba ist besonders stark, Augenbrauen und Kopfhair wachsen auffallend. Während die Prostata rasch heranwächst, bleiben die Testes meist klein, es kommt nicht zur Bildung von reifen Spermatozoen, auch Erektion und Masturbation werden nicht beobachtet. Es handelt sich zweifellos nicht um das voll entwickelte Bild einer echten Pubertas praecox; hierin unterscheidet sich das Bild des Rindentumors von denen der Zirbeltumoren und der Zwischenhirnveränderungen. Die Muskulatur ist meist ungewöhnlich kräftig entwickelt, man spricht vom „infantilen Herkules“. Das Milchgebiß wird frühzeitig durch das Dauergebiß ersetzt. Es kann besonders durch ein gesteigertes Längenwachstum der Wirbelsäule zum Hochwuchs kommen. So war der fünfjährige Knabe von LINSER und DIETRICH 1,38 m groß. Die kindlichen Proportionen bleiben mit einem Überwiegen der Oberlänge meist erhalten. Durch frühzeitige Verknöcherung der Epiphysen können die Extremitäten stark verkürzt erscheinen. Eine Tendenz zur Geschlechtsumstimmung im Sinne einer Feminisierung ist bei Knaben mit Rindentumoren bislang nicht beobachtet worden.

Schließlich kann die Rindenerkrankung den *geschlechtsreifen Organismus* der Frau treffen. Die Mehrzahl der Fälle liegt in der Zeit der Pubertät oder nach Abschluß der Menopause, doch beobachtet man auch im mittleren Alter eine Reihe von Fällen dieser Art. Die Klagen dieser Kranken sind zum Teil recht ausgeprägt, sie betreffen ein allgemeines Schwächegefühl, das im Gegensatz zu dem anscheinend kräftigen Körperbau steht. Sie empfinden auch die Veränderungen der Sexualität, die sich langsam und rasch vollziehen kann, oftmals sehr stark. In den Fällen, in denen ein normales Sexualempfinden bestanden

hat, kann die Abschwächung des Triebes oder auch die Pervertierung qualvoll bewußt werden. Hinzu kommen Beschwerden allgemeiner Art, wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, auch migräneartige Anfälle zur Zeit der Menstruation.

Das erste objektive Zeichen der Störung ist meist die Entwicklung eines Bartes. Schnurrbart und besonders der Kinnbart entwickeln sich in solcher Geschwindigkeit, daß die Frauen sich unter Umständen täglich rasieren müssen. Nächst dem Gesicht greift die Behaarung auf Unterschenkel und Füße über, sie kann besonders ausgeprägt auf der Brust am Rande des Mamillenhofes sein. Die Pubes wachsen in der männlichen Form zeltförmig bis zum Nabel. Auch Schulter und Hüfte können mit dichten Haaren bedeckt sein. Die Haare sind dabei häufig derb, struppig und oftmals dunkel.

Die Vermännlichung zeigt sich besonders in der Veränderung der Körperproportionen. Der Brustumfang wird relativ größer als der Beckenumfang. Die Schultern werden breit, der Thorax abgeflacht. Das subcutane Fett vermindert sich, die Muskulatur wird ungewöhnlich kräftig, die Brüste können dabei erhalten bleiben. Dabei verschwindet meist das Drüsengewebe und wird durch Fett ersetzt. In anderen Fällen können auch die Brüste weitgehend verschwinden. Die Stimme wird tief, rauh und laut, die Haut trocken und schilfernd, mit einer lästigen Neigung zu Akne und Furunkulose. An Oberschenkel und der unteren Bauchhälfte können Striae auftreten von der typischen Farbe wie bei M. Cushing. Auch die Gesichtshaut kann ungewöhnlich gerötet sein.

In der Regel ist die Klitoris verändert und vergrößert, wenn das Ausmaß dieser Veränderung auch verschieden ist. Es kann sich um die penisartig vergrößerte Klitoris ein Präputium bilden, das nach caudal, ähnlich wie bei einer Hypospadie, gespalten ist. Die Vagina ist meist eng, Uterus und Cervix klein. Die Ovarien sind in manchen Fällen von Cysten durchsetzt und vergrößert, in anderen Fällen klein und bindegewebig geschrumpft. Hat die Menstruation bereits eingesetzt, so wird sie meist spärlich und unregelmäßig, um bald ganz auszubleiben, in anderen Fällen kommt es überhaupt niemals zu einer Menstruation. Die Veränderung der *Psyche* kann sehr ausgeprägt sein. CLIFFORD-ALLEN hat eine ausführliche Analyse dieser Erscheinungen vorgelegt. Er geht von der FREUDSchen Einteilung in mehrere Entwicklungsperioden der Sexualität aus und nimmt an, daß es je nach dem Zeitpunkt des Eintritts der Störung zu einem Stillstand in einer dieser Phasen oder auch zu einem Rückschlag in das autoerotische und homosexuelle Zustandsbild kommen kann. Dieser Einteilungsversuch berücksichtigt dabei freilich nicht in genügendem Maße, daß es sich ja bei den Rindentumoren zweifellos nicht um den Wegfall von hormonalen Reizen, sondern eher um eine übermäßige Bildung von Sexualhormon, wenn auch vielleicht besonderer Art, handelt.

Diagnostische Schwierigkeiten bereitet in erster Linie die Abgrenzung von dem CUSHING-Syndrom. So rechnen wir das sog. „ACHARD-THIERS-Syndrom“, den „Diabetes der bärtigen Frauen“, heute ganz in die Gruppe des CUSHING-Syndroms. Als wichtiges Unterscheidungsmerkmal sind die Veränderungen der Genitalsphäre zu nennen, die bei M. Cushing vorkommen, aber nicht in dem Ausmaß, wie bei den echten Rindentumoren. Der Hirsutismus ist beiden Erkrankungen gleichermaßen eigentümlich. Fettsucht, Hochdruck, Osteoporose und Diabetes sind bei M. Cushing regelmäßig vorhanden, können aber auch beim Rindentumor vorkommen. Der Verlauf der CUSHINGSchen Krankheit ist langsam, der der Rindentumoren meist sehr viel rascher. Da wir heute wissen, daß ein Teil der Zeichen des CUSHING-Syndroms durch die Mitbeteiligung der Nebennieren auf dem Wege über das adrenotrope Hormon des Vorderlappens zustande kommt, ist es klar, daß eine grundsätzliche Trennung zwischen den

beiden Erkrankungen nicht mehr vorgenommen werden kann. So sind ja auch bei M. Cushing therapeutische Erfolge durch Entnervung und Entfernung der Nebennieren beschrieben worden (vgl. S. 388).

Gelingt es, die Kranken rechtzeitig einer glücklichen Operation zuzuführen, so sind die Erscheinungen weitgehend rückbildungsfähig. In einem Falle von HOLMES kehrte die Menstruation, die 9 Jahre ausgeblieben war, wieder zurück. Auch die Umwandlung des äußeren Genitales ist reversibel, die Veränderung des Geschlechtstriebes wandelt sich wieder zur Norm, die Hypertrichosis verschwindet rasch. In einem Falle von BROSTER war schon 14 Tage nach der Operation der Bartwuchs verschwunden. Im Falle von BROVIN blieb die Behaarung bestehen, trotzdem die Menstruation zurückkehrte. BERTOLOTTI sah schon bei der Röntgenbestrahlung eines Nebennierentumors den Hirsutismus verschwinden.

Sehr selten kommt es beim *Manne jenseits der Pubertät* zur Entwicklung eines Rindentumors. Es sind bis jetzt 6 sichere Fälle im Schrifttum niedergelegt [SIMPSON und JOLL (1938)]. Hierbei entwickelt sich zu Beginn meist eine *Gynäkomastie*. In dem Falle von P. WEBER entleerte sich bei einem 27jährigen Manne Milch aus der Brust. Die Behaarung bleibt meist im ursprünglichen Zustand erhalten, doch ist auch ein Nachlassen des Bartwuchses beobachtet worden. Es entwickelt sich eine mäßige Fettsucht, wobei das Hüftfett deutlich vermehrt ist. Es kommt zu einer hochgradigen Atrophie der Hoden, zu einer Verkleinerung des Penis und zum Verschwinden von Libido und Potenz. BITTORF sah auch eine Zunahme der Pigmentierung. In einem Falle von HOLL führte die Operation des Rindentumors zu einer weitgehenden Rückbildung der Veränderungen.

Eine besondere Gruppe stellen die Fälle von *kongenitaler Intersexualität* dar. Hierbei handelt es sich in der Regel um den Pseudohermaphroditismus femininus, also um Kranke, bei denen die Keimdrüsen weiblich, die äußeren Genitalien hingegen männlich ausgeprägt sind. Seitdem MARCHAND den ersten Fall dieser Art mitgeteilt hat, ist eine Reihe von Kranken dieser Art beobachtet worden, bei denen in der Regel eine Rindenvergrößerung oder ein Rindentumor gefunden wurde (MOZKOWICZ). Bei dem Pseudohermaphroditismus masculinus handelt es sich dagegen um eine rein genetische Mißbildung, bei der das Nebennierensystem offenbar nicht weiter beteiligt ist (v. NEUGEBAUER). In diesen Fällen ist die Hyperplasie der Nebennierenrinde schon im Fetalleben anzunehmen. BROSTER und seine Mitarbeiter haben die Nebennierenrinde als eine bisexuelle, akzessorische Geschlechtsdrüse angesprochen. Sie glauben, daß sie unter dem beherrschenden Einfluß der Hypophyse am Zustandekommen der Erscheinungen der Intersexualität entscheidend beteiligt sei. Auf das allgemeine Problem der Sexualentwicklung, der Intersexualität und ihrer hormonalen Steuerung kommen wir im nächsten Kapitel zurück.

So drastisch in der Regel auch bei dem Vorliegen eines Rindentumors die Veränderungen des Kranken zu sein pflegen, so gibt es zweifellos auch symptomarme und gering ausgeprägte Formen, bei denen die Diagnose Schwierigkeiten bereiten kann. Anatomisch handelt es sich in solchen Fällen dann häufig nicht um echte Adenome der Rinde, sondern um eine allgemeine Hyperplasie. Zunächst hat FALTA darauf aufmerksam gemacht, daß man bei der *Akromegalie der Frau* nicht selten Hirsutismus, Maskulinisierung und Hypomenorrhö beobachtet. Auch beim männlichen Akromegalen kann die Behaarung ungewöhnlich stark sein, wobei es zugleich zu atrophischen Veränderungen des Genitales kommen kann. Dem entspricht, daß eine Reihe von Fällen dieser Art Hyperplasien der Nebennieren aufweisen (DELILLE, FISCHER, SCHULTZE). Auch die in der Schwangerschaft nicht selten zu beobachtenden Erscheinungen der gleichen Art können mit der hierbei zu findenden Hyperplasie der Nebennieren in Ver-

bindung stehen. Schließlich hat WIESEL auf die Häufigkeit derartiger Veränderungen zur Zeit des Klimakteriums hingewiesen.

WIESEL hat dann die Vermutung ausgesprochen, daß es einen eigenen *Konstitutionstypus* gebe, dessen Form und Verhalten weitgehend durch die Nebennierenrinde bestimmt sei. Die Träger dieses „konstitutionellen Hirsutismus“ zeichnen sich durch gedrungenen Körperbau, starke Entwicklung der Muskulatur, außerordentlich entwickelte Körperbehaarung, bei Frauen vom virilen Typus, hyperplastische Haut, starke Talgdrüsensekretion aus, und sind Träger von Naevi oder Fibromata molusca, sie zeigen auch eine starke Entwicklung des Gebisses. Erwähnt sei noch, daß BERBLINGER bei Frauen mit ungewöhnlicher Bartbildung besonders hohe Nebennierengewichte fand. Einen Teil dieser Fälle wird man heute als „MORGAGNI-Syndrom“ bezeichnen (vgl. S. 388). Auf die allgemeine Problematik, Konstitutionstypen auf eine endokrine „Formel“ zurückführen zu wollen, haben wir in der Einleitung hingewiesen. Immerhin wird man die Möglichkeit einer Mitwirkung der Nebennieren bei Abweichungen des Konstitutionstypus, insbesondere auch bei der verschiedenen Ausbildung des Haarkleides nicht in Abrede stellen können. Man wird freilich sehr vorsichtig sein müssen, wenn man solche Veränderungen durch einen gleichzeitig an den Nebennieren erhobenen Befund erklären will. Es darf nicht vergessen werden, daß LANDAU, DIETRICH und SIGMUND bei über 30 % aller Menschen kleine Nebennierenadenome nachweisen konnten. Die Gefahr einer ungebührlichen Ausweitung des Krankheitsbegriffes liegt auf der Hand. Die Grenzen fast aller endokrinen Erkrankungen gehen fließend in das Gebiet der konstitutionell auffälligen Typen über.

Über den *Verlauf* der Erkrankung lassen sich allgemeine Angaben nicht machen. Soweit es sich um echte Tumoren handelt, pflegt der Verlauf kurz zu sein. In wenigen Wochen und Monaten kann es zur vollen Ausprägung des Krankheitsbildes kommen. In anderen Fällen, wie BROSTER sie beobachtet hat, kann es Jahre hindurch dauern, bis eine hyperplastische Nebenniere zu dem Bilde der endokrinen Umstimmung führt. Die Lebenserwartung hängt von dem Charakter der Geschwulst und der Frage seiner Gutartigkeit oder Bösartigkeit ab.

Bei *Kindern* mit Pubertas praecox und in den sehr seltenen Fällen von Rindensyndrom des Mannes handelt es sich meist um *maligne* Tumoren der Rinde, zum Teil mit ausgedehnter Metastasierung. In den später in Erscheinung tretenden Fällen überwiegen die gutartigen Adenome. In diesen Fällen wurde nicht selten ein klarer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Rindenveränderung und der Ausprägung des Krankheitsbildes vermißt, auch haben wir die Häufigkeit kleiner Rindenadenome schon erwähnt.

Hier sind nun durch VINES neue Gesichtspunkte in die Diskussion gebracht worden. Er zeigte mit einem eigenen Färbeverfahren, das Ponceau-Fuchsin und Anilinblau verwendet, daß man ein besonderes endokrines Verhalten der Nebennieren unabhängig von der Frage der übrigen histologischen Veränderungen nachweisen kann. Während die Rindenzellen, zumal in den marknahen Schichten, beim gesunden Menschen nur eine Blaufärbung mit geringfügiger roter Punktierung aufweisen, konnte er an dem großen Material BROSTERS in den Fällen, in denen die Zeichen einer sexuellen Umstimmung zu erkennen waren, regelmäßig eine starke Rotfärbung, hauptsächlich in der Zona reticularis nachweisen. Die gleiche fuchsinophile Substanz konnte er regelmäßig in den fetalen Nebennieren, und zwar beim männlichen Fetus zwischen der 9. und 20., beim weiblichen zwischen der 11. und 15. Woche nachweisen. Daraus schließt VINES, daß diese Substanz ein männlich wirksamer Prägnanzstoff sei, der im Fetalleben regelmäßig gebildet, unter krankhaften Bedingungen im postnatalen Leben wiedergebildet werden kann. Es ist demnach nicht notwendig, daß die Nebennierenrinde im ganzen hyperplastisch oder gar geschwulstig verändert ist. Eine derartige innere Umwandlung der Nebenniere kann genügen, um zur hormonalen Umstimmung zu führen. Die fuchsinophile Zone der Nebennieren des Fetus verschwindet gleichzeitig mit dem Auftreten der basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen. Diese Beobachtung entspricht der engen Verbindung, die wir zwischen Vorderlappen und Rinde

annehmen müssen. Auch bei den Fällen von CUSHING-Syndrom konnte VINES diese Veränderungen regelmäßig nachweisen, ebenso findet sich das gleiche färberische Verhalten in den Geweben der echten Geschwülste der Rinde. Auch bei den leichten Formen des Hirsutismus älterer Menschen, zumal im Klimakterium, lassen sich regelmäßig derartige fuchsinophile Zellen nachweisen. Wenn die Annahme VINES, daß die Nebenniere nur einen männlichen Prägungsstoff bilde, zweifellos der Vielfalt der Erscheinungen nicht gerecht wird, so sind seine Beobachtungen doch ein wichtiger Hinweis, dem weiter nachgegangen werden muß.

Eine andere Beobachtung ähnlicher Art stammt von GROLLMANN, der wiederum von Beobachtungen der Fetalentwicklung der Nebennierenrinde ausgeht und eine besondere *androgene Zone* abgrenzen zu können glaubt. Bei den starken Veränderungen des histologischen Bildes der Rinde im Verlauf der Entwicklung und dem intensiven Umbau, den besonders die marknahen Schichten erfahren, ist es schwierig, eine solche Sonderzone zu belegen oder zu widerlegen. Während GOORMAGHTIGH eine Hypertrophie dieser „androgenen Zone“ bei Hirsutismus des erwachsenen Menschen beobachten konnte, haben andere Autoren wie CRAMER, HORNING diese Zonenbildung in anderer Weise zu erklären gesucht. Nach den Beobachtungen von LACASSAGNE, RAYNAUD, MARTIN und TOLENAAR ändert sich das Bild der Rinde und ihrer verschiedenen Zonen unter der Zufuhr von Sexualhormon in entscheidender Weise. Im ganzen erscheinen die Angaben GROLLMANNs, auch seine Vermutung, daß die von ihm als androgen bezeichnete Zone mit der fuchsinophilen Zone VINES identisch sei, noch nicht genügend gesichert.

Pathologische Physiologie.

Welche Vorstellungen können wir uns über die Beziehungen der Nebennierenrinde zum Sexualapparat machen? Es ist seit langem bekannt, daß Nebennierenrinde und Keimdrüsen entwicklungsgeschichtlich eng miteinander verbunden sind und sich aus nahe benachbarten Knospen des Mesoderms entwickeln. Darum lassen sich auch nicht selten im Ovarium versprengte Nebennierenkeime nachweisen. WIESE hat 1930 nachdrücklich auf diese Beziehungen hingewiesen. Die Forschung der letzten Jahre hat nun Ähnlichkeiten zwischen dem Sexualhormon und dem Hormon der Nebennierenrinde aufgedeckt. Es handelt sich bei dem Nebennierenrindenhormon wie bei dem Sexualhormon um Sterinabkömmlinge, die sich chemisch außerordentlich nahestehen, in vitro zum Teil bereits ineinander überführt werden können und ihren Ursprung aus den gleichen Muttersubstanzen nehmen dürften. Auch die biologische Wirkung beider Stoffgruppen ist in vieler Weise ähnlich. So besitzen auch die Sexualhormone, insbesondere das Progesteron, zu einem Teil die Wirkung, das Rindenhormon nach Entfernung der Nebennieren zu ersetzen (BOURNE, THORN, ENGEL). Nach den Untersuchungen von SWINGLE, PARKINS, TAYLOR und MORELL hat auch das gonadotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens eine solche lebenserhaltende Wirkung nach der Nebennierenentfernung. Umgekehrt besitzen die Cortine eine Reihe von Eigenschaften der Sexualhormone. So konnte HODLER nach der Injektion von Rindenextrakten bei jungen Meerschweinchen Wachstum der Klitoris und maskulinisierende Wirkung nachweisen. Auch bei kastrierten Männchen gelang es, mit Rindenstoffen eine Vergrößerung des Penis, der Samenblase und der Prostata zu erzielen. Wiederum hatte das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens die gleiche Wirksamkeit. Unter den zahlreichen, aus der Rinde dargestellten Stoffen konnte HOFFMANN einen Körper isolieren, der beim weiblichen Tier zur Follikelreifung und zur Vergrößerung des Ovars führte. Auf die Veränderungen der Genitalsphäre bei M. Addison haben wir oben bereits hingewiesen. Von Interesse sind noch die Beobachtungen von ZUCKERMAN und LONG, wonach sich beim Affen in der Nebennierenrinde cyclisch ablaufende Veränderungen nachweisen lassen, die dem Östrus parallel verlaufen, wobei sie die Möglichkeit diskutieren, daß die Veränderungen der Rinde der primäre Vorgang sei. Die Nebennierenentfernung führt im Hypophysenvorderlappen zu einer Verminderung des Gehaltes an gonadotropem

Hormon und zu einer Verminderung der Ansprechbarkeit des Ovars auf dieses Hormon. Wir werden also immer wieder nachdrücklich auf die Mitwirkung der Hypophyse bei der Verbindung zwischen Nebenniere und Sexualsphäre hingewiesen. Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß es gelungen ist, bei Kranken mit Rindenerkrankung Sexualhormon im Harn nachzuweisen. So haben PATTERSON, GREENWOOD und BROSTER in 14 Fällen von Hirsutismus 11mal große Mengen von Sexualhormon mit Hilfe des Kapaunenkammtestes nachgewiesen. In der Mehrzahl dieser Fälle war zugleich die VINESsche Fuchsinreaktion in den exstirpierten Nebennieren positiv. Der Gehalt an Östron war normal, gonadotropes Hypophysenhormon war nicht nachzuweisen. Die Autoren nehmen an, daß es sich hier um eine besondere Form des männlichen Sexualhormons handle, da es bei einfacher Benzolextraktion ohne Hydrolyse im Hahnenkammtest positiv wirkte, während im Harn des Gesunden Androsteron nur nach Kochen mit Säuren nachgewiesen werden kann. Nach operativer Entfernung einer Nebenniere sank der Gehalt an freiem männlichem Sexualhormon stark ab, oder er verschwand vollständig. SIMPSON, DE FREMERY und MACBETH haben diese Befunde bestätigt. FRANK gelang es andererseits im Harn von Kranken mit Rindencarcinom östrogene Substanzen in großen Mengen, wie sie sonst nur in der Schwangerschaft vorkommen (bis zu 10000 Einheiten je Liter) nachzuweisen. Auch hierbei konnte kein gonadotropes Hypophysenhormon gefunden werden. Während CALLOW, BURROWS, COOK und WARREN aus dem Harn solcher Kranken Dehydroandrosteron und einen Körper der Androstangruppe isolieren konnten, fanden MARRIAN und BUTLER bei einer derartigen Kranken eine neuartige Substanz, die dem Corticosteron nähersteht als dem Androsteron und beim gesunden Menschen überhaupt nicht vorkommen soll. Neuerdings haben MARRIAN und BUTLER drei verschiedene, zum Teil ganz abnorme Substanzen der Sexualhormonreihe isolieren können.

Die Frage, ob die Nebennierenrinde die Grundsubstanz für die Sexualhormone bilde, und die Keimdrüsen diese Stoffe dann in die endgültigen Sexualhormone umwandle, ist heute noch nicht endgültig lösbar, nach VERZAR aber als Arbeitshypothese durchaus zu verwenden.

Die Erscheinungen der Pubertas praecox und der Virilisierung der Frau sind durch diese Befunde, wenn nicht geklärt, so doch unserem Verständnis wesentlich nähergebracht worden. Besondere Schwierigkeiten bereitet von jeher das Problem der Feminisierung des Mannes beim Rindentumor, eine Erscheinung, die zwar äußerst selten, aber sicher bewiesen ist: J. BAUER nimmt an, daß im präpuberalen Alter das konstitutionell gegebene Verhältnis der Geschlechtsfaktoren F und M besonders widerstandsfähig gegenüber Beeinflussungen von außen ist. Wenn dieses chromosomal gegebene Verhältnis von F und M durch den heterologen Einfluß des Rindenhormons nicht beeinflußt wird, dann kommt es im jugendlichen Alter nicht zu einem Sexualwechsel, wohl aber durch die periphere Einwirkung des Rindenhormons zur abnormen Frühreife. Er spricht dem Rindenhormon eine allgemein invertierende Tendenz zu, die je nach der Auswirkung der chromosomalen, konstitutionell gegebenen Verhältnisse von F zu M zu einer Geschlechtsumstimmung oder auch zu einer reinen Frühreife führen kann. Auf einige dieser Fragen werden wir im nächsten Kapitel erneut einzugehen haben. Die Hypothese von L. FRÄNKEL, daß es männliche und weibliche Rindentumoren der Nebenniere gebe, ist in dieser Fassung kaum aufrecht zu erhalten, doch belegen die oben angeführten Ergebnisse von PATTERSON und FRANK, daß es bei Rindentumoren zur Ausschüttung großer Mengen sowohl von homologem als von heterologem Sexualhormon kommen kann. Auch SIMPSON, BITTORF und WIESER haben neuerdings im Harn solcher Kranken östrogene Substanzen nachweisen können, die mit Östron nicht identisch waren,

nach der Entfernung des primären Tumors verschwanden und bei der Entwicklung von Metastasen des Tumors erneut auftraten. Somit hat die ursprünglich einfachste Annahme, daß die Virilisierung der weiblichen Individuen durch männliche Prärogungsstoffe und die Feminisierung der männlichen Individuen durch weibliche Prärogungsstoffe bedingt sei, erneut an Wahrscheinlichkeit gewonnen.

Therapie.

Die einzige Therapie, die hierbei Erfolg verspricht, ist die operative Entfernung des Tumors. Diese Operation bedeutet zweifellos einen sehr großen Eingriff, da die Kranken besonders operationsgefährdet erscheinen, sie ist jedoch schon in einer Reihe von Fällen geglückt. Die Diagnose kann durch eine Pyelographie, durch ein Pneumoperitoneum besonders aber durch die röntgenologische Darstellung der Nebenniere nach Lufteinblasung in das umgebende Gewebe (CARELLI 1921, QUINBY 1923, CABIEL 1935 und ROOME 1939) erleichtert werden (BOVIN, COLLETT, HOLMES, KEPLER, WALTERS, PIPER, WILDER, BOEMINGHAUS, HOLL, LUKENS). BROSTER, der in der Indikationsstellung der Entfernung hypertropher Nebennieren besonders weit geht, hat den Eingriff schon auf Grund von psychischen, intersexuellen Störungen vorgenommen. Er geht von einem Nierenschnitt aus und eröffnet den Pleuraraum. Zur Vermeidung einer postoperativen Nebenniereninsuffizienz empfehlen die Ärzte der MAYO-Klinik KEPLER, WALTERS und PIPER eine kochsalzreiche, kaliumarme Kost und Cortin intramuskulär, eventuell nach der Operation zunächst auch intravenös zu geben; die Cortindosen sollen hierbei nicht zu hoch sein, sondern dem Bedarf angepaßt werden. Auf diese Weise konnte die ursprünglich recht hohe Mortalität des Eingriffes wesentlich vermindert werden. Gelingt die Operation, so kann der Erfolg ans Wunderbare grenzen. Schon 24 Stunden nach der Operation kann der Ausfall der pathologischen Behaarung beginnen, der krankhaft veränderte körperliche und seelische Sexualcharakter kann wieder zur Norm zurückkehren; nach den Angaben BROSTERS kann der Erfolg schon in wenigen Wochen vollständig sein.

V. Die Keimdrüsen.

1. Die Störungen der Reifung.

Die Fülle von Faktoren, die die physische und psychische Reifung des menschlichen Organismus bestimmt, läßt sich nach unseren heutigen Kenntnissen in 3 Gruppen einteilen und ordnen. Es wirken zunächst mit die genotypischen Faktoren der *Konstitution*, man spricht auch von den zygotischen oder chromosomalen Faktoren. Da wir jedoch noch weit davon entfernt sind, sie beim Menschen in Beziehung zu bestimmten Eigenschaften der Keimzelle oder gar des Chromosomensatzes zu bringen, sondern die Wirkung dieser Faktoren in erster Linie aus einer Betrachtung der Konstitution erschließen, so dürfte der Ausdruck „genotypisch“ vorsichtiger sein.

Wir wissen zunächst, daß das Geschlecht der Frucht chromosomal bedingt ist. Darüber hinaus sind aber noch zahlreiche Einzelheiten im Verlauf der Reife und der Entwicklung genotypisch festgelegt. Diese äußern sich in den Gemeinsamkeiten der Reifung von Rassen, Völkern und Sippen. Die konstitutionellen Faktoren kommen bereits und besonders bei der präpuberalen Reifung und Geschlechtsdifferenzierung des Kindes zur Wirkung, aber auch Eintritt und Verlauf von Pubertät und Klimakterium sind weitgehend von hier aus bestimmt. KIRSCH, TIELT und CURTY haben über das Vorkommen von Früh-

und Spätmenarche in Familien berichtet. MOSZKOWICZ und BOLK haben für den Zeitpunkt der Pubertät eine Vererbung von seiten der Mutter angenommen. Durch die Untersuchungen von PETRI (1935) ist die Annahme, daß der Zeitpunkt der *Menarche* genotypisch bedingt ist, endgültig gesichert worden. Unter der Verwendung von 100 Zwillingspaaren fand sie, daß bei eineiigen Zwillingen die mittlere Differenz für den Beginn der Menarche am geringsten ist und 2,8 Monate beträgt, bei zweieiigen beträgt sie bereits 12 Monate, bei Schwestern aus tüchterreichen Familien 12,9 Monate und in der Gesamtbevölkerung 18,6 Monate. Der Unterschied in der Variationsbreite für die Menarche bei konkordanten Zwillingen auf der einen Seite und der Gesamtbevölkerung auf der anderen ist als beweisend anzusehen (WEHEFRITZ). Auch Reifungsstörungen sind in Geschwisterschaften und in Familien gehäuft beobachtet worden, wir werden bei der Pubertas praecox darauf zurückzukommen haben. Der Konstitutionstypus erscheint hierbei stets weitgehend hormonal bestimmt und geformt. Wieweit er sich der einzelnen Drüsen des Systems bedient, ist schwer zu entscheiden. Der Hypophyse dürfte hierbei eine besonders wichtige Rolle zukommen. Schon die Ausdifferenzierung der zygotischen Geschlechtlichkeit geschieht wahrscheinlich durch die Mitwirkung von ferment- oder hormonartigen Stoffen, die GOLDSCHMIDT als „Determinationssubstanzen“ bezeichnet hat. Der Vorgang der *Epistase*, des Überwiegens der einzelnen Geschlechtsfaktoren übereinander ist ohne eine stoffliche Vermittlung schwer vorstellbar. Ob es sich hierbei schon um echte Hormone handelt, und wieweit diese in Beziehung zu den später auftretenden Hormonen der Keimdrüsen stehen, liegt noch im Dunkeln. Die Erforschung der konstitutionellen Faktoren läßt uns zugleich die Möglichkeiten und die Grenzen der Krankenbehandlung erkennen.

Die 2. Gruppe der Reifungsfaktoren ist *zentralnervöser Art*. Wir bezeichnen sie zusammenfassend als *cerebrale* Faktoren. Die Klinik zeigt uns eine Reihe von Reifungsstörungen bei Erkrankungen des Zentralnervensystems. So sehen wir bei Störungen im Hypophysenzwischenhirnsystem Reifungshemmung, aber auch Reifungsbeschleunigung von oft ganz ungewöhnlichem Ausmaß. Der größte Teil auch der Zirbeldrüsenveränderungen dürfte hierher zu rechnen sein. Sehr viel häufiger sind die Reifungshemmungen, wie wir sie bei den Folgezuständen der Encephalitis, bei Hydrocephalus, hirnatrophen Prozessen, Epilepsie und einer Reihe von weiteren organischen Hirnerkrankungen sehen können. Wir kennen weiterhin die überragende Bedeutung der psychischen Faktoren für die Entwicklung und Lenkung der Sexualität und andererseits die Rückwirkung der hormonalen Sexualität auf die Psyche. Eine Trennung dieser Vorgänge ist bei sorgsamster klinischer Analyse oft nicht möglich und der Versuch einer solchen Trennung grundsätzlich durchaus anfechtbar.

Für das Verständnis der *cerebralen Sexualität* erscheinen die Beobachtungen wichtig, die den außerordentlich tiefgreifenden und rasch wirksamen Einfluß psychischer und cerebraler Vorgänge auf den Zustand des *Hodens* belegen. So hat STIEVE neuerdings wieder darauf hingewiesen, daß unter starker nervöser Erregung, ganz besonders offenbar unter dem Einfluß der Angst die Samenbildung rasch zum Stillstand kommen kann, so daß der Hoden sich innerhalb weniger Wochen zurückbildet. In solchen Fällen enthalten die gewundenen Kanälchen nur noch unentwickelte Spermatozoen und Fußzellen, während die Füllung des Nebenhodenganges mit zugrunde gehenden Samenfäden beweist, daß noch vor kurzem eine lebhaftere Samenbildung stattgefunden hat. Als noch empfindlicher bezeichnet STIEVE die Keimdrüsen der Frau. Auch hier kann jede Erregung, ja ein einziges aufregendes Ereignis eine Hemmung der Follikelfreifung, des Follikelsprungs und der Gelbkörperbildung mit ihren sekundären Veränderungen im Uterus auslösen. Es ist mehrfach beobachtet worden, daß die

Gefangennahme von Tieren zu Unfruchtbarkeit und Hodenatrophie führt. ZENIE, SCHILLER und STIER haben gezeigt, daß Erblindung, Kopftraumen und Gehirnerschütterung zum sofortigen Schwund von Libido und Potenz und zu atrophischen Prozessen im Hoden führen können.

Die Erforschung des Anteils, den die Hypophyse an der Sexualentwicklung nimmt, hat ihre engen Beziehungen zum Zwischenhirn deutlich werden lassen. Auf Grund dieser Ergebnisse sprechen manche Forscher wie HOHLWEG und JUNKMANN von einem cerebralen Sexualzentrum. Nach JORES deuten manche Beobachtungen darauf, daß die „innere Uhr, die den zeitlichen Ablauf der Reifung bestimmt, in den Zwischenhirnzentren zu suchen ist“. Das Verbindungsglied zwischen den cerebralen Vorgängen und dem übrigen endokrinen System ist wohl im wesentlichen in der Hypophyse zu suchen.

Die hormonalen Faktoren der Reifung und Differenzierung des Geschlechtes sind demnach zu einem beträchtlichen Teil als *sekundärer Art* zu bezeichnen. Die Hormone tragen hierbei häufig den Charakter von *Realisatoren*, wobei die primären Impulse von der Konstitution bestimmt sind und vom zentralnervösen System ihren Ausgang nehmen. Die Überwertung der hormonalen Faktoren und die Einschätzung zumal der Tätigkeit der Keimdrüsen, hat zu seltsamen Irrwegen geführt. So erscheint es uns heute schon schwer verständlich, wenn wir bei einem Forscher wie C. G. JUNG (1932) das folgende lesen: „Wir dürfen von der Möglichkeit reden, daß in der Totalität der Triebe alles beschlossen sei, was man psychisch nennt, daß also mithin das Psychische selbst nur ein Trieb oder Triebkonglomerat sei, d. h., in letzter Linie eine Drüsenfunktion. Die Psychoneurose wäre dann eine Drüsenkrankheit. Der Beweise hierfür steht aber noch aus und noch ist kein Drüsensekret gefunden, das die Neurose heilt.“ Wir können heute mit Sicherheit sagen, daß ein solches Suchen auch in Zukunft erfolglos bleiben wird.

Wie wir in den vorhergehenden Kapiteln besprochen haben, sind an der Sexualreife zahlreiche, vielleicht sogar alle Drüsen des Systems beteiligt. Wir erinnern an die Reifungsstörung bei Myxödem und die Reifungsüberstürzung bei den Nebennierenrindengeschwülsten. BIEDL hat versucht, die Mitwirkung der einzelnen Drüsen in eine *zeitliche Reihenfolge* zu ordnen. Seine Annahmen sind jedoch durch neue Ergebnisse sehr problematisch geworden. Es ist wahrscheinlich, daß die Nebennierenrinde schon in der Embryonalzeit an der Sexualdifferenzierung der Frucht beteiligt ist. Das gleiche gilt aber nach den Erfahrungen beim Kretinismus auch für die Schilddrüse. Die Hypophyse dürfte zu allen Zeiten der Entwicklung eine wichtige Rolle spielen. Zu welchem Zeitpunkt die Hormone der Keimdrüsen in das Reifungsgeschehen eingreifen, ist unbekannt, ihr Nachweis etwa im Harn zur Zeit der Pubertät besagt nur, daß sie in dieser Zeit vermehrt gebildet und als überschüssig ausgeschieden werden. Man wird jedoch sagen können, daß die Mehrzahl aller klinischen und experimentellen Beobachtungen dafür spricht, daß sie in erster Linie an der Ausprägung der *puberalen* Entwicklung beteiligt sind. Aus diesem Grunde besprechen wir die Störungen der Sexualreife an dieser Stelle, wobei wir uns um eine möglichst umfassende Betrachtung der Vorgänge bemühen und die Faktoren genotypischer und cerebraler Art nicht außer acht lassen wollen.

Reifungshemmung. Spätpubertät.

Die Beurteilung, ob es sich bei einem späten Beginn der Pubertät um eine krankhafte Störung oder um eine physiologische Variation handelt, ist vielfältig erschwert. Das Urteil „krank“ wird hier oft von Eltern und Erziehern gesprochen; die Sorgfalt der Beobachtung und Betreuung der Kinder, ihre

Beanspruchung durch das Leben und ihre Umwelt müssen bei der Beurteilung berücksichtigt werden.

Für die Beurteilung der Vorgänge in der Pubertät erscheint es wichtig, die verschiedenen Perioden der präpuberalen Reifung des Kindesalters mit in Betracht zu ziehen. Denn die Pubertät stellt nur *eine* Phase der über das ganze Leben hinschwingenden Reifungsrhythmen dar, die mit der Geburt beginnen und bis zum Alter andauern; freilich sind die Veränderungen des psychischen und somatischen Lebens in dieser Phase besonders eindrucksvoll. Der Kinderarzt unterscheidet eine Reihe verschiedener Entwicklungsphasen. So bezeichnet er das Alter von 1—4 Jahren als die Periode der ersten Fülle, vom 5.—7. Jahr als Periode der ersten Streckung, das Alter von 8—10 Jahren als Periode der 2. Fülle, von 11—15 Jahren als 2. Streckung, die Zeit von 15—20 Jahren schließlich als die Zeit der Reifung. Daß eine solche schematische Einteilung der Zustandsbilder nicht auf alle Kinder anwendbar ist, daß sich vor allem in den Zeiten große Verschiebungen ergeben können, daß einzelne Perioden sich überdecken und andere dadurch wenig in Erscheinung treten können, ist ohne weiteres zuzugeben. Bekannt ist, daß die Pubertätsentwicklung der Mädchen der der Knaben meist vorauseilt, um 1—4 Jahre schätzungsweise. Es ist sehr wahrscheinlich, daß schon die ersten Phasen der Entwicklung des Kleinkindes hormonal gesteuert sind. Die Hypophyse beginnt gegen Ende des 2. Jahres stark zu wachsen und erreicht im Alter von 4—5 Jahren vor der Periode der ersten Streckung ein Maximum an Gewicht und Größe.

In der Pubertät selbst können wir nach BIEDL 3 Stadien unterscheiden, zunächst das Stadium der *Pubescenz* oder *Präpubertät*. Es ist durch das ungewöhnlich gesteigerte Längenwachstum, die Erhöhung der Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems, und durch den Beginn der seelischen Veränderungen gekennzeichnet. In diesem Stadium scheinen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse wirksam hervorzutreten, insbesondere die letztere ist als hochaktiv zu bezeichnen, wobei diese Aktivitätssteigerung vom Vorderlappen der Hypophyse ausgehen dürfte. Der Thymus, dessen Gewicht bis zum Beginn der Pubescens angestiegen ist, beginnt sich nun rasch zurückzubilden, was sowohl an der Gewichtsabnahme wie an der histologischen Veränderung deutlich erkennbar ist. Die Keimdrüsen scheinen in diesem Stadium noch zu schlummern. Diese Beobachtungen schon sprechen mit Nachdruck gegen ein Primat der Keimdrüsen in dem Gesamtvorgang der Pubertät. Eindrucksvoll ist in dieser Zeit die Steigerung der Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems; die Zeichen sind dabei nicht nach Sympathicus und Parasympathicus zu trennen. Der erhöhte Dermatographismus und die respiratorische Arrhythmie sind fast regelmäßige Begleiterscheinungen.

In der 2. Phase, der *Adoleszenz*, beginnen die Keimdrüsen zu wuchern, ebenso werden die Veränderungen des Adrenalsystems deutlich; dadurch, daß die Keimdrüsen eine Gegenwirkung gegenüber dem Vorderlappen der Hypophyse entwickeln, kommt es jetzt zu einer Hemmung des Wachstums, die sekundären Geschlechtsmerkmale werden deutlich. Die stoffwechselregulierenden Zentren des Zwischenhirns erfahren in diesem Stadium offenbar eine weitgehende Differenzierung. Die seelischen Erscheinungen können sich krisenhaft steigern. BIEDL hat besonders auf die Veränderungen der Wachstumskurve als Indicator des hormonalen Geschehens hingewiesen und zuerst gezeigt, daß das verstärkte Wachstum der langen Röhrenknochen trotz und nicht wegen der beginnenden Keimdrüsenreife aussetzt. Die Nebennieren erreichen in dieser Zeit die histologische Differenzierung und das Gewicht der Drüse des Erwachsenen. Ebenso kommt die Entwicklung des Pankreas, zumal der LANGERHANSschen Inseln, jetzt schon dem Zustand des Erwachsenen nahe.

In der 3. Phase der Entwicklung, der Reife, der *Maturität*, beherrschen nunmehr die Keimdrüsen das endokrine Geschehen. Bei Mädchen zeigt sich die Menarche, bei dem Knaben treten die ersten Pollutionen auf.

Die Erkennung des Beginns der Pubertät wird erschwert durch die um diese Zeit besonders ausgeprägte Scheu der Kinder, besonders der Knaben, sich dem Erwachsenen zu offenbaren. Von allgemeiner Bedeutung ist weiterhin die Tatsache, daß zwischen den *somatischen* und den *seelischen* Veränderungen der Pubertät oftmals feste Bindungen nicht erkennbar sind. Jeder Erzieher kennt Kinder, die die typische seelische Reifung durchgemacht haben, bevor der äußere Habitus die Kennzeichen der sexualen Reife aufweist, und umgekehrt beobachten wir Kinder mit voll ausgeprägter Geschlechtsdifferenzierung, deren seelische Pubertät offenbar noch nicht eingetreten ist. Die Fixierung des Pubertätsbeginns stößt also auf vielfache Schwierigkeiten.

Unter den Faktoren, die den Eintritt der Reife bestimmen, sind zunächst die der *Rasse* zu nennen. So gilt das vom römischen Recht angenommene Alter von 12 Jahren für das Mädchen und 14 Jahren für die Knaben in erster Linie für die Angehörigen der mittelländischen Rasse, in Südasien und Indien ist ein wesentlich früherer Termin als physiologisch anzunehmen, in Indien gilt das Mädchen bereits von 8 Jahren an als geschlechtsreif. In den skandinavischen Ländern liegt der Termin wesentlich später; hierbei dürften Einflüsse des *Klimas* wesentlich mitbeteiligt sein, die wohl auf dem Wege über die Beeinflussung des endokrinen Systems zur Wirksamkeit gelangen. Allgemein nimmt man an, daß warme Klimata die Reifung beschleunigen, kalte hingegen verzögern. Genauere Untersuchungen hierüber verdanken wir SKERL, der zeigen konnte, daß sowohl die Isothermen als auch die Isoamplituden als schließlich auch die Regenmenge deutliche Beziehungen zur Reifung der Kinder hat. Dementsprechend ergeben sich klare Unterschiede auch zwischen dem ozeanischen und dem kontinentalen Klima. Die allgemeine Verfrühung der Menarche, wie sie in unseren Breitengraden seit einigen Jahrzehnten zu beobachten ist, ist nach WEHEFRITZ durch eine Veränderung der Klimasituation bedingt. Nach den Untersuchungen von MARGUERON und GODIN ist auch die *Jahreszeit* von Einfluß auf die Menarche und den Eintritt der Reife: Sowohl bei Knaben wie bei Mädchen fand sich in der warmen Jahreszeit eine größere Zahl von Fällen des Reifebeginns als in der kalten. Die Einflüsse des *Milieus* sind recht wechselvoller Art. Die Beschleunigung der Reifung des Stadtkindes gegenüber dem Landkinde dürfte durch Unterschiede der Belichtung, der Ernährung, möglicherweise der Vitaminzufuhr, besonders aber durch die verschiedene Art und Anzahl der auf die Sexualsphäre des Kindes treffenden psychischen Reize bedingt sein. Die Bedeutung der *Ernährung* ist durch das traurige Experiment des Weltkrieges belegt. Hier kam es in den Ländern, die unter der Einwirkung der Hungerblockade standen, zu einer wesentlichen Verzögerung der Reifung. Aus Rußland sind die gleichen Einwirkungen der Hungersnot mitgeteilt worden. Außer der Einwirkung der Vitamine ist nach LICHTWITZ hierbei besonders die Größe der Zufuhr an animalischem Eiweiß bestimmend, möglicherweise dadurch, daß der Organismus das tierische Eiweiß als Muttersubstanz für die Hormone der Keimdrüsen und der Hypophyse benötigt. Stets ist eine breite physiologische Streuung zu berücksichtigen. So beobachteten FRANCILLON-LOBRE bei einer Untersuchung der Menarche von 1000 Mädchen in Paris 84 Fälle zwischen 10 und 12 Jahre, 335 Fälle zwischen 14 und 16 Jahre und 120 Fälle zwischen 17 und 19 Jahre.

Bei aufmerksamer Betrachtung begegnet der Arzt einer nicht geringen Zahl junger Menschen, bei denen die Diagnose einer *Spätpubertät*, *Pubertas tarda*, angezeigt ist. Die Betrachtung ergibt zunächst, daß die Proportionen

des Körperbaues kindlich geblieben sind, oder daß es zu Störungen der Proportion gekommen ist. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind gering ausgeprägt oder sie fehlen. Wir vermissen den Haarwuchs in der Umgebung des Genitale, in der Achselhöhle und bei Knaben den Bartwuchs. Die Stimme ist hoch geblieben, die Genitalien selbst sind unterentwickelt, der Hoden entweder klein, oder im Leistenkanal zurückgeblieben. Häufig besteht eine mäßige Fettsucht mit den Zeichen der Intersexualität. Die Psyche erscheint unreif und undifferenziert. Diese Erscheinungen können bei geduldigem Zuwarten spontan den Zeichen der Reife Platz machen. Noch bis in die Mitte der 20er Jahre ist ein Ausgleich derartiger Reifungshemmungen möglich. Man wird jedoch nicht solange untätig zuwarten, sondern wird in unseren Breiten bei Mädchen im Alter von 16 Jahren, bei Knaben im Alter von 18 Jahren bei ausgeprägten Zeichen der Reifungshemmung mit der Einleitung einer Behandlung beginnen. Sie kann in kurzer Zeit zum Erfolge führen, in anderen Fällen bleibt sie erfolglos. An das Bild der Spätpubertät schließen sich die Krankheitsbilder des Infantilismus und des Eunuchoidismus an. Bevor wir diese behandeln, haben wir zunächst die Frage der disharmonischen Pubertät und der Erkrankungen in der Pubertät zu betrachten.

Die disharmonische Pubertät und die Erkrankungen während der Pubertät.

Die Spätpubertät ist oft, aber keineswegs immer eine *unharmonische Pubertät*. Hierbei ist die Ordnung im Auftreten und in dem Ausmaß der Ausprägung einzelner Reifezeichen durchbrochen. Dadurch kann es zu einer Reihe von Störungen und zur Krankheit kommen. Der Widerstreit konstitutioneller, cerebraler und hormonaler Faktoren und der Beginn der Auseinandersetzung des Kindes mit seiner Umwelt bedingen den krisenhaften Charakter der Pubertät. Diese Vorgänge bringen es mit sich, daß in zahlreichen Fällen die bisherige Ordnung des Entwicklungsganges unterbrochen und die Harmonie des psycho-physischen Lebens gestört wird. Dadurch kommt es zum Versagen des Kindes in Schule und Lehre, im Elternhaus und in der Kameradschaft — es entwickelt sich das Krankheitsbild der disharmonischen Pubertät. Zahlreiche konstitutionelle Störungen und Erkrankungen auch des Erwachsenen nehmen von hier aus ihren Anfang, wenn sie sich auch oft erst später bis zu diesem Zeitpunkt zurückführen lassen.

Wir betrachten zunächst kurz die *seelischen* Veränderungen. Die normale seelische Umwandlung des Menschen in der Pubertät läßt sich folgendermaßen kennzeichnen: Das Stadium des unbewußten, spielenden Kindes geht zu Ende, der bewußte, tätige und frei entscheidende Mensch tritt in Erscheinung. Dieser Weg geht durch eine mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Zone der Unsicherheit, die wir als Ataxie des psychischen Verhaltens bezeichnen können. Die Auseinandersetzung des Menschen mit sich selbst und der Umgebung nimmt ernstere Formen an. Es tritt das, was wir den Charakter des Menschen nennen, deutlicher in Erscheinung. Die Wandlung des Egoismus des Kindes zu der Egozentrität der Pubescenz führt zu einer Erhöhung der Vorstellung vom eigenen Ich und damit zu der charakteristischen Selbstüberschätzung, die so oft den ersten Zusammenprall mit dem Erzieher und der Umwelt bedingt und die Zeit der Flegeljahre einleitet. „C'est l'age ingrat“ (LABOCHÉ). Zur gleichen Zeit entwickelt sich ein typisches Bedürfnis nach Anschluß und Ergänzung, das in Widerstreit mit dem Bewußtwerden des eigenen Ichs gerät. Als „biologischen Sinn“ der Erregung und der Sehnsucht in der Pubertät, des Fliehens und des Suchens der Einsamkeit, der aufgeseuchten Unruhe und Unsicherheit

kann man nach BÜHLER das Bestreben der Natur sehen, die Geschlechter zueinander zu treiben, um als letztes Ziel die Paarung zu sichern. Dabei kann zugleich schon der Beginn des Geschlechterkampfes sichtbar werden.

In ähnlicher Weise wird die seelische *Differenzierung* der Geschlechter deutlich. STERN hat gezeigt, wie in der Pubertät das Mädchen eine größere Receptivität mit erhöhter Gedächtnisleistung, mit Nachahmungstrieb, Suggestibilität, Lenkbarkeit und Fleiß erkennen läßt, während der Knabe andere Erscheinungen, die man zum Teil gegensätzlich nennen kann, aufweist, wie erhöhte Spontanität, größere Intellektualität, konstruktive Fähigkeiten, Neigung zur Kritik und Lust an der Opposition. Dabei läuft die seelische Entwicklung des Mädchens der der Knaben meist voraus.

Das Kind, zumal der Knabe, löst sich in vielen Fällen aus seiner bisherigen Umgebung. Er entzieht sich der Aussprache mit Eltern und Geschwistern. Er beginnt zu reflektieren, philosophische und mystische Bedenken tauchen auf, künstlerisches Schaffen kann beginnen oder auch vorübergehend als Ausweg zur Bewältigung der neuerlebten Umwelt dienen. Hierbei werden nicht selten schizoide oder auch cycloide Züge manifest. Der Verdacht auf eine beginnende psychische Erkrankung kann auftauchen. Neurotische Reaktionen und hysterische Anfälle können, wenn auch nicht zum erstenmal, so nun doch mit besonderer Häufigkeit und Intensität in Erscheinung treten. Bei einer Reihe dieser Störungen pflegen Eltern und Erzieher die Masturbation als Ursache anzuschuldigen, wie besonders FOREL betont hat, verwechseln sie hierbei jedoch meist Ursache und Wirkung.

Differentialdiagnostische Aufgaben und Schwierigkeiten entstehen besonders dadurch, daß zur Zeit der Pubertät nun auch die Mehrzahl der großen psychotischen Erkrankungen beginnen, zumal die Schizophrenie und das manisch-depressive Irresein. Man hat daraus auf eine endokrine Komponente in der Entstehung dieser Erkrankungen geschlossen, ohne hierbei jedoch über Vermutungen hinauszukommen.

Über die Frage der Beziehung zwischen Pubertät und Epilepsie hören wir BONHÖFFER:

„Die Tatsache, daß die sog. genuine Epilepsie das jugendliche Alter bevorzugt und bei voll ausgereiften Menschen jenseits des 28. Lebensjahres selten mehr erstmalig in Erscheinung tritt, legt die Annahme nahe, daß die Wachstums- und Reifungsverhältnisse mit der Anfallsbereitschaft in irgendeinem Verhältnis stehen. Für die sog. Pyknolepsie — ich meine die echte, die sich später nicht als Epilepsie entpuppt — ist es ja geradezu charakteristisch, daß sie um die Pubertätszeit herum ihren Abschluß zu finden pflegt.

Ich habe vor einigen Jahren darauf hingewiesen, daß es Epilepsien gibt, die im 2. Lebensdezennium auftreten und auch in diesem oder dem dritten ihren Abschluß finden. In der großen Zahl von Epilepsien, die mir in einer 40jährigen Großstadttätigkeit zugegangen ist, sind mir einige eindrucksvolle Fälle bekannt, bei denen im Anschluß an ein sehr schnelles Längenwachstum in der Vorpubertät durch einige Jahre hindurch epileptische Anfälle aufgetreten sind, die sich später nicht wiederholt haben. Eine Frau, die vom 15.—17. Lebensjahr hoch aufschößte zu einer Größe von über 1,80 m, und bei der in dieser Zeit epileptische Anfälle auftraten, ist jetzt über 50 Jahre anfallsfrei. Man muß natürlich lange Zeiträume überblicken, um sagen zu können, daß die Epilepsie lediglich an diese Zeit des gesteigerten Längenwachstums gebunden ist. Denn auch ein genuin Epileptischer kann jahrelang anfallsfrei sein, und es ist auch allerwärts bekannt, daß auch die Erbpilepsie in dem Alter des Pubertätslängenwachstums gern sich erstmalig einstellt, und daß starkes Längenwachstum und athletische Körperentwicklung nicht selten mit ihr einhergehen. Ich halte es aber für klinisch gesichert, daß es Epilepsien gibt, die an die Lebensphase des Längenwachstums, gelegentlich auch verbunden mit stark und früh einsetzender Behaarung, gebunden bleiben, wobei es dahingestellt bleiben kann, ob es sich bei dem Auftreten der Anfälle um eine unmittelbare, dem überschnellen Wachstum zugrunde liegende Hormonausschüttung handelt, oder um die Manifestation einer leichteren Krampfanlage, die mit Abschluß der Wachstumsperiode wieder schwindet. Für die Praxis empfiehlt es sich vielleicht, wenn sonstige Anhaltspunkte für Epilepsie fehlen, in Fällen dieser Art mit der Diagnose Epilepsie vorsichtig zu sein und den Reifungsabschluß abzuwarten.“

Intersexualität. Eine besondere Besprechung erfordert das Problem der *Intersexualität* in der Pubertät.

Zu ihrer Erklärung geht MARAÑON von der Annahme einer allgemeinen und genotypisch bedingten Intersexualität des Menschen aus, wie sie besonders durch die Lehre von GOLDSCHMIDT begründet worden ist. In neuerer Zeit hat sich JORES nachdrücklich für die GOLDSCHMIDTsche Lehre eingesetzt, während SERTZ ihre Gültigkeit für den Menschen erheblich eingeschränkt sehen möchte. Wenn auch die Beweise für die einzelnen Annahmen der GOLDSCHMIDTschen Theorie beim Menschen noch nicht erbracht sind und schwer zu erbringen sein dürften, so ist kein Zweifel, daß sich die Theorie als Arbeitshypothese auch für den Versuch, klinische Erscheinungen zu ordnen und verständlich zu machen, bewährt hat.

Danach läßt sich in jedem Individuum nicht nur die Anlage einer Bisexualität zeigen, sondern es sind im Leben der Geschlechter und der Individuen regelmäßig Phasen verschiedener homologer und heterologer Sexualität nachweisbar. Bedeutsam erscheint die Feststellung MARAÑONS, daß sich die typische heterologe Phase beim *Manne* zur Zeit der Pubertät, bei der *Frau* hingegen zur Zeit des Klimakteriums nachweisen läßt. Dementsprechend finden wir bei Knaben in der Pubertät die Zeichen der Intersexualität in einem hohen Prozentsatz, MARAÑON sah bei 2000 Kindern zur Zeit der Pubertät bei Knaben in 58% der Fälle, bei Mädchen hingegen nur in 5% der Fälle Zeichen von Intersexualität.

Die Symptome lassen sich in drei Gruppen ordnen. Am häufigsten finden wir die Zeichen der hypogentralen Fettsucht, wie wir sie in den leichten Fällen der *Dystrophia adiposo-genitalis* beobachten. Für die Entwicklung und das Ausmaß der Fettsucht sind hierbei, wie stets, konstitutionelle Faktoren von Bedeutung. J. BAUER hat wiederholt darauf hingewiesen, daß sich in der Familie und in den Geschwisterschaften eine Häufung von Fettsucht und anderen Stoffwechselstörungen, von denen die französische Klinik besonders den Diabetes betont, nachweisen läßt. Die Fettsucht zeigt die typische Bevorzugung der unteren Körperhälfte, der Gegend der Hüfte und der *Mammae*. Zugleich besteht eine deutliche Hemmung in der Entwicklung der Sexualorgane. Der Penis ist klein, Hypospadie nicht selten vorhanden oder angedeutet. Die Kleinheit des Penis kann freilich durch eine starke Fettanhäufung in dem Gebiet der Pubes vorgetäuscht sein. Die Hoden sind klein, häufig findet sich Kryptorchismus, dieser ist entweder dauernd vorhanden, wobei der Hoden in der Bauchhöhle oder im Leistenkanal aufgefunden werden kann, oder er ist nur vorübergehend durch einen ungewöhnlich lebhaften Cremasterreflex, der den Hoden in den Leistenkanal zurückzieht, bedingt. MARAÑON beschreibt, wie bei solchen Knaben jegliche Erregung und insbesondere die Scham bei der Entkleidung zum Auftreten des Kryptorchismus führt, während man im Schlaf den Hoden im Scrotum finden kann. Die Veränderungen des Genitales können so ausgeprägt sein, daß ein Pseudohermaphroditismus vorgetäuscht wird. Die Haut dieser Kinder ist in der Regel sehr zart und blaß mit gesteigerter Vasomotorenerregbarkeit. In einem hohen Prozentsatz findet sich eine Gynäkomastie, die einseitig oder doppelseitig und in Verbindung mit dem adiposogenitalem Syndrom auftreten kann. Merkwürdigerweise ist die linke Mamma dabei häufiger beteiligt als die rechte. Auch andere Zeichen der Intersexualität lassen sich nach MARAÑON (1932) bevorzugt an der linken Körperhälfte erkennen. Die Unterscheidung von der Dystrophie kann Schwierigkeiten bereiten. Die puberale Intersexualität ist oft mit Hochwuchs vergesellschaftet, während bei der Dystrophie das Wachstum gehemmt sein kann. Hieraus schließt MARAÑON, daß die Hemmung der Keimdrüsenentwicklung als primär und die hypophysären Züge des Krankheitsbildes als sekundär anzusehen sind. Diese Beweisführung, die sich lediglich auf die Beobachtung des Längenwachstums stützt, scheint mir freilich nicht schlüssig zu sein. Zur Unterscheidung gegenüber der Dystrophie kann auch der Zustand des Kohlehydratstoffwechsels

dienen. Während sich bei der Dystrophie eine Neigung zur Hypoglykämie mit Anfällen von Spontanhypoglykämie und eine gesteigerte Ansprechbarkeit gegenüber dem Insulin nachweisen läßt, fehlt diese letztere, bei dem reinen Hypogonitalismus, und der Blutzucker zeigt eher eine Tendenz zum Ansteigen. Entscheidend für die Trennung der beiden Krankheitsbilder ist letztlich nur der Verlauf. Während die hypogonitale Form der Intersexualität mit oder ohne ärztliche Behandlung meist in wenigen Monaten oder Jahren vorübergeht, entwickelt sich bei der Dystrophie oft ein schwereres Krankheitsbild. In anderen Fällen findet sich nicht das volle Syndrom, sondern nur einzelne Züge sind mehr oder weniger stark ausgeprägt, unter denen der Kryptorchismus und die Gynäkomastie eine besondere Rolle spielen.

Schwierigkeiten bereitet die Erkennung einer 3. Gruppe, in der die Intersexualität lediglich psychisch ausgeprägt erscheint. Hierbei kommt es entweder zu den Zeichen der Hemmung der Libido, zur „timidité sexuelle“ oder auch zu den Zeichen der Homosexualität. Das für die Pubertät charakteristische Stadium der Ambivalenz und der Mangel einer klaren sexuellen Determination bedingt die besondere Gefahr, die die Verführung durch homosexuelle Erwachsene bedeutet. Für das Bild der Intersexualität ist nicht die Homosexualität, sondern lediglich die psychische Unentschiedenheit charakteristisch. Die „timidité sexuelle“, die erotische Hemmung kann als typisch für den Knaben gelten, während die Entwicklung der Scham des Mädchens ihre eigenen Wege geht. Die Intersexualität der Frau kommt in klarer Weise erst im Klimakterium zum Ausdruck.

Die Ursache der *Gynäkomastie* ist noch umstritten. GOLDSCHMIDT lehnt die Beziehungen zur Intersexualität nachdrücklich ab, während MOSZKOWICZ sie zu den Zeichen des Gynandromorphismus rechnet. Sie ist wiederholt in Familien gehäuft beobachtet worden. KEMP berichtet über Fälle, in denen unter 5 Kindern 3 die Störung aufwiesen. Hierbei ist zu erwähnen, daß auch andere Abartungen der Brust wie die Polymastie und die Hyperthelie zweifellos genotypisch bedingt sind.

Ein regelmäßiges Begleitsyndrom der Intersexualität der Knäben im Pubertätsalter ist die *Fettsucht*. Sie kann erhebliches Ausmaß annehmen und kann in mehreren Schüben verlaufen, die unter Umständen an der Art der Striae erkennbar sind. Neben alten weißlichen Striae können frisch rote Striae einen erneuten Schub erkennen lassen. In zahlreichen Fällen geht eine Störung des Appetits der Fettsucht parallel. Die Kinder können periodisch von besonderer Eßlust und Gier, auch nach ungewöhnlichen Nahrungsmitteln befallen sein und in dieser Zeit rasch an Gewicht zunehmen. In anderen Fällen freilich fehlt eine solche Beziehung, es kann trotz rigoroser Einschränkung der Calorienzufuhr und sorgfältiger Überwachung zum Fortschreiten der Fettsucht kommen. Der Grundumsatz gibt, wie meist bei der Fettsucht, keine ausreichende Erklärung ab. Er ist in der Mehrzahl der Fälle normal, bei etwa $\frac{1}{3}$ der Kinder finden sich Erniedrigungen um 10—20%, aber auch Erhöhungen um 10—20% sind nicht selten. Es ist hierbei zu bemerken, daß im Kindesalter die Tabellen, aus denen wir die Sollwerte entnehmen, wenig zuverlässig erscheinen, man muß hier mit einer größeren Spielbreite rechnen. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung ist häufig vermindert, ja sie kann völlig fehlen; dadurch kann die Energiebilanz zweifellos nicht unerheblich verschoben werden. Jedoch genügen diese Störungen nicht, die Entstehung der Fettsucht zu einem bestimmten Termin zu erklären. Manches weist auf die Beteiligung der Hypophyse hin. Dafür sprechen auch Störungen im Wasserhaushalt. Wir finden im Trinkversuch häufig eine Retention und eine Verzögerung der Ausscheidung, wie sie bei allen Fettsuchtsformen vorkommen kann. Daneben aber kann auch eine Mehrphasigkeit

mit einer Dissoziation der Molen- und Wasserausscheidung vorkommen, wie sie für Hypophysenkrankte charakteristisch ist (vgl. S. 328). Auch eine Einschränkung der Konzentrationsbreite des Harnes läßt sich unter Umständen nachweisen. Man wird jedoch bei der Beurteilung dieses Symptoms bei Kranken, die zur Wasserretention neigen, sehr zurückhaltend sein müssen, weil schon die nachträgliche Ausscheidung vorher gespeicherten Wassers eine Einschränkung der Konzentrationsbreite vortäuschen kann. Im Zuckerbelastungsversuch findet sich nicht selten eine geringe Plateaubildung innerhalb der ersten 2 Stunden, auf die zwischen der 3. und 4. Stunde eine tiefe hypoglykämische Nachschwankung mit deutlichen Zeichen der Hypoglykämie erfolgen kann. Auch dieser Typ ist nach LICHTWITZ für manche Formen der hypophysären Störung charakteristisch. Die Sella turcica ist, wie zu erwarten, meist normal geformt. Das spätere Schicksal dieser Fettkinder zeigt meist einen baldigen Ausgleich der Störungen mit Entwicklung normaler Proportionen und normaler Gewichtsverhältnisse. Nicht selten beobachtet man nach Abschluß der Fettsuchtsperiode eine ungewöhnliche Wuchssteigerung, die in einen ausgeprägten Hochwuchs ausmünden kann.

Sehr viel seltener als die Fettsucht beobachtet man im Kindesalter die *Magersucht*. Ihr typisches Manifestationsalter liegt einige Jahre nach Beginn der Pubertät. Immerhin kommt auch zur Zeit der Pubertät *Magersucht* vor. Stets ist das weibliche Geschlecht hierbei bevorzugt. Die Kinder weisen häufig psychische Veränderungen auf, sie werden empfindlich, mit eigenartigen Vorlieben und Abneigungen, die sie selbst nicht ausreichend begründen können. Sie können ausgeprägte Wesensveränderungen aufweisen, die manchmal von neurotischen Störungen schwer zu unterscheiden sind, aber doch nach meiner Erfahrung eher an die Wesensveränderung der Depression erinnern als an die Veränderungen der kindlichen Hysterie.

Neuerdings hat WISSLER (1940) über ein Mädchen berichtet, das seit 14 Jahren eine deutliche *Magersucht* aufwies, wobei auch ein Dämmerzustand mit Apathie, mimischer Steifigkeit und Einnässen, der als Protestreaktion gegen das „Essenmüssen“ gedeutet wurde, bestand. 5 Jahre später entwickelte sich bei ihr eine typische Schizophrenie, in deren Verlauf die Pat. wiederum in den Hungerstreik trat.

Die Stoffwechseluntersuchung auch dieser Kinder gibt wenig Anhaltspunkte. Der Grundumsatz pflegt niedrig zu sein, die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung meist abgeschwächt. Es besteht eine Neigung zu hypoglykämischen Zuständen und eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber dem Insulin. Bradykardie und Hypotonie werden häufig beobachtet. Die Beziehungen zu den hypophysären Formen der *Magersucht* sind auch hier wieder eng. Die Differentialdiagnose kann in manchen Fällen erst durch den Verlauf entschieden werden.

Von den Störungen anderer Drüsen, die in der Pubertät deutlich werden und von hier aus zu endokrinen Erkrankungen führen können, haben wir die *Thyreotoxikose* in Verbindung mit der Adoleszentenstruma und die *Tetanie* bereits besprochen. Diese Störungen stehen in enger Beziehung zu der charakteristischen Labilität des vegetativen Nervensystems in der Pubertät.

Das sympathische Nervensystem stellt eines der Vermittlungsorgane dar, deren Aufgabe es ist, die Reize der Außenwelt für den Organismus aufzufangen, umzuformen und die Existenz des Organismus in der Umwelt zu gewährleisten.

ETIENNE MAY sagt darüber: „En somme pour devenir un adulte, l'enfant doit acquérir au moins deux facultés essentielles; d'abord celle de reproduire l'espèce, et c'est le plan sexuel de la puberté; ensuite celle de perfectionner ses réactions vis-à-vis du monde extérieur, de développer son sentiment du nonmoi, de devenir plus capable d'expansion envers les êtres et les choses; c'est le plan neurovégétatif et psychologique de la puberté.“

Zur Zeit der Pubertät befindet sich das sympathische Nervensystem noch in der Entwicklung und Störungen in der Harmonie des Systems sind zu dieser

Zeit besonders häufig. Die Vorstellung von einem einfachen Antagonismus Vagus-Sympathicus haben wir weitgehend revidieren müssen. Wir wissen heute, daß Synergismen eine ebenso große Rolle spielen wie Antagonismen, doch lassen sich die Ausdrücke sympathicotonisch und vagotonisch zur Kennzeichnung mancher Störungen immer noch verwenden. Während in der Zeit des Klimakteriums die Zeichen einer gesteigerten Reizbarkeit des autonomen Systems im Vordergrund stehen können, können wir die Zeichen der Pubertät als Ausdruck einer Hemmung oder Erschlaffung des Systems zu verstehen suchen. Auch hierbei handelt es sich freilich nur um Bilder, deren Anwendbarkeit recht beschränkt ist. Die charakteristische Vasomotorenstörung der Pubertät ist die *Akrocyanose*. Sie ist bei Mädchen sehr viel häufiger als bei Knaben. Eine gewisse Anfälligkeit des Vasomotorensystems begleitet die Frau von nun an durch ihr ganzes Leben. Die Hände der Kinder sind rot-violett bis bläulich verfärbt, sie sind kühl und feucht. Außer an den Händen findet sich die gleiche Veränderung der Haut besonders in der Gegend der Knöchel. Hinzu kommt die charakteristische Marmorierung der Haut, die besonders am Oberschenkel und am Oberarm, aber auch am Stamm zu beobachten ist. Die Reaktion der Vasomotoren auf thermische Reize erweist sich als deutlich verändert. Kältereize verstärken die Beschwerden unter Umständen beträchtlich, können zu Schmerzen und Steifigkeit führen. Nicht selten beobachtet man eine paradoxe Reaktion mit Vasodilatation etwa im kalten Bad. Wärmereize führen nur vorübergehend zu einer besseren Durchblutung. Auch sie können paradoxerweise zur Vasokonstriktion führen. Die Haut, zumal der Hände, ist zugleich derb und rauh. Die gleiche Veränderung der Reaktionsbereitschaft der Vasomotoren läßt sich bei der Zufuhr von Acetylcholin nachweisen. Es besteht eine weitgehende Unempfindlichkeit gegenüber diesem Stoffe; auch die Reaktion auf Adrenalin ist meist vermindert oder aufgehoben. Der Venendruck pflegt im ganzen erhöht zu sein, der große Kreislauf ist ungestört. Die von dieser Störung befallenen Mädchen pflegen von mittlerer Körpergröße und häufig von runden Formen zu sein. Man beobachtet oft ein Mondgesicht unter Umständen mit leichtem Hirsutismus. Demgegenüber findet sich die Akrocyanose bei Knaben meist bei dem stark aufgeschossenen, rasch wachsenden Typus.

Neben der Akrocyanose findet man eine Neigung zu *Hautblutungen*, die bei geringen Traumen oder auch spontan auftreten können (le „syndrome des bleus faciles“). In der Umgebung dieser Blutungen kann es zu beträchtlichen und schmerzhaften Infiltrationen des subcutanen Gewebes kommen. Auch Nasenbluten, das in seltenen Fällen vikariierend mit der Menstrualblutung auftritt, ist bei diesem Typus häufig. Da der Blutbefund in solchen Fällen regelrecht ist und sich insbesondere keine Thrombopenie nachweisen läßt, wird man eine erhöhte Verletzlichkeit der Capillaren als Ursache annehmen müssen.

Die Vasomotorenlabilität kann auch an den *inneren Organen* zu Störungen führen. Hierher dürfte der Kopfschmerz der Pubertät, der eine außerordentlich häufige Störung darstellt und sich bis zur echten Migräne steigern kann, zu rechnen sein. Schon um die Zeit der Pubertät können Beziehungen zum Termin der Menstruation deutlich werden. Auch die häufigen Darmbeschwerden dürften zum Teil vasomotorisch bedingt sein. Geringfügige psychische Erregungen können zu spastischen Schmerzanfällen und bald danach zur Diarrhöe führen.

Während das Klimakterium durch die Neigung zur Hypertonie charakterisiert ist, überwiegen zur Zeit der Pubertät die *hypotonen* Störungen. Körperliche Anstrengung kann zu paradoxen Blutdrucksenkungen und dem Syndrom der Ohnmacht führen. Schon ein einfacher Wechsel der Körperstellung kann den Blutdruck bis zu Kollapserscheinungen absinken lassen. Auch hierbei ergibt

sich, daß die Pubertät durch die Zeichen der Vasomotoreninsuffizienz, die Menopause durch die der Vasomotorenreizung charakterisiert ist.

Ob man auch die *orthotische Albuminurie* hierher rechnen kann, wie es die französischen Kliniker tun, erscheint fraglich. Die Schwäche des Bandapparates, die zur Zeit des raschen Wachstums manifest wird, dürfte mit ihrer Neigung zur Lordose beteiligt sein, doch sind nicht alle Fälle von orthotischer Albuminurie ausschließlich durch die anatomischen Veränderungen an der Wirbelsäule erklärlich. Die Mitwirkung vasomotorischer Faktoren und die Auffassung der orthotischen Albuminurie als Vasomotorenneurose erscheint diskutabel.

Eine seltene, aber wohl charakterisierte Störung der Pubertät stellt der *infantile Hochdruck* dar.

Man findet ihn nach meiner Erfahrung sehr viel häufiger bei Knaben als bei Mädchen. Er tritt zumeist im Alter von 15—17 Jahren, also gegen das Ende der Entwicklungsjahre, in Erscheinung.

Der Hochdruck macht nur selten subjektive Beschwerden. Häufig wird er als Nebenbefund bei Reihen- und Kontrolluntersuchungen gefunden. In anderen Fällen können jedoch auch lebhaftere Beschwerden geklagt werden, wie Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Unruhe und Getriebensein, bei körperlichen Anstrengungen Herzklopfen, Übelkeit, bis zu deutlichen anginösen Angsterscheinungen.

Bevorzugt ist ein rasch aufgeschossener, schlankgliedriger Typus, der an den hypophysären Hochwuchs und Spitzenwuchs angrenzt. Hände und Füße erscheinen schlank und besonders groß, Arachnodaktylie ist nicht selten. Die Sella turcica zeigt keine krankhaften Veränderungen. Am Nervensystem ist außer den genannten psychischen Erscheinungen nichts Krankhaftes zu finden. Die Stoffwechseluntersuchung zeigt im Kohlehydratstoffwechsel meist keine Abweichungen. Der Verlauf der Blutzuckerkurve nach Belastung ist regelrecht. Dagegen ist der Wasserhaushalt meist gestört; im Trinkversuch lassen sich die Abweichungen, wie wir sie bei Hypophysenkranken finden, nachweisen: Mehrphasigkeit der Diurese, Dissoziation zwischen Wasser- und Molenausscheidung, überstürzter Ausscheidungstypus mit Einengung der Konzentrationsbreite des Harns. Die spezifisch dynamische Eiweißwirkung scheint nicht regelmäßig verändert zu sein. Ich habe sowohl ungewöhnlich hohe Steigerungen des Grundumsatzes mit + 40% innerhalb von 1½ Stunden als auch sehr geringe Reaktionen des Grundumsatzes gesehen.

In der Behandlung steht die *Diät* ganz im Vordergrund, die unbedingt salzarm, am besten zunächst einige Wochen salzlos sein muß. Tabak und Alkohol sind ganz zu meiden. Körperliche Tätigkeit braucht nicht beschränkt zu werden, doch muß anstrengender Sport verboten werden. Wichtig ist, die Eltern zu beruhigen und aufzuklären und bei den Kindern nicht das Gefühl des Krankseins aufkommen zu lassen. Ich gebe 2 Beispiele:

1. M. M.: Der Vater ist 1,84 m groß, mit großen Händen und Füßen und einem Hochdruck von systolisch 180—200 und diastolisch 100—120 mm Hg. Die Mutter ist 1,62 m groß, körperbaulich ohne Besonderheiten. Sie hat im Alter von 43 Jahren einen Blutdruck von 170/95 mm.

Der Junge ist 16 Jahre alt, 1,82 m groß, Schuhnummer 45. Er ist sehr schlankwüchsig, hochbeinig. In der Schule letzthin gewisse Schwierigkeiten, die auf mangelhafte Konzentrationsfähigkeit zurückzuführen sind. Sehr begabter Sportler, speziell im Langstreckenlauf. Beim Turnen und Laufen bemerkt er in der letzten Zeit häufiger Druck und Schmerz in der Herzgegend, der manchmal so stark ist, daß er sich kaum bewegen kann und nach Luft ringen muß. Er sieht dann blaß und schlecht aus und kann den Sport nicht fortsetzen. Dadurch ist sein Ehrgeiz getroffen, zumal er seine Berufswahl als Offizier in Frage gestellt sieht.

Der Blutdruck beträgt nach halbstündigem Sitzen 170/110, nach halbstündigem Liegen 165/105. 14 Tage später nach 2stündigem Liegen 180/115. Röntgenologisch zeigt das Herz normale Konturen, normale Größe. Das Elektrokardiogramm zeigt einen Rechtstypus mit einer Aufspaltung der Hauptschwankung in der Ableitung III, Sinusarrhythmie, Sinusbradykardie. Das S-T-Stück geht in der Ableitung 2 und 3 etwas hoch ab. Die Stoffwechseluntersuchung ergibt bei der Zuckerbelastung eine zweigipfelige Blutzuckerkurve. Die spezifisch dynamische Eiweißwirkung ist gering ausgeprägt. Im Trinkversuch mehrwellige Ausscheidung.

Der Sport wurde verboten, eine salzarme Kost streng durchgeführt. Nach 9 Monaten waren die Coronarbeschwerden verschwunden. Der Blutdruck betrug 120/80 mm. Nach 2 Jahren völlig gesundet.

2. R. M., 15 $\frac{1}{2}$ Jahre alt. Bei einer HJ-Untersuchung wurde eine orthotische Albuminurie und zugleich Hochdruck gefunden. Der Junge ist 1,79 m groß, Gewicht 60 kg. Ein Bruder, der 2 Jahre jünger ist, ist 1 $\frac{1}{2}$ Kopf kleiner. In der Familie sind viele große und dicke Leute. Seit 3 Jahren, mit beginnender Pubertät, ungewöhnlich starkes Wachstum. Sehr starker Appetit, besonders auf Süßigkeiten. Starker Durst. Als Schüler überdurchschnittlich begabt, guter Sportsmann. Im Wesen ehrgeizig, verschlossen, trotzig, in der letzten Zeit erhebliche Erziehungsschwierigkeiten.

Der Blutdruck beträgt nach 1stündigem Sitzen 150/100, nach 1stündigem Liegen 160/105, nach 1stündigem Marsch 140/95. Vor dem Marsch beträgt die rectale Temperatur 36,8°, nach dem Marsch 37,8°. Das Herz ist röntgenologisch von normaler Größe und Form. Im Elektrokardiogramm ist ein Rechtstyp angedeutet und der Abgang des S-T-Stückes ist Abl. 2 etwas erhöht. Im Trinkversuch findet sich eine überstürzte Ausscheidung und eine Dissoziation der Wasser- und Molenausscheidung. Die Sella ist ohne Veränderungen. Im Harn zeitweise nach körperlicher Anstrengung größere Eiweißmengen, sonst o. B.

Beruhigung und Aufklärung und salzarme Kost führten dazu, daß nach 5 Monaten der Blutdruck 120/80 mm betrug.

Weiter ist das erregbare Herz für die Pubertät charakteristisch. Die Annahme, daß es sich in den Fällen von Herzbeschwerden der Jugendlichen, zumal bei körperlicher Anstrengung, um ein Mißverhältnis zwischen Wachstum und Entwicklung des Körpers und dem des Herzens handle, läßt sich durch die anatomischen Untersuchungen, insbesondere das Röntgenbild nicht stützen, wenn sie auch nicht ganz von der Hand zu weisen ist. Das übererregbare Herz in der Pubertät ist meist kein kleines, sondern ein relativ großes Herz. Charakteristisch ist die Erregbarkeit besonders auf psychische Reize, aber auch bei körperlicher Belastung. Die Beschwerden sind Herzklopfen bis in den Kopf hinein, Atemnot, Gefühl der Brustenge, Seitenstechen. Die Untersuchung ergibt meist eine Sinusarrhythmie, in einer großen Anzahl der Fälle eine hochgradige respiratorische Arrhythmie, einzelne Extrasystolen können vorkommen, gehören jedoch nicht eigentlich zum klinischen Bild. Der Blutdruck pflegt normal, aber labil zu sein. Systolische Geräusche über Herzspitze und A. pulmonalis, deren Lautheit sehr wechselvoll sein kann, sind zu hören. Die Geräusche sind meist bei der Ausatmung ungewöhnlich verstärkt, ihr Charakter steht in Abhängigkeit von der Körperstellung. Das Elektrokardiogramm zeigt normalen Stromverlauf, die Röntgenuntersuchung normale Herzform. Valsalva- und Müller-Versuch pflegen stark positiv zu sein. Es finden sich nicht selten zugleich thyreotoxische Zeichen. Die Differentialdiagnose zwischen dem erregbaren Herzen der Pubertät und einer beginnenden Thyreotoxikose kann recht schwierig werden. Für die Behandlung ist es wichtig, daß Schonung und Ruhigstellung das Gegenteil von dem erreichen können, was man will, übermäßige sportliche Anstrengungen wird man freilich einzuschränken suchen.

Eine gewisse Vorsicht in der Beurteilung dieser Herzen ist stets darum am Platze, weil auch die große Mehrzahl der echten Herzerkrankungen, insbesondere die rheumatische Endokarditis in dieser Altersstufe zum ersten Male in Erscheinung tritt. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß hier gewisse Zusammenhänge bestehen, und daß die Unsicherheit in der Steuerung des Herzens, deren Ursachen vorwiegend in den zentralen Veränderungen der Pubertät gelegen sind, bei dem Hinzukommen anderer Faktoren auch zur Entwicklung einer

Herzerkrankung beitragen kann; wissen wir doch keineswegs, warum eine große Zahl der Kranken mit Scharlach ein Rheumatoid oder eine Polyarthritits bekommt und nur ein Teil davon einen Klappenfehler davonträgt.

Die Klinik der Polyarthritits rheumatica des Pubertätsalters zeigt einige Besonderheiten, die vorwiegend auf Reste der kindlichen Reaktionsweise zu beziehen sind. So treten die Gelenkerscheinungen in den Hintergrund. Die Schmerzen sind oft nur flüchtig und gering, sie werden von den Kindern wenig angeschlagen und von den Eltern als Folge einer Erkältung oder auch einer Verrenkung abgetan. Beachtung erfordern die extraartikulären Formen, die nicht selten Anlaß zu diagnostischen Irrtümern geben. Die französische Klinik weist besonders auf die abdominalen Formen hin. Es kommt zu Fiebersteigerungen, die wochenlang hindurch undulieren können, zu krampfartigen Schmerzen im Leib, die den Verdacht auf eine Appendicitis nahelegen können, Tympanie, Stuhlverhaltung und Erbrechen. Noch während des fieberhaften Stadiums können sich die Zeichen eines Herzklappenfehlers einstellen. Andere Fälle verlaufen unter dem Bilde des protrahierten chronischen Infektes, wobei die Fieberkurve vorübergehend ein septisches Verhalten zeigen kann. Schließlich kann sich die Erkrankung ganz auf das Endokard beschränken, während alle anderen Zeichen zurücktreten oder unsichtbar bleiben. In der französischen Literatur gilt die Erhöhung des Fibrinogens im Plasma als wichtiger differentialdiagnostischer Anhaltspunkt; gegenüber einem normalen Wert von 4—5 g pro Liter finden sich Werte um 10 g und höher (LIAN). Das Elektrokardiogramm kann die Zeichen des Myokardschadens, kann Überleitungsstörungen und Extrasystolen aufweisen, man kann sich darauf aber nicht mit Sicherheit verlassen, schwere und rasch progrediente Fälle mit Endokarditis können durch lange Zeit hindurch einen normalen Stromverlauf aufweisen. Der Verlauf der puberalen Form ist wechselvoll. Statistische Angaben haben hier geringe Bedeutung, weil uns viele Kranke zweifellos entgehen, bei denen wir dann erst im Erwachsenenalter die Zeichen der Herzklappenerkrankung finden. Die Mortalität des akuten Gelenkrheumatismus mit Endokardbeteiligung wird von LIAN mit 25% angegeben (!?). In der Behandlung sind die Salicylate und das Amidopyrin die besten Heilmittel. Strengste körperliche Schonung, die sich über Monate hin erstrecken muß, ist eine unerläßliche Voraussetzung jeglicher Behandlung.

Von den übrigen **Infektionskrankheiten**, die zur Zeit der Pubertät eine besondere Gefahr darstellen, ist weiter die *Tuberkulose* zu nennen. Hier spricht schon die Statistik eine deutliche Sprache. Die Kurve der Morbidität und Mortalität der Tuberkulose zeigt um das Alter der Pubertät einen scharfen Anstieg. Auf 10000 Menschen gerechnet, starben im Jahre 1920 in Deutschland im Alter von 10—15 Jahren 5 Kinder, im Alter von 15—20 Jahren dagegen 14. Die Mortalität der Mädchen liegt dabei wesentlich höher als die der Knaben. Es sprechen auch noch andere Erscheinungen dafür, daß die verschiedenen Genitalphasen des weiblichen Organismus eine Bedeutung für den Verlauf der Tuberkulose besitzen. Die aktive Tuberkulose zeigt zur Zeit der Pubertät oft einen schweren Verlauf. Das Bild der galoppierenden Schwindsucht, der toxischen Phthise begegnet uns hier zum erstenmal. DÉGENNES weist darauf hin, daß die leichten und extrapulmonalen Formen der Lungentuberkulose zur Zeit der Pubertät an Bedeutung zurücktreten. Wieweit die Erscheinungen einer anergischen Reaktionslage des Organismus auf die Umwandlung des hormonalen Systems direkt zu beziehen sind, vermögen wir heute noch nicht zu sagen. Experimentelle Beobachtungen sprechen dafür, daß die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Tuberkulose ausüben können, während das Follikelhormon eher zu einer Verschlechterung

der Reaktionslage führen kann (STEINBACH und KLEIN). Diese Untersuchungen sind jedoch dringend der Nachprüfung bedürftig.

Ebenso wie die Pubertät für den Verlauf einer Reihe von Erkrankungen, insbesondere infektiöser Art, veränderte Bedingungen schafft, wirken diese umgekehrt auf den Verlauf der Pubertät zurück. Das ist wiederum besonders deutlich bei der Tuberkulose zu erkennen: Die kindliche und präpuberale Erkrankung führt in einem hohen Prozentsatz zu einer Verzögerung des Pubertätseintritts. Die puberale Form verhindert den Ablauf und die harmonische Reifung des Kindes. Dabei ist der Einfluß der Erkrankung auf die sekundären Sexualzeichen wechsellvoll. Bei Knaben beobachten wir häufig eine Hemmung ihrer Entwicklung, während bei tuberkulosekranken Mädchen nicht selten eine Beschleunigung ihres Auftretens beobachtet werden kann. Dieser Unterschied und die nicht seltenen Bilder eines leichten Hirsutismus bei der Tuberkulose des jungen Mädchens weisen auf eine Mitwirkung der Nebennierenrinde hin, wobei wir die Einzelheiten des Vorganges noch nicht zu erklären vermögen. Die wichtigste Folge der Erkrankungen des puberalen Organismus ist neben der Pubertas tarda der *Sekundärinfantilismus*. Wir kehren damit zur Betrachtung der eigentlichen Reifungsstörungen zurück.

2. Infantilismus.

Eine Spätpubertät kann nachträglich zur vollständigen Reifung des Organismus führen, ebenso können die Störungen der disharmonischen Pubertät weitgehend ausgeglichen werden. In zahlreichen Fällen jedoch bleibt die Reifung unvollständig und auch dann, wenn sich die ersten Zeichen der Pubertät zu einem normalen Zeitpunkt eingestellt haben, kann es zu einer unvollständigen Ausprägung der Pubertät kommen. In seltenen Fällen sind überhaupt keine Anzeichen einer Pubertät wahrnehmbar. Hierbei entstehen die Krankheitsbilder des *Infantilismus* und des *Eunuchoidismus*.

Diese beiden Krankheitsbilder dürfen nicht, wie es häufig geschieht, miteinander verwechselt werden. Wir sprechen von Infantilismus dann, wenn bestimmte somatische oder psychische Züge des gereiften Menschen fehlen und kindliche Züge deutlich erhalten geblieben sind. Hingegen ist der *Eunuchoidismus* durch die typischen pathologischen Züge, wie sie in klarster Ausprägung der Kastrat zeigt, gekennzeichnet. Eine scharfe Trennung der beiden Krankheitsbilder ist freilich nicht in allen Fällen möglich. Man hat beide Erkrankungen auch unter dem Begriff des *Hypogenitalismus* zusammengefaßt, doch erscheint dieser Begriff nach unseren heutigen Kenntnissen von dem Anteil der Keimdrüsen und ihrer Hormone bei dieser Störung wenig zweckmäßig. Das große Gebiet des Infantilismus ist heute noch wenig erforscht, seine Bedeutung aber für die innere Klinik unbestreitbar. Der Infantilismus begegnet uns zunächst bei einer Reihe von Mißbildungsarten. So finden wir bei dem primordialen Zwergwuchs ein Erhaltensein von infantilen Zeichen bis in das Alter hinein. Da hierbei andererseits manche Funktionen und Organe frühzeitig altern, kann es zu einer eigenartigen Mischung von kindlichen und greisenhaften Zügen kommen. Ob man den isolierten Kleinwuchs einzelner Organe, wie er als Mißbildung beobachtet werden kann, auch zum Infantilismus rechnen kann, ist zweifelhaft. Bemerkenswert erscheinen die Beobachtungen der pathologischen Anatomen, wonach bei Idiotie und Epilepsie auch im höheren Alter gegenüber Infekten eine infantile Reaktionsweise erhalten bleiben kann. So sah ROESNER bei Kranken dieser Art, die am Typhus gestorben waren, häufig das Bild der infantilen Reaktion mit einem Überwiegen der markigen

Schwellung des Lymphapparates und Fehlen der Ulceration. Es ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß auch die Lymphocytose als Reaktion auf den Infekt einen Teil eines derartigen infantilen Verhaltens darstellt. Es taucht hier das Problem des *Status thymico-lymphaticus* auf, der einer näheren Erforschung und Umgrenzung bedarf, und wohl eher eine konstitutionelle Abweichung als eine hormonale Störung darstellen dürfte.

Besser umschrieben erscheint eine Erkrankung des Kleinkindesalters, der HEUBNER-HERTERSche intestinale Infantilismus, die Coeliakie. Hier findet sich eine starke Hemmung des Längenwachstums und des Körpergewichtes mit einem großen Bauch und einer Anämie, meist vom hypochromen Typus, verbunden. Im Vordergrund stehen die Verdauungsbeschwerden mit voluminösen Fettstühlen; die Erkrankung ist der Sprue eng verwandt. Die Atrophie der innersekretorischen Drüsen, die hierbei gefunden wird, kann ebensogut als Folge der Erkrankung wie als Ursache angesehen werden. Die Behandlung bedient sich vorwiegend einer entsprechenden Diät, während mit Hormonen bislang keine Erfolge erzielt wurden.

Handelt es sich in diesen Fällen um eine primäre infantilistische Störung, so dürfte der sog. *renale Infantilismus* zwischen dem primären und sekundären Infantilismus stehen. Das Krankheitsbild wird von den Zeichen der echten Schrupfniere beherrscht, die Zeichen der Rachitis treten hinzu. Wieweit bei diesen Wachstumsstörungen hormonale Veränderungen beteiligt sind, ist bislang noch nicht geklärt. Es ist wahrscheinlich, daß eine anlagemäßige Störung sowohl der Nieren als auch der Geschlechtsentwicklung zugrunde liegt (vgl. S. 338).

Bei der Besprechung der Tuberkulose in der Pubertät haben wir bereits darauf hingewiesen, daß die präpuberale Erkrankung an Tuberkulose auf den Organismus des Kindes zurückwirken und einen hochgradigen Infantilismus im Gefolge haben kann. So konnte ich ein Mädchen mit einer ausgedehnten kavernösen Lungentuberkulose (gereinigte Kaverne?) von ihrem 12. bis zu ihrem 18. Lebensjahr fortlaufend beobachten. In dieser Zeit ließen sich keinerlei Zeichen der sexualen Entwicklung weder primärer noch sekundärer Art beobachten. Das Kind wuchs in diesen 6 Jahren von 1,42 m nur auf 1,44 m, und auch die Psyche bewahrte alle charakteristischen Zeichen des Kindes. Ähnlichen Bildern begegnen wir bei kongenitalen Herzfehlern, bei der konnatalen Lues, beim jugendlichen Diabetes usw. Zur Erklärung wird man wohl nicht so sehr die Schädigung der Keimdrüsen als die der Hypophyse in Betracht ziehen müssen. Der Hypogonitalismus ist zweifellos in der Mehrzahl der Fälle sekundär. Das geht unter anderem auch aus der Andersartigkeit der Erscheinungen bei Frühkastration hervor.

Größte Zurückhaltung erfordert die ärztliche Beurteilung des *Infantilismus der Erwachsenen* in den Fällen, in denen die *psychischen* Erscheinungen im Vordergrund stehen und die somatischen Zeichen nur angedeutet sind oder fehlen. Es läßt sich leicht eine Reihe von Typen beschreiben, die nach dem Urteil der Umwelt kindliche oder kindische Züge bewahrt haben. Wir wissen aus den Untersuchungen von MOEBIUS, daß solche Erscheinungen besonders bei der Frau mit Regelmäßigkeit zu beobachten sind, wie ja der Typus der Frau schon im äußeren Habitus dem des Kindes näher steht als der des Mannes. Man wird sich hüten müssen, solche Menschen allzu naiv als Objekt der ärztlichen Behandlung anzusehen. Es besteht kein Zweifel, daß ein großer Teil dieser Menschen tätige, tüchtige, in ihrer Arbeit und ihrem Familienleben glückliche Menschen sind.

Es ist darauf hinzuweisen, daß der Infantilismus im weitesten Sinne in enger Beziehung auch zu kultureller Leistung und zu künstlerischem Schaffen steht. Man hat mit Recht darauf hingewiesen, daß viele der großen und genialen Menschen infantile Züge erkennen lassen. Man hat bei einer Analyse der seelischen Struktur eines Mannes wie MOZART „infantilistische“ Züge entdecken wollen; man wird jedoch zugestehen müssen, daß seine kindlich gläubige und naive Wesensart eine Voraussetzung für sein einzigartiges Werk ist. Zugleich wird man bedenken müssen, ob mit einer solchen Feststellung irgend etwas gewonnen ist, auch dürfte es einige Schwierigkeiten bereiten, die Konzeption etwa des DON GIOVANNI mit einer infantilistischen Wesensart in Einklang zu bringen. Auch bei großen Staatsmännern und Kriegshelden sind infantilistische Züge mit Zeichen von Hypogonitalismus nicht selten beobachtet worden. Wir erinnern an das Wort von NIETZSCHE von dem Kind, das im Manne steckt und spielen will. Es ist wohl selbstverständlich, daß der Arzt hier kein Recht mehr besitzt, in das Walten der Natur einzugreifen. Eine vom hormonalen Bilde ausgehende Therapie kann hier eher zerstören als helfen.

3. Kastration.

Das voll entwickelte Bild des Eunuchoidismus entsteht durch die präpuberale Kastration des Menschen.

Die Kastration hat für die Lehre von der inneren Sekretion eine historische Bedeutung dadurch, daß sie den ersten Eingriff darstellt, der seit den frühesten Zeiten an den Drüsen des Menschen vorgenommen wurde. An die ersten Versuche von HUNTER (1780) und BERTHOLD (1849) mit Kastration und Reimplantation des Hodens schließt sich die moderne Endokrinologie an. Die wichtigsten Stellen der grundlegenden Arbeit von BERTHOLD lauten:

„Am 2. 8. v. Js. kapaunte ich 6 junge Hähne, nämlich a, b, c, von drei, und d, e, f, von 2 Monaten. Bei keinem dieser Tiere wurden die Halslappen, der Kamm oder die Spornen entfernt. Den Hähnen a und d wurden beide Hoden genommen; diese Tiere zeigten später ganz die Natur der Kapaunen, benahmen sich feige, ließen sich mit anderen Hähnen nur selten in einen energielosen, kurzen Kampf ein und gaben die bekannte eintönige Kapaunestimme von sich. Kamm und Halslappen wurden blaß und entwickelten sich nur wenig fort, der Kopf blieb klein. Als diese Tiere am 20. Dez. getötet wurden, fand sich an der Stelle, wo die Hoden gesessen hatten, eine unbedeutende, kaum wahrnehmbare Narbe. Die Samenleiter ließen sich als dünne, zarte Fädchen erkennen.

Die Hähne b und e wurden auf dieselbe Weise kastriert, jedoch nur der eine Hoden aus dem Körper entfernt, der andere aber blieb isoliert in der Bauchhöhle liegen. Bei den Hähnen c und f hingegen wurden beide Hoden aus der Bauchhöhle extrahiert und darauf ein Hoden des Hahns c in die Bauchhöhle des Hahnes f, und ein Hoden des Hahnes f in die Bauchhöhle des Hahnes c, zwischen die Gedärme, geschoben. Diese Hähne b, e, c, f, verrieten in ihrem allgemeinen Benehmen die Natur unkastrierter Tiere, sie kräheten ganz gehörig, waren häufig untereinander und mit anderen jungen Hähnen in Kampf verwickelt, und äußerten die gewöhnliche Neigung zu den Hühnern; auch entwickelten sich ihre Kämme und Halslappen wie bei gewöhnlichen Hähnen.

Der Hahn b wurde am 4. Okt. getötet, der (eine) Hoden war an der ursprünglichen Stelle wieder angeheilt, hatte um mehr als die Hälfte an Umfang zugenommen, war mit zahlreichen Blutgefäßen versehen, zeigte sehr deutlich die Samenkanäle und lieferte beim Durchschneiden eine weißliche, mit größeren und kleineren Zellen versehene Flüssigkeit, welche aber keine Spermatozoiden erkennen ließ.

Den Hähnen c, e, f, wurde an demselben Tage der ziemlich stark entwickelte Kamm nebst dem Halslappen abgeschnitten und behufs einer Untersuchung des Hoden die Bauchhöhle geöffnet. Beim Hahn e fand ich den Hoden an der gewöhnlichen Stelle wie beim getöteten Hahn b; ich trennte denselben, zog ihn aus der Bauchhöhle hervor und fand ihn ebenso beschaffen wie den des Hahns b. Die Bauchwunde war bald wieder geheilt, Kamm und Halslappen vernarbt, reproduzierten sich aber nicht wieder. Statt des bisherigen Kräehens ließ das Tier die bekannten Kapaunentöne erschallen, es kümmerte sich von nun an weder um die Hühner, noch ließ es sich in Kämpfe mit anderen Hähnen ein, hielt sich vielmehr von denselben in einer gemessenen Entfernung und zeigte nun überhaupt die Natur eines wahren Kapaunen.

Aus diesen Versuchen ergeben sich nun für die Physiologie folgende allgemeine Resultate:

Das merkwürdige konsensuelle und antagonistische Verhältnis zwischen Individual- und Gattungslieben, wie es sich besonders zur Pubertätszeit einstellt und bis zum vorgeückten Alter fort dauert, fehlt auch alsdann nicht, wenn die Hoden von ihrer ursprünglichen Stelle und von ihren Nerven entfernt worden und an eine andere Körperstelle angeheilt sind. In Ansehung der Stimme, des Fortpflanzungstriebes, der Kampflust, des Wachstums der Kämme und der Halslappen bleiben solche Tiere wirklich Hähne. Da nun aber an fremde Stellen transplantierte Hoden mit ihren ursprünglichen Nerven nicht mehr in Verbindung stehen können, und da es keine spezifischen, der Sekretion vorstehenden Nerven gibt, so folgt, daß der fragliche Konsensus durch das produktive Verhältnis der Hoden, d. h. durch deren Einwirkung auf das Blut, und dann durch entsprechende Einwirkung des Blutes auf den allgemeinen Organismus überhaupt, wovon allerdings das Nervensystem einen sehr wesentlichen Teil ausmacht, bedingt wird.“

Es erscheint höchst auffallend, daß trotz der langen Geschichte der Kastration und ihrer weit verbreiteten Anwendung beim Menschen wie beim Tier unsere Kenntnisse von der Klinik des Kastraten noch sehr lückenhaft sind. Es mag das mit der dunklen Scheu, die der Mensch gegenüber den Zeugungsorganen besitzt, zusammenhängen. LANGE hat darauf hingewiesen, daß Testis das Wort ist für den Hoden, zugleich aber auch für den Eideshelfer und Zeugen, der sein ethisches Gewicht der Bedeutung dieses Organes verdankt. Der heilige Origenes, der sich selbst entmannte, suchte damit das größte Opfer darzubringen. Im frühen Christentum gab es die Sekte der Valentianer, die ihren Mitgliedern die Kastration

aufgelegten, und noch heute finden sich in einigen Bezirken Rußlands und Rumäniens Reste der Skopzen-Sekte, die die Kastration zum Teil mit Verbindung der Ablatio des Penis nach dem Wort der Bibel Math. 19, 12 und Math. 18, 9 als heilige Pflicht ansahen. Hier finden wir eine der Wurzeln der Kastration, die vom Begriff des Opfers ausgeht. Die Entmannung des Gefangenen als Nachläufer des Menschenopfers kommt sowohl in den indianischen wie in den Mittelmeerkulturen des Altertums vor. Die Beschneidung dürfte einen letzten Rest jener Opferhandlung darstellen.

Neben den mystischen Vorstellungen waren es sehr reale Absichten, die die Kastration begründeten. Die Kastration machte den Gefangenen zum ungefährlichen Sklaven. Der kastrierte Haremswächter war für die Frauen und ihre Nachkommenschaft nicht mehr gefährlich. Bis zum Anfang des 19. Jahrhunderts hat man in den Ländern des Mittelmeeres, aber auch in Deutschland Knaben kastriert, um Sopranstimmen besonders heller und schöner Färbung für Kirchenchor und Oper zu erhalten. Die Praxis der Tierzucht ergab, daß die Kastration aus dem wilden Stier den zahmen und arbeitsamen Ochsen, aus dem gefährlichen Hengst den geduldigen Wallach machte.

In neuerer Zeit ist der Arzt vielfach zur Kastration geschritten, so sind zahllose Frauen durch das Messer des Chirurgen kastriert worden. Man hat die Kastration zur Behandlung der Prostatahypertrophie ausgeführt. Neuerdings wird sie bei Geisteskranken und Verbrechern in zunehmendem Maße angewandt. Trotz dieses ungeheuren und seit langem vorliegenden Beobachtungsgutes sind unsere klinischen Kenntnisse immer noch recht dürftig.

Die Wirkung der Kastration hängt davon ab, ob sie vor oder nach der Pubertät geschieht, ob sie Knaben oder Mädchen betrifft. Über die Frühkastration des Mädchens besitzen wir nur spärliche Erfahrungen. Unsere Kenntnisse beruhen in erster Linie auf den Untersuchungen von TANDLER, GROSS und KOCH, die eine Reihe von Skopzen untersucht haben.

Die *Frühkastration* verhindert die Ausbildung des Geschlechtsapparates. Penis, Samenblase, Prostata und Vas deferens bleiben klein und dürftig. Die sekundären Geschlechtsmerkmale fehlen oder sind nur angedeutet, der männliche Bartwuchs bleibt aus. Die Pubes sind spärlich und zeigen den femininen Typ mit horizontaler Begrenzung. Die Achselhöhle und die Extremitäten bleiben haarlos. Das subcutane Fett ist bei einem Teil der Kastraten, man rechnet bei etwa 50 %, gut entwickelt, es ist nach dem femininen Typ angeordnet und besonders stark an Hüften und Gesäß, am Mons pubis, am Unterbauch und an der Brust angesammelt. Für die Entstehung der eunuchoiden Fettsucht sind neben dem Wegfall der Keimdrüsentätigkeit konstitutionelle Faktoren bestimmend. Auch in den Fällen, in denen eine eigentliche Fettsucht fehlt und ein Hochwuchs zu beobachten ist, sind die Formen des Körpers rundlich und weich. Der Kehlkopf bleibt klein, der Stimmwechsel fehlt. Wie die Erfahrung der früheren Jahrhunderte lehrt, ist es möglich, diese Stimmen in ungewöhnlichem Maße auszubilden. Die Haut ist weich und blaß, Talg- und Schweißsekretion sind vermindert. Die Haut des Gesichtes ist charakteristisch verändert und zeigt durch die zarte Beschaffenheit, den fahlen Ton und die zahlreichen Runzeln, zumal in der Umgebung von Auge und Mund eine Mischung von infantilen und greisenhaften Zügen. Das Becken ist breit und vom femininen Typus. Die Epiphysenfugen bleiben offen und ermöglichen den Hochwuchs. Die Proportionen des Körpers sind dabei gestört: Die Extremitäten sind im Verhältnis zum Rumpf zu lang, es besteht ein Überwiegen der Unterlänge und eine übermäßige Spannweite. Hände und Füße sind ungewöhnlich vergrößert, man findet eine Neigung zu Genu valgum und Plattfuß.

Die *psychische* Sexualität ist vermindert und verändert. In der Regel dürfte die Libido verschwunden und die Potenz aufgehoben sein, doch soll in einzelnen Fällen auch ein Erhaltensein der Potenz und eine Pervertierung der Libido vorkommen. Die Beurteilung der psychischen Eigenschaften der Kastraten stößt naturgemäß auf Schwierigkeiten. Sie werden auf der einen Seite als verschlossen, heimtückisch, bösartig, empfindlich geschildert, können aber auch harmonische Menschen von großer Tüchtigkeit und ungewöhnlicher Begabung sein. Die Lebensdauer des Kastraten erscheint nicht verändert, sie wird sogar als besonders

lang beschrieben, doch liegen statistische Angaben nicht vor. Die Lebensdauer des kastrierten Haustieres erscheint gegenüber dem nichtkastrierten Tier der gleichen Art eher verlängert zu sein. Diese Beobachtungen sind deshalb wichtig, weil sie im Widerspruch stehen zu der Auffassung, daß das Erlöschen der Keimdrüsenfunktion die eigentliche Ursache des Alterns darstelle. Hierauf beruhte die naive Auffassung STEINACHS und VORONOFFS, durch Eingriffe am Genitalapparat eine Verjüngung des Menschen herbeiführen zu können.

Über die Folgen der *Spätkastration* besitzen wir eine gründliche Untersuchung des Psychiaters LANGE.

Leider wird die Gültigkeit seiner Ergebnisse durch die Art seines Materials — er hat ausschließlich die Akten der kriegsverletzten Kastraten verwandt — eingeschränkt. Eine klinische Ergänzung seiner Arbeit an einem gleich großen Material und mit gleicher Sorgfalt vorgenommen steht leider noch aus. LANGE hat das Schicksal von über 300 Kastraten verfolgt, von denen 179 durch eine Kriegsverletzung und 62 durch die chirurgische Behandlung einer Tuberkulose kastriert worden waren. Bei dem Rest ließen sich kleine, wohl meist bedeutungslose Reste von Hodengewebe im Scrotum nachweisen. Die Kastration lag in allen Fällen 15 Jahre und länger zurück, so daß wir es hier mit den typischen Daueränderungen zu tun haben.

Unter den *Klagen* der Kastraten stehen die Störungen der Spannkraft und der Ausdauer obenan; hierbei ist freilich zu bedenken, daß es sich bei der großen Mehrzahl von LANGES Kranken um Rentenempfänger handelte. Aber auch ohne die Mitwirkung neurotischer Strebungen dürften die Klagen über das Versagen der körperlichen und geistigen Kräfte charakteristisch und glaubwürdig sein. Weiterhin klagt ein großer Teil der Kranken über neurasthenische Störungen wie Unfrische, Gedankenlosigkeit, Vergeßlichkeit, Reizbarkeit und Mißmut, Unrast, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen. Zu einem Teil dürften diese Beschwerden durch die vasomotorischen Störungen im Gefolge der Kastration bedingt sein.

Die Veränderungen der Sexualmerkmale, die das Bild des Frühkastraten bestimmt, treten beim Spätkastraten an Bedeutung zurück. Immerhin wurde auch hier wiederholt angegeben, daß der Penis geschrumpft und ungewöhnlich klein und zurückgebildet aussehe. Die Verkleinerung der Prostata nach der Kastration dürfte kaum ein gesetzmäßiges Ergebnis sein. Bei 10% seiner Kranken fand LANGE eine Gynäkomastie, die sich nachträglich entwickelt hatte. Auffallend war, daß sowohl die Atrophie des Penis als die Vergrößerung der Brustdrüse nicht die jüngsten Leute, sondern am häufigsten Männer, die erst im Alter von 30 bis 35 Jahren kastriert worden waren, betrafen. *Moebius* erwähnt einen Fall, bei dem es noch im Alter von 58 Jahren zur Entwicklung einer Gynäkomastie gekommen sein soll. Auch unter dem Material von LANGE ist es im Alter von über 40 Jahren noch zur Ausbildung dieser Störung gekommen. Die Gynäkomastie kann dabei einseitig oder asymmetrisch sein. Merkwürdig ist eine Beobachtung von LE DUCTUS, bei der es nach Verlust des linken Hodens zu einer Entwicklung der Gynäkomastie links kam. Die *Behaarung* des Spätkastraten ist weniger gestört als beim Frühkastraten. Je früher der Zeitpunkt der Kastration liegt, desto eher zeigt sich ein Verlust der terminalen Behaarung und eine Umwandlung der Genitalbehaarung in den femininen Typ. Eine Glatzenbildung wurde beim Kastraten nicht beobachtet. Einmal wurde sogar angegeben, daß das Kopfhaar nach der Kastration besonders dicht geworden sei. Frühzeitig, schon zwischen 30 und 40 Jahren, kommt es dagegen zum Ergrauen. Die Haut ist meist blaß, glatt, von wachsartigem, gelblichen Schimmer. Das Gesicht des Spätkastraten zeigt die typische Mischung von jungenhaften und greisenhaften Zeichen, manche Kastraten wirken wesentlich verjüngt. Die Stimme soll in einzelnen Fällen höher werden können. Sehr merkwürdig und unseren bisherigen Kenntnissen widersprechend ist die Beobachtung, daß bei Spätkastraten noch jenseits des 20. Jahres eine

Zunahme der Körpergröße eintreten kann. Selbst nach dem 25., ja dem 30. Lebensjahr sollen einzelne Kastraten noch deutlich gewachsen sein. LANGE hält es nicht für ausgeschlossen, daß man eine Reaktivierung der Wachstumszonen durch die Kastration annehmen muß. Die Längenzunahme erfolgt unabhängig von den Veränderungen des *Körpergewichtes*. Dieses nimmt in der Mehrzahl der Fälle beträchtlich zu. Von 178 Kranken hatten 108 mehr als 5, 75 mehr als 10, 26 mehr als 20 kg, ein Mann über 40 kg zugenommen. Dagegen findet sich nur bei 10% der Fälle das Gewicht vermindert. Für diese Unterschiede dürften konstitutionelle Faktoren maßgeblich sein. Die Veränderungen des Körpergewichtes lassen sich kaum durch Änderungen des Grundumsatzes erklären; dieser liegt vielmehr meist im Bereich der Norm, auch geringe Erhöhungen werden beobachtet. Von Interesse ist der *zeitliche Verlauf* der Körpergewichtsveränderungen. In jugendlichen Fällen kann es rasch zu einer starken Gewichtszunahme kommen, auf die dann bald wieder eine Abnahme folgt. Das höchste Körpergewicht wird in der Regel zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr erreicht, danach bleibt es konstant, oder es kommt zu einer steten Gewichtsabnahme. In anderen Fällen wiederum bleibt das Gewicht bis zum 35. Lebensjahr konstant, und erst dann setzt eine rapide fortschreitende Verfettung ein. Der Höhepunkt des Gewichtes wird umso eher erreicht, je näher sich der Betroffene zur Zeit der Kastration an diesem kritischen Alter befindet.

Als charakteristisch sind die *vasomotorischen Störungen* der Kastration zu bezeichnen, die bei etwa 20% der Kranken zu beobachten sind und als besonders qualitativ empfunden werden. Es findet sich eine erhöhte Neigung zum Schwitzen, zum Erröten und Erblassen, es werden Wallungen, aufsteigende Hitze geklagt. Es kommt zu Schwindelanfällen mit mehr oder weniger langdauernden Ohnmachten. Manche Kranken klagen, daß sie 1—2mal wöchentlich Anfälle von plötzlichem heftigem Blutandrang mit nachfolgender Ohnmacht bekommen.

Es seien einige der brieflichen Unterlagen LANGES wiedergegeben: „Ich erröte pro Tag 1000mal übernatürlich heftig wegen nichts, rein nichts. Dieser Blutandrang verursacht Unwohlsein, Bitterkeit und selbstverständlich ein schreckliches Minderwertigkeitsgefühl. Ob beim simplen Friseurlehrling, der mich während dem Haarschneiden 10mal erröten sieht, ob im Büro, beim Magazin, beim Packer, der jeden Respekt vor der „Glühbirne“, (das ist mein Spottname) verliert, ob auf der Trambahn, im Kaffee, im Eisenbahncoupé, überall, wo ich geh' und steh', zeigt sich dieses Manko. „Wenn ihr schuldbubenhaftes Erröten nicht aufhört, müssen wir auf ihre Dienste mit Bedauern verzichten.“ So stehe ich am Tag 100mal in Schweiß gebadet mit glühendem Kopf unter meinen Mitmenschen, die glauben, daß ich weiß Gott was angestellt habe.“

Die Anfälle können den Schlaf sehr beeinträchtigen, sie können mit migräneartigen Kopfschmerzen, mit Schwindel und Benommensein einhergehen. Es kann zu gehäuften tiefen Ohnmachten kommen, die den Verdacht auf epileptische Anfälle nahelegen. Echte Epilepsien hat LANGE unter seinen Kastraten nicht auftreten sehen. Depressionszustände sind häufig beobachtet, sie können den Charakter kurzdauernder Verstimmungszustände tragen, wie man ihnen bei Epileptikern und bei Psychopathen begegnet. In der Regel handelt es sich jedoch um reaktive Depressionen, die zumal bei intelligenten und sensiblen Persönlichkeiten verständlich erscheinen. Selten kommt es zu einer paranoiden Färbung des Bildes.

Über die Beteiligung der anderen Drüsen des Systems wissen wir nur wenig. Die Schilddrüse wird meistens als kaum tastbar und bei der Sektion als sehr klein angegeben. Eine gewisse Steigerung der elektrischen Erregbarkeit der peripheren Nerven kann vorkommen und auf eine Beeinträchtigung der Nebenschilddrüse bezogen werden. Über Beziehungen zur Nebenniere ist nichts Sicheres bekannt. Eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Adrenalin, die wiederholt angegeben wurde, kann nicht ohne weiteres auf die Nebennieren bezogen werden. Nur bei

einem Kastraten LANGES wurde ein richtiger Diabetes bei gleichzeitiger Hypertonie beobachtet. Eine Beteiligung der Hypophyse ist als sicher anzunehmen, wengleich die Rolle der Hypophyse beim Eunuchoidismus wesentlich deutlicher in Erscheinung tritt als bei der Kastration.

Das weiße Blutbild ist nicht gesetzmäßig verändert. Eine Lymphopenie scheint häufiger vorzukommen. Das rote Blutbild ist unverändert.

Die allgemeine Anfälligkeit anderen Erkrankungen gegenüber scheint beim Kastraten nicht erhöht zu sein, eine Neigung zu rheumatischen Erkrankungen wird als häufig angegeben, die Toleranz gegenüber Alkohol soll nach der Kastration vermindert sein. Die Lebensdauer der Kastraten scheint durch den Eingriff nicht verkürzt zu sein. Von Interesse ist die Beobachtung, daß in dem Material von LANGE drei relativ jugendliche Carcinomkranke vorhanden sind.

Die Angaben über die *psychische Sexualität* sind nur mit Zurückhaltung zu verwenden. Als feststehend kann angesehen werden, daß Libido und Potenz bei der Spätkastration in einem relativ hohen Prozentsatz erhalten bleiben können. Je näher der Zeitpunkt der Kastration an der Pubertät gelegen ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit. Auch bei erloschener Potenz kann die Libido erhalten sein und gerade hierdurch kann es zu seelischen Konflikten kommen. Von den 310 Kastraten, die LANGE untersucht hat, haben 155 nach der Verstümmelung die Ehe geschlossen. Dabei ist anzunehmen, daß es in manchen Fällen freilich weniger die Erfüllung des Sexualwunsches war, als das Streben nach Versorgung und Pflege; zumal der Landbewohner kann die Frau für Herd und Stall kaum entbehren. Ein Teil dieser Ehen ist zweifellos glücklich verlaufen, in späteren Jahren häufen sich freilich auch hier die Schwierigkeiten.

Besonders eindrucksvoll ist in diesem Zusammenhang eine Schilderung, die ROWE gibt. Ein 25jähriger Mann war wegen einer Hodenerkrankung kastriert worden. Der vorher sehr lebhaft, unternehmungslustige Mensch wurde schlaff, blaß und fett und sank sozial deutlich ab. 9 Jahre später trat eine leidenschaftliche Liebe zu einer Frau in sein Leben. Er heiratete, erlangte seine alte Frische und Schwungkraft voll zurück. Die Ehe verlief durch Jahre hindurch zur vollen Befriedigung beider Partner.

In seltenen Fällen ist eine Steigerung des Geschlechtstriebes nach der Kastration angegeben worden. Auch Perversionen sind vereinzelt im Gefolge der Kastration aufgetreten.

4. Eunuchoidismus.

Mit Eunuchoidismus bezeichnen wir in der Regel nicht den Zustand des Vollkastraten, sondern solche Fälle, in denen nur ein teilweiser Ausfall der Keimdrüsenfunktion vorliegt. Die Gestalt und Schwere des klinischen Bildes wird dabei weitgehend durch die Größe des Ausfalls an Keimdrüsentätigkeit bestimmt. Abweichungen vom Bilde des Frühkastraten kommen einmal dadurch zustande, daß der Hypogonitalismus des Eunuchoiden in der Mehrzahl der Fälle eine sekundäre Erscheinung darstellt, und meist eine Hypophysenerkrankung die primäre Störung bildet. Dementsprechend bestehen differentialdiagnostische Schwierigkeiten in der Abgrenzung gegenüber der *Dystrophia adiposo-genitalis*, zumal, wenn es sich um den fettwüchsigen Typ des Eunuchoiden handelt; die beiden Krankheitsbilder können ineinander übergehen. Es findet sich dementsprechend beim Eunuchoiden eine Reihe von hypophysären Krankheitszeichen, wie sie beim Spätkastraten kaum und beim Frühkastraten nicht in der gleichen Art und im gleichen Ausmaße nachzuweisen sind. Zum Unterschied vom Frühkastraten finden sich beim Eunuchoiden Zwischenstufen vom schwersten Hypogonitalismus bis zu den leichten Formen. Schließlich lassen sich bei dem Eunuchoiden in der Regel konstitutionelle

Abartungen nachweisen, da bei dem Zustandekommen der Störung anlage- und erbmäßig bedingte Abweichungen eine beträchtliche Rolle spielen. Zu dieser letzteren Frage liegen einige erbpathologische Untersuchungen vor. So hat SAINTON in einer Familie bei 5 Geschwistern dreimal Eunuchoidismus gefunden. Zugleich hatten der Bruder der Mutter und ein Bruder des Großvaters mütterlicherseits die gleiche Erkrankung. Ähnliche Beobachtungen stammen von FURNO, der Eunuchoidismus in 4 Generationen fand. KIRSCH, SOMOGYI und FENYES sahen ein familiäres Auftreten von Eunuchoidismus in Verbindung mit neuraler Muskelatrophie. YATES beobachtete bei 2 Schwestern das beim weiblichen Geschlecht recht seltene Bild des Eunuchoidismus. 2 Brüder eigener Beobachtung zeigt Abb. 48.

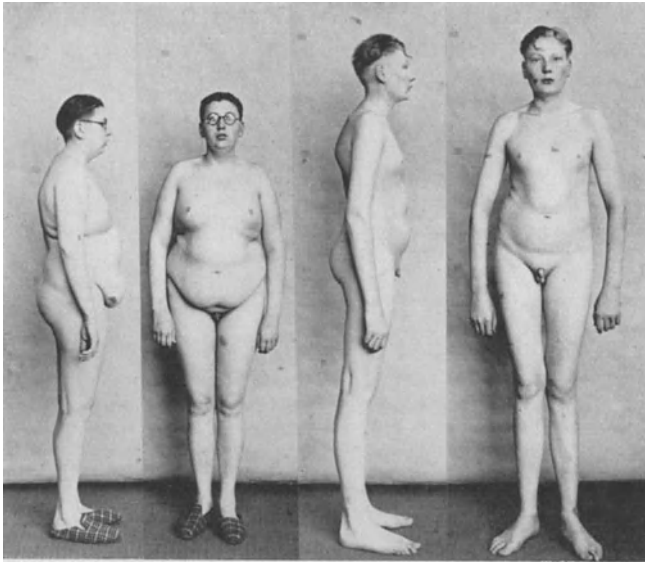


Abb. 48. Brüder mit Eunuchoidismus.

Das klinische Bild entspricht weitgehend dem, wie wir es beim Frühkastraten kennen gelernt haben. Wir können wiederum einen hochwüchsigen und einen fettwüchsigen Typ unterscheiden, wobei konstitutionelle Faktoren die Ausprägung des Typus bestimmen dürften. Die Wuchsformen zeigen die typischen Veränderungen des Kastraten, das Überwiegen der Unterlänge und der Spannweite. Akromegale Züge an den Extremitäten sind nicht selten. Regelmäßig finden sich Genu valgum und Pes planus. Häufig sind die Gelenke überstreckbar. Die Fettverteilung entspricht der des Kastraten; in seltenen Fällen kommt es zu hochgradiger Fettsucht. Für die Diagnose bestimmend ist die Hypoplasie des Genitale. Der Penis ist sehr klein, kaum erektionsfähig, er kann in dem Fettgewebe des Mons veneris fast verschwinden. Die Behaarung ist spärlich, vom femininen Typ, das Scrotum ist klein, schwach pigmentiert, die Hoden klein und weich, von Erbsengröße oder kaum tastbar. Ein häufiges Begleitsymptom ist der Kryptorchismus; bei seinem Zustandekommen lassen sich wiederum genotypische Faktoren nachweisen. VERSCHUER und BIRKENFELD beobachteten einen Fall bei eineiigen Zwillingen, O'CONNOR und CORBUS sahen 6 Brüder mit Kryptorchismus. Er kann unter Umständen auch isoliert auftreten. Es erscheint nicht berechtigt, ihn als Beweis eines echten Hypogonitismus oder gar

Eunuchoidismus anzusehen, wenn er auch im Rahmen dieses Krankheitsbildes gehäuft vorkommt.

Der *weibliche Eunuchoidismus* ist sehr viel seltener, er wird weitgehend durch den Hochwuchs, bei dem ein verspäteter Schluß der Epiphysenfugen nachzuweisen ist, die Fettsucht und die genitale Hypoplasie charakterisiert. Die Genitalfunktion ist stets hochgradig herabgesetzt. Die Eunuchoiden sind in der Regel steril, soweit es sich nicht um vorübergehende Formen in der Pubertät handelt. Die Sella turcica soll häufig klein sein. Bei den direkten Zeichen einer Hypophysenerkrankung wird man diese in den Vordergrund der Diagnose stellen müssen.

Die Angaben über die *Psyche* der Eunuchoiden gehen auseinander. Sie werden meist als scheue, gehemmte Menschen mit normaler Intelligenz geschildert. Ihr Wesen erscheint häufig farblos, was durch den Mangel eines ausgeprägten Sexualcharakters und das Fehlen der Triebhaftigkeit bedingt ist.

Als Späteunuchoidismus hat FALTA ein Krankheitsbild abgegrenzt, in dem es bei bereits ausgereiftem Organismus zu einer Rückbildung der Keimdrüsen, der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale kommt. In der Regel handelt es sich um traumatische oder tuberkulöse Zerstörungen der Hoden. Das Bild entspricht in seiner vollen Ausprägung dem des Spätkastraten. Entsprechend dem unvollständigen Ausfall der Keimdrüsenfunktion können jedoch einzelne Veränderungen nur schwach ausgeprägt sein oder fehlen. Es liegen nur wenige Untersuchungen über den Stoffwechsel der Eunuchoiden vor. Der Grundumsatz scheint nicht verändert zu sein (FALTA), jedoch ist nach meinen Erfahrungen die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung meist abgeschwächt und unter Umständen fehlend. Der Purin- und Zuckerstoffwechsel ist ungestört. Kombination mit Diabetes ist von FALTA beobachtet worden.

5. Hermaphroditismus.

Der Hermaphroditismus stellt stets eine *anlagemäßige Störung* des Organismus dar, bei dem endokrine Veränderungen nur sekundär beteiligt sind. Bei der Ausprägung der einzelnen pathologischen Züge sind die homologen und heterologen Hormone des Organismus beteiligt. Zur Erklärung geht die Mehrzahl der Forscher heute von der GOLDSCHMIDTSchen Lehre über die intersexuelle Veranlagung des Organismus aus, vgl. MOSZKOWICZ. Es handelt sich nicht nur um eine lokale Mißbildung der Geschlechtsorgane, sondern um eine allgemeine Störung der Geschlechtsbestimmung. Dabei ist das Leiden häufig erblich determiniert. Es können die Gene selbst normal sein, der Fehler liegt in der Zusammenstellung nicht übereinstimmender elterlicher Erbfaktoren (T. KEMP). Da die Ehen der Zwitter meist steril sind, ist eine direkte Vererbung des Hermaphroditismus nur selten nachweisbar. Die männlichen Zwitter spielen in der Ehe meist die Rolle des weiblichen Partners, wenn der äußere Genital-Habitus in dieser Richtung weist. Die Feststellung, ob es sich um einen echten Hermaphroditismus ambiglandularis handelt, stößt auf große Schwierigkeiten, da die Untersuchung der äußeren Genitalien und des Habitus dazu nicht genügt. Zur sicheren Feststellung ist die Inspektion der Bauchhöhe, des Leistenkanals und auch die histologische Untersuchung der Keimdrüsen notwendig. Ovarien und Hoden können in einem Organ vereinigt sein. Hierbei können beide Anteile voll funktionstüchtig sein. Sehr auffällig und schwer erklärlich ist die Beobachtung, daß es im Leben der Zwitter zu einem periodischen Überwiegen des einen oder des anderen Geschlechtsanteils kommen kann.

Besonders deutlich geht das aus der Geschichte der Katharina Karl Homann hervor (JORES). Bei der Geburt wurde sie auf den Namen Katharina getauft. In der Pubertät traten Pollutionen und männlicher Sexualtrieb auf. Zwischen 20 und 30 Jahren vollzog sich ein Wechsel, es stellte sich Menstruation und weiblicher Geschlechtstrieb ein. Sie hatte Verkehr mit Männern. Nachdem sie 40 Jahre als Frau gelebt hatte, wechselte sie ihr Gewerbe und lebte als Mann, verheiratete sich und zeugte einen Sohn. Da sie von autoritären Ärzten

wie VIRCHOW und FRIEDREICH beobachtet worden ist, die bei ihr sowohl normales Sperma als Menstruationsblutung nachweisen konnten, scheint ein Zweifel kaum möglich zu sein. Derartige Fälle gehören freilich zu den größten Seltenheiten.

Die Psyche der Zwitter entspricht keineswegs dem morphologisch überwiegenden Teil oder dem äußeren Habitus, sie erweist sich als selbständiger, vererbbarer Geschlechtscharakter (JORES).

Etwas häufiger als der echte *H. ambiglandularis* kommt der *Pseudohermaphroditismus masculinus* zur Beobachtung. Hierbei handelt es sich um Menschen, deren Keimdrüsen männlich gebaut sind, während Körperbau, Genitale und häufig auch Psyche dem weiblichen Typus entsprechen. Da das psychische Verhalten hierbei meist dem Zustande des äußeren Genitale entspricht, kommt es nicht selten zu einer Ehe der männlichen Scheinzwitter, die selbstverständlich stets steril verläuft. Auch diese Störung ist in mehreren Generationen der gleichen Familie und in Sippen gehäuft beobachtet worden (T. KEMP). Blutsverwandtschaft der Eltern soll bei ihrem Zustandekommen eine Rolle spielen. Nach der Lehre von GOLDSCHMIDT handelt es sich in den Fällen von Hermaphroditismus masculinus stets um genetische Weibchen, bei denen es infolge geringer Epistase zu einem individuell verschiedenen Zeitpunkt zu einem Geschlechtsumschlag gekommen ist, der aus den bereits angelegten Ovarien zu einer Testisentwicklung führt. Demnach wäre die Geschlechtsumwandlung beim Hermaphroditismus verus unvollkommen, während sie beim Pseudohermaphroditismus masculinus vollkommen geworden ist (JORES). Für diese Anschauung läßt sich auch die neuerliche Beobachtung von GULDBERG verwenden, der bei einem als sicher eineiig erwiesenen Zwillingpaar ein gesundes, normal geschlechtliches Mädchen und einen weiblichen Scheinzwitter beobachtete. Bei dem Zwitter bestanden gleichzeitig noch eine Reihe von Mißbildungen der Harnorgane und des Magen-Darmkanals. Zur Erklärung nimmt GULDBERG eine Mutation der einen Zwillingsanlage an.

Der *Pseudohermaphroditismus femininus* ist genetisch zur Zeit nicht zu erklären; sein Vorkommen wird dementsprechend ernsthaft bezweifelt, wenn MOSZKOWICZ auch die Existenz dieser Störung annimmt. In der Regel dürfte es sich hierbei nicht um eine zygotische, sondern um eine hormonal bedingte Sexualität handeln. Hierbei bleibt die Geschlechtsumwandlung meist nur teilweise, die Mehrzahl der Erscheinungen dürfte rückbildungsfähig sein. Für das Ausmaß der Störungen ist das Alter entscheidend. Die wichtigste Form dieser Störungen haben wir als *adrenogenitales Syndrom* schon besprochen.

Des weiteren finden wir die Zeichen der Geschlechtsumwandlung bei gewissen Ovarialtumoren, die wir nach R. MEYER als *Arrhenoblastome* bezeichnen, die von embryonalen, heterosexuellen Anteilen der Keimdrüsenanlage ihren Ausgang nehmen. Diese Tumoren produzieren männliches Sexualhormon, wie SZATHMARY kürzlich feststellen konnte. Die Erkrankung ist im ganzen sehr selten, meist sind jüngere Frauen, zwischen 20 und 30 davon befallen. Es entwickelt sich zunächst ein Hirsutismus; während die Körperbehaarung wächst, pflegt das Kopfhaar schütter zu werden. Es kommt zur Akne, die Züge des Gesichts nehmen männlichen Charakter an. Die Stimme wird tief und rau, die Muskulatur kräftig, das Fettpolster gering. Die Brüste werden klein und flach. Das äußere Genitale bleibt meist unverändert, doch kann eine Hypertrophie der Clitoris eintreten. Der normale Geschlechtstrieb kann erhalten bleiben oder auch erlöschen. Gelingt es, die Erkrankung richtig zu diagnostizieren und den Tumor zu entfernen, so sind alle Erscheinungen der Virilisierung rückbildungsfähig, nur bei sehr langer Dauer der Erkrankung bleiben virile Zeichen zurück.

Der experimentelle Beweis für das Zustandekommen dieser Störung durch die Bildung von männlichem Sexualhormon im Körper der Frau ist in neuester

Zeit unfreiwillig durch Ärzte geführt worden, die Frauen mit männlichem Sexualhormon behandelt haben. DESMAREST, CAPITEIN, LOESER und FOSS haben gezeigt, daß das Testosteron-propionat in der Lage ist, ungewöhnlich verstärkte Menstrualblutungen der Frau zu unterdrücken, freilich sind dazu ziemlich große Mengen von 500 mg an aufwärts notwendig. Hierbei ist es nun, wie GREENHILL und FREED berichten, zu unerfreulichen Nebenerscheinungen mit Virilisierung der Frau gekommen.

Im ersten Fall einer jungen Frau von 26 Jahren wurde wegen einer schweren Dysmenorrhoe Testosteron gegeben, insgesamt 850 mg in 19 Tagen. Es entwickelte sich innerhalb von 4 Wochen Acne und Schnurrbart. Die Stimme wurde rau, das Körpergewicht nahm trotz calorienarmer Kost rasch um 4,5 kg zu. 3 Monate später zeigte sich eine Rötung und beträchtliche Vergrößerung der Clitoris. Der Grundumsatz blieb in normalen Grenzen. Die Menstruation blieb für 4 Monate aus und war danach schmerzlos und gering. Der Hirsutismus war 5 Monate nach der letzten Injektion noch unverändert vorhanden.

In einem 2. Fall einer 22-jährigen Patientin, bei der insgesamt 850 mg Testosteron-propionat gegeben wurden, kam es ebenfalls frühzeitig zu einem Ausbruch von Acne im Gesicht und auf den Armen, die Stimme wurde rau, tief und von männlichem Charakter. Auch hier kam es trotz sorgfältiger Diät zu einer raschen Zunahme des Körpergewichts. 3 Monate später waren die Erscheinungen völlig verschwunden. Wichtig erscheint, daß im ersten Fall die Ovarialfunktion nach dem Wiedereintritt der Menses zu schließen, normal eingesetzt hatte und trotzdem die Zeichen der Virilisierung noch nachzuweisen waren.

In sehr seltenen Fällen kann es beim Manne zur Entwicklung von Hodentumoren kommen, die gleicherweise wie die Arrhenoblastome von embryonalen Resten der noch nicht differenzierten Keimdrüsenanlage ausgehen. Sie werden nach R. MEYER als *Disgerminome* bezeichnet und können mit den Erscheinungen einer Feminisierung, insbesondere mit Gynäkomastie einhergehen. Die Geschlechtsumwandlung bleibt dabei freilich stets nur angedeutet, sie ist mit den Erscheinungen der Virilisierung der Frau kaum zu vergleichen. Im Harn dieser Kranken kann Prolan A und Follikulin nachgewiesen werden, so daß auch hier der hormonale Faktor entscheidend beteiligt sein dürfte (JORES). Auch Chorionepitheliome des Hodens und Carcinome der Nebennieren können, wie wir oben schon besprochen, beim Manne zu Geschlechtsumwandlung führen.

6. Homosexualität.

Die Anschauungen über die Bedeutung der endokrinen Faktoren bei der Entstehung der Homosexualität haben in den letzten Jahren einen starken Wandel erfahren.

STEINACH und LICHTENSTERN nahmen als Ursache eine echte Zwitterigkeit der Keimdrüsen an und glaubten, bei homosexuellen Männern Zwischenzellen weiblicher Form im Hoden nachweisen zu können. LICHTENSTERN berichtet über einen Fall, bei dem es nach vorhergehender Kastration und nachfolgender Implantation einer normalen männlichen Keimdrüse zur Beseitigung der Homosexualität kam. FALTA hält eine Beobachtung LICHTENSTERNs für wichtig, wonach bei diesen Kranken die implantierten Keimdrüsen in einer großen Zahl der Fälle nachträglich sequestrierten. Nach den Erfahrungen von ENDERLEN gelingt aber eine voll wirksame Transplantation mit Keimdrüsenewebe überhaupt nur in den seltensten Fällen. Die histologischen Angaben STEINACHs konnten den Nachprüfungen durch BENDA und STEVE nicht standhalten.

Konstitutionelle Faktoren spielen zweifellos beim Zustandekommen der Homosexualität eine wesentliche Rolle. So fand A. WEIL bei 95% der Kranken Abweichungen vom normalen Körperbautypus. Ein gehäuftes Vorkommen der Erkrankung in Familien ist von BAUER beschrieben worden, der bei Geschwistern und bei Mutter und Sohn Homosexualität nachweisen konnte. SANDERS fand bei 8 Zwillingspaaren konkordante Homosexualität. Für die Mitwirkung genotypischer Faktoren sprechen auch die Untersuchungen von LANG, der in den Sippen und Geschwisterschaften eine starke Verschiebung

des Geschlechtsverhältnisses zugunsten der Männer fand. LANG schließt hieraus, daß ein gewisser Anteil der Homosexuellen als genetisch weiblich veranlagt anzusehen sei. Auch T. KEMP vertritt die Meinung, daß ein Teil der Fälle als Ausdruck einer intersexuellen Anlage im Sinne der GOLDSCHMIDTSchen Theorie anzusehen sei. Wichtig sind die neueren Beobachtungen, die man mit der Sexualhormonbehandlung dieser Kranken gemacht hat. Es ergab sich eindeutig, daß diese wohl zu einer allgemeinen Erotisierung, aber nicht zur Lenkung des Triebes in einer bestimmten Richtung führt. Unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer psychotherapeutischen Einwirkung müssen bislang die Versuche, Homosexuelle durch gegengeschlechtliche Hormone zu behandeln, als gescheitert angesprochen werden. Zudem sind solche Versuche nicht ganz unbedenklich, da es dabei zu einer unerwünschten somatischen Beeinflussung des Geschlechtscharakters kommen kann. Im Sinne von GOLDSCHMIDT wäre echte Homosexualität dadurch zu erklären, daß der Geschlechtsumschlag nach der früher erfolgten Anlage des Zentralnervensystems stattgefunden hätte. Damit wäre die Diskongruenz zwischen Triebrichtung und Somageschlecht erklärlich (JORES). Aus all dem ergibt sich, daß die *cerebrale Sexualität*, die in ihren Grundzügen genotypisch festgelegt sein dürfte, entscheidend für die Entwicklung der Homosexualität ist. Die Hormone spielen hierbei eine untergeordnete Rolle; dadurch erklärt sich auch die überragende Bedeutung der äußeren Faktoren für das Zustandekommen oder die Manifestierung der Homosexualität. Wir haben bei der Besprechung der Intersexualität in der Pubertät erwähnt, daß auch MARAÑON der sorgsamsten Lenkung des Trieblebens große Bedeutung für die Verhütung der Homosexualität zuspricht. Es ergibt sich hieraus, daß die Unterscheidung zwischen einer echten angeborenen und einer induzierten Homosexualität grundsätzlich kaum möglich sein dürfte, daß hier zum mindesten fließende Übergänge angenommen werden müssen.

7. Pubertas praecox.

Während die verschiedenen Formen der Reifungshemmung dem Kinderarzt und dem Internisten recht häufig begegnen, stellt die vorzeitige Geschlechtsreife, die *Pubertas praecox*, eine Seltenheit dar. Bei ihrem Zustandekommen wirkt die gleiche Faktorentrias mit, die wir bei den Reifungshemmungen kennengelernt haben. Wir können demnach *hormonale*, *konstitutionelle* und *cerebrale* Formen unterscheiden. Die wichtigste Form der hormonal bedingten Pubertas praecox haben wir bereits in dem adrenogenitalen Syndrom kennengelernt. Es kommt hier, wie auch bei anderen Formen der Erkrankung regelmäßig zugleich zu den Erscheinungen der Geschlechtsumwandlung. Diese dürfte wohl stets auf eine Mitwirkung der Nebennierenrinde zu beziehen sein. Hormonal bedingt ist die Pubertas praecox der Mädchen mit Granulosa-Zelltumoren. Dabei findet sich eine vorzeitige und volle Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale mit Ausnahme der psychischen Zeichen. Trifft diese Erkrankung die Frau im geschlechtsreifen Alter, so entwickelt sich ein Hypergenitalismus oder eine Hyperfeminisierung. Der Uterus ist vergrößert, die Menstruationen sind gehäuft und sehr stark. Die Brüste sind ungewöhnlich stark entwickelt, und es kann spontan zur Milchbildung kommen. Hierbei ist regelmäßig ein erhöhter Follikulingehalt des Blutes und die Ausscheidung großer Follikulinnengen im Harn nachzuweisen. In denjenigen Fällen, in denen auf die Menorrhagie eine Amenorrhoe folgt, lassen sich in den Tumoren neben den Granulosazellveränderungen Corpus luteum-ähnliche Gewebe nachweisen, so daß eine Bildung von Progesteron wahrscheinlich ist, die als Ursache der Amenorrhoe angesprochen

werden kann (JORES). Da 95% dieser Geschwülste trotz ihres pathologisch-anatomischen Charakters klinisch als gutartig zu bezeichnen sind, gelingt die operative Behandlung bei rechtzeitiger Diagnosestellung durch Beseitigung des Tumors und eine Rückbildung aller Krankheitszeichen nicht selten. In sehr seltenen Fällen kommt es bei Knaben zur Entwicklung von Teratomen des Hodens, die sarkomatös entarten und ebenfalls zu einer vorzeitigen Geschlechtsentwicklung führen können. Hierbei sind die körperlichen Zeichen der Reife meist nur angedeutet, während psychische Veränderungen gänzlich fehlen.



Abb. 49. Pubertas praecox bei Mißbildung des Tuber cinereum. [Aus DRIGGS und SPATZ: Virchows Arch. 305, 567 (1939)].

Auffällig erscheint die Tatsache, daß, soweit ich sehe, bislang noch kein Fall von Pubertas praecox bei einer sicheren *Hypophysenerkrankung* beschrieben ist. Es ist wahrscheinlich, daß die Hypophyse bei der Entstehung zahlreicher Formen dieser Störungen entscheidend mitbeteiligt ist. Eine spezifische Veränderung der Hypophyse, wie sie besonders doch in dem gonadotropen Anteil des Vorderlappens zu erwarten wäre, ist aber bisher nicht beobachtet worden. Das überrascht um so mehr, als die Behandlung des Kryptorchismus mit gonadotropem Hormon bereits in mehreren Fällen zu dem unerfreulichen Ergebnis einer Pubertas praecox geführt hat.

Die Bedeutung der *konstitutionellen* Faktoren für den Termin und die Ausprägung der Geschlechtsreife haben wir bereits kennengelernt. Auch bei denjenigen Formen, in denen Drüsenveränderungen, zumal der Nebennieren nachzuweisen sind, spielt der Genotypus eine wichtige Rolle. Wir haben auf das Vorkommen von Nebennierenveränderungen, von Pseudohermaphroditismus, Virilismus und Pubertas praecox in Geschwisterschaften und Familien bereits hingewiesen. In einer neueren Zusammenfassung von KEMP findet sich eine Reihe von Beobachtungen, die das Vorkommen der Erkrankung auch ohne Nebennierenbeteiligung in Sippen und Geschwisterschaften zeigt. Blutsverwandtschaft der Eltern scheint hierbei häufig vorzukommen, so daß ein recessiver Erbgang anzunehmen ist.

Von besonderem Interesse ist die Sippe, die RUSH, BILDERBACK, SLOCUM und ROGERS beschrieben haben. Hier zeigten der Urgroßvater, der Großvater, 2 Großonkel, der Vater und 2 Söhne eine Pubertas praecox. Auch bei einem entfernten männlichen Verwandten bestand die gleiche Störung, insgesamt waren 8 Individuen in 4 Generationen erkrankt. Anderweitige endokrine oder cerebrale Störungen waren nicht nachzuweisen. Die Frauen dieser Familie waren sämtlich gesund. Man wird hiernach wohl kaum Bedenken tragen, die Störung als primär konstitutionell zu bezeichnen.

BAUER hat darauf hingewiesen, daß in manchen Familien auch ein Alterieren verschiedener Formen der Frühreife nachzuweisen sei. Die abnorme Anlage zur Frühreife kann sich durch Vermittlung verschiedener innersekretorischer Organe phänotypisch auswirken, deren Beschaffenheit, Funktion und biologische Wertigkeit wiederum von der pathologischen Anlage zur Frühreife mit abhängig ist. Er weist auf die außerordentliche Präzision hin, mit der die Entwicklungszeit und das Reifungstempo genotypisch determiniert sind. Das geht aus der Beobachtung, daß zwei Zwillingsschwestern am gleichen Tage die Menarche erleben, zur Genüge hervor.

Die überragende Bedeutung des *cerebralen* Geschehens im weitesten Sinne für die Steuerung des Endokrinium geht mit besonderer Deutlichkeit aus den Beobachtungen über die cerebrale Form der Pubertas praecox hervor. Voranstellen möchten wir die Beobachtung von DRIGGS und SPATZ (Abb. 49).

Es handelte sich um einen Knaben von $2\frac{3}{4}$ Jahren, der mit 52 cm und 3 kg geboren wurde und schon nach 4 Monaten größer und kräftiger als andere Kinder war. Mit 6 Monaten begann er zu sprechen und zu laufen, hatte 13 Zähne und eine deutliche Vergrößerung des Penis. Mit 18 Monaten begannen die Pubes zu wachsen und es wurden schmerzhaftere Erektionen beobachtet. Mit 2 Jahren wurde die Stimme tief, der Haarwuchs am Kopf ungewöhnlich stark. Es entwickelte sich ein Flaum an der Oberlippe. Geistig war er ungewöhnlich lebhaft und interessiert; „während seine Bewußtseinswelt ihrem Inhalt und Umfang dem eines 3jährigen Kindes entsprach, bewegte er sich in dieser Welt mit der Überlegung und Zielstrebigkeit eines Erwachsenen“. Sexuelle Regungen konnten nicht beobachtet werden. Die klinische Untersuchung ergab normale Liquorverhältnisse, keinerlei Anzeichen für Hirndruck. Auffällig war, daß der Blutdruck deutlich erhöht war. Im Blutbild zeigte sich eine Leukocytose von 11000 Zellen und eine mäßige Polycythämie von 5,3 Millionen. Die Blutzuckerwerte waren normal. Der Junge starb im Anschluß an eine Laparotomie, die wegen des Verdachtes auf Nebennierentumor vorgenommen wurde.

Körpermaße und Gewicht entsprachen etwa dem eines 15jährigen, die Körperlänge entsprach einem 9jährigen Knaben, wobei die kurzen und gedrunghenen Proportionen mit Verbreiterung und Vergrößerung der Extremitäten auffällig waren. NEURATH und BERBLINGER haben auf das Zurückbleiben des Längenwachstums gegenüber dem Breitenwachstum hingewiesen. RÜCKERT und GARDINER-HILL haben es durch eine vorzeitige Verschmelzung der Epiphysenfugen erklärt. Im vorliegenden Falle jedoch fanden sich die Epiphysenfugen noch geöffnet, so daß angenommen wurde, daß das Tempo der enchondralen Verknöcherung dem des periostalen Breitenwachstums nicht zu folgen vermochte.

Das äußere Genitale erschien völlig ausgereift. Die Hoden waren pflaumengroß. Reife Spermatozoen waren in erheblicher Zahl zu sehen. Die Nebenniere zeigte außer versprengten Rindenkeimen und einer kräftigen Entwicklung des Markes keine Besonderheiten.

Die Nebenschilddrüsen waren nur zum Teil auffindbar. Schilddrüse, Milz (120 g) und Thymus (25 g) o. B. Die Hypophyse zeigte ein Überwiegen der Eosinophilen und Hauptzellen, etwa zu gleichen Teilen, die Basophilen erschienen stark vermindert. Keine Einwanderung von Vorderlappenzellen in den Hinterlappen. Kein Kolloid, der Hinterlappen von normalem Aufbau. Keine Plattenepithelreste. Die Epiphyse von normaler Größe und normaler mikroskopischer Beschaffenheit.

An der Hirnbasis fand sich nun dicht hinter dem Infundibulum, die Corpora mamillaria verdeckend, ein haselnußgroßes, kugeliges Gebilde, dessen histologische Untersuchung ergab, daß es sich nicht etwa um einen Tumor, sondern um eine auf das Tuber cinereum beschränkte Fehlbildung von hyperplastischem Charakter handelte. An der Ansatzstelle dieses Körpers war ein nennenswerter Nervenfaseraustausch mit der Region des Tuber

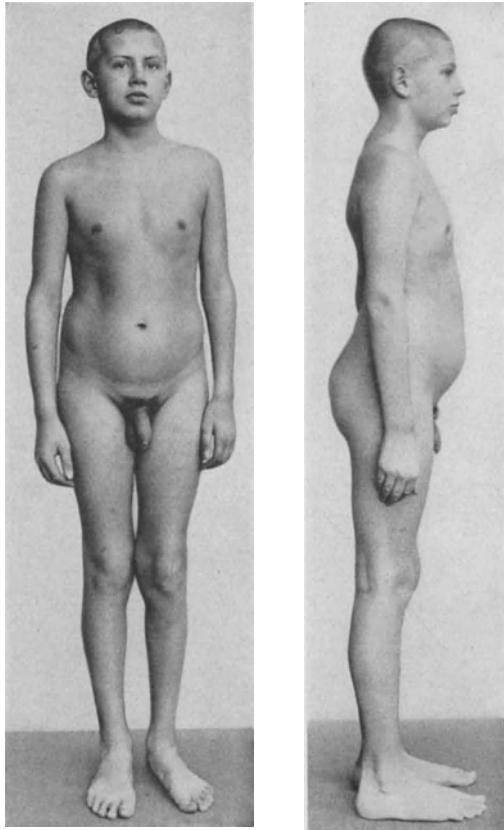


Abb. 50. G. M., $9\frac{1}{2}$ Jahre. Pubertas praecox bei Gliom des Schläfenlappens.

cinereum nicht nachzuweisen. Es fanden sich jedoch die gleichen Zellarten wie in dem Tuber cinereum. Gliomatöse Veränderungen fehlten, so daß SPATZ das Vorliegen einer echten Mißbildung annimmt. Die Besonderheit des Falles liegt darin, daß die Umgebung an den Veränderungen weitgehend beteiligt ist. Ebenso wie die klinische Untersuchung ergab auch das anatomische Bild keinerlei Drückerscheinungen, die den Hypothalamus oder die Hypophyse hätten in Mitleidenschaft ziehen können. Bei dem Fehlen aller anderen Veränderungen im Endokrinium glaubt SPATZ, hier eine echte hormonale Wirkung der Nervenzellen annehmen zu müssen. Im Anschluß an die Beobachtungen von SCHARRER und E. GAUPP, nimmt er hier eine Hyperneurosekretion an. Einlagerungen der Nervenzellen, die dem Bild der Drüsengranula entsprachen, waren hier freilich nicht vermehrt nachzuweisen.

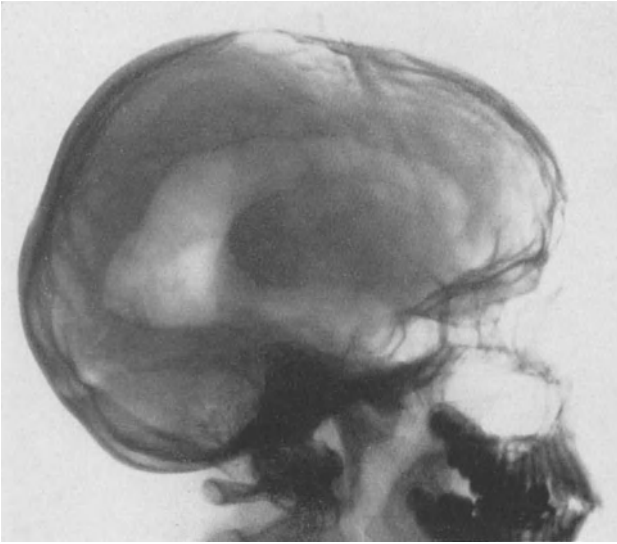


Abb. 51. G. M., vgl. Abb. 50. Encephalographie.

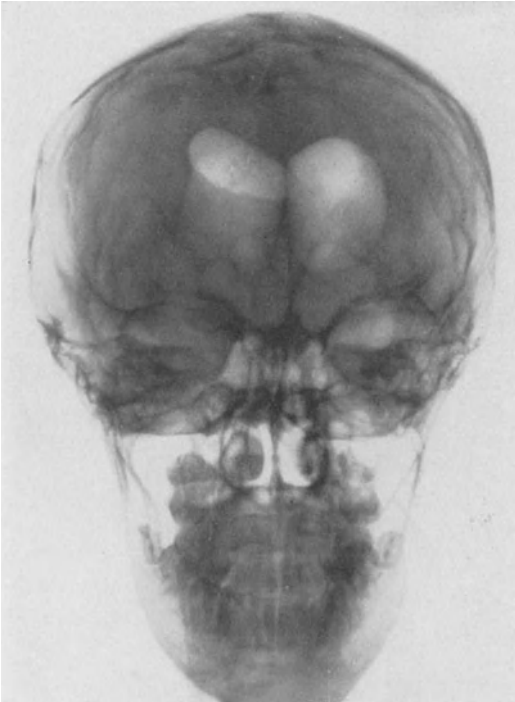


Abb. 52. G. M., vgl. Abb. 50, 51. Encephalographie.

Ein sehr ähnlicher Fall ist durch HEUYER, L'HERMITTE, DE MARTEL und VOGT mitgeteilt worden. Weitere Fälle mit Pubertas praecox bei Erkrankungen in der Umgebung des Tuber cinereum und des 3. Ventrikels sind von SCHMALZ, HORRAX und BAILEY, SCHMID, HEUYER und L'HERMITTE, HEILMANN und RÜCKART, HELLNER, SAAR, FORD und GUILD, ANDRÉ, THOMAS und SCHAEFFER, MONIZ und LIMA mitgeteilt worden. Es handelte sich dabei um Tumoren verschiedener Art: Gliome, Ganglioneurome, Mischtumoren, in anderen Fällen bestanden encephalitisches Zeichen und Hydrocephalus des 3. Ventrikels. In all diesen Fällen bestand eine sichere Schädigung des Hypothalamus ohne Beteiligung der Zirbeldrüse und ohne Veränderungen im weiteren Endokrinium. BERBLINGER unterscheidet eine *diencephalische* und *hypothalamische* Form der Pubertas praecox. Den Fall von

DRIGGS und SPATZ wird man zur hypothalamischen Form zu rechnen haben, obwohl eine Schädigung des Hypothalamus nicht nachzuweisen war. BERBLINGER

nimmt an, daß die verschiedenen Veränderungen dieser Gegend einen Einfluß auf das diencephalische nervöse Sexualzentrum habe. Die experimentellen Bemühungen von CAMUS, ROUSSY, SMITH, BAILEY und BREMER, die an verschiedenen Stellen des Hypothalamus und des Tuber cinereum Läsionen gesetzt haben, haben allerdings bislang niemals eine beschleunigende Wirkung auf Wachstums- und Geschlechtsentwicklung ergeben, vielmehr häufig eine Atrophie des Genitale.

Die Abb. 50—52 zeigen einen Knaben eigener Beobachtung, bei dem im Alter von $8\frac{1}{2}$ Jahren plötzlich eine starke Beschleunigung des Wachstums mit den Zeichen der genitalen Frühreife einsetzte. Es fand sich bei ihm ein großer Tumor des rechten Schläfenlappens, die Probepunktion ergab ein Gliom.

Eine weitere Form der Pubertas praecox findet sich bei den Geschwülsten der Zirbeldrüse (vgl. S. 313).

8. Das Klimakterium.

Das Klimakterium stellt eine der Reifungs- und Entwicklungsphasen der Frau und zugleich den Beginn der Altersinvolution des Organismus dar. Für den Zeitpunkt seines Eintretens und die Art des Verlaufs sind *konstitutionelle Faktoren* bestimmend. So sagt WIESEL, daß jede Frau die Form des Klimakteriums erlebt, die ihrer Konstitution entspricht. Ebenso wie die Menarche ist die Menopause zu einem Teil erblich determiniert, dafür sprechen besonders die Erfahrungen an Zwillingspaaren.

Eindrucksvoll ist eine Beobachtung an Zwillingsschwestern, die WIESEL mitteilt. Die beiden Frauen lebten in sehr verschiedenen Lebensumständen: Die eine, verheiratet, hatte 2 gesunde Kinder geboren und einen Abort gehabt, sie lebte in günstigen äußeren Umständen, während die andere, unverheiratete Schwester als Lehrerin manche Mühsal zu tragen hatte. Trotz dieser starken äußeren Verschiedenheit der Bedingungen und der Tätigkeit der Frauen traten die ersten Unregelmäßigkeiten der Menstruation bei beiden fast auf denselben Tag im 42. Lebensjahr auf, die Menses sistierten zur gleichen Zeit im 45. Lebensjahr. Beide Frauen wurden nun deutlich fett, es entwickelten sich stärkere Venektasien, deren Verlauf im einzelnen völlig konkordant war. Auch die Klagen der beiden Zwillinge über leichte Ermüdbarkeit, Gedächtnisschwäche und Trockenheit der Schleimhäute, Pruritus und Haarausfall waren völlig identisch. Die Gesichtszüge der beiden Zwillingsschwestern, die im Laufe des geschlechtsfähigen Alters sehr verschieden geworden waren, wurden zu Beginn des Klimakteriums wieder außerordentlich ähnlich.

Andererseits weist die Ähnlichkeit mit den Erscheinungen der Kastration der Frau auf die besondere Rolle des *Erlöschens der Keimdrüsenfunktion* hin. Die Krankheitszeichen der frühzeitigen Kastration sind dabei meist dramatischer und tiefgreifender als die der natürlichen Menopause, wobei es ja sehr fraglich bleibt, ob wir hierbei überhaupt von „Krankheit“ reden dürfen.

Man hat neuerdings versucht, die einzelnen Phasen und Erscheinungen des Klimakteriums zu den Verhältnissen der Hormonbildung und -ausscheidung in Beziehung zu setzen. B. ZONDEK hat drei verschiedene Phasen unterschieden. In der ersten findet sich eine erhöhte Ausscheidung von Follikelhormon im Harn, in der zweiten wird nur noch wenig oder kein Follikelhormon mehr ausgeschieden, in der dritten Phase lassen sich eine vermehrte Ausscheidung von gonadotropem Hormon des Hypophysenvorderlappens und gleichzeitig wieder kleine Mengen von Follikelhormon nachweisen. So hat ALBRIGHT die vasomotorischen Störungen des Klimakteriums vorwiegend auf den Überschuß an Vorderlappenhormon beziehen wollen. Es ist jedoch davor zu warnen, aus der Messung der Hormonausscheidung im Harn auf die Verhältnisse der Hormonproduktion zurückzuschließen. Die Erscheinungen lassen sich ebenso durch einen verminderten Verbrauch in der Peripherie erklären. Auch der Begriff des hormonalen Gleichgewichtes und seiner Störungen ist zur Erklärung herangezogen worden. Wir haben in der Einleitung auf die Problematik dieses Begriffes hingewiesen und gesagt, daß solche Gleichgewichte bislang nicht quantitativ meßbar sind, doch sind weitere Ergebnisse auf diesem Wege wohl zu erwarten. Es erscheint nicht unbegründet, das gehäufte Auftreten von Hyperthyreosen im Klimakterium durch den Wegfall der Hemmung des Vorderlappens und eine danach folgende Mehrbildung von thyreotropem Hormon zu erklären, wenn auch der direkte Beweis für diese Annahme noch fehlt.

Wichtig scheint mir die Beobachtung, daß zwischen den direkten Zeichen der genitalen Umwandlung und den übrigen klinischen Zeichen der Klimakterium

oft nur lose Beziehungen bestehen. Wir sehen Kranke, bei denen die vasomotorischen Beschwerden und der Hochdruck der eigentlichen Menopause um Jahre vorauseilen, wobei das absolute Alter der Frau nicht entscheidend zu sein scheint. In anderen Fällen folgen die charakteristischen klinischen Zeichen, die auf Grund der Behandlungserfolge mit Follikelhormon als Ausfallserscheinungen anzusprechen sind, erst Jahre nach der eigentlichen Menopause. LANGE hat darauf hingewiesen, daß Frauen, die frühzeitig operativ kastriert worden sind und danach zunächst keinerlei Störungen aufwiesen, zur Zeit des üblichen Klimakteriums die charakteristischen seelischen und vegetativen Störungen aufweisen können. Über die außerordentliche *Häufigkeit* und die Art der klimakterischen Störungen unterrichtet eine englische Zusammenstellung. Von 1200 Frauen verschiedener Stände und Berufe waren nur 16 frei von Beschwerden geblieben, 62% wiesen vasomotorische Störungen auf, 45% Kopfschmerzen, 40% Schwindelanfälle, 34% Fettsucht, 31% nervöse Übererregbarkeit, 24% rheumatische Beschwerden und 21% Menstruationsstörungen. 10% waren durch die Störungen gezwungen, zu Bett zu liegen und ihre Arbeit zu unterbrechen. Merkwürdigerweise lag der Prozentsatz der Störungen bei den meisten Formen für die Verheirateten deutlich höher als für die Unverheirateten, nur die Zeichen nervöser Übererregbarkeit kamen bei den letzteren häufiger vor. WIESEL betont, daß nur eine Minderzahl von subjektiven Beschwerden und objektiven Befunden für das Klimakterium charakteristisch sind, daß die meisten der bislang als rein klimakterisch angesehenen Symptome sich auch in anderen einschneidenden Lebensepochen, besonders aber während der Pubertät und Gravidität, nachweisen lassen. Nach ihm verläuft das Klimakterium der Frau mit intersexuellen Zügen in der Regel schwerer als bei anderen Frauen, besonders thyreotoxische Erscheinungen und Magen-Darmbeschwerden werden bei ihr häufig beobachtet.

Die Veränderungen am Genitalapparat sind hier nicht weiter zu besprechen. Im Vordergrund der *Beschwerden* stehen die Störungen von seiten des Vasomotorensystems. Aufsteigende Hitze, Hitzwallungen, Erröten und Erblässen des Gesichtes, Herzklopfen, Schweißausbrüche, Kopfschmerzen von migräneartigem Charakter, Schwindelerscheinungen, Ohrensausen und Schlafstörungen sind zu nennen. Die vasomotorischen Störungen können sich auf die Peripherie beschränken und hier zu Akrocyanose, Parästhesien und ähnlichem führen. In der Regel erscheint jedoch die Regulation der Vasomotoren zentral gestört. Hiermit steht das Auftreten von *Hochdruckerscheinungen* in Verbindung. Die Angaben über die *Häufigkeit* der Hypertonie im Klimakterium gehen stark auseinander. WIESEL betont, daß man sie höchstens in der Hälfte der Fälle beobachten kann, und daß nicht so sehr der Hochdruck als die Blutdrucklabilität für das Klimakterium charakteristisch sei. Im Gegensatz zu der Annahme SCHICKELES konnte er kein paralleles Verhalten zwischen den übrigen Ausfallserscheinungen und dem Auftreten einer Blutdrucksteigerung beobachten. Er weist darauf hin, daß auch Blutdrucksenkung nach Kastration beobachtet worden ist. Recht häufig scheint eine Verbindung von Hypertonie mit anfallsweiser Tachykardie bis zur paroxysmalen Tachykardie zu sein. Der Hochdruck kann flüchtig sein, und auch beträchtliche Druckerhöhungen können nach 1—2 Jahren wieder verschwinden. Häufiger ist jedoch die Entwicklung einer echten Hypertonie zur Zeit des Klimakteriums. Die Kurve der Morbidität der Hochdruckkranken zeigt einen steilen Gipfel, der bei Frauen zwischen dem 40. und 50., bei Männern zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr gelegen ist. Danach nimmt die Zahl der Hochdruckerkrankungen wieder wesentlich ab, woraus zu ersehen ist, daß es sich nicht um ein lineales Verhältnis zum Lebensalter handelt. Man wird hier besonders an die Verhältnisse des vegetativen

Nervensystems denken müssen, dessen Ansprechbarkeit zur Zeit des Klimakteriums erhöht ist. Eine sichere Abgrenzung des *klimakterischen Hochdrucks* von anderen Formen der *essentiellen Hypertonie* ist nicht möglich. Eine erhebliche Anzahl von Frauen, die in diesem Alter einen echten Hochdruck bekommen, weist *hypophysäre* Züge auf, wie akromegaloide Vergrößerung der Gesichtszüge und der Extremitäten oder einen leichten Hirsutismus. Da auch Fettsucht und Striae zu dieser Zeit neu auftreten können, ergeben sich enge Beziehungen zum CUSHING-Syndrom; es ist jedoch heute noch nicht möglich, einen echten *hypophysären Hochdruck* sicher zu kennzeichnen. Wir haben oben darauf hingewiesen, daß auch bei dem Hochdruck des Jugendlichen zur Zeit der Pubertät Erscheinungen von seiten des Hypophysenvorderlappens oft in Erscheinung treten.

Unter den zahlreichen Erkrankungen, die zur Zeit des Klimakteriums gehäuft in Erscheinung treten können, nennen wir noch die *Angina pectoris*. Hierbei muß neben der anatomischen Erkrankung der Kranzgefäße die gesteigerte Krampfbereitschaft des Organismus berücksichtigt werden.

Die psychischen Erscheinungen des Klimakteriums können hier nicht weiter besprochen werden. Wir weisen auf die Zusammenfassung von KEHRER hin.

Die Veränderungen der *Schleimhäute* äußern sich besonders häufig in Pruritus oder Craurosis vulvae. Die günstigen Erfahrungen mit der Follikelhormonbehandlung dieser Kranken weisen auf die Bedeutung des Keimdrüsenausfalls für dieses Symptom hin. Von seiten der Haut ist ebenfalls der Pruritus zu nennen, dazu die Acne rosacea, auch chloasmaähnliche Verfärbungen und generalisierte stärkere Pigmentierungen kommen vor. Letztere stehen häufig im Zusammenhang mit den Zeichen einer Virilisierung. Es kommt zu starker Behaarung der Oberlippe, manchmal auch des Kinnes, während das Haupthaar und die Pubes ausfallen. Die Gesichtszüge können sich dem männlichen Typus annähern. Wir haben oben bereits erwähnt, wie nach der Theorie MARAÑONS im Klimakterium die intersexuelle Anlage bei der Frau regelmäßig zum Ausdruck kommt. H. ZONDEK hat eine besondere Aktivität der Nebennierenrinde um diese Zeit vermutet. Trophische Störungen an Fingern und Zehen mit Brüchigwerden und Verlust der Nägel sind häufig beobachtet.

Unter den *Stoffwechselstörungen* steht die *Fettsucht* obenan, die in einem hohen Prozentsatz nachzuweisen ist; konstitutionelle Faktoren sprechen hierbei wiederum mit. Der Grundumsatz ist dabei nicht gesetzmäßig verändert. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung ist oft vermindert; die Fettsucht kann sich mit den Erscheinungen der Hypothyreose verbinden; es scheint mir jedoch nicht möglich zu sein, das gehäufte Auftreten der Obstipation im Klimakterium mit hierher zu rechnen, wie WERNER das tut. Auf die Möglichkeit einer Entwicklung thyreotoxischer Zeichen haben wir bei der Besprechung der Schilddrüse hingewiesen.

Auch auf das gehäufte Auftreten des *Diabetes* zur Zeit des Klimakteriums und auf den Beginn des Altersdiabetes um diese Zeit ist hinzuweisen; wenn es auch noch nicht möglich ist, den Diabetes des Klimakterium als festumrissene Form abzugrenzen, so läßt sich doch bei ihm wiederum die Mitwirkung hypophysärer Krankheitszeichen deutlicher als sonst nachweisen.

Auf die *Gelenkerkrankungen* im Klimakterium hat MENGE als erster hingewiesen. MUNK, v. BERGMANN, UMBER, SCHITTENHELM, SCHÖTTMÜLLER, MARAÑON, RECKNAGEL, SYLLA, BISHOP und HALL haben einschlägige Beobachtungen mitgeteilt, ohne daß es bislang möglich erscheint, das Krankheitsbild von anderen Formen der *Arthrosis deformans* sicher abzugrenzen. Man hat eine besondere Lokalisation in den Kniegelenken beobachtet, zumal dann, wenn eine Fettsucht als statische Komponente mitwirkte. In anderen Fällen erscheinen

besonders die kleinen Gelenke und das periartikuläre Gewebe beteiligt. Wegen des Auftretens von Knötchen in der Umgebung der kleinen Gelenke hat MARAÑON auf die Ähnlichkeit mit dem Bilde der Gicht hingewiesen. In manchen Fällen sind günstige Ergebnisse durch die Behandlung mit Follikelhormon erzielt worden (RILTON), so daß diese Beobachtung ex juvantibus die Diagnose zu stützen vermochte.

Da die Zahl der Gelenkerkrankungen allgemein im Klimakterium erhöht ist, liegt es nahe, die Mitwirkung hormonaler Störungen hierbei anzunehmen. v. DRIGALSKI vermutet, daß die endokrinen Arthropathien durch eine vermehrte Ausschüttung von Wachstumshormon aus dem Hypophysenvorderlappen verursacht sein könnten und demnach mit der Akromegalie in Beziehung stünden. Eine sichere klinische Abgrenzung der endokrinen Formen der Arthritis und Arthrosis deformans stößt bislang noch auf große Schwierigkeiten (MUNK, RECKNAGEL).

Die bekannte Tatsache, daß sich zur Zeit des Klimakterium ein beträchtlicher Teil der malignen Tumoren entwickelt, läßt den Schluß zu, daß auch hierbei gewisse Zusammenhänge mit dem hormonalen Geschehen bestehen. SAUERBRUCH hat darauf hingewiesen, daß Eingriffe in die Sexualsphäre allgemein von großer Bedeutung für Wachstum und Entwicklung der Tumoren sind. Während man einmal annehmen kann, daß ein Wegfall oder eine Verminderung von Sexualhormon an der Entwicklung des Tumors beteiligt ist, sprechen andere Beobachtungen, wie die von LACASSAGNE und RONDONI dafür, daß die Sexualhormone das Tumorwachstum zu fördern vermögen. Die Entdeckung KENNEWAYS, daß das den menschlichen Sterinen chemisch nahestehende Benzpyren eine hohe cancerogene Wirkung hat, hat diesen Vermutungen neue Nahrung gegeben. Auch BUTENANDT hält es für möglich, daß im Organismus bei der Synthese der Sexualhormone durch intermediäre Störungen cancerogene Stoffe entstehen können. Diese Annahmen sind freilich noch hypothetisch, insbesondere widersprechen sich die klinischen Beobachtungen über die Häufung der Tumoren beim Nachlassen der Keimdrüsentätigkeit und die experimentellen Erfahrungen über die Förderung des Tumorwachstums durch das Hormon. Bei der allgemein proliferierenden Wirkung der Sexualhormone ist mit der Möglichkeit, daß das Wachstum eines vorhandenen Tumors angeregt wird, stets zu rechnen. Auch die Möglichkeit, daß ein noch schlummernder Tumorkeim durch die Zufuhr großer Mengen Sexualhormon in einen manifesten Tumor verwandelt wird, ist nicht von der Hand zu weisen. Andererseits haben sorgfältige experimentelle Arbeiten gezeigt, daß eine *Verursachung* maligner Tumoren durch die Hormonzufuhr kaum anzunehmen ist. Die Mehrzahl der Kliniker steht heute auf dem Standpunkt, daß die Furcht vor einer Tumorentstehung keine Gegenindikation gegen die Hormonbehandlung bilden kann. Bei nachweisbarem Tumor freilich wird man eine solche Behandlung unterlassen.

Die Frage, ob auch der *Mann* ein *echtes Klimakterium* erlebt, ist noch umstritten. Zweifellos beobachten wir bei einer großen Zahl von Männern zwischen dem 45. und 55. Jahr Veränderungen, die wir als den Beginn einer Altersperiode deuten können und deren Erscheinungen denen des Klimakterium der Frau und ebenso der Kastration des Mannes ähnlich sind. Es fehlt jedoch der Beweis, daß hierbei das Nachlassen und Erlöschen der Keimdrüsenfunktion die primäre Veränderung darstellen soll. Auch die Erfahrungen mit der Behandlung mit Sexualhormon haben den Beweis hierfür nicht erbracht. Andererseits wissen wir, daß Libido, Potenz und Zeugungsfähigkeit bis in das Greisenalter erhalten bleiben können. Eine besondere Rolle spielt in der neueren Literatur noch die Frage der *Prostatahypertrophie*. Dabei ist das Problem des hormonalen Charakters dieser Störung noch ungeklärt. Nachdem man um die Jahrhundertwende

angeblich mit gutem Erfolg die Kastration zur Behandlung der Prostatahypertrophie angewendet hat, behandelt man heute im Gegenteil mit männlichem Sexualhormon. LAQUEUR und DE JONGH nehmen eine Störung des Gleichgewichts zwischen männlichem und weiblichem Sexualhormon als Ursache der Prostatahypertrophie an. RUSCH, PALMER und KUNDERT fanden im Harn der Prostatiker relativ große Mengen von Follikelhormon. Mit Testosteron gelingt es, bei einem Teil der Prostatiker eine Rückbildung der Hypertrophie und eine Besserung der Beschwerden zu erreichen.

Von LANGE wird das Vorkommen eines *Klimakterium virile* auf Grund seiner Erfahrungen an Kastraten nachdrücklich bejaht. Er geht von der Beobachtung aus, daß ein Teil der Frühkastraten erst 10 oder 20 Jahre nach der Verstümmelung, zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr charakteristische Beschwerden bekommt, die als Ausfallerscheinungen zu deuten sind. Es sind beim Manne die gleichen Erscheinungen wie bei der Frau: Die Kranken werden verstimmt, empfindlich, reizbar, verdrossen, launisch, weichlich, haltlos. Sie klagen über Schwindelanfälle, Schweißausbrüche, Ohrensausen, Kopfschmerzen, Blutandrang zum Kopf, fliegende Hitze, Herzbeklemmungen, Schlappeheit, Mattigkeit, Schlafstörungen, Schwindelerscheinungen, Parästhesien, Erlöschen von Libido und Potenz. Zunächst weist er auf die große Bedeutung seelischer Faktoren hin, nicht nur für den Verlauf und die Beschwerden des Klimakteriums, sondern auch für den Zeitpunkt. Er spricht vom Frühklimakterium des Nervösen und Spätklimakterium des seelisch rüstigen Menschen. Als Ursache nimmt er eine Umwandlung in den vegetativen Zentren des Zwischenhirns an, weil nach den Erfahrungen mit den Kastraten der primäre Vorgang kaum im Endokrinium, zum mindesten nicht in den Keimdrüsen anzunehmen ist. Klinische Zeichen, die denen des Klimakteriums weitgehend entsprechen, werden auch nach Hirntraumen, bei Encephalitis epidemica und anderen zentralen Erkrankungen beobachtet. Andererseits ist nach den Beobachtungen von KAUDERS anzunehmen, daß eine Behandlung mit Keimdrüsenstoffen auch bei solchen Kranken durch eine Beeinflussung der vegetativen Zentren wirksam sein kann. Demnach wäre auch das Klimakterium der Frau nicht eine *Folge des Keimdrüsenausfalls*, sondern umgekehrt die Betriebseinstellung der Ovarien wäre eine Folge des Klimakterium. Beim Manne könnten dann die Zeichen des Klimakterium darum weniger deutlich sein, weil seine Keimdrüsen andersartig und in geringerem Maße auf die zentralen Impulse reagieren.

Wir erinnern an die Versuche von CAMUS und ROUSSY, die annehmen, daß die Periodik der Pubertät primär im Zwischenhirn ablaufe. Jedenfalls werden wir zur Erklärung auch des Klimakterium cerebrale Faktoren im weitesten Sinne stets mit in Betracht ziehen müssen.

9. Behandlung.

Die Möglichkeiten und Grenzen einer Behandlung der Keimdrüsenstörungen gehen aus dem Gesagten hervor. Die Reindarstellung und Synthese der Sexualhormone, die an die Namen ALLEN-DOISY, BUTENANDT und RUZICKA geknüpft ist, hat eine Fülle neuer Behandlungsmöglichkeiten geschaffen, sie hat zugleich in verständlicher Weise zur Zurückdrängung aller anderen Behandlungsarten geführt und eine Reihe von schönen Erfolgen gezeitigt. Die rasch zunehmende Ausweitung der Indikationsstellung hat dabei freilich zu Rückschlägen geführt, und auch bei solchen Störungen, bei denen man nach strenger Indikationsstellung einen Erfolg der Sexualhormone erhoffen konnte, sind uns Enttäuschungen nicht erspart geblieben. Diese haben dann allerdings unsere

Kenntnisse des pathologisch-physiologischen Geschehens wiederum wesentlich erweitert.

Betrachten wir zunächst die *Reifungshemmungen*, so ist stets mit Sorgfalt die Notwendigkeit, ja die Berechtigung des ärztlichen Eingreifens überhaupt zu prüfen. Bei einer Pubertätsverzögerung, die nach Erhebung der Familienanamnese als genotypisch bedingt anzusehen ist und bei gewissen infantilistischen Störungen des Erwachsenen dürfte die Aufgabe des Arztes lediglich in einer Aufklärung der Eltern und Angehörigen oder in einer vorsichtigen Korrektur der Lebensführung bestehen. Die Lenkung der Pubertät ist in erster Linie ein Erziehungsproblem, wobei der Arzt durch Aussprache mit den Kindern, Eltern und Erziehern wesentlich mithelfen kann. Es handelt sich um die Aufgaben der Heilpädagogik, von der hier nicht weiter die Rede sein kann. Ergeben sich größere Schwierigkeiten und tieferliegende Konflikte, so kann aus der sorglichen Beratung eine Psychotherapie werden. Die weitgehenden Möglichkeiten der Psychotherapie mit all ihren Methoden von der schlichten Tröstung bis zur Hypnose werden dadurch verständlich, daß — wie wir besprochen haben — seelische Faktoren bei allen Störungen der Keimdrüsentätigkeit wesentlich mitbeteiligt sind.

Wenn STIEVE neuerdings wieder gezeigt hat, daß schon ein Angsterlebnis zu schweren anatomischen Veränderungen an den männlichen und weiblichen Keimdrüsen führen kann, so ergibt sich daraus, wie tief die Beruhigung eines Menschen und die Lösung einer Angstspannung in das Geschehen der Keimdrüsen eingreifen kann.

Wir bringen ein Beispiel: Eine 28jähr. konfessionslose Studentin der Medizin sucht die Klinik mit starken Beschwerden über hochgradige Ermüdbarkeit, schlechte Konzentrationsfähigkeit, verlangsamte geistige Auffassung und Gedächtnisstörungen auf. Sie hat zunehmende Schwierigkeiten im Umgang mit ihren Mitmenschen und Kameraden, auf der Straße hat sie das Gefühl, von allen forschend angesehen zu werden; sie fürchtet, anderen Menschen zu nahe zu treten. Die Vorgeschichte ergibt, daß sie früher ein lebhafter, lebensbejahender Mensch gewesen sei, der ähnliche Schwierigkeiten nie erlebt hat. Auffallend sind die Angaben über starke Gewichtsschwankungen in früheren Jahren. Während sie in der Obersekunda 62 kg gewogen habe, habe sie als Studentin zunächst langsam bis auf 45 kg, und dann im 2. Semester sehr rasch bis auf 34,5 kg abgenommen, ohne daß sie außer einer gewissen Verringerung des Appetits dafür einen Grund anzugeben wußte. Da zu derselben Zeit ihre geistige Leistungsfähigkeit vermindert war, setzte sie zwei Semester mit dem Studium aus und nahm rasch wieder bis zu 50 kg an Gewicht zu. Sie wurde um diese Zeit mit Praeophyson behandelt. Die Menarche war mit 14 Jahren, die Menses waren bis zum 20. Lebensjahr regelmäßig und dauerten 4—5 Tage. Vom 20. Jahre ab, also seit nunmehr 8 Jahren sistieren die Menses völlig. Ob damals ein besonderes Ereignis ihres inneren oder äußeren Lebens eingetreten sei, weiß sie nicht mehr anzugeben. Die klinische Untersuchung ergibt an den inneren Organen und am Nervensystem, abgesehen von einem asthenischen Habitus, nichts Besonderes. Der Blutstatus ist regelrecht; im Zuckerbelastungsversuch ergibt sich eine verspätete, geringe hypoglykämische Nachschwankung. Im Trinkversuch zeigt sich eine Verzögerung des Wiederanstiegs der Harnkonzentration bei normaler Gesamtausscheidung. Der Grundumsatz beträgt um 1000 Calorien und liegt zwischen —20 und —25%. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung ist mit einer Gesamtsteigerung um 25% nach 3 Stunden normal ausgeprägt. Sella turcica o. B. Die gynäkologische Untersuchung zeigt eine starke Hypoplasie des Uterus. Der in diesen Fragen besonders erfahrene Kollege hält bei der langen Dauer der Amenorrhoe und der hochgradigen Hypoplasie des Genitale eine Behandlung mit Sexualhormon nicht für erfolgversprechend.

Es gelingt durch mehrere Aussprachen, allmählich den Kontakt mit der stark gehemmten und ängstlich mißtrauischen Patientin herzustellen. Eine Reihe von medizinischen Befürchtungen, die sie sich über ihre Krankheit gemacht hat, können zerstreut werden und ein Teil der Nöte, die sie mit sich und der Umwelt hat, verlieren bei einer ruhigen Betrachtung den erregenden Charakter. Man rät ihr, das Studium fortzusetzen und sie nimmt die Tröstung und Beruhigung unter vorübergehenden Zeichen einer tieferen Erschütterung mit Tränen und Erröten langsam an. Nach 4 Tagen Aufenthalt in der Klinik wird mit ihr verabredet, daß man doch eine Behandlung mit Sexualhormon zur Behebung der Amenorrhoe durchführen wolle, trotzdem die Aussichten nicht sehr groß erscheinen. Am nächsten Morgen, *noch bevor die Pat. irgend welches Hormon bekommen hat*, berichtet sie mit den Zeichen

tiefster Erregung, daß sie seit 8 Jahren zum erstenmal wieder ihre Regelblutung bekommen habe. Diese verlief ohne Beschwerden bei mäßigem Blutverlust und hielt 10 Tage lang an. Ohne weitere Behandlung trat nach weiteren 6 und dann weiteren 4 Wochen eine neue Regelblutung auf. Seitdem haben wir leider von ihr keine Nachricht mehr erhalten.

Die Kenntnis derartiger Möglichkeiten scheint mir eine unerläßliche Voraussetzung für eine sachgemäße Handhabung der Hormontherapie. Bei einer großen Zahl von Kranken mit Hemmung der Reifung bereitet die Beurteilung, zumal die Prognose größte Schwierigkeiten, die durch die Vielfalt und Unberechenbarkeit der beteiligten Faktoren erklärlich sind. Bei sorgsamer Beobachtung des Kindes im Pubertätsalter erlebt man immer wieder einen erstaunlichen Wechsel des Tempos und des Ausmaßes der Reifung, auch ohne jede ärztliche Behandlung. Kinder mit allen Zeichen der *Pubertas tarda*, die nach der Aussage ihrer Eltern seit Jahren keinen Fortschritt in der psychischen und somatischen Ausreifung gemacht haben, entwickeln sich plötzlich, im Verlauf weniger Monate, in erfreulicher Weise, ohne daß ein Eingriff in das Endokrinium stattgefunden hätte, ohne daß dafür eine klare Ursache zu finden wäre. Luft- und Milieuwechsel, Besserung des Schulverhältnisses, Wegfallen häuslicher Spannungen können dabei wesentlich mithelfen. Gelingt es einer „Leseratte“ Freude am Spiel und an sportlicher Betätigung beizubringen, oder einen schwierigen Einspänner in eine fröhliche und straffe Jugendgemeinschaft einzugliedern, so kann man u. U. erstaunliche Veränderungen psychischer und somatischer Art und das rasche Nachholen der verzögerten Reifung beobachten. Es ist selbstverständlich, daß die alles beherrschende Konstitution hier gewisse Grenzen setzt.

Aus diesen, jedem echten Hausarzt geläufigen Beobachtungen erklären sich auch zur Genüge die angeblichen „Erfolge“ mit mancherlei sog. Drüsen- und Hormonpräparaten, etwa mit Hypophysenpräparaten per os, wie sie immer wieder ohne genügende Kritik mitgeteilt werden.

Neben der Regelung der Lebensverhältnisse, wobei der Ausgleich der natürlichen Spannungen zwischen der Innenwelt des Kindes und den Ansprüchen der Umwelt eine besondere Rolle spielt, ist die *Ernährung* wichtig. Daß man die Kinder vom intersexuellen Fettsuchtstyp der Pubertät knapp ernähren soll, ist ebenso selbstverständlich wie, daß man die rasch wachsenden mageren Kinder zu einem ausreichenden und regelmäßigen Essen erziehen muß. Gewaltsame Mast und eingreifende Diätexperimente sind dabei tunlichst zu vermeiden. LICHTWITZ hat mit Nachdruck auf die Notwendigkeit einer genügenden Eiweißzufuhr, gerade auch mit dem leicht assimilierbaren tierischen Eiweiß hingewiesen. Wenn seine Begründung, daß das Eiweiß der Nahrung die Hauptquelle der Hormone sei, auch noch problematisch erscheint, so gibt ihm die klinische Beobachtung doch recht. Falls Kinder jedes Fleisch ablehnen, oder falls sie, was ebenfalls nicht selten zu beobachten ist, einen ungebührlichen Eiweißhunger aufweisen, so wird man im Einzelfall entscheiden müssen, wieweit man solchen „instinktiven“ Äußerungen nachgeben soll. Es ist heute selbstverständlich, daß für eine genügende Zufuhr an Frischkost zu sorgen ist. Stößt sie auf Schwierigkeiten, so kann man die reinen Vitaminpräparate zur Hilfe nehmen.

Wir wissen, daß das klinische Bild der A-Avitaminose Zeichen einer endokrinen Insuffizienz enthält, und ebenso kennen wir die engen Beziehungen gerade zwischen Keimdrüsen und Vitamin A. Bei A-Mangel in der Nahrung kommt es zu mangelhafter Geschlechtsreife des Tieres. Auch die Sterilität und Amenorrhoe zahlreicher Frauen in den Jahren der Hungerblockade hat man auf den Mangel an Vitamin A in der Nahrung bezogen. Die Keimdrüsen speichern Vitamin A in beträchtlicher Menge, die der Frau mehr als die des Mannes. Die Erscheinungen des Mangels an A-Vitaminen entsprechen zugleich im wesentlichen denen, wie sie bei der E-Vitaminose beobachtet werden. Nach der Entdeckung von EVANS und BISHOP führt der Mangel an E-Vitamin gesetzmäßig zur Sterilität, beim Männchen kommt es zu einer fortschreitenden Degeneration der Testikel, wobei auffälligerweise die LEYDIG- und SERTOLI-Zellen weitgehend erhalten bleiben. Die Sterilität des Weibchens kommt dagegen auf andere Weise zustande. Das Ovar weist anatomisch keine sicheren

Veränderungen auf. Die implantierte Frucht wird jedoch außerordentlich rasch vom Uterus resorbiert. Sichere E-Avitaminose ist beim Menschen bislang nicht bekannt. Man wird den habituellen Abort hier nicht ohne weiteres anführen dürfen. Trotzdem hat man mit den Vitamin-E-Präparaten günstige Beobachtungen bei der Behandlung der primären Sterilität und besonders beim habituellen Abort gemacht. Bei den Reifungshemmungen sah JUHASZ SCHÄFFER günstige Erfolge. Nach STÄHLER (1941) kann die Wirkung der Sexualhormone durch Tokopherol gesteigert werden. Es steht für die Behandlung sowohl das reine synthetische E-Vitamin (Tokopherol-Acetat) zur Verfügung als auch Weizenkeimöle mit hohem E-Vitamingehalt. Ein Versuch mit diesen Präparaten, zumal bei der Spätmenarche des Mädchens erscheint gerechtfertigt.

Unter den Hormonen, von denen eine Beschleunigung und Vervollständigung der Reifung zu erwarten ist, möchte ich die *Schilddrüsenstoffe* obenan stellen. Bei der Behandlung des Myxödems haben wir davon bereits gesprochen. Es sind besonders die mit Fettsucht verbundenen Formen der Spätreife, die sehr günstig auf Schilddrüse ansprechen; aber auch in solchen Fällen, in denen eine hypothyreotische Komponente nicht nachzuweisen ist, können die Präparate wesentliches leisten. Ich gebe in der Regel zunächst Thyroxin nach dem Vorschlag SCHITTENHELMs in größeren Dosen von 3 mg, 3—4 Tage lang beginnend, dann 3 Tage lang je 2 mg und 3 Tage je 1 mg, bis zu einer Gesamtdosis von 20—30 mg. In manchen Fällen erweisen sich die Thyreoideaorgan-Präparate als deutlich überlegen. Eine sorgfältige Kontrolle ist selbstverständlich, wobei die des Kreislaufs und des Nervensystems genügend erscheint. In der Klinik wird man auch die Grundumsatzbestimmung mit heranziehen können. Es ist oft erstaunlich, welche großen Mengen von Schilddrüse von diesen Kindern vertragen werden. Bei ärztlicher Aufsicht habe ich niemals eine Thyreotoxikose hiermit entstehen sehen. Die Reifung kann unter dieser Behandlung auffallend rasch eintreten, oft in wenigen Wochen und Monaten, auch nach langem Stillstand. Man gewinnt manchmal den Eindruck, als habe der Organismus auf diesen Anstoß gewartet.

Ein 16 jähr. Junge mit etwa 8 kg Übergewicht, blaß, gedunsen aussehend, leichte Gynäkomastie, reichliches Hüftfett, keinerlei Pubes, Penis 3 cm lang, Testikel knapp kirschgroß, wird von den Eltern gebracht, weil es in der Schule gar nicht mehr gehe. Auch zu Hause sei er sehr schwierig und verschlossen. Nach 6wöchiger Behandlung mit Thyreoidea siccata, insgesamt 10 g, zeigen sich die ersten Pubes. Die Behandlung wird abgesetzt, die Reifung geht in erfreulichem Tempo weiter. Nach 12 Wochen ist der Penis 6 cm lang, die Pubes deutlich herangewachsen. Es macht sich der nahende Stimmwechsel bemerkbar. Der Junge hat das Klassenziel erreicht. Die Eltern versichern, er sei nicht wiederzuerkennen (vgl. Abb. 129, 130).

Wir haben die Behandlung mit Sexualhormon schon darum nicht an den Anfang gestellt, weil gegen ihre Anwendung bei Reifungsstörungen Einwände überhaupt bestehen. So betont MOORE, einer der besten Kenner des Gegenstandes, daß bis jetzt noch keinerlei Beweis dafür erbracht sei, daß die Sexualhormone die Tätigkeit der Keimdrüsen anzuregen vermögen. Es liegen im Gegenteil eine Reihe von Beobachtungen vor, die bei verschiedenen Versuchstieren eine eindeutige Schädigung der Keimdrüsen nach der Hormonzufuhr erkennen lassen (MEYER, LEONARD, HISAW, MARTIN, KUNDE, ALLEN, MOORE und PRICE). MOORE nimmt an, daß die hemmende Wirkung vorwiegend auf dem Weg über den Hypophysenvorderlappen zustande komme. Der gleiche Einwand dürfte gegen die Organpräparate aus Hoden und Eierstock zu erheben sein, von der Unsicherheit der Dosierung dieser Präparate und der Fragwürdigkeit ihrer Wirkung überhaupt abgesehen. Im Gegensatz zu MOORE haben GOLDSCHMIDT und STREBER eine Anregung der Spermatogenese beobachten wollen. BAUER und KOCH, HOFF und SAND haben bei Hypogonitalismus eine Größenzunahme des Hodens unter der Behandlung mit Testosteron beobachtet. MORICARD, BIZE und SAULNIER, HAMILTON, HUBERT, DEREQ, SCHICKER und SCHONFELD haben mit dem gleichen Präparat günstige Beeinflussung der Reifungshemmung, Förderung

der körperlichen und geistigen Reife beobachtet. Vielleicht kommen diese gegensätzlichen ärztlichen Erfahrungen durch Verschiedenheiten der Dosierung zustande. Während ich bei Knaben trotz mancher befürwortender Stimmen immer noch vor der Anwendung der Testosteronpräparate warnen möchte, scheint mir nach den Erfahrungen KAUFMANNs und CLAUBERGs und anderer bei Mädchen mit stark verzögerter Genitalentwicklung und primärer Amenorrhoe ein Versuch mit Follikelhormon gerechtfertigt zu sein. Wir verweisen hierfür auf das gynäkologische Schrifttum.

Nach diesen Ergebnissen liegt es nahe, die Anwendung der Sexualhormone bei der Behandlung der Reifungshemmung solange zurückzustellen, bis wir über ihren Wirkungsmechanismus und die sich daraus ergebenden Behandlungsmöglichkeiten besser Bescheid wissen, um zunächst die *gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens* zur Behandlung heranzuziehen. Leider haben sich auch hier beträchtliche Schwierigkeiten ergeben. Es scheinen zunächst gewisse Unterschiede zwischen den Präparaten zu bestehen, je nachdem sie aus Schwangerenharn, aus dem Serum trächtiger Stuten und aus dem Hypophysenvorderlappen selbst gewonnen sind. Mit den aus Schwangerenharn gewonnenen Präparaten ist nach den Beobachtungen von HAMBLEN, ROSS und JOHNSON keine wesentliche Wirkung auf das Ovar und die Follikelreifung zu erzielen. Dagegen scheint — wobei die Erhaltung der Hypophysenfunktion eine Vorbedingung ist — die Luteinisierung gesteigert zu sein. Am Hoden bewirken die Präparate eine Zunahme der interstitiellen Gewebe, zumal der LEYDIGSchen Zellen. Daraus kann nicht ohne weiteres der Schluß gezogen werden, daß damit auch die Keimdrüsenhormonbildung des Hodens angeregt werde, da die Frage nach der eigentlichen Bildungsstätte des Hodenhormons immer noch umstritten ist. BOUING und STEINACH und zahlreiche andere haben betont, daß die LEYDIGSchen Zwischenzellen als Hormonbildner anzusehen sind. Sie führen dafür die Hypertrophie dieser Zellen nach der Vasoligatur und die Verhältnisse nach Hodentransplantation an. Gegen diese Annahme sprechen die Beobachtungen, daß man bei Eunuchoidismus Keimdrüsen mit enormer Zwischenzellwucherung gefunden hat, während die samenbildenden Epithelien hierbei zugrunde gegangen waren. SAND und besonders STIEVE vertreten deshalb die Meinung, daß die SERTOLI-Zellen, vielleicht auch die samenbildenden Zellen selbst als Hormonbildner anzusehen seien. Als Beweis für die Wirksamkeit der gonadotropen Hormone zur Behandlung der Reifungshemmung hat man in erster Linie die Erfolge bei der Behandlung des Kryptorchismus herangezogen. SCHAPIRO hat als erster darüber berichtet. Seine Erfahrungen sind inzwischen von zahlreichen Autoren, vorwiegend in Amerika bestätigt worden (SEXTON, KUNSTADTER, COHN, ABERLE und JENKINS, RUBINSTEIN, SPENCE und SCOWEN, BROSIUS, DORFF, WEBSTER, SPRINGER, ALLEN und STOKES, DENK, WERNER). Es kann nach diesen Erfahrungen kein Zweifel sein, daß es durch Injektion von etwa 100—200 Reifungseinheiten, 2mal wöchentlich, bei einer Gesamtdosis von 2000—3000 Reifungseinheiten in der großen Mehrzahl aller Fälle gelingt, den Descensus des Hodens im Laufe von 4—6 Monaten zu erzwingen. Als günstigster Zeitpunkt wird das 9.—12. Lebensjahr angegeben. Neben dem Descensus wird häufig auch eine Vergrößerung des Hodens und des Penis beobachtet. Trotz dieser zahlreichen Erfolge scheint mir eine gewisse Zurückhaltung auch dieser Behandlung gegenüber am Platze zu sein. Einmal haben neuere statistische Untersuchungen an großem Material durch W. JOHNSON ergeben, daß es in der Mehrzahl der Fälle spontan zu einem Descensus kommt, wenn man genügende Zeit zuwartet. Auch die operative Herunterholung und Fixierung des Hodens sollte möglichst selten und nach JOHNSON nicht vor dem 16. Jahr vorgenommen werden. Bedenklicher noch sind die

Beobachtungen, daß man bereits unter der Behandlung mit gonadotropem Hormon mehrfach Zeichen einer *Pubertas praecox* fand. Danach sollte man die Behandlung zum mindesten in nicht zu frühem Alter und dann nur mit größter Vorsicht durchführen. KUNSTADTER und ROBINS beobachteten, daß die Fettsucht der Knaben nicht wesentlich beeinflußt wurde, hingegen kam es wiederholt zu einer Steigerung des Wachstums. Man wird die Ergebnisse der Behandlung des Kryptochismus nicht ohne weiteres auf die Reifungsstörungen überhaupt übertragen können, da er wohl häufig im Rahmen einer Reifungshemmung zu beobachten ist, aber zugleich auch eigenen Regeln folgt und nicht als Beweis für eine generelle Reifungshemmung dienen kann.

Grundsätzlich die gleichen Schwierigkeiten ergeben sich bei der Behandlung der *Intersexualität* zur Zeit der Pubertät. Die tiefe genotypische Verankerung dieser Störung schränkt die Behandlungsmöglichkeiten wesentlich ein. Wie wir oben begründet haben, bedürfen die leichten Zustände der Intersexualität in der Regel keiner besonderen Behandlung. Die virilisierenden Tumoren des Ovars und der Nebennieren erfordern eine rasche chirurgische Behandlung. Bei nicht zu langer Dauer der Erkrankung ist eine weitgehende Rückbildung aller Erscheinungen möglich. Das gleiche gilt von den Geschwülsten, die zur überstürzten Frühreife führen. Da sie häufig bösartig sind, sollte man bei sichergestellter Diagnose mit dem Eingriff nicht zögern. Glücklicherweise ist die Neigung zur Metastasenbildung, auch bei den histologisch bösartigen Gewächsen des Hodens und der Ovarien, häufig nur gering. Im Anschluß an eine solche Operation wird man eine vorsichtige Behandlung mit dem homologen Hormon versuchen können und damit unter Umständen die Heilung beschleunigen. Bei dem *Hermaphroditismus* erscheint eine chirurgische Behandlung berechtigt, wenn die Zeichen des einen Geschlechtes klar überwiegen, wie das bei den verheirateten Zwittern meist der Fall ist. Hier erscheint die operative Beseitigung des heterologen Geschlechtsträgers und eine anschließende vorsichtige Behandlung mit dem homologen Sexualhormon berechtigt. Bei dem Pseudohermaphroditismus kommt lediglich eine plastische Korrektur der Genitalien in Betracht. Zur Behandlung der *Homosexualität* wird man den Vorschlag LICHTENSTERNs, nach der Kastration die Hoden eines heterosexuellen Mannes zu implantieren, wohl kaum mehr befolgen. Eine Behandlung mit Sexualhormon erscheint berechtigt, man wird dem Testosteron den Vorzug geben, da es eine stärkere Einwirkung auf die Sexualsphäre zu haben scheint als das Androsteron. Freilich sind die Ergebnisse bislang wenig hoffnungsvoll. Bei der überragenden Bedeutung der cerebralen und der zytotischen Sexualität für das Zustandekommen der Erkrankung sind die Mißerfolge verständlich. Bei den cerebralen Fällen von *Pubertas praecox* erscheint eine Bestrahlung der Hypophysengegend mit kleinen Dosen erlaubt zu sein. Man wird hier selbstverständlich mit der größten Vorsicht zu Werke gehen müssen.

Während demnach die Hormonbehandlung der Reifungshemmungen bislang noch auf unerwartet große Schwierigkeiten stößt, so liegen die Verhältnisse günstiger bei der Behandlung der *Kastrationsfolgen*. Die Versuche mit einer Transplantation von normalem Hoden, bei Erhaltensein des Scrotums nach Möglichkeit am ursprünglichen Ort, in anderen Fällen in die Bauchmuskulatur, hat man wesentliche Erfolge nicht erzielen können (LANG). Hier verdienen die neuen Sexualhormonpräparate den Vorzug. Es liegen bislang nur spärliche Mitteilungen hierüber vor, und die Frage der Dosierung ist noch nicht endgültig gelöst.

HAMILTON behandelte einen Medizinstudenten, der im Kriege beide Hoden verlor, mit Testosteron-Propionat. Er gab insgesamt 550 mg, verteilt auf 14 Injektionen, 3mal wöchentlich, und erreichte damit eine volle Wiederherstellung der Sexualfunktion. Als

Erhaltungsdosis nahm er 14 mg wöchentlich an. Foss behandelte einen Spätkastraten 20 Jahre nach Verlust des Hodens. Er erreichte mit 160 mg Testosteron-Propionat, auf 8 Injektionen verteilt, eine weitgehende Wiederherstellung der Sexualfunktion mit Wiederkehr des Bartwuchses und Verminderung des Gewichts. Als Erhaltungsdosis ermittelte er etwa 20—40 mg pro Woche.

Größere Erfahrungen besitzen wir in der Behandlung der Kastrationsfolgen der Frau. Seitdem es KAUFMANN 1933 gelungen ist, bei der kastrierten Frau wieder eine normale Menstruation zu erzeugen, sind seine Ergebnisse vielfach bestätigt und seine Erfahrungen erweitert worden. Als hierzu erforderliche Hormonmenge nimmt man heute etwa 5 mal 5 mg Östradiolbenzoat an, verteilt auf 20 Tage und im Anschluß daran 5 mal 5 mg Progesteron vom 21.—25. Tage. Die Bedeutung des Zeitfaktors bei dieser Behandlung geht aus den Beobachtungen von W. STRAUB hervor, der bei einer protrahierten Dauerinfusion von Sexualhormon in wässriger Lösung sehr viel kleinere Mengen zur Erzielung des Schleimhautumbaues benötigte als bei der intramuskulären Injektion von Einzeldosen. Wegen der Einzelheiten verweisen wir auf das gynäkologische Schrifttum.

Erfreuliche Fortschritte haben wir in den letzten Jahren, besonders in der Behandlung der klimakterischen Störungen erzielt. Die enorme Häufigkeit dieser Beschwerden haben wir oben angeführt. Man wird auch hierbei stets berücksichtigen, wie komplex und vielfältig die Ursachen des Klimakteriums und seiner Störungen sind und wird nicht sofort mit dem Einspritzen von Hormon beginnen. Psychotherapie kann entscheidende Erfolge verzeichnen, was nach dem oben Gesagten verständlich sein dürfte. Eine „symptomatische“ Behandlung etwa der Kreislaufstörungen kann voll ausreichen, um die Kranken von ihren Beschwerden zu befreien. Bei der Schwierigkeit, zu entscheiden welches der primäre Vorgang bei dem Klimakterium ist, wird man sich hüten müssen, nur die Hormonbehandlung als „kausal“ zu bezeichnen und alle anderen Maßnahmen als „symptomatisch“ gering zu schätzen. Ein Vorzug der symptomatischen Behandlung dürfte der sein, daß wir hierbei das biologische Schicksal, das das Klimakterium darstellt, nicht aufzuhalten suchen, wie wir es bei der Hormonbehandlung unter Umständen tun.

Von den *Diätformen* steht im Vordergrund die salzarme oder salzlose Kost, die zweckmäßig mit einer Beschränkung der Zufuhr an tierischem Eiweiß verbunden wird. Auch Rohkost, Hungertage und Hungerkuren vermögen, zumal bei Übergewichtigen, Ausgezeichnetes zu leisten. Zur Unterstützung ziehen wir die *physikalische* Therapie heran, Bäder verschiedener Art, Sitzbäder, aufsteigende Teilbäder, Güsse, Wechselgüsse, Fuß-Wechselbäder, Bürstenbäder, Sol-, Stahl- und Kohlensäurebäder, Kneippkuren und ähnliche Maßnahmen vermögen, individuell angepaßt und unter ärztlicher Kontrolle angewendet, zumal das vasomotorische Syndrom mit seinen quälenden Beschwerden weitgehend zu beeinflussen. Bei stärkeren Blutungen im Klimakterium ist die Badebehandlung nur mit Vorsicht durchzuführen, meistens wird man sie besser bis zur Beendigung der Regelblutung aufschieben. Bei nervös-erregten Kranken wird man von Kohlensäure und Sprudelbädern zunächst absehen und mit Süßwasserbädern mit aromatischen Zusätzen, wie Kalmus und Fichtennadeln beginnen. Bei starkem Juckreiz können Kleiebäder wirksam sein. Auch klimatische Kuren können allein helfen; man wird zunächst die Reizklimata der Nordsee und des Hochgebirges vermeiden und Mittelgebirge, Alpenvorland und Landseen den Vorzug geben. Gerade dann, wenn das Klimakterium, wie oft, eine allgemeine Lebenskrise geworden ist, wird man mit solchen Kuren und ihrem Milieuwechsel Gutes erreichen können.

Von den *Medikamenten* steht das Heer der Sedativa, Narcotica und Spasmodica zur Verfügung. Man wird nach seinen eigenen Erfahrungen das Präparat

aussuchen, eventuell auch einzelne Mittel kombinieren können; je einfacher das Präparat, desto besser kontrollierbar seine Wirkung. Besonders gute Dienste leistet mir seit Jahren eine Mischung verschiedener Sedativa in Pulverform, wobei man die Dosis je nach dem Einzelfall variieren kann. Bei Kranken, bei denen die Hochdruckbeschwerden im Vordergrund stehen, gebe ich etwa: Prominal 0,05, Acid. phenylaethyl. barb. 0,02, Amidopyrin 0,05, Theobrom. natr. salizyl. 0,2, Atropin sulfur. 0,00015; bei Kranken, bei denen die psychische Erregbarkeit eine besondere Rolle spielt, die folgende Zusammensetzung: Prominal 0,05, Amidopyrin 0,15, Natr. brom. 0,3, Rad. valerian. pulv. 0,1, Atrop. sulfur. 0,0001. Hiervon je täglich 2—3 Pulver. Schwindel und Kopfschmerzen erfordern häufig eine besondere Behandlung. Unter den Barbitursäuren-Derivaten scheint mir das Prominal die besten Dienste zu leisten. Bei erregten Kranken beginnt man mit der vollen Dosis von 3mal 0,2 g täglich, meist kann man nach einigen Tagen mit der Dosis zurückgehen. 12—15 g insgesamt, in 3—4 Wochen gegeben, können einen großen Teil der Ausfallserscheinungen beseitigen. Bei manchen Kranken wird man mit sehr viel kleineren Dosen, etwa 2mal 0,1 durch längere Zeit hindurch gegeben, auskommen können. Die Empfindlichkeit gegenüber dem Mittel ist außerordentlich verschieden und läßt sich kaum voraussagen; manche hocheerregte Kranke werden schon bei 0,2 g für 24 Stunden schläfrig, während andere bei 0,6 g täglich nur geringe Wirkung erkennen lassen. Wenn der Kreislauf infolge eines klimakterischen Hochdrucks frühzeitig dekompensiert ist, so kann eine Strophanthinbehandlung das Beste erreichen. Man kann dabei die auffällige Beobachtung machen, daß unter solcher Behandlung auch andere klimakterische Erscheinungen wie die nervöse Übererregbarkeit, Kopfschmerzen und periphere Vasomotorenstörungen weitgehend zurückgehen. Nach meiner Auffassung vom Wesen der Strophanthintherapie sind diese Erfolge durch die cerebrale Wirksamkeit der Behandlung zu erklären. Auch die Bestrahlung der Nebennieren, die wir oben S. 259 besprochen haben, kann gute Erfolge hierbei haben.

Es ist wünschenswert, daß man stets mit einer *Allgemeinbehandlung* — deren Grundzüge hier nur kurz skizziert werden können — beginnt, bevor man zur Hormonspritze greift. Es handelt sich in der Mehrzahl der Fälle darum, eine Frist des Überganges zu überbrücken. Je weniger man dabei in das hormonale Geschehen eingzugreifen braucht, um so rascher kann sich der neue Zustand und das neue Gleichgewicht des vegetativen und hormonalen Systems wieder herstellen. Die Behandlung des Klimakterium mit Sexualhormon bedeutet in zahlreichen Fällen ein Aufhalten des Überganges und eine Verzögerung des natürlichen Schicksals. Andererseits kann kein Zweifel bestehen, daß wir bei einer Reihe von Kranken mit der Allgemeinbehandlung eine völlige Beseitigung der klimakterischen Zeichen nicht erreichen können, und daß uns hierbei die moderne Hormontherapie wertvollste Hilfe leistet. Die Erfolge sind zum Teil überraschend, ja, überwältigend, wenn ich auch JÖRES nicht ganz beizustimmen vermag, wenn er sagt, daß man durch eine Follikelhormonbehandlung schlechthin alle Krankheitszeichen des Klimakterium beheben könne.

Unter den verschiedenen Präparaten haben sich das *Östradiolbenzoat* als weibliches Hormon und das *Testosteron-Propionat* als männliches Hormon in der Praxis am besten bewährt.

Es ist von besonderem Interesse, daß das Östradiol oder Dihydrofollikelhormon zunächst im Laboratorium synthetisch durch Hydrierung des Östrons dargestellt wurde, wobei man zugleich die Steigerung seiner Wirksamkeit auf das 8fache gegenüber dem Östron fand (SCHWENK und HILDEBRANDT). Erst 2 Jahre später gelang DOISY der Nachweis, daß das Hormon auch im Ovarium in Form des Dihydrofollikelhormons vorkommt, während das Östron wahrscheinlich nur eine Ausscheidungsform darstellt. Die Veresterung des Hormons, die BUTENANDT durchgeführt hat, bewirkt eine weitere Steigerung der Wirksamkeit auf

etwa das 20fache des ursprünglichen Präparats. Der Grund dafür dürfte, wie SCHOELLER und seine Mitarbeiter gezeigt haben, darin liegen, daß die Ester der höheren Fettsäuren langsamer resorbiert werden, und daß die Verteilung im Organismus, die Geschwindigkeit der Verseifung und die Überführung in harnfähige Körper den physiologischen Verhältnissen der Hormonwirkung offenbar näher kommt.

Die Präparate wirken in erster Linie bei intramuskulärer Injektion, doch ist auch per os eine gewisse, wenn auch wesentlich verringerte Wirkung zu erwarten. Auch durch die Haut kann das Hormon in Salbenform aufgenommen werden, wenn auch nur in geringsten Mengen.

Eine theoretisch interessante Form stellt die Implantation von großen Hormonmengen in Krystallform unter die Haut dar, wie sie PARKES und DEANESLY, SCHOELLER und GERKE, THORN, ENGEL und EISENBERG, VEST und HOWARD, BISHOP u. a. durchgeführt haben. Hierbei ergab sich eine bessere Wirksamkeit der reinen Hormonkörper. Da hierbei die Resorptionsbedingungen jedoch nicht übersehbar und nicht steuerbar sind, da zudem große individuelle Differenzen je nach der Beschaffenheit und der Durchblutung der Subcutis zu erwarten sind und die Einverleibung solch großer Hormonmengen nicht unbedenklich erscheint, ist eine weitere Verbreitung dieser Methode nicht wahrscheinlich, auch kaum wünschenswert.

Die Dosierung muß den Bedürfnissen des einzelnen Kranken angepaßt werden. Am besten bewährt hat sich der Beginn mit einem größeren Hormonstoß von 100—200 000 Einheiten Benzoat, an die man dann kleinere Mengen, sei es parenteral oder auch per oral anschließt. Die Sexualhormone werden in der Regel außerordentlich gut vertragen. Ernste Schädigungen durch Überdosierung sind bislang nicht bekannt geworden.

Daß man mit dieser Möglichkeit jedoch rechnen muß, zeigen tierexperimentelle Erfahrungen, die ich in Versuchen gemeinsam mit ARNOLD, HOLTZ, HAMPERL, und JUNKMANN machen konnte. Wir konnten zeigen, daß die Zufuhr größerer Mengen von Follikelhormon, in Form des Östradiolbenzoats beim Hunde gesetzmäßig ein schweres und mit Sicherheit tödlich verlaufendes Krankheitsbild hervorruft. Es handelt sich, wie die genauere Analyse zeigte, um eine Schädigung des Blutplättchenapparates mit nachfolgender thrombotischer Purpura, zugleich besteht eine hochgradige myeloische Reaktion. Der Verlauf hängt von der Menge des zugeführten Hormons ab. Es genügt eine Menge von 220 γ täglich, in wenigen Wochen den Tod des Tieres herbeizuführen. Da diese Mengen, auf das Körpergewicht bezogen, nicht sehr viel höher liegen als sie bei der Behandlung des Menschen unter Umständen angewendet werden, erscheint eine gewisse Vorsicht in dieser Beziehung und eine Kontrolle der Blutplättchen und des übrigen Blutbildes bei der Anwendung hoher Dosen notwendig. Wieweit die bei der Frau in der Schwangerschaft zu beobachtenden Blutungsübel mit dieser toxischen Wirkung des Hormons zusammenhängen, bedarf noch weiterer Aufklärung.

So beobachtete ich kürzlich eine Patientin von 28 Jahren, bei der es im 2. Wochenbett nach normaler Entbindung zu einer plötzlichen schwersten Anämie von 18% Hb., verbunden mit einer enormen myeloischen Reaktion mit 35 000 Leukocyten kam. Das Differentialblutbild ergab Myelocyten 18%, Stab. 3%, Segm. 56%, Lymphoc. 15%, Monoc. 4%, Eos. 4%. Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie, zahlreiche Normoblasten. Die Thrombocyten betragen 50 000. Da die Pat. sämtliche Blutgruppen agglutinierte, transfundierten wir mit Gruppe 0, worauf es zu einem schweren Kreislaufkollaps mit Schüttelfrost und Hämoglobinurie kam. In den nächsten Tagen stiegen die Thrombocyten langsam an, die Leukocyten sanken ab. Nach 2 weiteren Transfusionen mit Gruppe 0, die jedesmal einen beträchtlichen Shock zur Folge hatten, kam es zu einer weitgehenden Erholung, unter Eisenbehandlung zur völligen Restitution. Nach 1 Jahr ist die Pat. gesundet.

Die Behandlung mit *heterologem* Hormon, die von ZUCKERMANN und ROBSON, EVELBAUER, LOESER, VOSS, DESMAREST und CAPITAIN untersucht worden ist, scheint mir nach den oben besprochenen Beobachtungen von GREENHILL über Virilisierungserscheinungen bei Frauen, die mit männlichem Hormon behandelt waren, zunächst bedenklich. Vielleicht handelt es sich auch hierbei um eine Frage der Dosierung.

Neben den hochkonzentrierten und reinen Sexualhormonen behaupten sich in der Praxis nach wie vor die aus der Gesamtdrüse hergestellten Organpräparate, obgleich ihr Hormongehalt außerordentlich gering erscheint. Man wird bei den mit ihnen erzielten Erfolgen die Möglichkeiten der Suggestivtherapie

immer in Betracht ziehen müssen, aber man wird mit JORES fragen, ob die Gesamtextrakte nicht doch Begleitstoffe enthalten, die für die Wirkung wichtig sind, und ob eine Förderung der Eigentätigkeit der Drüsen bei dieser Behandlung nicht eher zu erreichen ist als bei den großen Dosen des reinen Hormons. HIRSCH-HOFFMANN, HEMJE, PREISSECKER haben sich in diesem Sinne ausgesprochen. Die Versuche von RÖSSLE und ZAHLER, die mit Hodenextrakten, in denen Testosteron nur spurenweise nachzuweisen war, eine weitgehende Aktivierung alter Hunde beobachten konnten, sind in diesem Zusammenhang erwähnenswert.

In jüngster Zeit sind nun eine Reihe von östrogenen Substanzen, die chemisch nicht oder nur entfernt mit dem Sexualhormon verwandt sind, in die Therapie eingeführt worden. Es handelt sich um relativ einfach gebaute aromatische Substanzen, von denen besonders das Diäthyldioxytilben, das DODDS und seine Mitarbeiter zuerst dargestellt haben, eine breitere Anwendung gefunden hat. Auch hierbei haben sich die veresterten Präparate als überlegen erwiesen. Die Präparate haben den Vorzug der Billigkeit und einer hohen peroralen Wirksamkeit. Die zum Aufbau eines Zyklus notwendige Menge des Diäthyldioxytilben-Dipropionats beträgt etwa 12 mg. Anschließend muß eine entsprechende Behandlung mit Progesteron durchgeführt werden. Die klinischen Erfahrungen über Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Präparate gehen noch auseinander und bedürfen weiterhin sorgsamer Nachprüfung. Bei den extragenitalen Veränderungen der Frau, zumal den Durchblutungsstörungen haben RATSCHOW, COBET und STECKNER günstige Erfahrungen mitgeteilt. Andererseits ist von amerikanischer Seite (Pharmacological Council) C. KAUFMANN (1939), LOESER, BUSCHBECK, HAUSKNECHT, VARANGOT u. a. wegen toxischer Nebenwirkungen gewarnt worden.

Zur Anwendung der Sexualhormone bei den *gynäkologischen Erkrankungen* verweisen wir auf das einschlägige Schrifttum. Eindrucksvolle Ergebnisse lassen sich bei *Hauterkrankungen* im Klimakterium erzielen. Der Pruritus und die Kraurosis vulvae sind nach den Erfahrungen von SEITZ, KAUFMANN und RUST als besonders dankbares Objekt der Behandlung zu bezeichnen. Die Erfahrungen mit der Hormonbehandlung haben ergeben, daß eine Zahl weiterer Hauterkrankungen mit der endokrinen Störung der Menopause im Zusammenhang stehen dürfte. So hat man bei Acne rosacea (MARCHIONINI, URBACH und SCHILLER, JAFFÉ, MONCORPS, SOMMER, ALBRECHT) bei Acne vulgaris, bei Neuro-Dermatitis (MARCHIONINI), bei Alopecien (URBACH, PULAY, JANSON) und bei chronischen Ekzemen (KNIERER) günstige Erfolge mit der Hormonbehandlung erzielt. Dabei können andere klimakterische Erscheinungen ganz in den Hintergrund treten, die Regelblutung kann noch unverändert sein. In leichten Fällen wird man mit einer Lokalbehandlung mit Hormonsalbe auskommen, in schwereren Fällen gibt man 10—20000 Einheiten, 1—2mal wöchentlich bis zu dem Verschwinden der Erscheinungen.

Weiterhin lassen sich periphere *Durchblutungsstörungen* oft günstig durch Sexualhormon beeinflussen. Akrocyanosé und Erythrocyanosis, Endangitis obliterans, Claudicatio intermittens, Ulcus cruris und ähnliche Erkrankungen haben sich als ein wichtiges Anwendungsgebiet der Hormone erwiesen [STEINACH (1938), TEITGE, RATSCHOW, KLOSTERMANN, MACGRATH, HITZENBERGER, CHAMPY, MONCORPS (1936), VOGT (1939), SCHNEIDER (1938), ARNDT (1939)]. Man wird auch hierbei zweckmäßig mit einem Hormonstoß beginnen und bei dem chronischen Charakter mancher dieser Störungen durch lange Zeit hindurch mit kleinen Dosen nachbehandeln müssen.

Noch nicht eindeutig sind die Ergebnisse der Hormonbehandlung bei *Hyper-tonie* und *Angina pectoris*. Es sind nach meiner Erfahrung in erster Linie solche Kranke, bei denen hypophysäre Züge des CUSHING-Syndroms vereinzelt oder auch in Gruppen zu beobachten sind, die auf die Hormonbehandlung besonders

günstig ansprechen. Hierzu gehören das rote Vollmondgesicht, rote Striae, Neigung zu Glykosurie und osteoporotische Erscheinungen. Eine deutliche Senkung des Blutdruckes wird hierbei nur in Ausnahmefällen erzielt. Es ist bei längerem Bestand einer derartigen Störung auch fraglich, ob eine solche Drucksenkung etwa im Hinblick auf die Coronardurchblutung immer wünschenswert erscheint. Dagegen ist eine Linderung oder Beseitigung der Hochdruckbeschwerden oft zu erreichen (MARX, MUNK). Wenn eine Angina pectoris in klarem Zusammenhang mit dem Klimakterium steht, so halte ich nach den Erfahrungen von ZARDAY und SCHERF einen Versuch der Hormonbehandlung für berechtigt, allzu große Hoffnungen wird man sich hierbei freilich nicht machen dürfen. Die Röntgenbestrahlung der Nebennieren scheint hierbei überlegen zu sein (vgl. S. 259). Daß der Diabetes des Klimakterium durch Follikelhormon beeinflußt werden kann, haben HOFF, BARTELHEIMER, VEIL und LIPPRESS gezeigt. Ebenso wie bei der günstigen Beeinflussung thyreotoxischer Symptome (GRUMBRECHT und LOESER, JONASS, MARKALOUS, GESSLER, STEFF, SPENCE) wird man hier eine hemmende Wirkung auf den Hypophysenvorderlappen als wahrscheinlich annehmen müssen.

Schwieriger zu beurteilen sind die Behandlungserfolge bei den Erscheinungen des Mannes, die wir mit mehr oder weniger großem Recht als Ausdruck eines *Klimakterium virile* ansprechen. Wenn wir im Verlauf unserer Behandlung Steigerung der Lebensfrische, der Leistungsfähigkeit und Potenz beobachten können, so müssen wir doch stets uns vor Augen halten, auf welchem verschiedenen Wege ein solches Ziel erreicht werden kann. Ein Erfolg im Beruf, die Lösung einer Konfliktsituation, die Ausspannung in einem andersartigen Klima, das Aufleben einer Leidenschaft, also vom Arzt kaum zu kontrollierende Vorgänge, können das gleiche Ergebnis haben. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß viele Erfolge der Hormonbehandlung auf suggestivem Wege zustande kommen. Der Arzt wird auch solche Möglichkeiten benutzen, er muß sich dabei aber darüber klar sein, was er tut, bzw. was er nicht tut. Er muß wissen, daß zahlreiche Erfolge, wie sie mit Sexualhormon erzielt worden sind, auch auf anderen Wegen, die natürlicher, einfacher und auch billiger sein können, erreichbar sind. Wir erinnern an die Beobachtungen ROWES, der bei einem Kastraten psychische Einwirkungen auf das Sexualleben beobachten konnte, wie man sie früher nur bei einer Hormonbehandlung erwartet hätte. Wir kennen bislang kein einziges objektives Kriterium, das zur Feststellung einer echten hormonalen Wirkung beim erwachsenen Manne dienen könnte.

Sehr aufschlußreich sind in dieser Beziehung auch jene berühmten ersten Mitteilungen des greisen BROWN-SÉQUARD über die Wirkungen von Testikelextrakten, die als die Begründung der Organ- und Hormontherapie überhaupt gelten. Wir bringen die wichtigsten Stellen daraus im Originaltext:

„Des effets produits par les injections sous-cutanées de liquide testiculaire. — J'ai soixante-douze ans, depuis le 8 avril dernier. Ma vigueur générale, qui a été considérable, a diminué notablement et graduellement durant les dix ou douze dernières années. Avant les expériences dont je m'occupe, il me fallait m'asseoir après une demi-heure de travail debout, au laboratoire. Après trois ou quatre heures et même quelquefois après deux heures seulement de travail expérimental, au laboratoire, bien que je m'y tiens assis, j'en sortais épuisé. En rentrant chez moi, en voiture, vers six heures du soir, après quelques heures ainsi passées au laboratoire, j'étais, depuis nombre d'années, tellement fatigué qu'il me fallait me mettre au lit presque aussitôt après un repas pris hâtivement. Quelquefois, l'épuisement était tel que, malgré le besoin de sommeil et une somnolence qui m'empêchait même de lire des journaux, je ne pouvais m'endormir qu'après plusieurs heures.

Aujourd'hui et depuis le second jour et surtout le troisième après la première injection, tout cela a changé et j'ai regagné au moins toute la force que je possédais il y a nombre d'années. Le travail expérimental, au laboratoire, me fatigue fort peu maintenant. J'ai pu, au grand étonnement de mes assistants, y rester debout pendant des heures entières sans ressentir le besoin de m'asseoir. Il y a quelques jours, après trois heures et un quart

de travail expérimental debout j'ai pu, contrairement à mes habitudes depuis plus de vingt ans, travailler à la rédaction d'un mémoire, pendant plus d'une heure et demie, après le dîner. Tous mes amis savent quel changement immense cela implique chez moi (2).

J' ai pris comparativement, avant et après la première injection, la mesure du jet de l'urine, quant à la longueur du chemin qu'il parcourait pour atteindre la cuvette d'un water-closet, et j'ai trouvé que la moyenne de cette longueur, pendant les dix jours qui ont précédé l'injection, était inférieure d'au moins un quart à ce qu'elle est devenue depuis les deux premières injections. Ces expériences comparatives ont été faites après un repas qui a toujours consisté en aliments et en boisson de même quantité et de même espèce.

On sait combien les vieillards souffrent de la faiblesse des contractions du rectum. L'expulsion des matières fécales était devenue chez moi, depuis une dizaine d'années, extrêmement laborieuse et elle était même presque impossible, sans l'emploi de purgatifs ou de moyens artificiels. Je faisais usage régulièrement de laxatifs, moins contre la constipation, qui n'était que rarement très considérable, que pour augmenter l'action motrice des parois intestinales. Dans les quinze jours qui ont suivi jusqu'ici la première injection, un changement radical est survenu dans l'acte réflexe de la défécation: d'une part, j'ai eu bien moins besoin de laxatifs et, d'une autre part, l'expulsion des matières fécales, même grosses et assez dures, a pu se faire sans assistance mécanique et sans lavement. Ce retour à l'état normal d'il y a nombre d'années est, avec le fait de la puissance de me tenir debout pendant plus de trois heures, sans fatigue notable et sans avoir le besoin de m'asseoir, ce qui prouve le mieux l'amélioration de l'état de ma moelle épinière.

J'ajoute que le travail intellectuel m'est devenu plus facile qu'il n'a été depuis plusieurs années et que j'ai regagné, à cet égard, tout ce que j'avais perdu. Je puis dire aussi que d'autres forces qui n'étaient pas perdues, mais qui étaient diminuées, se sont notablement améliorées.

J'espère que d'autres physiologistes, d'un âge avancé, répéteront ces expériences et montreront si les effets que j'ai obtenus sur moi-même dépendent ou non de mon idiosyncrasie personnelle. Quant à la question de savoir si c'est à une sorte d'auto-suggestion, sans hypnotisation, qu'il faille attribuer entièrement les changements si considérables qui se sont produits dans mon organisme, je ne veux pas l'examiner aujourd'hui. L'ouvrage si intéressant du Dr. Hack Tuke (1) est plein de faits montrant que la plupart des changements que j'ai observés chez moi, après les injections que je me suis faites, peuvent être opérés par la seule influence d'une idée sur l'organisme humain. Je ne veux pas nier qu'en partie, au moins, ce soit de cette manière que ces changements ont eu lieu, mais, comme ils sont survenus après l'introduction dans l'organisme de substances capables de les produire, il est bien admettre que les injections ont tout au moins contribué à leur donner origine.

Für die *allgemeine Behandlung* mit Diät, physikalischen Maßnahmen und Medikamenten gilt das gleiche, was wir für das weibliche Klimakterium ausgeführt haben. Kommen wir hiermit nicht weiter, oder legen andere Umstände eine Hormontherapie nahe, so stehen uns die beiden männlichen Prägangstoffe, das *Testosteron* und das *Androsteron* zur Verfügung, in der Praxis hat sich das Testosteron-Propionat durchgesetzt.

Die Behandlungsergebnisse bei *Impotenz* sind bislang wenig befriedigend, wenn SCHMIDT auch über einige Erfolge berichten konnte. Eine rein hormonale Insuffizienz dürfte nur in einem kleinen Teil der Fälle als Ursache der Impotenz anzusprechen sein, während cerebrale Faktoren wichtiger sind. Rasche Ermüdbarkeit, Mangel an Konzentrationsfähigkeit, Schlaflosigkeit und Gedächtnisschwäche des alternden Mannes sind wiederholt auch von kritischen Ärzten mit gutem Erfolge behandelt worden (SCHITTENHELM, BÜCHLER, VENZMER, RECKNAGEL, POLLAK, VEIL und LIPPROSS). Wieweit die Prostatahypertrophie hierher zu rechnen ist, ist noch nicht endgültig geklärt. Behandlungserfolge, über die LAQUEUR, VAN CAPELLEN, POLLAK, RECKNAGEL und DOWLING berichten, sind von anderer Seite, so von TOMPSON und HECKEL nicht bestätigt worden.

Wir besitzen in den männlichen Prägangstoffen wichtige Hilfsmittel gegen mancherlei Beschwerden des Mannes, es wird aber noch viel kritischer Arbeit und unvoreingenommener Beobachtung bedürfen, bis wir hier zu klaren Indikationsstellungen kommen. Wenn ein Industrieller überbürdet ist, so soll man versuchen, ihm zu einer besseren Arbeitseinteilung zu verhelfen oder ihm einen

Urlaub verschaffen. Wenn sich in einer jungen Ehe Impotenz des Mannes herausstellt, so soll man ihren psychologischen Ursachen nachgehen und hier zu helfen suchen.

Die Hoffnung, den alten Menschen durch Sexualhormon oder durch operative Eingriffe an den Keimdrüsen zu verjüngen, geht von der falschen Voraussetzung aus, daß das Altern eine Frage des Keimdrüsenausfalls sei. In Wahrheit liegen die Dinge umgekehrt. Immerhin sind manche Alterserscheinungen denen der Kastraten ähnlich und stehen mit dem Verhalten der Keimdrüsen-tätigkeit im Zusammenhang. So wird man auch hier einmal einen Versuch mit Sexualhormon machen können. Dagegen besitzen die operativen Methoden STEINACHS und VORONOFFS heute nur noch historisches Interesse. STEINACH ist den Beweis, daß die Unterbindung der Samenstränge, die zu einer Stauung des Spermas und zu einer Druckatrophie der samenbereitenden Epithelien führt, zugleich eine Hypertrophie der Zwischenzellen und eine Steigerung der Hormonproduktion bewirke, durchaus schuldig geblieben (ROMEIS). Wenn durch solche Eingriffe Libido und Potenz vorübergehend beeinflußt wurden, so genügt zur Erklärung die suggestive Wirkung des Eingriffs. In der Mehrzahl der Fälle konnte KAUDERS keinerlei Einfluß des Eingriffs überhaupt feststellen. Zeichen einer allgemeinen Verjüngung sind niemals beobachtet worden. So ist es um dieses Verfahren ähnlich still geworden, wie um das einmal laut gepriesene Transplantationsverfahren VORONOFFS. Die heteroplastische Transplantation der Keimdrüsen menschenähnlicher Affen in die Tunica vaginalis mag vorübergehend neben dem Suggestiveffekt einen hormonalen Reiz ausgeübt haben. Seine Methode, die Keimdrüsen in das Scrotum zu implantieren, erscheint dadurch berechtigt, weil die bis um 6° tieferliegende Temperatur des Scrotum für die Erhaltung der Hodentätigkeit wichtig sein dürfte (KRAINER). Ein Aufhalten des Alterns, eine Lebensverlängerung oder gar Verjüngung ist auch hierbei nicht beobachtet worden.

VI. Die Zirbeldrüse.

Die Versuche, eine echte endokrine Funktion der Zirbeldrüse nachzuweisen, haben bisher nicht zu einem eindeutigen Ergebnis geführt. Wir besitzen noch keine wirksamen *Extrakte*, die eine sichere endokrine Wirkung zeigten. Die „Erfolge“, die etwa HOFSTÄTTER mit seinen Extrakten bei Epilepsie und Masturbation erzielt haben will, können hier ernstlich nicht herangezogen werden. Auch die Ergebnisse von MARBURG, BERKELEY, McCORD, CALVET, ENGEL und ROWNTREE sind noch nicht eindeutig, insbesondere bedürfen die Befunde von ENGEL dringend einer weiteren Bestätigung.

In gleicher Weise haben die Versuche mit *Exstirpation* der Zirbeldrüse keine sicheren Veränderungen ergeben. Während FOA nach Entfernung der Zirbel beim Hahn eine sexuelle Frühreife beobachten wollte, und HORRAX beim Meerschweinchen ebenfalls eine raschere Sexualentwicklung annahm, hatten die gründlichen Untersuchungen, die DANDY bei sorgfältiger Technik an einer großen Serie von Hunden durchgeführt hat, ein rein negatives Ergebnis.

Versagt demnach die experimentelle Beweisführung für eine endokrine Tätigkeit der Zirbel, so liefern auch die *klinischen* Befunde keine sicheren Anhaltspunkte. Man hat zunächst auf die Erscheinungen der Involution der Zirbel hingewiesen und MARBURG hat den Satz aufgestellt, daß die Involution der Zirbel die Pubertät bedinge; daß sie demnach eine Drüse sei, deren Funktionen hemmend auf die Genitalien wirke. Nun beginnt jedoch die Rückbildung der Zirbel regelmäßig um das 7. Lebensjahr. Das Ausmaß dieser Rückbildung ist sehr verschieden

und, wie BERBLINGER gezeigt hat, kann bis in das höchste Alter hinein funktionsfähiges Gewebe von drüsiger Natur erhalten bleiben. Die Zirbel lagert verhältnismäßig frühzeitig Kalksalze in großer Menge ab, bei 20—30% aller Menschen läßt sich um das 20. Jahr herum röntgenologisch eine Verkalkung der Zirbel nachweisen. Der Zeitpunkt des ersten Auftretens der Zirbelkalkschatten und die Größe dieser Kalkschatten stehen dabei nicht in Beziehung zu den Vorgängen der Reifung des Menschen und es ist nicht möglich, wie man das mehrfach versucht hat, aus der Verkalkung der Zirbel Rückschlüsse auf den Zustand des Endokriniums zu ziehen. Unter diesen Umständen halte ich die Annahme MARBURGS, daß zwischen Zirbelrückbildung und Pubertät Beziehungen bestehen sollen, für unbewiesen und unwahrscheinlich.

Es bleibt die Tatsache, daß, wenn auch sehr selten, bei *Zirbelgewächsen sexuelle Frühreife* beobachtet wird. Unter den Zirbelgewächsen, die sich nach einer Zusammenstellung von BERBLINGER zu etwa je $\frac{1}{3}$ aus Pinealomen, Gliomen und Teratomen zusammensetzen, findet sich die Pubertas praecox nur in einem geringen Prozentsatz. KEENE und HALDEMANN fanden unter 113 Tumorfällen nur 16mal trophische Störungen. Dabei ist auffällig, daß am ehesten die Teratome beteiligt sind, während man bei der Annahme einer endokrinen Funktion der Zirbel doch eher ein Überwiegen der Pinealome annehmen müsse. ASKANAZY hat daraus auch den Schluß gezogen, daß der Teratomcharakter der Geschwulst an der endokrinen Umwandlung beteiligt sei. Dem widerspricht jedoch die Beobachtung, daß Teratome an anderen Orten eine derartige Wirkung nicht besitzen. Merkwürdig ist die Tatsache, daß bislang nur *Knaben* mit dem Syndrom Zirbelgewächs und Frühreife beobachtet worden sind. Dabei ist freilich zu bedenken, daß nach BERBLINGER Zirbeltumoren fast nur beim männlichen Geschlecht beobachtet werden. Hieraus läßt sich immerhin eine gewisse Beziehung der Zirbel zur Genitalsphäre ableiten. Das Fall von ASKANAZY und BRACK mit Frühreife und Hypoplasie der Zirbel ist als Gegenbeweis nicht zu verwerten, zumal es sich um einen Idioten handelt.

In den sichergestellten Fällen von *Zirbelgewächs mit Frühreife* findet sich meist das typische neurologische Syndrom des Vierhügeltumors. Es kommt in der Regel frühzeitig zu einer Kompression des Aquädukts mit einem hochgradigen Hydrocephalus des 3. Ventrikels, der im Röntgenbild nachweisbar ist, zu Stauungspapille und den übrigen Hirndruckzeichen. Hinzu treten die Störungen der Augenbewegung. Es findet sich eine Blicklähmung nach oben, Pupillenerweiterung, Lichtstarre, Abducenslähmung, Ptosis, Amblyopie und Diplopie. Durch Veränderungen im Gebiet des roten Kernes kann es zu Gleichgewichtsstörungen, durch Druck auf den Lemniscus lateralis zu Gehörstörungen kommen. Schlafstörungen, Krampfanfälle und spastische Paraparesen können das Bild ergänzen.

Die Frühreife wird ausschließlich bei Knaben bis zum 12. Jahre beobachtet. Häufig sind nur die äußeren Genitalien verändert. Der Hoden selbst bleibt meist klein, doch kann auch eine frühzeitige Spermareifung eintreten. Die Verbindung mit beschleunigtem Körperwachstum hat PELLIZZI als Makrogenitosomia praecox bezeichnet, sie ist jedoch nicht für eine besondere Form der Frühreife charakteristisch. Relativ häufig werden Erektionen, Pollutionen und Masturbation beobachtet. Viel zitiert ist der fünfjährige Knabe, den FRANKL-HOCHWART beschrieben hat, bei dem eine geistige Frühreife mit lebhaftem Interesse für philosophische Fragen bestand. Das Krankheitsbild entspricht zweifellos im wesentlichen der *cerebralen Form* der Pubertas praecox.

Es besteht nun weitgehende Übereinstimmung darin, daß in all den Fällen, in denen Zirbelgeschwülste zur Frühreife geführt haben, eine Beteiligung des Hypothalamus vorliegt (HALDEMANN). Die spärlichen Beobachtungen, in denen

Zirbelveränderungen ohne Tumoreinwirkung auf die Umgebung beobachtet worden sind, wie in dem oben erwähnten Fall von ASKANAZY und BRACK, bei dem aber zugleich Mikrocephalie und Idiotie bestand, können bislang als Gegenbeweis nicht herangezogen werden. Auch das Krankheitsbild der „pinealen Fettsucht“ kann nicht als selbständiges Syndrom anerkannt werden. MARBURG selbst hält es für möglich, daß hierbei die Schädigung des Zwischenhirnbodens vom Tumor oder vom Hydrocephalus aus der eigentliche Anlaß zur Fettsucht sei, so daß auch diese Fälle in das Gebiet der „cerebralen Fettsucht“ zu rechnen sein dürften. Der klinische Verlauf der Pubertas praecox bei Zirkeltumoren ist weitgehend durch die Lage und die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors bedingt. Die Erkrankung führt früher oder später unter Hirndruckercheinungen zum Tode, ohne daß wir einen Weg zur Rettung wissen.

VII. Das Hypophysenzwischenhirnsystem.

1. Hypophysäre Erkrankungen.

Zu den gesicherten Ergebnissen der Forschung der letzten Jahre gehört die Feststellung, daß eine Gruppe von Organen, die in der Hypophyse und im Zwischenhirn gelegen sind, ein einheitlich arbeitendes *System* darstellt. Damit ist zugleich aber auch eine Fülle von Fragen und Rätseln aufgetaucht. Der Aufbau des Systems ist schon anatomisch sehr kompliziert. Die Bahnen, auf denen die Impulse und Reize innerhalb des Systems geleitet werden, sind nur zu einem Teil bekannt. Dabei ist die Art der Impulse noch umstritten, und es ist mehr als fraglich, ob unsere von der klassischen Neurologie übernommenen Vorstellungen über Reiz und Reizleitung hier überhaupt anwendbar sind. Die Abgrenzung des Systems nach der Seite des Zentralnervensystems hin ist bislang noch recht willkürlich.

Als wesentlich erscheint zunächst die Tatsache, daß hier neurale und endokrine Elemente in engste Beziehung treten; so besteht heute kein Zweifel mehr, daß zwischen Vorder- und Hinterlappen, zwischen Hinterlappen und Tubercinereum und den Wandkernen des dritten Ventrikels funktionelle Grenzen nicht gezogen werden können. Diese Koppelung bewirkt eine Vermischung zwischen neuralem und hormonalem Geschehen, die für das Hypophysenzwischenhirnsystem als charakteristisch gelten kann. Für die Klinik folgt daraus, daß auch in den hierher gehörigen Krankheitsbildern nervöse und endokrine Zeichen oftmals nicht mehr unterschieden werden können. Wir finden einmal klare neurologische Syndrome wie das Chiasma- oder Vierhügelsyndrom neben endokrinen Erscheinungen wie Wuchsstörung oder Reifungshemmung. Die Verschmelzung der Zeichen kann jedoch, etwa bei den Diabetes insipidus-Kranken, sehr viel inniger werden, so daß die grundsätzliche Frage nach ihrer Trennbarkeit überhaupt auftritt. Es erscheint bemerkenswert, daß wir hier an dem zentralen Ort die gleiche Problemlage antreffen, wie sie uns in der Peripherie bei der Frage der „Endsubstanzen“ begegnet.

Ein besonders sorgfältig untersuchtes Beispiel für die *Umformung* eines nervösen Reizes in einen hormonalen Impuls bildet die Beobachtung der Abhängigkeit der Ovulation des Kaninchens von der Kopulation. Wir wissen durch HAMMOND, daß die Samenzufuhr allein ohne Kopulation keine Ovulation und damit keine Trächtigkeit bewirken kann. Wie FEE, PARKES und HILL (1929) gezeigt haben, verläuft der nervöse sympathische Reiz der Kopulation auf dem Wege über die sympathischen Geflechte um die Carotis zum Hypophysenvorderlappen und führt hier zur Ausschüttung eines Ovulationsstoffes in die Blutbahn.

Dieser Reiz kann nach FRIEDGOOD durch eine elektrische Reizung des Hals-sympathicus und ebenso durch eine Zufuhr von Vorderlappenhormon ersetzt werden. Durchtrennt man die sympathischen Geflechte oder extirpiert man den Vorderlappen vor oder innerhalb einer Stunde nach der Kopulation, so findet keine Ovulation mehr statt. Nimmt man denselben Eingriff nur wenige Minuten später vor, so ist die Ovulation damit nicht mehr aufzuhalten. Hier scheinen die Bahnungs- und Zeitverhältnisse der für das Hypophysenzwischenhirnsystem charakteristischen Reizumgestaltung exakt faßbar zu sein.

Ein anderes, schwieriger gelegenes Beispiel betrifft die Umformung der optischen Reize auf dem Wege über das vegetative optische System, das neuerdings auch beim Menschen sichergestellt ist (FREY 1937, SCHARRER), in hormonale Impulse des Vorder-, Mittel- und Hinterlappens (BENOIT 1935, JORES).

Das Wort von der „Meisterdrüse“ und ähnlich lautende Vorstellungen sind dadurch fraglich geworden, daß es sich gezeigt hat, daß das Hypophysenzwischenhirnsystem eng in den Ring des gesamten endokrinen Systems eingeschlossen ist und daß es ebenso von hormonalen Impulsen der endokrinen Peripherie abhängig ist wie die peripher gelegenen endokrinen Organe von dem System selbst. Es ergibt sich hier eine eigenartige Form von *Funktionskreisen*, die besonders deutlich in dem Verhältnis von Keimdrüse und Schilddrüse zum Vorderlappen zu erkennen sind. Sexualhormon und Thyroxin hemmen die Bereitung oder Ausschüttung der gonadotropen und thyreotropen Hormone des Vorderlappens, so daß hierdurch eine gewisse Selbststeuerung innerhalb eines solchen Funktionskreises gewährleistet ist (HISAW, MEYER, MOORE, PRICE 1932, HOHLWEG, JUNKMANN 1932). Auch die sog. Antihormone (COLLIP), die wir bislang nur gegen adenotrope Hypophysenhormone kennen gelernt haben, lassen sich wahrscheinlich in die Vorgänge der Selbstregulierung eines solchen Funktionskreises einfügen.

Die Frage, welche Erscheinungen im Krankheitsbild direkt hypophysär oder indirekt vom Hypophysensystem aus bedingt sind, läßt sich nur selten befriedigend beantworten. Das erschwert unser therapeutisches Handeln beträchtlich, weil wir oft nicht wissen können, an welcher Stelle des Systems und mit welchem Hormon wir eingreifen können. Die Begriffe Hyper- und Hypofunktion, die uns bei den übrigen Erkrankungen des Endokriniums gute Dienste leisten, sind hier nur bei der Akromegalie, bei Riesen-Zwergwuchs und Diabetes insipidus, und auch hier nur mit Vorbehalt, anwendbar. Bei dem Morbus Cushing und der BABINSKI-FRÖHLICHschen Dystrophie versagen sie völlig, zumal wir die Hypophysenhormone bei unseren Kranken weder qualitativ noch quantitativ mit einiger Sicherheit zu erfassen vermögen.

Die zahlreichen Bilder und Beispiele, die man zur Verdeutlichung des Geschehens hier verwendet hat, versagen bei näherer Betrachtung fast alle. So erscheint das viel benutzte Bild der Schalttafel oder Telephonzentrale wenig zutreffend, wenn wir bedenken, daß hier im Hypophysenzwischenhirnsystem die Geschehnisse des vegetativen und die Akte des animalischen Lebens zusammenstoßen, daß hier ein großer Teil der Umweltreize aufgefangen und in einer bereits für das Individuum eigentümlichen Weise beantwortet und umgestaltet werden. Es ist hier besonders auf die Ergebnisse von W. R. HESS hinzuweisen, der klar gezeigt hat, daß im Hypophysenzwischenhirnsystem nicht einzelne Organe mit Sonderfunktionen gesteuert oder repräsentiert sind, sondern daß hier Funktionsaggregate zusammengefaßt und *Leistungen* des Organismus gestaltet werden. So können wir die Tätigkeit des Systems als *sammelnd, sichtend, ordnend, umformend und gestaltend* bezeichnen.

Die hypophysären Erkrankungen — wir benutzen diese Abkürzung für die Gesamtheit der Störungen des Systems — tragen den klinischen Charakter der

Regulationsstörungen. Dabei sind zumeist nicht nur einzelne Organe und ihre Leistungen verändert, wie etwa Knochen, Ovar, Nieren oder Leber, sondern ganze Funktionsaggregate, wie Wachstum, Reifung, Wasserhaushalt, Kohlehydratstoffwechsel erweisen sich als gestört. Wir kennen heute kaum ein Organ und keine Organfunktion mehr, die nicht direkt oder indirekt vom Hypophysen-zwischenhirnsystem beeinflußt werden könnte. Daraus ergibt sich eine ungeheure Vielfalt der Krankheitsbilder.

Die funktionellen Syndrome, die hierbei entstehen, sind verschiedenartig aufgebaut. Wir finden einmal, etwa beim Morbus Cushing, eine mosaikartige Zusammensetzung einer Reihe verschiedenartiger Störungen, zwischen denen im einzelnen Beziehungen heute noch nicht erkennbar sind. Dagegen tritt in anderen Fällen, wie bei der Akromegalie, eine Symptomgruppe beherrschend hervor, Nebensymptome erscheinen dabei untergeordnet.

Eine Besonderheit der hypophysären Erkrankungen besteht darin, daß ihre Symptomenkreise sich weitgehend decken und überschneiden können. Zumal dann, wenn wir die intermediären Verhältnisse mit heranziehen, finden wir Störungen, etwa des Wasserhaushaltes oder des Kohlehydratstoffwechsels bei einer Anzahl ganz verschiedenartiger Erkrankungen. Der Morbus Cushing stellt bislang das weitest gefaßte Syndrom dar, dessen differente Störungen auch bei zahlreichen anderen Bildern mehr oder weniger deutlich nachweisbar sind.

Hypophysäre Erkrankungen scheinen selten zu sein, wenn wir nur die sechs klassischen Krankheitsbilder: Akromegalie, Riesen-Zwergwuchs, M. Babinski-Fröhlich, M. Simmonds, M. Cushing und Diabetes insipidus zählen. Daneben und dazwischen begegnen dem Arzt aber eine Fülle von Kranken, die einzelne Symptome oder auch Symptomgruppen erkennen lassen, die auf dieses oder jenes der Vollsyndrome hinweisen. Nach der Zahl dieser Kranken zu schätzen, müssen die hypophysären Störungen als sehr häufig bezeichnet werden. Hierbei kann es sich um leichte, abgeschwächte oder beginnende Krankheitsbilder handeln, die leichte Dystrophie der Pubertät, die Durststörungen in der Schwangerschaft, das Altersakromegaloid sind hier zu nennen, in zahlreichen anderen Fällen ist aber eine Zuordnung zu einem der klassischen Krankheitsbilder heute noch nicht möglich. So begegnen uns Kranke mit Fettsucht, Anfällen von Hypoglykämie und Hochdruck oder solche mit Polycythämie, Grobwuchs und Durst oder mit Hypogenitalismus, Magerkeit und Oligurie. Hier ist der klinischen Forschung die wichtige Aufgabe gestellt, durch sorgfältige Sichtung neue Syndrome herauszuschälen. Ich halte es für wahrscheinlich, daß z. B. das Syndrom Myxödem, Hypoglykämie und Nierenschaden, das ich zusammen mit KORTH und LÜDEKE bei Hypophysentumor beobachtet und beschrieben habe, hierher gehört. Diese Grenz- und Mischfälle bringen natürlich die Gefahr einer unklaren Diagnosestellung und damit fehlerhaften Krankenbeurteilung mit sich. Hierbei besteht die Versuchung, auch solche Erscheinungen und Beschwerden als hypophysär zu bezeichnen, denen eine solche Einordnung und Bewertung nicht zukommt. Die Bedeutung der klassischen Krankheitsbilder besteht darin, daß sie für den Arzt Beispiel und Richtschnur bleiben müssen. Bezeichnungen wie „Hypophysenschwächling“, „hypophysär stigmatisiert“, „hypophysärer Kopfschmerz“ und ähnliches sollten nach Möglichkeit vermieden werden.

Es ist schließlich noch auf die besonderen Beziehungen der Hypophysenerkrankungen zu den *genotypisch* bedingten und *vererbten* Abartungen hinzuweisen. Die Mehrzahl der Hypophysenerkrankungen stellt „*konstitutionelle* Krankheitsbilder“ dar, wenn wir darunter eine Abartung des gesamten anatomischen und funktionellen Verhaltens verstehen. Darüber hinaus tragen aber manche der Erkrankungen noch den Charakter der echten Erbkrankheit, so die

hereditäre Form des Diabetes insipidus und das LAWRENCE-MOON-Syndrom. Dies dürfte seinen Grund mit darin haben, daß die Gene sich zur Manifestation weitgehend des Hypophysenzwischenhirnsystems bedienen. In diesem Sinne hat PANSE von einem „Organisatorenfeld genotypischer Wirksamkeit“ im Zwischenhirn gesprochen. Die Frage, wie weit die zentrale Organisation und Regulation, wie weit andererseits das periphere Verhalten und die periphere Struktur erbmäßig übertragen werden, ist heute noch kaum gestellt und wohl auch noch nicht mit genügender Sicherheit zu beantworten. Infolge dieser genotypischen Bedingtheit fehlt einer Reihe von hypophysären Erkrankungen der eigentliche Prozeßcharakter, so daß hier die Beantwortung der Frage Konstitutionsabartung — endokrine Störung, ja auch gesund oder krank auf besondere Schwierigkeiten stößt.

Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Erkennung mancher der Hypophysenerkrankungen bereitet dem erfahrenen Arzt keine besonderen Schwierigkeiten. Typische Fälle von Akromegalie, M. Cushing oder M. Babinski-Fröhlich können prima vista diagnostiziert werden. Auch bei den an Zahl weit überwiegenden Misch- und Grenzformen ist die unvoreingenommene Betrachtung, der ärztliche Blick berufen, wesentlich mitzuhelfen. Er kann Veränderungen der Weichteile, der Wuchsform und des Verhaltens der Kranken, die sich dem Zirkel und Meßband noch entziehen, richtig einschätzen. Dabei ergibt sich, daß wir nur wenige Zeichen kennen, die man als spezifisch hypophysär oder unbedingt typisch bezeichnen kann, die Mehrzahl der unendlich verschiedenartigen Zeichen ist in gleicher Weise auch bei anderen Erkrankungen, auch solchen ohne deutliche Beteiligung des Endokriniums zu finden.

Dieses gilt z. B. für die Störungen des *Wuchses*. Wir beobachten hier alle Zwischenstufen vom Riesen bis zum Zwergen, vom unförmigen, unproportionierten Mißwuchs bis zum wohlproportionierten Zwerg. Es ist sehr wahrscheinlich, daß bei allen tiefergreifenden Wuchsstörungen der Hypophysenvorderlappen wesentlich mitbeteiligt ist. Man wird bei jedem Riesen von über 2 m Größe, einerlei ob er akromegale oder eunuchoide Züge aufweist, eine besondere Aktivität des Vorderlappens annehmen können. Der anatomische Beweis dafür ist freilich nur selten zu führen. Die primäre Störung kann sowohl in den Keimdrüsen als auch im Zentralnervensystem, als auch im Vorderlappen zu suchen sein. Der „hypophysäre“ Zwerg kann nicht mit Sicherheit vom „primordialen“ Zwerg abgegrenzt werden, bei anderen Zwergformen wie bei dem „HANHART“-Zwerg oder dem „renalen“ Zwergwuchs ist die Beteiligung des Hypophysensystems deutlich zu erkennen. Wir werden bei der Krankenbetrachtung besonders auf die *Proportionen* des Körpers zu achten haben, hier besitzen wir durch die Bemühungen PIRQUETS, GÜNTHERS (1929) u. a. auch zahlenmäßige Unterlagen, die helfen können, eine Schätzung genauer zu belegen und zu überprüfen. Auch bei den hypophysären Wachstumsstörungen sind stets *periphere* Faktoren mitbeteiligt, so daß hier asymmetrische Veränderungen und isolierte Wuchsstörungen entstehen können, wie wir sie bei einer Systemerkrankung zunächst nicht erwarten. So kennen wir bei der Akromegalie isolierten Groß- und Grobwuchs einzelner Glieder oder ihrer Teile; Erscheinungen, die leicht mißdeutet werden können. Auch können sich diese Veränderungen in Ausnahmefällen auf die Weichteile beschränken.

Die Veränderungen des *Ernährungszustandes* spielen in dem klinischen Bild der Hypophysenkranken eine wichtige Rolle. Unter den 400 Hypophysenkranken, die ROWE und LAWRENCE (1928) gesammelt haben, fanden sich in 73% der Fälle beträchtliche Abweichungen des Ernährungszustandes von der

Norm. Auch hier finden wir zwischen den beiden Extremen Fettsucht und Magersucht alle Zwischenstufen. Die Aufstellung eines „hypophysären Typus“ der Fettsucht wie THANNHAUSER sie versucht hat, hat sich in der Praxis nicht bewährt und erscheint theoretisch durchaus anfechtbar. Neben der generalisierten Fettsucht finden wir isolierte, monoplegische und paraplegische Formen, auch ein Nebeneinander von Abmagerung und Fettsucht an verschiedenen Körperstellen kann in Erscheinung treten. In diesen letzteren Fällen ist man wohl berechtigt, eine besondere Rolle der cerebral-nervösen Faktoren und ein Zurücktreten der hormonalen Faktoren anzunehmen. Abweichungen dieser Art sind nur durch eine sorgsame Betrachtung des entkleideten und sich bewegenden Menschen zu erkennen.

Wie bei der Beurteilung der Wuchsform, so ist auch hier die Erhebung der Vorgeschichte wichtig. Sie ergibt häufig eine ungewöhnliche Labilität des Körpergewichtes, fette Kinder können in wenigen Jahren ungewöhnlich mager, magere Menschen fett werden, hierbei werden wir auch die Eltern und Hausgenossen fragen, frühere Bilder zu Rate ziehen müssen. Ein Vergleich mit Geschwistern, Eltern und anderen Familiengliedern kann uns dabei über die Bedeutung der beteiligten Erbfaktoren unterrichten, deren Nachweis freilich eine hypophysäre Störung keineswegs auszuschließen vermag.



Abb. 53. F. Z., 25 Jahre. Endokrin und konstitutionell gesund. Sella partiell überbrückt.

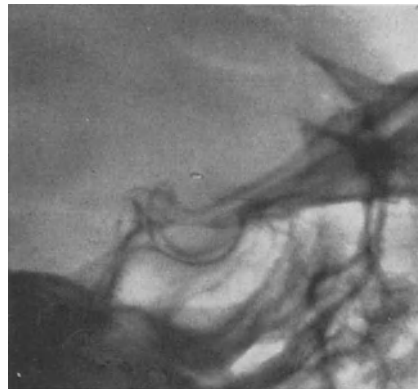


Abb. 54. H. Z., 32 Jahre. Brückensella, endokrin und konstitutionell gesund.

Die Befunde an der *Sella turcica*, die uns in Einzelfällen wertvolle Auskunft und entscheidende Hinweise geben können, werden im allgemeinen heute stark überbewertet. Es muß zunächst mit Nachdruck betont werden, daß Form und Größe der normalen Sella außerordentlich variabel sind. Man beobachtet bei völlig gesunden Menschen relativ große, kirschkörnige, rundliche, gebuchtete, daneben flache, pflaumenkernartige und schließlich sehr kleine Sellae von nur Erbsengröße, ohne daß die genaue Untersuchung solcher Menschen irgendeinen Anhaltspunkt für eine endokrine Störung oder gar eine hypophysäre Erkrankung gäbe. In manchen Fällen erlaubt uns die Betrachtung der umgebenden Schädelanteile ein besseres Verständnis der Sella. So sehen wir unter Umständen bei einem im ganzen schmalen und zarten Keilbein eine größere Sella, während wir bei breiter und massiger Entwicklung der Spongiosa in der vorderen und hinteren Sattellehne eine kleine Sellahöhle beobachten. Aber auch in solchen Fällen, in denen das übrige Schädel skelet keine Formveränderungen aufweist, die sich in der Umgebung der Sella spiegeln, wird man bei der Beurteilung der Sellagröße Zurückhaltung üben müssen. Das gleiche gilt für die sog. Sella-

brücke. Eine knöcherne Überbrückung des Sellaeinganges stellt eine nicht seltene Varietät dar, die bei völlig gesunden Menschen gefunden werden kann (Abb. 53, 54). Wir verfügen über eine ganze Reihe solcher Beobachtungen und können uns in keiner Weise der Meinung SCHNEIDERS anschließen, wonach der Befund einer Sellabrücke im Röntgenbild der Hinweis auf einen „Hypophysenschwächling“ sei. Auch die Annahme von RAAB und Soós, wonach ein steil aufgerichtetes Dorsum Sellae durch Druck auf die Infundibulargegend zur Unterbrechung der hypophysärdiencephalen Verbindung und dadurch zu Fettsucht und Genitaldystrophie führen soll, erscheint mir nicht genügend begründet. Je mehr man bei gesunden Menschen Sellaaufnahmen anfertigen läßt, desto mehr wird man von der Variabilität ihrer Form überrascht, desto häufiger begegnet man scheinbar pathologischen Formen bei gesunden Menschen. Einer Reihe von Arbeiten auf diesem Gebiete kann man den Vorwurf nicht ersparen, daß sie von den

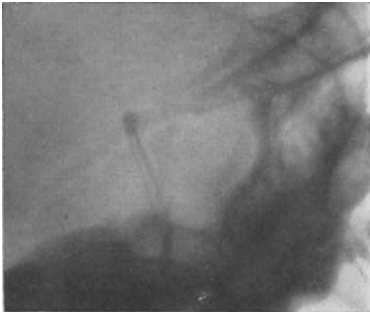


Abb. 55.

Abb. 55. F. S., 45 Jahre, ♀. Kleinhirnbrückenwinkeltumor. Sella destruiert, Hypophyse normal.

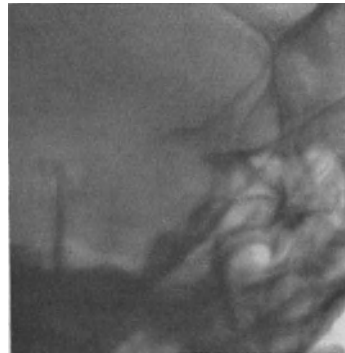


Abb. 56.

Abb. 56. K. J., 27 Jahre, ♂. Angeborener Defekt des Kleinhirnwurmes. Weite Kommunikation des 4. Ventrikels mit der Cisterna cerebello-medullaris. Seit 2 Monaten Hirndruck und Stauungspapille. Ausgedehnte Destruktion der Sella. Hypophyse autoptisch normal.

Grundregeln der Statistik abgewichen sind, indem sie bei der Bewertung der Sellafiguren von einem ganz überwiegend pathologischen Material ausgegangen sind, ohne eine genügende Anzahl von Kontrollen an Gesunden zum Vergleich heranzuziehen. Für die Beurteilung eines intrasellären Prozesses ist, worauf STENVERS hingewiesen hat, das Verhältnis des Sellabodens zum Boden der Keilbeinhöhle bedeutungsvoll. Normalerweise verlaufen die beiden Flächen parallel. Bei einem flachen Boden der Keilbeinhöhle ist meist auch der Boden der Sella flach, und bei einer tiefgebuchteten Sella ist meist auch die Keilbeinhöhle basal ausgebuchtet.

Wichtig ist weiterhin, daß auch extraselläre Prozesse, insbesondere Hirntumoren, die weit ab von der Schädelbasis gelegen sein können, zu einer ausgedehnten Zerstörung des Sellaskelets führen können (Abb. 55, 56). So beobachtet man bei Kleinhirn- und Kleinhirnbrückenwinkeltumoren häufig eine weitgehende Destruktion der Sella, die meist von der Dorsalseite her beginnt. Auch bei Stirnhirntumoren und Tumoren in der Gegend der Falx sind ausgedehnte Zerstörungen der knöchernen Schädelbasis mit weitgehender Veränderung der Sellaform beobachtet worden. Verkalkungen innerhalb der Sella sind mit großer Zurückhaltung zu bewerten. Es ist zu bedenken, daß eine Verkalkung der Carotis interna einen Hypophysentumor mit Kalkeinlagerung vortäuschen kann. Die Entkalkung der hinteren Sattellehne ist besonders häufig bei zahlreichen intracerebralen Erkrankungen zu beobachten. Ihr kommt

deshalb zur Beantwortung der Frage eines intrasellären Prozesses die geringste Beweiskraft zu.

Eine wesentliche Verbesserung der Selladiagnostik ist durch die stereoskopischen Aufnahmen gegeben, die uns besonders asymmetrische Ausbuchtungen des Sellaraumes sehr deutlich zeigen können. Auch für die Lokalisation von Schattengebilden innerhalb der Sella und oberhalb des Sellaeinganges ist die Stereoaufnahme unerlässlich.

Hierbei läßt sich unter anderem zeigen, daß die Sellavergrößerung bei der Akromegalie Teilerscheinung einer Akromegalie des Schädelskeletes sein kann und nicht als Tumorzeichen zu verwenden ist. Die Versuche PUTNAMs, der mit EVANS-Hormon beim Hunde Akromegalie erzeugen konnte, haben ergeben, daß auch hierbei die Sella stark vergrößert war, ohne daß die Hypophyse an Größe zugenommen hatte.

Es ist somit abzulehnen, wenn in klinischen Berichten von einer „Hypophysenuntersuchung“ geredet wird und eine Sellaaufnahme gemeint ist. Die absoluten Maße, sei es, daß sie nur einzelne Abstände oder die gesamte Sellaprofilfläche erfassen, können nur bei großen Abweichungen verwendet werden. Zuverlässig erscheinen nur Veränderungen, die bei demselben Menschen bei wiederholten Aufnahmen erhoben worden sind, wobei eine streng standardisierte Technik der Schädelaufnahmen selbstverständliche Voraussetzung ist. Wenn die Untersuchungen BOKELMANNs auch ergeben haben, daß man bei kleiner Sellaprofilfläche in der größeren Zahl der Fälle nur kleine Hypophysen findet, so ist damit noch nichts über die Funktionstüchtigkeit des Organs gesagt.

Es ist nur die kleine Anzahl von Tumorträgern unter den Hypophysenkranken, bei denen die Sellaaufnahme von Bedeutung ist; hier ist sie freilich zur Indikationsstellung der Operation und zur Kontrolle des Ergebnisses von Operation oder Bestrahlung unerlässlich. Der Prozentsatz von 5% Sellaveränderungen, den ROWE bei 400 Hypophysenkranken fand, ist nach meinen Erfahrungen noch recht hoch gegriffen. Von den intrasellären Tumoren führen die basophilen Adenome meist nicht zu einer Veränderung der Sella, die eosinophilen Adenome führen zu einer gleichmäßigen kugeligen Erweiterung der Sella mit Vergrößerung des Längen- und Tiefendurchmessers, häufig ohne Erweiterung des Sellaeinganges. Die Knochenstruktur bleibt dabei scharf gezeichnet, wenn auch der Kalkgehalt vermindert ist (vgl. unter Akromegalie). Bei den Hauptzelladenomen und den Carcinomen erscheint der Längsdurchmesser vergrößert (Abb. 57, 58, 85, 86, 87). Die Processus clinoidi anteriores sind häufig zugespitzt und von unten her aufgebogen. Der Eingang zur Sella ist zu Beginn meist nur wenig erweitert. Bei fortschreitender Erkrankung kommt es durch das Aufbiegen der Vorder- und Hinterlehne des Sattels zu einer enormen Verbreiterung des Einganges. Der Clivus wird in der Regel früher zerstört als der Sellaboden und die Processus clinoidi anteriores. Da der Tumor häufig asymmetrisch wächst, kann auch bei sorgfältiger Zentrierung der Aufnahme der Sellaboden doppelt konturiert erscheinen, jedoch ist dieses Zeichen allein nicht als pathognomonisch für einen intrasellären Prozeß zu verwerten. Der dünne Boden der Sella, dessen Periostüberzug von dem Tumor meist nicht angegriffen wird, gibt dem Druck des wachsenden Tumors nach, es kommt neben der Usur



Abb. 57. F. K., 27 Jahre. Klinisch: Chiasmasyndrom. Hypophysäre Fettsucht. Autopsisch: Chromophobes Adenom der Hypophyse. Sella: Stark erweitert und vertieft.

des Knochens zu neuer Apposition, so daß der ausgebuchtete Sellaboden schließlich den Boden der Keilbeinhöhle berühren kann. Die Knochenstruktur ist bei allgemeiner Atrophie verwaschen. Bei den suprasellaren Tumoren, deren häufigstes Beispiel die ERDHEIM-Tumoren sind, kommt es zu einer Ausweitung des Sellaeinganges und des Sagittaldurchmessers. Hierbei sind das Dorsum und die Proc. clin. ant. meist frühzeitig entkalkt und zerstört, die bei den intrasellaren Tumoren länger erhalten bleiben. Der Sellaboden bleibt unverändert



Abb. 58. B. R., 38 Jahre. Klinisch: Chiasmasyndrom. Autoptisch: Chromophobes Adenom der Hypophyse. Sella stark erweitert und vertieft.

und verläuft parallel dem Boden der Keilbeinhöhle. Bei den subsellaren Tumoren schließlich, wie den bösartigen Craniopharyngeomen pflegen die Veränderungen zunächst im Keilbein nachweisbar zu sein. In späteren Stadien kann es zum Durchwachsen der Sella und auch des Sellaeinganges kommen.

Auch die Veränderungen des *Visus*, des Augenhintergrundes und der Hirnnerven finden sich in erster Linie bei den Tumorträgern, also nur bei etwa 5% aller Hypophysenkranken. Diese Veränderungen sind, mit sorgfältiger Technik erhoben, meist von größerer Zuverlässigkeit als die Sellaveränderungen.

Die typische Störung ist die *bitemporale Hemianopsie*. Sie beginnt stets in den äußeren oberen Quadranten und schreitet langsam auf die unteren äußeren, zuletzt auf die inneren Quadranten fort. Für die Frühdiagnose ist es wichtig zu wissen, daß der Verfall der Farbgrenzen denen des Weiß-Gesichtsfeldes voranzugehen pflegt. Auch parazentrale Skotome, seltener zentrale Skotome können als Frühsymptom auftreten. Die Papille erscheint zu Beginn meist normal, später kommt es recht häufig zu den Zeichen einer Papillitis, eigentliche Stauungspapille ist hingegen sehr selten. Nach HIRSCH ist bei Hypophysenkranken sehr häufig eine Vergrößerung der physiologischen Exkavation zu beobachten, ohne daß hierfür ein Grund bekannt ist. Die atrophische Verfärbung des Opticus kann früher oder später eintreten, so daß die Bestimmung des

Erkrankungsbeginns danach kaum möglich erscheint. Die verschiedenartigen Störungen des Opticus sind durch die verschiedene Größe, Art und Ausgangspunkt des Tumors bestimmt. Auch sind wie SCHÄFFER und DE SCHWEINITZ gezeigt haben, die topographischen Beziehungen zwischen Chiasma und Hypophyse wechselvoll; in der Mehrzahl der Fälle liegt das Chiasma etwas hinter der Hypophyse, es kann jedoch auch direkt darüber, davor und dahinter gelegen sein. Die Tumoren wachsen zudem häufig asymmetrisch. Nach HIRSCH ist der schädigende Faktor nicht so sehr die Dehnung des Chiasma durch den Hypophysentumor als die Druckwirkung der Gefäßpulsation des Circulus Willisii, gegen den das Chiasma gepreßt wird. Durch diese Einklemmung von beiden Seiten her kommt es zuerst zu einer Schädigung der zentralen Anteile des Nervus opticus. Ob auch die Hypertrophie der Hypophyse, wie wir sie bei Myxödem und Kastration sehen, zum Chiasmasyndrom führen kann, ist noch umstritten und nicht wahrscheinlich. Eine besondere Bedeutung kommt der fortlaufenden Kontrolle des Gesichtsfeldes bei der Durchführung einer Strahlenbehandlung zu. Selbst bei Nachweis einer Opticusatrophie ist eine weitgehende Rückbildung der Gesichtsfeldausfälle bei druckvermindernder Behandlung möglich. Eine Beteiligung der übrigen *Hirnnerven* ist wesentlich seltener zu beobachten. Am häufigsten finden sich Schädigungen des Oculomotorius, auch des Trigemini; bei parasellar wachsenden Tumoren, die seitlich aus der Sella herausragen, können Olfactorius, Abducens, Trigemini und Trochlearis geschädigt sein. Bei den basalen Meningeomen sind Störungen des Geruchsinnes und des Opticus häufig zu finden. Hierbei kann es auch zu einer echten Stauungspapille kommen. Wenn größere Tumoren weithin in das Zwischenhirn oder in den Temporallappen einwuchern, kommt es zu den entsprechenden Herdsymptomen.

Die Frage, ob der Hypophysentumor noch intrasellar und subdiaphragmal gelegen ist, oder ob er bereits durch das Diaphragma in das Gehirn eingewachsen ist, kann auch mit Hilfe der *Liquoruntersuchung* geklärt werden. Es findet sich dann im Liquor das typische Tumorsyndrom, wobei der Druck meist erhöht ist und das QUECKENSTEDT-Zeichen verzögert sein kann. Die Zellzahl ist nur in seltenen Fällen erhöht, der Eiweißgehalt meist normal oder wenig erhöht, der Zucker- und Kochsalzgehalt stets in normalen Grenzen.

Die Stoffwechseluntersuchung.

Für die Erkennung der Störungen des Hypophysenzwischenhirnsystems gewinnen die Stoffwechseluntersuchungen zunehmend an Bedeutung. Ihrer Anwendung liegt die Beobachtung zugrunde, daß sämtliche Stoffwechselprovinzen, soweit sie bisher daraufhin untersucht wurden, vom Hypophysenzwischenhirnsystem aus entscheidende Impulse empfangen. Auf die Problematik des Begriffes „Regulation“ haben wir einleitend hingewiesen, als Bild können wir diesen Begriff zunächst nur schwer entbehren. Sicher festgestellt ist die Beobachtung, daß von hier aus tiefgreifende Störungen des Stoffwechsels ihren Ausgang nehmen können.

Die Anwendung der Stoffwechsellmethoden ist dadurch erschwert, daß wir stets die peripheren Faktoren in Rechnung setzen müssen und von ihnen meist nur wenig wissen. So galt etwa die tiefe Senkung des Grundumsatzes bei der Magersucht als Beweis für eine zentrale Störung, bis es sich zeigte, daß auch andere Hungerzustände, etwa bei einer Stenose im Magen-Darmkanal, also Vorgänge durchaus peripherer Natur zu der gleichen Erscheinung führen können. Daraus folgt, daß wir mit Hilfe des Grundumsatzes nicht entscheiden können, ob eine Magersucht im Gefolge einer Anorexie oder durch eine primär zentrale Stoffwechselstörung verursacht ist. Wie aber eine derartige Fragestellung im

Kreise herum und in die Irre führen kann, geht daraus hervor, daß ja auch die Anorexie Ausdruck einer zentralen Verstimmung sein kann.

Die Hoffnung, zu einer immer genaueren Lokalisation der einzelnen Stoffwechselvorgänge zu gelangen, der Art etwa, wie H. H. MEYER vom Wärmecentrum noch ein Kühlzentrum unterschied, hat sich als trügerisch und im Ansatz falsch erwiesen. So haben zumal die Untersuchungen von W. R. HESS gezeigt, daß die Reizung ganz verschiedener Felder im Zwischenhirn zu den gleichen Funktionsergebnissen führen kann, daß hier nicht Einzelfunktionen, sondern „Leistung und Verhalten“ bestimmt wird. Was uns HESS für Atmung und Kreislauf bewiesen hat, ist in gleicher Weise auch für den Stoffwechsel anzunehmen. Das ergibt sich etwa aus der Vielfältigkeit der Reizarten und Reizorte, von denen aus wir Diurese und Hyperglykämie erzielen können.

Solche Erwägungen werden die Erwartungen begrenzen, mit denen wir an die Stoffwechseluntersuchung herangehen. Wir werden uns hüten müssen, hier voreilig zu lokalisieren und zu spezifizieren, wir werden uns zumeist mit der Feststellung begnügen müssen, ob überhaupt eine zentrale Störung vorliegt oder nicht, wobei vorausgesetzt wird, daß wir die peripheren Faktoren einigermaßen übersehen können. Solche grundsätzlichen Sorgen dürfen uns nicht abhalten, energisch weiterzuforschen. Die heutige Klinik hat hier umfangreiche und wichtige Fragen, auch in Einzelanalysen, noch zu lösen. Die Arbeiten von HESS zeigen, wie gerade eine mit mustergültiger Technik vorgetriebene Einzelanalyse hinführen wird zur Synthese und Ganzheitsbetrachtung.

Entsprechend dem Verhalten des Hypophysenzwischenhirnsystems als Regulationsorgan haben sich in erster Linie die *Belastungsversuche* und *Funktionsprüfungen* in der Praxis bewährt. Die wichtigsten Methoden sind die Untersuchung des Wasserhaushaltes, zumal mit Hilfe des Trinkversuches, die Prüfung des Kohlehydratstoffwechsels mit Hilfe der Zuckerbelastung, der Grundumsatz und die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung.

Der Grundumsatz und die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung.

Der Grundumsatz ist bei der Mehrzahl der Hypophysenkranken normal, wobei wir eine Schwankungsbreite von $\pm 15\%$ annehmen. Bei einer kleinen Zahl der Kranken zeigt er beträchtliche Abweichungen. So finden wir bei Morbus Cushing, Akromegalie und manchen Mischfällen hohe Werte, die wohl meist durch eine Beteiligung der Schilddrüse auf dem Weg über das thyreotrope Hormon des Vorderlappens zustande kommen. Bei der SIMMONDSSchen Kachexie und der hypophysären Magerkeit finden wir die tiefsten Werte des Grundumsatzes überhaupt, bis herab zu Werten von 500—600 Calorien, was einer Verminderung um 50—70% entsprechen kann. Dabei sind myxödematöse Züge oft nicht nachzuweisen. Im ganzen ist die einfache Grundumsatzbestimmung diagnostisch von geringer Bedeutung. Dagegen erweist sich die Bestimmung der *spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung* als wertvolles Hilfsmittel. Sie ist bei verschiedenen Hypophysenerkrankungen, besonders bei der Dystrophie und den mit ihr verwandten Formen vermindert oder fehlend (PLAUT 1922, LIEBESNY 1924, GOLDZIEHER, GORDON 1933, MARINE). In seltenen Fällen kann es sogar nach der Eiweißzufuhr zu einem Absinken des Grundumsatzes kommen, was als „negative spezifisch-dynamische Wirkung“ bezeichnet wird (BERNHARDT 1923).

Man wird hierbei die Fehlerquellen der Methode berücksichtigen müssen. So ist der *Ausgangswert* für das Ausmaß der Reaktion bestimmend, doch läßt sich allgemein sagen, daß ein Fehlen der spezifisch-dynamischen Wirkung oder eine deutliche Verminderung stets den Verdacht auf eine hypophysäre Erkrankung nahelegt. Es sind bisher keine Erkrankungen anderer Art bekannt geworden,

bei denen dieses Verhalten mit gleicher Regelmäßigkeit nachzuweisen wäre. Während wir beim Gesunden nach einer Zufuhr von 60—80 g Eiweiß eine Steigerung um 20—30% des Grundumsatzes finden, die nach 2—3 Stunden ihren Höhepunkt erreicht und nach 6—7 Stunden wieder abgeklungen ist, liegt die durchschnittliche Steigerung bei den Hypophysenkranken sehr viel niedriger. PLAÜT fand bei 56 Kranken eine durchschnittliche Steigerung um 11%, GOLDZIEHER und GORDON um 4%. Bei hypophysären Zwergen konnte LIEBESNY keine Eiweißwirkung nachweisen. Durch Zufuhr von Vorderlappenhormon ist die Störung in einem Teil der Fälle wieder ausgleichbar (JORES).

Die tierexperimentellen Untersuchungen haben uns bislang nur wenig Aufschluß hierüber gebracht. LEE und GAGNON (1930) fanden, daß Prolan bei Ratten keinen Einfluß auf den Grundumsatz hatte, während EVANS-Hormon eine Senkung des Grundumsatzes um 10—40%, die 6—14 Tage lang anhielt, bewirkte. Ähnliche Beobachtungen wurden von DIEFENBACH (1933), GAEBLER, HINES und LEESE (1927) mitgeteilt. Hinterlappenhormon senkt nach HIMRICH und HAGNES (1931) den Grundumsatz, wobei es sich freilich um eine indirekte Einwirkung vom Kreislauf her handeln kann. HOUSSAY (1934), dem wir systematische Untersuchungen zu diesen Fragen verdanken, beobachtete, daß die Exstirpation der Hypophyse im Durchschnitt zu einer Senkung des Grundumsatzes um 16% führte. Da sich dabei regelmäßig im anatomischen Bild der Schilddrüse hypothyreotische Zeichen nachweisen ließen, ist dieser Weg als wahrscheinlich anzunehmen. Eine Exstirpation der Schilddrüse bewirkte allerdings regelmäßig eine zusätzliche beträchtliche Senkung des Grundumsatzes. Eine Hypophysenektomie, die nach Thyrektomie vorgenommen wurde, bewirkte keine weitere Senkung des Grundumsatzes. Die Schlußfolgerung, die HOUSSAY hieraus zieht, daß demnach die Hypophyse keine eigene Einwirkung auf den Grundumsatz habe, scheint mir nicht berechtigt. Verletzungen des Tuber cinereum führten meist zu einer Senkung des Grundumsatzes ohne Veränderungen im histologischen Bild der Schilddrüse. Alkalische Vorderlappenextrakte führten zu einer Steigerung des Grundumsatzes, die durch die Exstirpation der Schilddrüse verhindert wurde. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung war nach der Hypophysenektomie meist unverändert. Dieses letztere Ergebnis wurde in gleicher Weise von DAGGS, EATON (1933) und GAEBLER (1929) erhoben. WEDLER und KEMPF (1940) fanden beim Hund nach Hypophysenektomie eine geringe Steigerung der spezifisch-dynamischen Wirkung für Eiweiß, eine Verminderung für Kohlehydrate. Ihre Kurven zeigen deutlich, daß der Verlauf der Sauerstoffwerte nach Eiweißzufuhr durch die Hypophysenektomie abgeändert wurde. Die Fragen eines eigenen Eiweißstoffwechselzentrums (GRAFE, STRIEK) und die eines eigenen Eiweißstoffwechselformons sind noch nicht endgültig geklärt (Abb. 59, 60, 61).

Bei der Beurteilung der *Fettsucht* treten die Funktionsprüfungen zurück hinter die Betrachtung des Fettsuchtstypus. RAAB hat aus dem Hypophysenvorderlappen einen Stoff dargestellt, den er *Lipoitrin* nennt, der eine Senkung des Blutfettspiegels bewirkt, wobei der Fettgehalt der Leber ansteigt. Die alimentäre Lipämie nach einem Öltrunk wird beim gesunden Menschen durch Lipoitrin verhindert, beim fettsüchtigen Menschen dagegen nicht. Es ließ sich hierbei kein deutlicher Unterschied zwischen den verschiedenen Fettsuchtförmern nachweisen, und RAAB schließt daraus, daß auch ein großer Teil der als konstitutionell oder exogen bezeichneten Fälle von Fettleibigkeit eine zentrale Störung aufweist, ohne endokrine Merkmale zu zeigen. Wieweit dieses Lipoitrin Beziehungen hat zu den von BURN, ANSELMINO, HOFFMANN und MAGISTRIS untersuchten ketonkörpersteigernden Vorderlappenstoffen, ist noch ungeklärt. REISS und LANGENDORF (1929) nehmen an, daß Vorderlappenextrakte auf dem Umweg über die Keimdrüsen zu einer Steigerung des Blutcholesterins führen

Hinterlappenhormone scheinen nach den Untersuchungen von BISCHOFF und LONG (1931) keine Wirkung auf den Cholesteringehalt des Blutes zu haben. RAAB konnte das Lipotrin auch aus Hinterlappen darstellen.

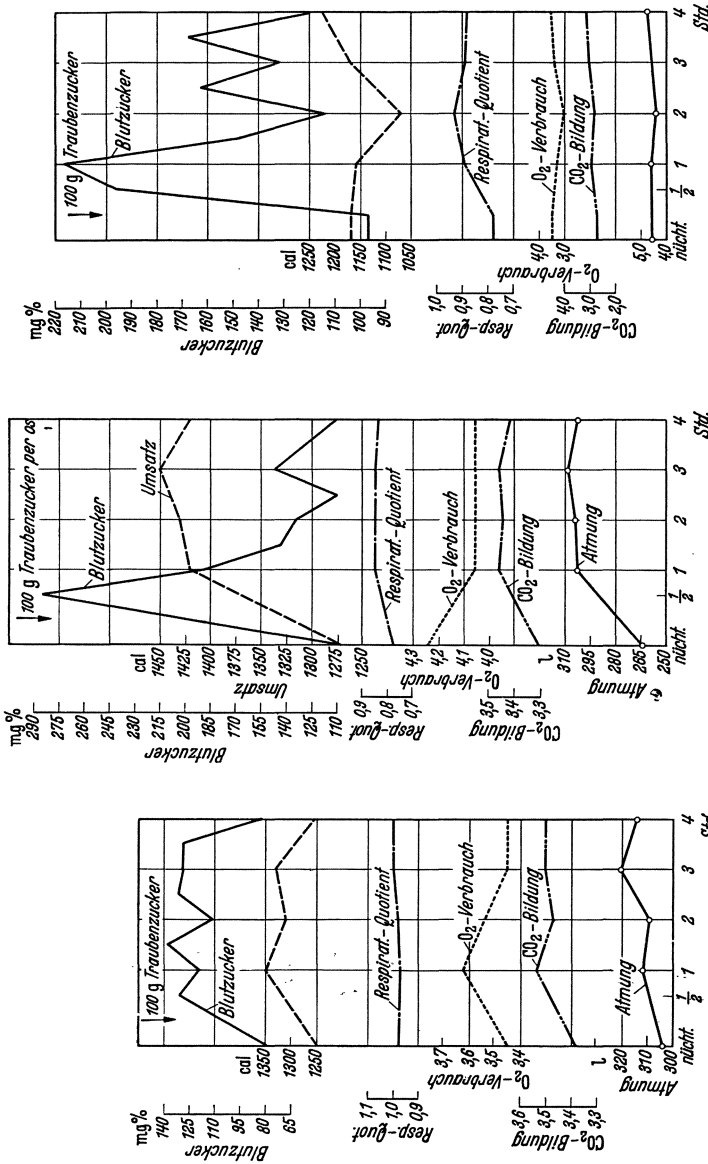


Abb. 59. 1. XI. 37 vor Operation. Abb. 60. 25. XI. 37 nach Operation. Abb. 61. 12. III. 38 nach Operation.

Abb. 59 bis 61. Nach H. W. WEDLER und H. KEMPF unveröffentlicht. C. B., 28 Jahre alt, seit 1/2 Jahr Amenorrhö und Schbeschwerden. Befund: Größe 1,62 cm, Gewicht: 50,8 kg. Habitus, Fettverteilung und Behaarung o. B. Bds. Opticusatrophie und -homonyme Hemianopsie. Geringe Anosmie. Sella stark erweitert mit Destruktion des Dorsum. Operation transoral (Prof. TÜNKES). Die erweiterte Sella von Tumor ausgefüllt, der das Diaphragma durchbrochen hat und rechts gegen die Carotis zu gewachsen ist. Nach Koagulation der Kapsel wird der Tumor ausgesaugt. Normaler Wundverlauf. Anschließend Röntgenbestrahlungen. Histologisch: Chromophobes Adenom.

Fettbelastungsversuche an Hypophysenkranken sind in größerer Reihe von GOLDZIEHER, SHERMAN und ALPERSTEIN (1934) durchgeführt worden. Während Gesunde nach einer Fettmahlzeit, aus Sahne, Milch und Butter bestehend, regelmäßig einen deutlichen Anstieg der Acetonkörper des Blutes aufwiesen, wurde diese Reaktion bei 56 Kranken mit „hypophysärer Insuffizienz“ vermisst.

Behandlung mit Hypophysenstoffen führte zum Wiederauftreten der Reaktion. Bei 42 Kranken, bei denen das Blutaceton nach der Fettmahlzeit absank, ließ sich gleichzeitig eine niedrige spezifisch-dynamische Eiweißwirkung mit einem Mittelwert von 6% nachweisen. Zugleich waren die Harnsäurewerte bei diesen Kranken relativ hoch. GOLDZIEHER nimmt an, daß die thyreotropen Hormone mit dem Fettstoffwechsellhormon identisch seien.

Kohlehydratstoffwechsel.

Störungen des *Kohlehydratstoffwechsels* lassen sich bei zahlreichen Hypophysenkranken nachweisen (vgl. Abb. 91). Man findet bei der Hälfte aller Akromegaliekranken einen manifesten oder latenten Diabetes und andererseits bei der SIMMONDSSchen Kachexie, bei den hypophysären Zwergen und einigen Mischformen erhöhte Insulinempfindlichkeit und Neigung zur Spontanhypoglykämie (LUCKE, WILDER). Der Zuckerbelastungsversuch zeigt uns, daß intermediäre Störungen sehr viel häufiger und auch bei anderen Erkrankungsformen nachzuweisen sind (LICHTWITZ, FALTA, MARX 1927). Es werden dabei mehrere Typen im Ablauf der Blutzuckerkurve beobachtet. In seltenen Fällen kann der Anstieg des Blutzuckers völlig ausbleiben, wobei freilich allzugroße Abstände in der Blutzuckerbestimmung ein solches Ergebnis vortäuschen können. Bestimmt man bei denselben Kranken den Blutzucker in Abständen von 10 bis 20 Minuten, so findet man meist doch zu Beginn einen deutlichen Anstieg. Eine recht häufige Störung äußert sich in einem geringen Anstieg des Blutzuckers um nur 30—40 mg-% bei normalem Ausgangswert und Zuckermengen zwischen 50 und 100 g. Zugleich kommt es hierbei zu einem verzögerten Absinken des mäßig erhöhten Blutzuckers. Es bildet sich ein niedriges Plateau und eine hypoglykämische Nachschwankung ist erst innerhalb von 5—7 Stunden zu beobachten. In anderen Fällen werden mehrere Blutzuckerzacken nach einer einmaligen Zuckermahlzeit beobachtet. Auch kann es nach 3—4 Stunden zu einem spontanen Wiederansteigen der Blutzuckerwerte kommen. Abweichungen in der Resorption des Zuckers und der Verweildauer im Magen können diesen eigenartigen Kurvenverlauf nicht erklären, da er auch unter Anwendung einer Duodenalsonde zu beobachten ist. Zudem wissen wir, daß der Verlauf der Blutzuckerkurve einem *Anstoßprinzip* unterliegt, wobei die Menge des zugeführten Zuckers und der Verlauf der Resorption nur einen geringen Einfluß auf den Kurvenverlauf ausüben. Die Mehrzahl der Abweichungen im Verlauf ist vielmehr auf *Regulationsstörungen* zu beziehen. Diese können freilich ebensogut in der Leber, im Muskel, wie in den übergeordneten Regulationszentren gelegen sein. Schließlich finden wir noch eine auffällige Sonderform der Blutzuckerkurve: hierbei kommt es zunächst innerhalb der ersten 2 Stunden zu einem ungewöhnlich hohen Anstieg um 150 und 200 mg-% und zu einer mäßigen Verzögerung des Abfalles, so daß wir nach 2 Stunden noch hohe Werte antreffen, dann aber zwischen der 3. und 4. Stunde sehen wir einen tiefen Absturz des Blutzuckers mit einer beträchtlichen negativen Nachschwankung und mit den mehr oder minder deutlichen klinischen Zeichen der Hypoglykämie (LICHTWITZ). Stets ist hierbei der Ausgangswert, das Niveau des Nüchternblutzuckers für die Größe des Ausschlages maßgeblich (MARX 1927). Bei einer Reihe von Kranken fällt die starke Unruhe der Nüchternwerte mit Perioden von hyperglykämischen Werten auf, doch ist diese Erscheinung bei sorgfältiger Untersuchung auch bei manchen Stoffwechsellgesunden zu beobachten. Leider ist es bislang nicht möglich gewesen, die verschiedenen Ergebnisse des Zuckerbelastungsversuches mit bestimmten klinischen Typen der hypophysären Erkrankungen in Zusammenhang zu bringen. Wohl finden wir bei der BABINSKI-FRÖHLICHschen Dystrophie mehr den erstgenannten, bei M. Cushing und Akromegalie den letztgenannten Typus. Gesetzmäßigkeiten

sind hierbei jedoch noch nicht zu erkennen. Die Frage der Abgrenzung der „hypophysären“ Form des Diabetes von der „insulären“ und das ausgedehnte tierexperimentelle Material, das zur Klärung dieser Fragen herbeigebracht ist, werden wir bei der Behandlung des Diabetes der Akromegalen zu besprechen haben.

Über die Beeinflussung der Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung liegen nur vereinzelte und widerspruchsvolle Angaben vor. Während CAMUS und

Tabelle 4. C. B., 31 J. Chromophobes Adenom der Hypophyse. (WEDLER und KEMPF.)

Insulinbelastung mit 5 E nüchtern.			
vor Operation (30. 10. 1937) vorher 82 mg%.		nach Operation (30. 11. 1937) vorher 77 mg%.	
Nach Injektion		Nach Injektion	
30 Min.	82 mg-%	30 Min.	52 mg-%
60 „	68 „	60 „	50 „
90 „	79 „	75 „	43 „
		Shock 4 g Dextropur p. os	
120 „	59 „	120 Min.	48 mg-%
150 „	54 „	150 „	52 „
240 „	73 „	180 „	54 „
		210 „	57 „
		240 „	60 „

ROUSSY (1913) nach der vollständigen Hypophysenentfernung keine Veränderung des Blutzuckerhaltens beobachteten, sahen LUCKE, HEYDEMANN und HECHLER (1933) bei einer isolierten Schädigung des Vorderlappens einen erhöhten Blutzuckeranstieg. KEMPF und WEDLER (1940) fanden regelmäßig eine deutliche Veränderung des Kurvenverlaufes nach Hypophysenektomie. Es ergaben sich dabei die gleichen verschiedenen Typen, wie wir ihnen auch beim hypophysenkranken Menschen begegnen, eine übermäßig schnell und stark ansteigende Kurve, die bald steil zu einer hypoglykämischen Nachschwankung abfällt und eine sich langsam erhebende, plateaubildende und verspätet zum Ausgangswert zurückkehrende Kurve. Dieselben Autoren haben Untersuchungen des Kohle-

hydratstoffwechsels bei Kranken mit Hypophysentumoren vor und nach der operativen Entfernung des Tumor angestellt (Abb. 59—61).

Die Tabelle 4 zeigt zunächst die Steigerung der Insulinempfindlichkeit nach der Hypophysektomie. Die Wirkung des Zuckers auf den Gasstoffwechsel erweist sich als besonders labil, ihr Verlauf ändert sich auch Wochen nach der Operation noch beträchtlich.

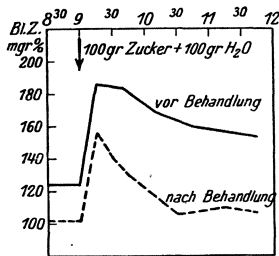


Abb. 62. A. W., 32 Jahre. Lues und Diabetes insipidus.

Es bestehen interessante Beziehungen zwischen den Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels und denen des Wasserhaushaltes, die zugleich einen Hinweis auf die gemeinsame zentrale Regulation dieser beiden Stoffwechselprovinzen bilden (MARX 1927). So konnte ich bei einem Diabetes insipidus-Kranken mit einer luischen Basalmeningitis eine deutliche Veränderung der Blutzuckerkurve mit hoher Plateaubildung nachweisen.

Nach der Ausheilung des Diabetes insipidus durch eine spezifische Kur, die zu einer Regularisierung des Wasserhaushaltes führte, ergab sich zugleich auch eine Annäherung der Blutzuckerkurven an die normalen Verhältnisse (MARX 1928) (Abb. 62).

Wasserhaushalt.

Störungen des Wasserhaushaltes sind bei den Erkrankungen des Hypophysen-zwischenhirnsystems besonders häufig zu finden. Unter 220 Kranken meiner eigenen Beobachtung konnte ich in 145 Fällen tiefgreifende Veränderungen nachweisen. Diese finden sich keineswegs nur beim Diabetes insipidus (28 Kranke meiner Beobachtung), sondern auch bei allen anderen Formen. Für die Praxis der Krankenbeurteilung und für die Diagnose unklarer hypophysärer Prozesse leistet

die Prüfung des Wasserhaushaltes oft die besten Dienste, zumal die meisten Untersuchungen hier mit relativ einfachen Hilfsmitteln durchgeführt werden können.

Schon die *Vorgeschichte* der Kranken ergibt wichtige Hinweise. Wir hören von anhaltendem Durst oder auch von rasch vorübergehenden Durstperioden, die manchmal nicht dem Kranken selbst, sondern nur seiner Umgebung auffallen. Junge Menschen etwa, die im Winter sich plötzlich abends ein Glas Wasser an das Bett stellen, Kinder, die tagsüber mehrfach an der Wasserleitung ange-troffen werden und ähnliches. Bei anderen Kranken findet sich eine auffällige Minderung des Durstes, die freilich sehr selten bewußt empfunden wird. Nur bei Kranken mit SIMMONDSScher Kachexie kann es zu einer ängstlichen Vermeidung jeder Flüssigkeit und zur Durchfüh-

rung einer strengen Trockenkost kommen. Bei einem Kranken dieser Art, den ich durch 3 Monate hindurch beobachtete, fand sich bei konstantem Körpergewicht und bei trockener Haut eine tägliche Harnmenge von 120—160 ccm. Die nähere Untersuchung ergibt Störungen zunächst der *Wasserbilanz*, diese können sich über größere Zeiträume hin erstrecken und dabei mit einer starken Veränderung des Füllungszustandes der Wasserdepots und dementsprechenden Gewichtsschwankungen einhergehen. So zeigt die fortlaufende Kontrolle des Gewichtes und der Flüssigkeitsbilanz, zumal bei Kranken mit *Dystrophia adiposogenitalis* gewaltige Gewichtsschwankungen. In

wenigen Tagen können bis zu 8 kg Wasser gespeichert werden, die ebenso in einigen Tagen wieder abgegeben werden können. Diese Störungen kommen vorwiegend durch eine Veränderung der *renalen* Wasserabgabe zustande. Aber auch die *extrarenale* Abgabe kann dabei beteiligt sein. Sind die Schwankungen des Wasserbestandes sehr hochgradig, so kann es zu passageren, generalisierten oder auch umschriebenen, tastbaren Ödemen kommen. In manchen Fällen ergibt sich eine eigenartige Rhythmik dieser Störung. Sie kann bei Frauen im Zusammenhang mit der Menstruation stehen, in anderen Fällen lassen sich kürzer dauernde Rhythmen von 4—5 Tagen erkennen. Dabei bestehen zur Zeit der Wasserretention oft verstärkte Beschwerden, besonders Kopfschmerzen, die nach der Entwässerung rasch verschwinden. Die Wirkung unserer entwässernden Mittel unterliegt bei diesen Kranken ebenfalls erheblichen Schwankungen. Die gleiche Menge von Salyrgan, mit oder ohne Salmiak gegeben, kann an einem Tage nur eine geringe Harnmenge und einige Tage später eine gewaltige Harnflut zur Folge haben.

Die *Reaktionslage des Wasserhaushaltes*, die Wasserbilanz, prüfen wir am sichersten mit Hilfe des Trinkversuches. (Zur Methodik verweise ich auf meine Monographie.) Die erste charakteristische Störung, die wir hierbei nachweisen können, ist der Verlust der *Vorperiodenwirkung*. Darunter verstehen wir folgendes: Beim gesunden Menschen wird nach einer durch mehrere Tage fortgesetzten erhöhten Wasserzufuhr auch im Trinkversuch eine erhöhte Wassermenge ausgeschieden, so daß die Wasserbilanz in der Regel hiernach negativ wird. Diese Erscheinung läßt sich nicht etwa durch den erhöhten Füllungs-

Tabelle 5. W. L., 38 J. Seit 2 Jahren Gewichtszunahme und Impotenz. Sella erweitert und vertieft. Parazentrales Scotom. Tierversuch: Bilanz ungestört. Mehrere Diuresewellen mit Dissoziation der Wasser- und Molenausscheidung.

Zeit	Menge	Spez. Gew.	Na Cl mg-%	N mg-%
6 ⁰⁰	150	1015	650	305
8 ⁰⁰	65	1022	970	570
1000 ccm Tee oder Wasser				
8 ³⁰	50	1016	490	378
9 ⁰⁰	185	1007	220	178
9 ³⁰	120	1005	115	76
10 ⁰⁰	90	1005	93	154
10 ³⁰	175	1008	164	180
11 ⁰⁰	110	1009	280	96
11 ³⁰	63	1005	176	150
12 ⁰⁰	40	1010	98	270
12 ³⁰	96	1012	180	340
13 ⁰⁰	120	1012	355	410

zustand der Wasserdepots erklären, denn beim gesunden Menschen kommt es nach erhöhten Trinkmengen nicht zu einer vermehrten Wasserspeicherung, wie schon das konstante Körpergewicht erweist. Ganz anders beim Hypophysenkranken: Hier kommt es zunächst nach einer Steigerung der täglichen Flüssigkeitszufuhr etwa von 1500 auf 3500 ccm Wasser, zu einer Wasserretention mit beträchtlichem Anstieg des Körpergewichtes. Stellen wir nun nach einigen Tagen einen Trinkversuch an, so ist die Ausscheidung trotz der Vorperiode deutlich vermindert. Weiterhin läßt sich bei der Prüfung mit verschiedenen großen Trinkmengen manchmal das paradoxe Verhalten feststellen, daß kleine Trinkmengen bis zu 400 ccm innerhalb von 4 Stunden vollständig, manchmal noch rascher ausgeschieden werden, während große Trinkmengen, um 1 Liter und mehr, nur stark verzögert ausgeschieden werden. Diese Erscheinung ist dahin zu erklären, daß große Trinkmengen zu einem beträchtlichen Anstieg des an sich schon labilen Hirndruckes dieser Kranken führen können. Erhöhter Hirndruck führt dann aber reflektorisch zu einer Verminderung der Wasserausscheidung (MARX). Hieraus ergibt sich für die Praxis des Trinkversuches bei Hypophysenkranken, daß man möglichst nur mit kleinen Trinkmengen bis zu 500 ccm arbeiten soll, größere Trinkmengen können zu erheblichen Beschwerden, besonders Kopfschmerzen führen. PETTE hat dabei auch einen Todesfall, wohl infolge des gesteigerten Hirndruckes erlebt. Kleine Trinkmengen lassen alle diagnostisch wichtigen Störungen zur Genüge erkennen.

Betrachten wir den Ausfall des *Trinkversuchs* im einzelnen, so sehen wir zunächst eine deutliche *Wasserretention*. Innerhalb von 4 Stunden wird häufig nur ein Drittel bis die Hälfte der Trinkmenge ausgeschieden. Diese Störung ist wenig charakteristisch, sie findet sich bei allen fetten Menschen ohne Rücksicht auf die Entstehungsweise der Fettsucht, bei zahlreichen cerebralen Prozessen, bei einer großen Zahl der Herz-, Kreislauf- und Nierenkranken. Zur Unterscheidung dieser Form der Retention von der bei Kreislaufstörungen dient in erster Linie die Messung des spezifischen Gewichtes. Während dieses hierbei meist sehr hoch ist, und auf das Trinken hin nur wenig absinkt, liegt es bei den Hypophysenkranken von vornherein niedriger und kann trotz der geringen Mengenausscheidung auf Werte bis zu 1003 absinken. Während wir aber bei Kreislaufstörungen und ebenso bei Gesunden nach 4 Stunden meist wieder das spezifische Gewicht des Ausgangswertes messen, bewegt es sich bei den Hypophysenkranken im ganzen nur träge und sinkt unter Umständen noch nach 4 Stunden deutlich ab. Ein weitgehend charakteristischer Befund ist die *Hypostenurie*, die zur völligen *Isostenurie* gesteigert sein kann. Wenn sich eine ernste Nierenerkrankung auf Grund der Harnuntersuchung und der Blutdruckmessung ausschließen läßt, stellt dieses Symptom einen dringlichen Hinweis auf eine Hypophysenerkrankung dar (Marx). Andere Erkrankungen, abgesehen von den Nierenschäden, mit dem gleichen Symptom sind bislang nicht beobachtet worden. Die Pathogenese dieses Zeichens werden wir bei der Besprechung des Diabetes insipidus betrachten.

Charakteristisch ist weiterhin eine *Mehrphasigkeit des Diureseablaufes* nach Wasserbelastung. Während es beim Gesunden nach einem größeren Trunk zu einer einheitlichen Harnwelle von 2—3 Stunden Dauer kommt, verläuft beim Hypophysenkranken die Diurese oft in mehreren Wellen. Die Harnportionen, die hierbei in häufigen regelmäßigen Abständen entnommen werden müssen (bei Miktionschwierigkeiten ist ein Dauerkatheter unvermeidlich), sind in 2 bis 3 Gruppen eingeteilt. Noch nach 4 Stunden kann es zu einem erneuten unvermittelten Ansteigen der Diurese kommen (Tab. 5). Verfolgen wir hierbei das spezifische Gewicht, so ergibt sich, daß das normale reziproke Verhalten, Ansteigen der Wassermenge mit Absinken der Harnkonzentration, gestört ist. Wir finden

bei ansteigender Harnmenge zugleich ein Ansteigen der Harnkonzentration und umgekehrt (Tab. 6). Auch dieses Verhalten, das wir als eine *Dissoziation* zwischen Wasser- und Molenausscheidung bezeichnet haben, kann als weitgehend typisch für die hypophysäre Störung des Wasserhaushaltes gelten. Die genauere Analyse ergibt hier noch andere Störungen: Während normalerweise die Kochsalz- und Stickstoffkonzentration, die beide zusammen den größten Anteil der gelösten Stoffe des Harnes überhaupt darstellen, parallel miteinander verlaufen, kann es auch zwischen diesen beiden Konstituenten zu einer weitgehenden Dissoziation kommen, derart, daß die Chloridkonzentration ansteigt bei Absinken der Stickstoffwerte oder umgekehrt. Dieses beobachten wir besonders häufig innerhalb der ersten 2 Stunden nach dem Trinken. Hier sind zweifellos einige Partialfunktionen der Niere tiefgreifend gestört. Der Ort der Störung aber ist in den übergeordneten Regulationsorganen zu suchen.

Die Untersuchung der *intermediären* Verhältnisse des Wasserhaushaltes schließlich hat ebenfalls Störungen aufgezeigt. So kommt es beim Hypophysenkranken kurz nach dem Trinken häufig zu einer paradoxen Eindickung des Blutes, während beim Gesunden stets eine deutliche Verdünnung nachweisbar ist (MARX,

KISS). Die Deutung dieser Ergebnisse bereitet noch große Schwierigkeiten. Für die Praxis der Krankenuntersuchung kommt die Methode kaum in Betracht. Die Pathogenese dieser eben besprochenen Störungen werden wir mit dem Diabetes insipidus abzuhandeln haben.

2. Der hypophysäre Zwergwuchs.

Unter den verschiedenartigen Formen des Zwergwuchses stehen die hypophysären Zwerge an Zahl obenan, wenn wir von den „gesunden“ Zwerggrassen absehen. In den „Liliputanertruppen“, die Deutschland bereisen, sind nach meinen Beobachtungen etwa $\frac{2}{3}$ der Mitglieder als hypophysäre Zwerge zu bezeichnen (Abb. 63). Von den Zwergen des Zirkus sind dagegen die Mehrzahl Chondrodystrophiker.

Die Kinder werden in normaler Größe geboren und können sich mehrere Jahre einigermäßen normal entwickeln. Im Falle PRIESEL'S, der einen 91jährigen Zwerg betraf, war die Entwicklung bis zum 15. Jahr nur mäßig verzögert. Dann kommt es zu einer starken Hemmung des Wachstums oder auch zu einem plötzlichen Stillstand. Es ist aber nicht möglich, aus der Schätzung der Entwicklungsstufe, die der Zwerg darstellt, auf den Beginn der Erkrankung zu schließen, denn die nähere Untersuchung zeigt, daß es sich nicht um einen Stillstand der gesamten Entwicklung zu einem bestimmten Zeitpunkt handelt. Dieses zeigt besonders deutlich der von APITZ (1938) eingehend untersuchte hypophysäre Zwerg, bei dem die Hoden im Stadium des Säuglings verblieben

Tabelle 6. M. S. ♀. Hypophysäres Myxödem. *Trinkversuch*: Mehrere Diuresewellen. Reziprokes Verhalten zwischen Wasser- und Molenausscheidung. Hypostenurie.

Zeit	Menge ccm	Spez. Gew.	Na Cl mg%	N mg%
6 ⁰⁰	—	—	—	—
8 ⁰⁰	210	1011	410	672
	1000 ccm Tee oder Wasser			
9 ³⁰	187	1007	82	155
8 ⁰⁰	210	1002	82	76
9 ³⁰	420	1006	70	59
10 ⁰⁰	310	1005	117	101
10 ³⁰	82	1010	339	277
11 ⁰⁰	134	1008	281	213
11 ³⁰	99	1013	433	230
12 ⁰⁰	115	1005	269	185
12 ³⁰	60	1006	280	220
13 ⁰⁰	15	1006	310	260



Abb. 63. Liliputanertruppe Sch. Zahlreiche „myxödematöse“ Rundgesichter. Der 3. von links in der ersten Reihe leidet an SCHÜLLER-CHRISTIANScher Krankheit. In der Mitte (mit Kette) D. U. (s. Abb. 65—69).

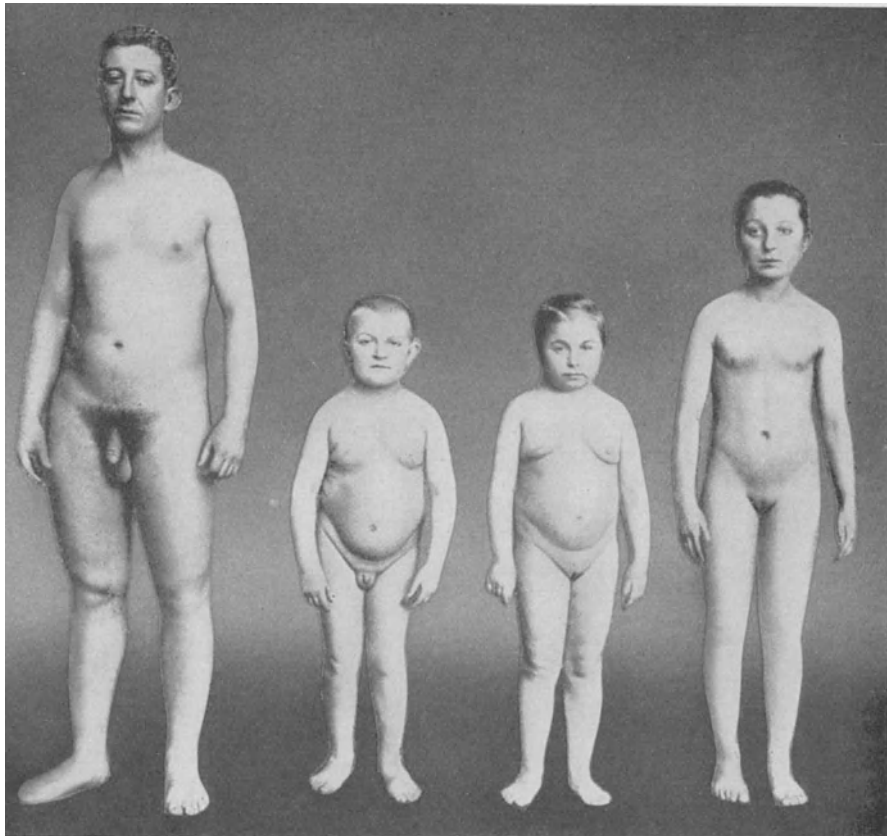


Abb. 64. Familie D. In der Mitte die beiden 16- und 17jährigen hypophysären Zwerge, rechts die 15jährige infantile Schwester, links der 22jährige kräftig entwickelte Bruder. (Aus H. ZONDEK.)

wären. Die Knochenkerne entsprachen dem eines 14jährigen, die Epiphysenfugen dem eines 18jährigen und die inneren Organe zeigten bereits senile Veränderungen. Aus diesem Grunde scheint mir auch die von BIEDL empfohlene Bezeichnung Areleiosis, die von H. GILFORD (1911) stammt, nicht zutreffend zu sein. Die Körperproportionen sind meist nicht grob gestört, doch ist der infantile Typus mit einem Überwiegen der Oberlänge häufig (Abb. 70, 71). Wenn man den hypophysären Zwerg im Gegensatz zu dem rachitischen und chondro-dystrophischen Zwergen zu den proportionierten Zwergen rechnet, so ist auf die Kritik RÖSSLES hinzuweisen, wonach es eine harmonische Proportionierung im Zwergwuchs wohl überhaupt nicht gibt.

An der *Entstehung* sind genotypische Faktoren deutlich beteiligt; BLUMGARTEN (1921), BERLINER, BAUER und ZONDEK haben familiäre Häufung beobachtet (Abb. 64, ZONDEK S. 266). BALLMANN und HOCK (1926) haben drei Brüder mit der gleichen Störung beobachtet. FOURNIER sah sogar 5 Geschwister in gleicher Weise erkrankt. Unter 40 Zwergen meiner Beobachtung fanden sich 4 Geschwisterschaften von 2—4 Gliedern. In den Familien dieser Zwerge kommen noch andere hypophysäre Störungen wie Fettsucht, Dystrophie und Hochwuchs vor. Männer sind häufiger befallen als Frauen.

Gewisse Anhaltspunkte über den Vererbungsmechanismus des hypophysären Zwergwuchses geben uns die zahlreichen Untersuchungen über den erblichen Zwergwuchs bei Mäusen (SNELL, KEMP). Der Erbgang hat sich hier als einfach monomer recessiv aufklären lassen. Das anatomische Substrat besteht in einem vererbten Defektzustand des Hypophysenvorderlappens, der nur noch vereinzelte eosinophile Zellen aufweist. Der Zustand ist durch Vorderlappenextrakte oder durch Transplantation von gesundem Vorderlappengewebe weitgehend auszugleichen.

Die Untersuchung des *Skelets* ergibt grazile Formen, manchmal sind osteoporotische Vorgänge nachzuweisen. Die Knochenkerne entwickeln sich spät, die Epiphysenfugen, auch die Nähte des Schädeldaches bleiben offen. Hierdurch ist es zu erklären, daß es noch im 3. Dezennium zu erneuten Wachstumsschüben sowohl spontan als auch unter Hormonbehandlung kommen kann. Knorpelwucherung, Knorpelabbau und Knochenanbau sind in gleicher Weise gestört. Von den Vorgängen am kindlichen Skelet unterscheiden sich die des Zwerges dadurch, daß die enchondrale Ossifikation stark abgechwächt ist. Der Zustand

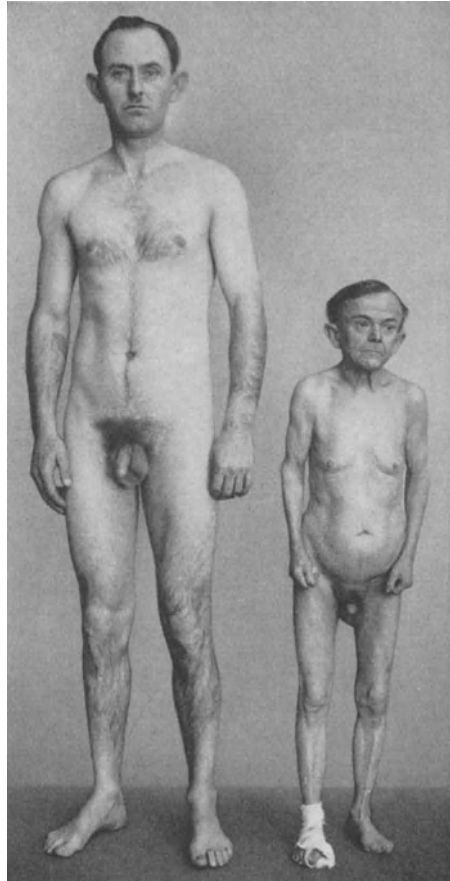


Abb. 65. D. U. 76, Jahre, 1,20 m. Hypophysärer (primordialer) Zwergwuchs mit Diabetes. Daneben gesunder Mann, 40 Jahre.

der Verknöcherungshemmung kann an den verschiedenen Stellen des Skelets ganz verschieden ausgeprägt sein (vgl. den Beitrag von ASSMANN in diesem



Abb. 66 s. Abb. 65.



Abb. 67 s. Abb. 65.

Band). Die Sella turcica ist oft sehr klein, auch im Verhältnis zum zurückgebliebenen Schädel, doch ist dieser Befund nicht gesetzmäßig, in anderen Fällen läßt sie die typischen Tumorveränderungen erkennen.

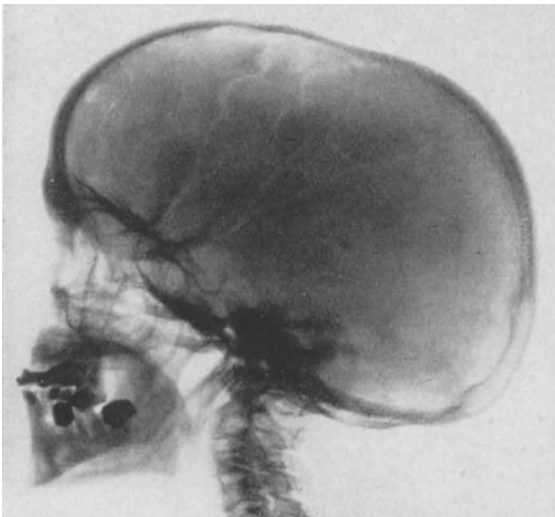


Abb. 68. D. U., 76 Jahre. Intra- und epidurär mehrere kleine Kalkschatten.

Für die *Diagnose* ist neben der Kleinheit der *Hypogonitalismus* maßgeblich. Sein Ausmaß freilich ist sehr wechselnd. Neben winzigen Genitalien mit Kryptorchismus oder kaum tastbaren Keimdrüsen finden wir in anderen Fällen nur eine mäßige Hypoplasie des Genitale. Auch die Prostata ist meist sehr klein. Die sekundären Geschlechtsmerkmale, besonders der Haarwuchs, fehlen. Die Stimme bleibt hoch, sie ist häufig schrill und rau. Der Hypogonitalismus stellt das wichtigste Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem primordialen Zwergwuchs dar, doch muß man im Gegensatz zu

BAUER, der eine Dissoziation zwischen der Wachstumshemmung und der Genitalstörung für unmöglich hält, daran festhalten, daß direkte Beziehungen zwischen der Größe der Wachstumshemmung und der der Genitalentwicklung nicht bestehen. BAUER selbst berichtet über 3 Fälle aus dem Schrifttum, in denen bei Zwergen mit normaler Genitalentwicklung und Epiphysenschluß Tumoren

der Hypophyse nachgewiesen waren. Es scheint mir nicht angängig zu sein, ein solches Zusammentreffen als zufällig anzusprechen. Zweifellos gibt es Fälle, die einen Übergang zwischen hypophysärem und primordialen Zwergwuchs darstellen.

Ich selbst konnte einen derartigen 76jährigen Zwerg von 1,20 m Größe beobachten (Abb. 65—69). Er zeigte sich als Kleinkind normal entwickelt, blieb jedoch rasch im Wachstum zurück. Er war ein lebhaftes Kind und ein guter Schüler. Die Pubertät trat mit 17 Jahren ein, verlief dann aber normal. Mit 35 Jahren heiratete er zum erstenmal. Er zeugte 2 normal große Kinder. Mit 65 Jahren hat er zum zweitenmal eine 21jährige Frau geheiratet. Er gibt an, im Alter von 30 Jahren einen deutlichen Wachstumsschub beobachtet zu haben. Seine Schuhe wurden ihm dabei zu klein. Doch beschränkte sich das Wachstum nicht auf die Körperspitzen, sondern er nahm auch deutlich an Körpergröße zu. Die Abb. 65 zeigt die normalen Körperproportionen. Die Stoffwechseluntersuchung ergab bei ihm einen Prädiabetes mit hohem Plateau der Blutzuckerkurve und Fehlen der Nachschwankung nach Zuckerbelastung, der Grundumsatz betrug 665 Calorien bei 1,20 m Größe, 38 kg Gewicht. Die Prüfung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung ergab eine Steigerung des Umsatzes bis um 20%. Im Trinkversuch fand sich eine erhebliche Wasserretention mit einem paradoxen Anstieg der Kochsalz- und Stickstoffkonzentration in der 1. Stunde nach dem Trinken.



Abb. 69. Hand von D. U. Abb. 65 neben der Hand eines Gesunden.

Sehr häufig finden sich dystrophische Züge mit der typischen Fettanordnung und hochgradigem Hypogenitalismus. Hierher gehört der HANHARTSche Typus. Charakteristisch sind die Veränderungen des Gesichtes. Selbst bei jugendlichen Kranken findet sich eine schlaffe, runzelige, unter Umständen stark pigmentierte Gesichtshaut, die einen greisenhaften Ausdruck ergibt. BAUER hat dieses Zeichen als Geroderma bezeichnet. Es sind die gleichen Veränderungen, wie wir sie beim Eunuchen gesehen haben. Auch bei der SIMMONDSSchen Kachexie kann das gleiche Aussehen gefunden werden. Auffallend häufig finden wir das Rundgesicht, wie es für das Myxödem typisch ist (Abb. 63).

Bei der Untersuchung des *Stoffwechsels* können wir alle die oben genannten Störungen finden. Der Grundumsatz ist meist, unter Umständen beträchtlich herabgesetzt. Freilich liegen die Werte nicht so tief wie bei den athyreotischen Zwergen. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung fehlt oder ist stark vermindert (PLAUT, KNIPPING). Im Kohlehydratstoffwechsel können diabetische und diabetoide Veränderungen gefunden werden. Häufiger hingegen ist die Neigung zur Spontanhypoglykämie, die sich bei der Belastung mit Traubenzucker im schweren hypoglykämischen Shock äußern kann. So beobachtete ich bei einem 38jährigen Zwerg einen Shock mit Blutzuckerwerten um 20 mg-%, der nur mit Hilfe von Adrenalin und intravenösen Traubenzuckerinfusionen nach 2ständiger Dauer unterbrochen werden konnte. HERTZ (1933) hat einen Fall von GIERKEScher Glykogenspeicherkrankheit bei einem hypophysären

Zwerg beschrieben. Sehr häufig sind Durststörungen zu finden, mehrfach ist Diabetes insipidus bei Zwergen beobachtet worden (NONNE, SPRINZELS 1912). (Es ist an die Geschichte vom Zwerg Perkeo zu erinnern.) Die Abb. 70, 71 zeigen einen Fall eigener Beobachtung.

E. G., 35 Jahre alt, 1,44 m groß. Die frühkindliche Entwicklung war ungestört. Im Alter von 6 Jahren kam es im Anschluß an eine Darmerkrankung zu einer starken Abmagerung. Damals äußerte sich zum erstenmal gesteigerter Durst. Die intellektuelle Entwicklung



Abb. 70.



Abb. 71.

Abb. 70 und 71. E. G., 35 Jahre, Gewicht 44,3 kg, 1,44 m. Hypophysärer Kleinwuchs mit Dystrophie und Diabetes insipidus.

ist gering, die ersten Pollutionen wurden mit 17 Jahren beobachtet. Er trinkt täglich etwa 6 Liter Flüssigkeit. Die Abb. 70 zeigt die infantilen Proportionen mit Überwiegen der Oberlänge und geringen dystrophischen Zügen. Patient braucht sich nicht zu rasieren, die Achselhöhle ist unbehaart. Die Sella turcica ebenso wie der Schädel sind unverändert. Der Grundumsatz liegt mit 1515 Calorien hoch. Nach dem Eiweißfrühstück kommt es zu einer kurzdauernden Steigerung um 12%. Die Zuckerbelastung ergibt eine tiefe hypoglykämische Nachschwankung mit klinischen Shockzeichen. Der Trinkversuch zeigt eine auffällig niedrig gestellte Isostenurie (Tabelle 6). Mit Hinterlappenhormon gelang eine gute Einstellung des Wasserhaushaltes.

Die Psyche ist meist nur wenig verändert, die Intelligenz selten gestört, doch kommen auch, wie der eben genannte Fall zeigt, Schwachsinnformen vor. Je nach der Grundkrankheit (konnatale Lues, Hydrocephalus oder Tumor) können tiefgreifende Störungen bestehen. Die Schwierigkeiten, die diese Menschen im Leben haben, sind zum Teil durch den Mißwuchs zu erklären; sie zeigen, aus Angst übersehen zu werden, oft ein er-

höhtes Geltungsbedürfnis. Zu bedenken ist, daß ein großer Teil dieser Zwerge sich lebenslänglich in dem ungünstigen Milieu der Schaubuden und Varietés befindet. Körperlich können die Zwerge recht leistungsfähig sein.

Die Prognose wird durch die Grundkrankheit gegeben, wie der Fall PRIESEL'S (1920) und meine eigene Beobachtung zeigen, kann ein hohes Greisenalter erreicht werden.

Die *pathologische Anatomie* des hypophysären Zwergwuchses ist unvollständig bekannt, da nur eine kleine Zahl von sorgfältig untersuchten Fällen vorliegt. Sowohl im Zwischenhirn als in der Hypophyse können sich die verschiedenartigsten Veränderungen finden. Der Ausfall der Vorderlappenfunktion führt dabei zu den gleichen Störungen wie der Wegfall oder die „Unerregbarkeit“ der nervösen Zentren, an denen die Vorderlappendrüsen angreifen

sollen (BERBLINGER). Der Schwerpunkt liegt hier in der Adenohypophyse. Beobachtet wurden cystische Entartung des Vorderlappens (W. KOCH); auch eine Dystopie der Neurohypophyse mit einer sekundären Verkümmern des Vorderlappens soll nach PRIESEL (1920) die Ursache des Zwergwuchses bilden können. Craniopharyngeome, besonders die ERDHEIM-Tumoren (HABAN) des Hypophysenganges, Adamantinome (BERBLINGER), Hydrocephalus internus und luische Basalmeningitis werden angeschuldigt. Die Verhältnisse der Versuche von ASCHNER, der als erster nach Hypophysenentfernung Zwergwuchs der Tiere beobachtete, sind in der menschlichen Pathologie kaum verwirklicht.

Der Gang der *Behandlung* und ihr Erfolg hängt wiederum vom Grundleiden ab. Bei Hypophysentumoren kann durch eine Röntgenbestrahlung eine Besserung bewirkt werden. Leider erweisen sich die hier vorliegenden Tumoren häufig als strahlenrefraktär. Durch die Reindarstellung des Wachstumshormons durch EVANS sind wir in der Lage, neuerdings auch eine echte Hormonbehandlung durchzuführen, nur stehen in Deutschland noch keine Präparate mit genügendem Gehalt an Wachstumshormon zur Verfügung. Aus Amerika liegen bereits eine Reihe ermutigender Berichte über die Behandlung vor. Sie muß genügend lange, mindestens 1 Jahr, mit großen Mengen durchgeführt werden. Es kommt lediglich die parenterale Behandlung in Frage, das EVANS-Hormon ist peroral unwirksam. Während die ersten Beobachtungen von CUSHING (1921) noch wenig ermutigend waren, gelang es ENGELBACH als erstem über Erfolge der Behandlung zu berichten (1932). Er sah in einem Fall, der 9 Monate lang täglich 10 ccm intramuskulär bekam, ein Wachstum um 2,7 Zoll und eine Gewichtszunahme um 4 kg. ENGELBACH, SCHÄFER, BROSIUS (1933, 1934), SHELTON (1934), CAVANAUGH und EVANS (1934) haben bereits über eine größere Serie von erfolgreich behandelten Zwergen berichtet. Eine Kombination mit Thyreoidin vermag nach SMITH den Wachstumseffekt beträchtlich zu steigern. Die Beobachtungen von CUSHING, REICHERT und EVANS haben darauf hingewiesen, daß die Vorderlappenextrakte frei von dem gonadotropen Prinzip sein müssen, da sonst die Gefahr eines vorzeitigen Epiphysenschlusses und einer Pubertas praecox besteht. Man wird also die Hoffnung auf eine Substitutionstherapie des hypophysären Zwergwuchses weiterhin hegen können, man wird aber bei der Beurteilung der Behandlungserfolge sehr vorsichtig sein müssen. So scheint mir die Mitteilung von LUCKE (1929), der ein Kind im Alter von 12½ Jahren untersuchte und erst im Alter von 15 Jahren (!) nachuntersuchen konnte, nicht beweisend dafür zu sein, daß die inzwischen durchgeführte Behandlung (vorwiegend peroral mit einem Vorderlappenpräparat) die Ursache der inzwischen eingetretenen Entwicklung war.

Die Abgrenzung des hypophysären Zwergwuchses von den anderen Formen kann große Schwierigkeiten bereiten. So dürfte der *infantilistische* Zwergwuchs heute kaum mehr als Sonderform zu bezeichnen sein, zumal RÖSSLE gezeigt hat, daß man bei der hypophysären Nanosomie die reinste Form des Infantilismus findet. Der PALTAUF-Zwerg wird heute allgemein dem hypophysären Zwergwuchs zugerechnet. Trotz mancher Besonderheiten muß meines Erachtens auch der HANHART-Zwerg hierher gesetzt werden.

HANHART verdanken wir eine sehr lebendige Schilderung einer Gruppe von Zwergen, die er als heredodegenerativen Zwergwuchs mit Dystrophia adiposo-genitalis bezeichnet. Er konnte zunächst in einem abgeschlossenen Inzuchtgebiet der Schweiz, Oberegg, eine Gruppe von 9 Zwergen untersuchen, die in normaler Größe geboren, im 1. und 2. Lebensjahr eine starke Wachstumshemmung erfuhren, deren Körperbau einigermäßen proportioniert erschien und durch Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale, Ausbleiben der geschlechtlichen Entwicklung und Fettansatz nach Art der BABINSKI-FRÖHLICHschen Krankheit charakterisiert war. Die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit war dabei relativ gut. Eine 2. Gruppe ließ sich in dem an der Tiroler Grenze gelegenen Tal Samnaun nachweisen. Auch hier war die Wachstumshemmung zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr deutlich geworden, der Hypogenitalismus etwas weniger ausgeprägt als bei den Oberegger Zwergen. Die Sella turcica war nicht wesentlich verändert. In dieser Gruppe gelang HANHART der Nachweis, daß sämtliche Zwergeltern von einem gemeinsamen Ahnenpaar abstammten,

so daß ein recessiver, heterogenetischer Erbgang und latenter Anlagedefekt angenommen wird. Schließlich hat HANHART die Zwerge auf der dalmatinischen Insel Veglia, die WAGNER-JAUREGG und PFAUNDLER 1906 zum erstenmal beschrieben haben, nachuntersucht. Die Bezeichnung „marine Kretine“, die WAGNER-JAUREGG ihnen gegeben hatte, war eigentlich schon nach seiner Beschreibung kaum aufrecht zu erhalten. Es handelte sich auch hierbei, wie HANHART zeigen konnte, um eine Form des proportionierten Zwergwuchses mit den Zeichen der Dystrophia adiposogenitalis. Die 10 Zwerge in Veglia gehörten 5 Geschwisterschaften an. HANHART nimmt auch hier einen recessiven Erbgang an.

Es ist nach den Schilderungen HANHARTS nicht einzusehen, warum er seine ursprüngliche Bezeichnung des hypophysären Zwergwuchses für diese Gruppe später aufgegeben hat. Er sieht die primäre Störung im Zwischenhirn und nimmt an, daß ein heredodegeneratives Auftreten der Störung nur bei Affektionen des Zentralnervensystems, nicht aber bei primär endokrin bedingten Zuständen vorkommen können. Wie wir mehrfach betont haben, ist eine solche Unterscheidung bei hypophysären Krankheitszuständen grundsätzlich nicht möglich. Zur *erbbiologischen Entstehung* dieser Form des Zwergwuchses nimmt HANHART eine paarige Vereinigung einer nach ihrer Entstehung zunächst unpaarig und deshalb latent übertragenen Erbanlage an, die als Folge einer Verlustmutation zu betrachten sei und durch den Ausfall eines einzigen Erbfaktors (Gen determinante) bedingt sei. Nur so läßt sich der monohybrid-recessive Erbgang bei diesen Zwergen erklären.

Der *dyscerebrale* Zwerg wird in die gleiche Gruppe wie der hypophysäre gerechnet werden müssen, wenn hierbei auch die Veränderungen des Nervensystems, wir finden Encephalitis und ähnliche Krankheitsbilder in der Vorgeschichte, die Pathogenese beherrschen.

Den athyreotischen und kretinen Zwerg haben wir früher ausführlich besprochen, auch auf den rachitischen Zwerg haben wir mehrfach hingewiesen. Der Zwergwuchs der Mongoloiden ist hier nicht näher zu besprechen, weil bislang keine Anhaltspunkte dafür gegeben sind, das Mongoloid als eine endokrine Störung anzusehen.

Die Form des Zwergwuchses, die LUCKE (1937) durch Entfernung der einen und Entfernung der anderen Nebenniere beim Hund erzeugt hat, ist beim Menschen noch nicht beobachtet worden. Der Kleinwuchs der Kranken mit Pubertas praecox, der durch vorzeitigen Epiphysenschluß bedingt ist, wurde oben besprochen.

Besondere Schwierigkeiten bereitet infolge der Seltenheit und der Komplizierung des Krankheitsbildes das Verständnis des *renalen* Zwergwuchses. Es sind hier eine Gruppe verschiedener Symptomenkomplexe unterscheidbar: 1. der von FANCONI (1940) beschriebene *frühinfantile Zwerg* mit Nephrose, Glykosurie und Rachitis bei niedrigen Blut-Phosphatwerten; 2. der *spätinfantile Zwerg* mit Nephritis und Rachitis bei hohen Phosphatwerten im Blut; 3. die sog. *renale Osteopathie* des Jugendlichen mit Zwergwuchs und 4. die renale Osteopathie des Erwachsenen.

Der 1. Symptomenkomplex ist durch den frühzeitigen Beginn im 1. oder 2. Lebensjahr, die Proportionierung des Zwergwuchses, Osteoporose, schwere Rachitis, Albuminurie, Zylindrurie, Pyurie und Glykosurie gekennzeichnet. Die Nierenerkrankung kann bis zur insuffizienten Schrumpfniere fortschreiten. Der Reststickstoff ist nicht oder nur mäßig erhöht. Die Glykosurie ist meist wechselvoll und nicht in direkter Abhängigkeit von der Kohlehydratzufuhr. Keine Neigung zur Azidose und Acetonurie, beträchtliche Erniedrigung der Phosphatwerte im Blut. Die Erkrankung zeigt einen recessiven Erbgang. Das Röntgenbild ist durch die Kombination von Ossifikationsverzögerung, Osteoporose mit den Zeichen der Rachitis gekennzeichnet. Vermehrte Alkalizufuhr in der Ernährung soll die Skeletveränderungen günstig beeinflussen können, doch pflegen die Kinder frühzeitig zu sterben. Das 2. Syndrom wird meist erst im 5.—10. Lebensjahr an den Störungen des Skelets manifest, so daß die Verminderung des Wachstums weniger deutlich ist. Die anatomische Untersuchung zeigt das Bild der ausgedehnten schweren Rachitis mit Vascularisation der enchondralen Ossifikationszone und der Ausbreitung von osteoiden Zügen. Während das Bild der Nierenerkrankung im 1. Fall nur einer Nephrose gleicht, finden wir hierbei die typischen Störungen der Glomerulonephritis mit Albuminurie, Zylindrurie und Hypostenurie, Polyurie, der Blutdruck kann mäßig erhöht sein. Im Blut wird der Reststickstoff erhöht gefunden. Die Werte des anorganischen Phosphates im Serum sind stark erhöht (im Gegensatz also zur gewöhnlichen Rachitis), die Calciumwerte mäßig erniedrigt. Die Alkalireserve liegt meist niedrig. Das Röntgenbild entspricht dem der echten Rachitis. Häufig werden hierbei kongenitale Mißbildungen des Urogenitalapparates beobachtet. Auch hierbei soll es sich um ein recessives Erbleiden handeln.

Bei den sehr seltenen Fällen des 3. Syndroms weist das Skelet schwere osteomalacische Veränderungen auf, während die rachitischen Krankheitszeichen fehlen. Durch die Hemmung des enchondralen Knochenlängenwachstums kommt es zum Zwergwuchs. Auch bei diesen Kranken können sekundäre Schrumpfnieren, die zum Tode in der Urämie führen, beobachtet werden. Es sind Häufungen der Erkrankung innerhalb einzelner Familien beobachtet worden.

Auch beim *Erwachsenen* kann es bei Niereninsuffizienz zu Veränderungen im Skelet mit Knochenumbau kommen. Die anatomische Untersuchung ergibt eine lacunäre, dissezierende, osteoklastische Resorption der Spongiosabälkchen mit Ersatz der Knochenlücken durch fibröses Mark. Bei langer Dauer der Erkrankung kann es zu einer allgemeinen Osteoporose kommen. Im Röntgenbild treten die Veränderungen kaum in Erscheinung. Als Ursache ist in erster Linie die Azidose des Nierenkranken mit der daraus folgenden Störung des Kalkstoffwechsels, die ja auch häufig Anlaß zur Tetanie des Schrumpfnierenkranken gibt, anzunehmen.

Zur Erklärung des renalen Zwergwuchses könnte man zunächst annehmen, daß es sich lediglich um eine frühkindliche, chronische Nephritis handelt, die als schwere Allgemeinerkrankung und infolge der Intoxikation Wachstums- und Entwicklungsstörungen im Gefolge hat, demnach würde es sich, ähnlich wie etwa bei einer frühkindlichen Tuberkulose, um einen Sekundärinfantilismus handeln. Damit allein lassen sich aber nicht alle Erscheinungen erklären. Zunächst findet sich eine auffällig hohe familiäre Belastung, freilich heterogener Art, die in etwa 10% der Fälle nachzuweisen ist. (Zur Erbpathologie vgl. M. WERNER 1940). Aus manchen Familienbeobachtungen scheint ein dominanter Erbgang des Leidens oder doch einiger der beteiligten Faktoren hervorzugehen. Die erbliche Disposition kann eine Minderwertigkeit oder Mißbildung der Nieren im Gefolge haben, auf deren Boden es dann zur Ausbildung einer Nephritis bis zur Schrumpfniere kommt. Schließlich wird man auch die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß die von uns 1937 beschriebene Beteiligung des Hypophysenzwischenhirnsystems am Zustandekommen der akuten und chronischen Nierenerkrankung auch hier die Brücke zwischen den zunächst so divergenten Erscheinungen einer Wachstums- und eines chronischen Nierenschadens zu bilden vermag. EGER hat neuerdings (1941) auf Beziehungen zwischen Ostitis fibrosa und renaler Rachitis hingewiesen (vgl. S. 210).

Der *chondrodystrophische* Zwergwuchs gilt heute als Konstitutionsanomalie, familiär auftretend und hereditär bedingt. Es bestehen keine sicheren Anhaltspunkte dafür, eine endokrine Genese anzunehmen. Die Versuche, die Wachstumsstörung mit Schilddrüsen- oder Hypophysenpräparaten zu behandeln, sind fehlgeschlagen. Wir selbst haben eine 15jährige Chondrodystrophiker 6 Monate hindurch täglich mit Präphyson i. m. behandelt, ohne den geringsten Wachstumseffekt dabei beobachtet zu haben (Abb. 72, 73). Auch das Röntgenbild des Handskelets zeigte nach Abschluß der Behandlung keinerlei Veränderungen.

Bei der *Osteogenesis imperfecta*, die auch unter dem Namen Osteoporosis congenita und Fragilitas osseum geführt wird, sind endokrine Störungen als Ursache vermutet worden, ohne daß an Thymus, Schilddrüse und Epithelkörperchen, die in erster Linie in Betracht kämen, eindeutige Befunde erhoben werden. Das gleiche gilt für die *Osteopsathyrosis idiopathica* oder *Osteogenesis imperfecta*, die zugleich mit blauen Skleren einhergeht, und für die *Osteodysplasia exostotica*. Bei dieser letzteren Störung ist lediglich erwähnenswert, daß die multiplen Exostosen und Knorpelwucherungen in der Pubertät am stärksten zu wachsen pflegen, während nach Abschluß des kindlichen Wachstums weitere Exostosen meist nicht mehr auftreten.

Der *primordiale* Zwerg ist dadurch gekennzeichnet, daß die Kinder oft schon bei der Geburt ungewöhnlich klein sind und daß die Entwicklung im ganzen in einem normalen Rhythmus abläuft, wobei die Pubertät oft nur wenig verzögert ist. Der Epiphysenschluß findet

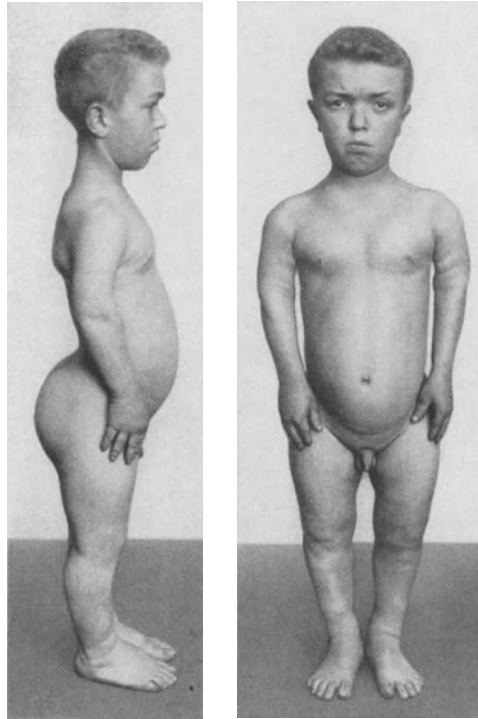


Abb. 72.

Abb. 73.

Abb. 72 und 73. H. F., 13 Jahre, 1,07 m. Chondrodystrophie. Grundumsatz: 1240 Cal. Spez.-dyn. Eiweißwirkung: Negativ (—11%). Zuckerbelastung: Lebhaftige Reaktion, tiefe Nachschwankung. Trinkversuch: Normal.

sich zur rechten Zeit, das Genitale ist normal entwickelt. Die Intelligenz ist intakt. Die Zwerge sind fortpflanzungsfähig und vererben dabei häufig den Zwergwuchs.

Hier ist auch an die gesunden *Zwergrassen* zu erinnern, über die, soweit ich sehe, leider noch keine klinischen Untersuchungen vorliegen. So zeigen die Pygmäen Zentralafrikas Durchschnittsmaße von 1,20 m bei der Frau, 1,40 m beim Manne. Die Durchschnittsgröße der australischen Buschmänner wird mit 1,40 m angegeben. Auch unter den Lappländern Norwegens findet sich hochgradiger Kleinwuchs. Auf Neuguinea sind die Mafulus, auf den Philippinen die Nigritos als Zwerge gefunden worden. Es wäre von größtem Interesse, etwas über den endokrinen Typus, insbesondere über die Hypophysenfunktion dieser Stämme zu erfahren.

3. Der hypophysäre Riesenwuchs.

Vom Riesenwuchs sprechen wir, der Einteilung RAUTMANNs (1921) folgend, bei einer Körpergröße von über 1,90 m, während BOLLINGER (1893) als untere Grenze für diese Bezeichnung 2,05 m annahm. Zwischen 1,90 und 1,95 m finden wir noch eine beträchtliche Anzahl von Menschen, die zweifellos zum großen Teil als endokrin gesund bezeichnet werden müssen. Über 2,30 m sind bislang nur 25 Fälle im Schrifttum niedergelegt. Ein Fall von CUSHING maß 2,51 m. Der größte bisher bekannt gewordene Riese maß 2,83 m (SCHERESCHEWSKY). Die Mehrzahl aller Riesen ist männlichen Geschlechts, doch sind auch einige Riesinnen beobachtet worden, so ein Fall von HUTCHINSON, der 2,44 m maß.

Die Existenz eines „primordialen“ Riesenwachstums ist noch umstritten. Von LANGER konnte seine Annahme lediglich mit 3 Skeleten belegen, doch hält auch FALTA noch daran fest, daß es eine anlagemäßig potenzierte Wachstumstendenz gibt, die sowohl sämtliche Organe als auch das ganze Blutdrüsen-system betrifft. Einwandfreie Beobachtungen klinischer und anatomischer Art liegen zu dieser Frage aber noch nicht vor.

Bei der Mehrzahl der Riesen dürfte eine Störung der Hypophysenfunktion ausschlaggebend sein, dadurch ergeben sich engste Beziehungen zur *Akromegalie*. Nach einer Statistik STERNBERGs (1895) sind etwa 40% aller Riesen Akromegale und 20% aller Akromegalen Riesen. BRISSAUD und MEIGE (1895) haben die Identität der beiden Prozesse entschieden betont und den Gigantismus als die Akromegalie der Wachstumsperiode, die Akromegalie als den Riesenwuchs nach beendetem Wachstum und den akromegalen Gigantismus als das Ergebnis eines pathologischen Prozesses, welcher in der Wachstumsperiode beginnt und in die Zeit der Reifung hinüberreicht, angesprochen. Gegen diese Auffassung sprechen jedoch einige Beobachtungen, so besonders die Fälle von Frühakromegalie (SALLE 1912), in denen die akromegale Wuchsstörung vor oder um die Pubertät eintritt. Bei dem portugiesischen Riesen Lopez soll die Akromegalie schon im frühesten Kindesalter deutlich gewesen sein (BIEDL). Neben den akromegalen Zügen, die so ausgeprägt sein können, daß eine Abgrenzung von der echten Akromegalie unmöglich wird, finden wir häufig Zeichen von Hypogenitalismus, Eunuchoidismus und Infantilismus. Man hat bei dem Überwiegen solcher Zeichen Sonderformen des Riesenwuchses benannt, doch lassen sie sich meines Erachtens ohne Zwang in das Bild des hypophysären Riesenwuchses einfügen. Einzelfälle sind dabei, wie stets, nicht alle in einem Schema unterzubringen.

Genotypische Faktoren spielen bei der Entstehung zweifellos eine wichtige Rolle, eine dominante Vererbung scheint sehr selten zu sein, schon darum, weil die Fortpflanzungsfähigkeit der Riesen meist stark herabgesetzt ist. ZONDER (1923) beschreibt eine Familie, in der drei 14—19jährige Enkel einer abnorm großen Großmutter Riesenwuchs zeigten. ROSENTHAL (1925) hat eine Familie beschrieben, in der Wachstumsanomalien mit Riesenwuchs und Wirbelsäulenverkrümmung gehäuft auftraten. Häufig lassen sich in den Familien hypophysäre

Störungen anderer Art, wie Fettsucht, Zwergwuchs und Hypogenitalismus nachweisen (BAUER).

Die Steigerung des Wachstums kann in der frühen *Kindheit* beginnen, meist wird sie zwischen dem 12.—18. Lebensjahr, also gegen Ende der eigentlichen Wachstumsperiode deutlich. Es sind eine Reihe von kindlichen Riesen beschrieben worden. So beobachteten BEHRENS und BARR (1932) einen Jungen von 13 Jahren, der 2,19 m groß war und ein Körpergewicht von 126 kg aufwies. Das Wachstum hatte bei ihm im 6. Lebensmonat eingesetzt. Die Sella war mit einem Längendurchmesser von 2,5 cm vergrößert. Im Gesichtsfeld waren beiderseits Skotome nachgewiesen. JEDLICKÉ (1924) berichtet über einen 14jährigen Knaben von 1,71 m mit Hypergenitalismus, starkem Fettwuchs und ausgedehnter männlicher Behaarung.

Die *Wachstumsgeschwindigkeit* ist sehr wechselnd. Ein von MANDEL und WILDBOLZ beobachteter Fall wuchs in 2 Jahren um 78 cm. Das Wachstum kann in rasch ablaufenden Schüben oder auch seltener durch Jahre hindurch stetig verlaufen. Bei offenbleibenden Epiphysenfugen können noch im 3. und 4. Lebensjahrzehnt Wachstumsschübe auftreten.

Die *Körperproportionen* sind meist gestört. Beim Hervortreten eunuchoider Züge überwiegen die Unterlängen, in anderen Fällen die Oberlängen. Die Klafterbreite ist meist größer als die Körperlänge. Das Skelet weist zahlreiche Anomalien auf. Häufig findet sich eine Kyphoskoliose. Die Knochen der Gliedmaßen sind nach den Beobachtungen RÖSSLES oft überlang, aber nicht entsprechend dick. Auch die Maße der Muskeln entsprechen nicht der Länge der Extremitäten (vgl. hierzu ASSMANN). Bei älteren Riesen lassen sich wohl stets akromegale Züge nachweisen, die das Bild ganz beherrschen können. Die Sella ist oft erweitert, auch in solchen Fällen, in denen ein Tumor der Hypophyse nicht nachweisbar ist. Hier ist ähnlich wie bei manchen Fällen von Akromegalie ein Großwuchs des Keilbeins als Ursache anzunehmen.

Die Muskelkräfte der Riesen können für eine gewisse Zeit gut entwickelt sein, doch kommt es meist zu einem frühzeitigen Nachlassen der Kräfte bis zu einem völligen körperlichen Verfall. Die Genitalentwicklung ist in seltenen Fällen vorübergehend gesteigert und von einer Phase erhöhter sexueller Aktivität begleitet. In der Mehrzahl der Fälle finden sich jedoch die somatischen und psychischen Zeichen des Hypogenitalismus. Die Zeugungsfähigkeit ist meist herabgesetzt. Bei der Frau fehlt die Menstruation und die Konzeptionsfähigkeit, die sekundären Geschlechtsmerkmale sind unterentwickelt. Die geistigen Fähigkeiten sind häufig vermindert. Trägheit, Entschlußlosigkeit, Unselbständigkeit und mangelnder Widerstand gegen äußere Einflüsse kennzeichnen das Bild. Durch Infektionskrankheiten erscheint der Riese in erhöhtem Maße gefährdet zu sein.

Die Frage, ob bei der *eunuchoiden* Form des Riesenwuchses Keimdrüse oder Hypophyse primär erkrankt ist, kann meist nicht befriedigend beantwortet werden. Das ist bei der engen Wechselbeziehung zwischen diesen beiden Drüsen wohl verständlich. BERBLINGER, der an der Abgrenzung des eunuchoiden Riesenwuchses von der hypophysären Form festhält, glaubt, daß der anatomische Nachweis einer unveränderten Hypophyse und der Befund der typischen Proportionen für die Annahme eines primären Eunuchoidismus genügt.

Die *inneren Organe* lassen häufig eine Teilnahme an dem gesteigerten Wachstum erkennen, doch wird auch hier ein harmonisches Verhältnis zwischen dem inneren und äußeren Befund meist vermißt. Wenn ein großes Herz nachzuweisen ist, wird man stets die Frage eines Herzmuskelschadens in Verbindung mit dem nicht seltenen Hochdruck diskutieren müssen. FALTA hat darauf hingewiesen, daß in vereinzelt Fällen auch die Drüsen innerer Sekretion

stark vergrößert gefunden werden. Er berichtet über Pankreasgewichte von 250 und 275 g.

Über den *Stoffwechsel* der Riesen liegen nur spärliche Beobachtungen vor. Der Grundumsatz ist meist recht hoch. So bestimmten ROWE und MORTIMER (1934) bei einem Riesen von 2,28 m einen Grundumsatz von 3200 Calorien. Da uns die normalen Tabellen hier im Stiche lassen und eine Extrapolierung der Werte nicht möglich ist, wird das Urteil, ob erhöht oder erniedrigt, sehr erschwert. Auf das gleichzeitige Vorkommen einer Fettsucht haben wir hingewiesen. Die Neigung zum Diabetes teilt der Riese mit dem Akromegalen.

Die *Prognose* des hypophysären Riesenwuchses ist im ganzen ungünstig. HUTCHINSON berichtet über 8 Riesen, die bereits um das 21. Lebensjahr starben.

Pathologisch-anatomische und insbesondere histologische Befunde sind bislang noch sehr spärlich. Selbst die sehr wahrscheinliche Annahme, daß es sich hierbei um eosinophile Adenome des Vorderlappens handelt, ist noch nicht genügend bestätigt. In dem Falle JED-LICKES fand sich eine Vergrößerung des Vorderlappens auf das Doppelte mit Überwiegen

Tab. 5. V. D. Großwuchs 1,96 m,
Gewicht 63,0 kg
Blutzucker in mg % 80.
100 g Traubenzucker

		Blutzucker in mg %
nach	1/2 Stunde	195
„	1 „	187
„	1 1/2 „	170
„	2 „	81
„	2 1/2 „	37 Shock
„	3 „	54
„	3 1/2 „	57
„	4 „	68
Harn nach	2 Stunden	1,5 % Zucker
„	„ 4 „	0 „

der eosinophilen Zellen, zugleich aber wurde auch ein Gliom des Kleinhirns, eine Vergrößerung der Epiphyse mit Cysten und ein erbsengroßes Fibrom der Pars intermedia der Hypophyse nachgewiesen. Der Ductus craniopharyngeus war erhalten. Im Hoden fand sich eine Vermehrung der Zwischenzellen, an den Nebentestikeln eine Hypoplasie. Bei dem Befunde einer cystischen Entartung des Vorderlappens, wie in dem Falle CUSHINGS wird man einen sekundären Zerfall eines vorher bestehenden eosinophilen Tumors als wahrscheinlich annehmen können. In diesem Sinne dürfte auch die Beobachtung von BLEIBTREU (1905) zu deuten sein. Ein solcher Befund könnte auch das klinische Verhalten zahlreicher Fälle, die nach einer Phase gesteigerter Wachstumstendenz und erhöhter Aktivität einen raschen Verfall zeigen, erklären. Als wahrscheinlich können wir stets ein Überwiegen der eosinophilen Zellen annehmen. Möglicherweise stellt die besondere Intensität regressiver Vorgänge in diesen Tumoren oder in dem eosinophil umgewandelten Vorderlappengewebe einen wichtigen Unterschied gegenüber den stabileren eosinophilen Adenomen bei der Akromegalie dar. BERBLINGER hält es für möglich, daß auch Veränderungen der Zirbel durch einen Wegfall hemmender Einflüsse auf die Zwischenhirnzentren an dem Zustandekommen des Riesenwuchses beteiligt sein können. Anatomische Belege für diese Annahme liegen jedoch bislang noch nicht vor.

Wenn demnach der sichere Nachweis einer hypophysären Erkrankung schon beim echten Riesenwuchs oft nur schwer zu führen ist, so liegen die Dinge bei dem *Hochwuchs* des Menschen noch schwieriger. Man wird sich hüten müssen, die Schlußfolgerung vom posse ad esse zu rasch zu ziehen. Immerhin erscheint es auffallend, daß sich bei einer Reihe von hochwüchsigen Menschen hypophysäre Störungen nachweisen lassen. So haben wir oben auf die Häufigkeit des juvenilen Hochdruckes und anderer hypophysärer Zeichen beim jugendlichen Hochwuchs hingewiesen. Bei Menschen über 1,90 m findet man nicht selten eine Neigung zur Spontanhypoglykämie (Tab. 5). Die Kurve stammt von einem Mann von 1,96 m, der schwere Anfälle von Spontanhypoglykämie hatte, ohne daß andere Zeichen einer hypophysären Erkrankung oder einer Stoffwechselstörung bei ihm nachzuweisen waren.

In den seltenen Fällen von *partiell*em Riesenwuchs ist der sichere Beweis für eine Beteiligung der Hypophyse ebenfalls bislang noch nicht geführt worden. BERBLINGER hat in einem Falle von Riesenwuchs einzelner Finger an der Hypophyse nichts Krankhaftes finden können. In der Regel dürften nach den Beobachtungen von CURTIUS hierbei genotypische Faktoren die Anlagestörung

überwiegen. In dem Falle ZONDEKs, den die Abb. 74 zeigt, hatte eine Tante der Patientin Polydaktylie, eine andere Tante wies multiple Lipome auf. In manchen Fällen freilich sind Beziehungen zu hypophysären Störungen wahrscheinlich. So berichtet BAUER über eine Beobachtung ALLARIAS (1902), nach der eine akromegale Mutter ein Kind mit partiellem Riesenwuchs der drei mittleren Finger hatte. KÖHLER berichtet über 2 Schwestern, von denen die eine ein Zwerg war, die andere einen partiellen Riesenwuchs aufwies. Ähnliches gilt von den sehr merkwürdigen Fällen von Hemiatrophie und Hemihypertrophie. Es handelt sich hier um ein kompliziertes Wechselspiel peripherer und zentraler, endokriner und zygotischer Faktoren, dessen Analyse im Einzelfall schwierig ist. Wir wissen, daß auch bei der Akromegalie periphere Faktoren und lokale Bedingungen eigenartige und asymmetrische Bilder hervorrufen können. Zu erinnern ist auch an die Beobachtung von EVANS, wonach verschiedene *Tierrassen* auf das Wachstumshormon ganz verschieden ansprachen. So ließ sich bei Teckeln und Bulldoggen leicht Riesenwuchs und Akromegalie erzeugen, bei Shepherds hingegen nicht.

Die *Behandlung* des Riesenwuchses entspricht im wesentlichen der der Akromegalie. Neben der Strahlenbehandlung der Hypophyse kommt neuerdings der Behandlung mit Sexualhormon eine Bedeutung zu.

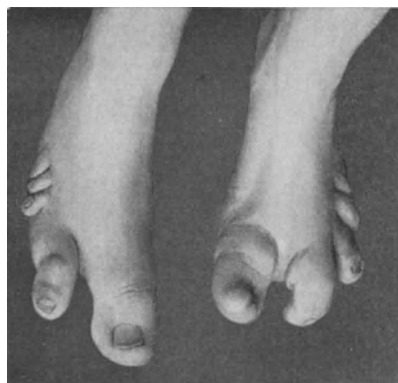


Abb. 74. 11jähriges Mädchen mit partiellem Riesenwuchs. (Aus H. ZONDEK.)

4. Die Akromegalie.

Die erste Beschreibung geschah 1886 durch PIERRE MARIE. Die wichtigsten Stellen dieser Arbeit lauten im Urtext:

Les deux observations qui font l'objet de ce travail ont été recueillies dans le service de M. le Professeur CHARCOT; elles ont trait à une affection qui n'a pas encore été isolée et décrite dans son ensemble; cependant il semble bien qu'on soit là en présence d'une entité morbide spéciale, car chez tous les malades on retrouve d'une façon surprenante le même aspect, les mêmes caractères. Cette affection est-elle très rare? nous l'ignorons.

Obs. I.-Fusch, femme de trente-sept ans.

A l'âge de vingt-quatre ans, à la suite d'une grande fatigue et d'un chaud et froid en lavant une maison, ses règles s'arrêtèrent brusquement. Quinze jours après elle se couche avec frisson et sensation de brisement général, elle tremblait de tous ses membres; au bout de quatre ou cinq jours ses règles reparassent. Elle reste couchée pendant trois semaines.

Ayant été alors de nouveau exposée aux courants d'air, elle fut prise de douleurs dans la tête, le dos et les bras. Il n'y avait ni rougeur, ni gonflement des articulations. Elle ne s'est pas couchée, mais a remarqué que dès ce moment elle avait des craquements dans les épaules et dans les genoux. On lui fit prendre des bains de siège, et les règles reparurent une fois encore pour ne plus revenir depuis.

La malade a toujours eu les membres assez gros, mais ce n'était pas à comparer avec ce que l'on voit actuellement; c'est à l'âge de vingt-quatre ans, lorsqu' est survenu cet arrêt brusque des règles, qu'elle a vu, d'une façon très rapide, ses mains augmenter de volume; à la même époque aussi, sa figure a éprouvé des modifications que nous signalerons plus loin, ces modifications étaient telles que lorsque la malade est revenue chez sa mère pour se reposer, ni celle-ci, ni les voisins, ni les personnes de la famille ne la reconnurent.

État actuel. — Les pieds sont volumineux, ainsi que les orteils; quoique ceux-ci soient augmentés de volume, ils ont cependant conservé leur forme, il n'y a aucune déformation des pieds dans le sens propre du mot, seulement ceux-ci semblent être ceux d'un colosse.

Vus de profil, les genoux présentent, par rapport à la partie antérieure de la jambe, une saillie notable qui donne à la jambe l'aspect d'une courbe à concavité antérieure très

prononcée. La saillie du genou au-dessus de la ligne formée par la crête antérieure du tibia égale environ 5 centimètres: Comme il n'y a pas de liquide dans l'articulation, cette saillie tient soit à une épaisseur considérable de la rotule, soit à une déformation des condyles du fémur.

Les mains sont très larges, mais d'une forme à peu près régulière, leur épaisseur et leur largeur sont relativement bien plus grandes que leur longueur, ce qui leur donne un aspect tel que, dès qu'on voit la malade, c'est sur les mains que l'attention est attirée tout d'abord.



Abb. 75.



Abb. 76.

Abb. 75 und 76. R. K., 36 Jahre. Akromegalie. Grundumsatz: 2880 Cal. = + 68%. Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung gering, maximal + 17%. Zuckerbelastung: Normale Reaktion. Trinkversuch: Mehrphasigkeit der Diurese. Dissoziation.

La forme de la main est assez régulière, mais camarde, les jointures ne font pas (toutes proportions gardées) de saillie notable, quoique le squelette ait certainement participé à l'hypertrophie générale de la main; et il semble que cette augmentation de volume des os soit plus grande dans le sens transversal que dans le sens antéro-postérieur, aussi les doigts ont-ils une apparence un peu aplatie.

Le cartilage thyroïde semble augmenté de volume; son plus grand diamètre, à sa partie supérieure, atteint 6 centimètres.

La langue est élargie; sa largeur atteint 4 cent. 5; elle est aussi épaissie; son volume est nettement augmenté.

L'aspect général de la face est celui d'une ellipse allongée, à grand diamètre dirigé de haut en bas, et régulière.

L'extrémité crânienne ayant à peu près la même dimension que l'extrémité mentonnière, le centre de cette ellipse se situait environ au niveau de la racine du nez, son plus grand diamètre transversal au niveau des apophyses malaïres. Le maxillaire inférieur est très développé.



Abb. 77.



Abb. 78.

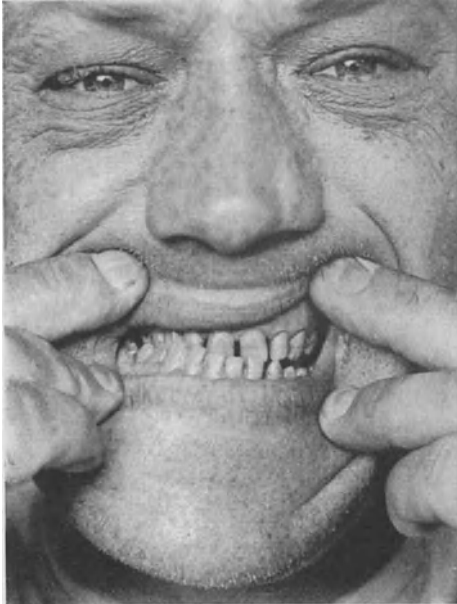


Abb. 79.

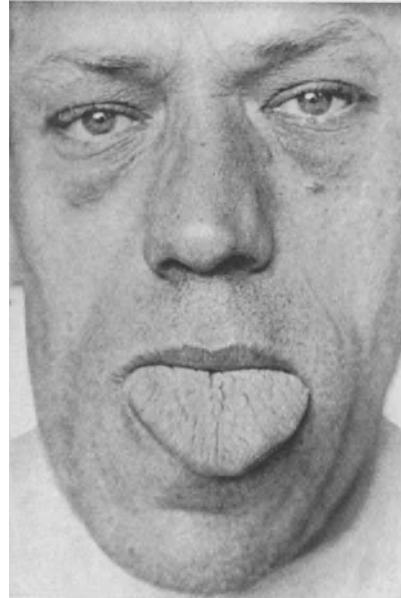


Abb. 80.

Abb. 77—80. R. K., 36 Jahre. Akromegalie, vgl. Abb. 75 und 76. Gesichtsskoliose. Schiefstellung des Gebisses. Breite Lingua scrotalis.

La teinte de la face est pâle, les sclérotiques ont une teinte légèrement sub-ictérique, les paupières sont un peu pigmentées.

Il existé aussi une soif intense qui obligeait cette femme, pour qui la ration journalière de tisane n'était pas suffisante, à demander à ses voisines de lui donner la leur; la quantité des urines était abondante, mais aucune mensuration de cette quantité n'a été faite, aucune note n'a été conservée sur l'examen de l'urine; il n'y avait pas de glycosurie.

Conclusions. Il existe une affection caractérisée surtout par une hypertrophie des pieds, des mains et du visage, que nous proposons d'appeler acromégalie, c'est-à-dire hypertrophie des extrémités (non pas qu'en réalité, les extrémités soient seules atteintes pendant toute la durée de la maladie, mais parceque leur augmentation de volume est un phénomène initial et constitue le trait le plus caractéristique de cette affection).

L'acromégalie est tout à fait distincte du myxoedème et de la maladie de PAGET (ostéite déformante), ainsi que de la leontiasis ossea de VIRCHOW.

Symptomatologie.

Die Akromegalie ist eine der häufigsten hypophysären Erkrankungen, sie ist mit am besten durchforscht. Wenn ATKINSON bis 1930 aus dem Schrifttum 1300 Fälle zusammenstellen konnte, so bedeutet das nur einen Bruchteil der bekannt gewordenen Erkrankungen, denn Einzelfälle ohne Besonderheiten werden schon seit Jahren kaum mehr veröffentlicht. Unter 500 Kranken, die mit der Diagnose Hypophysenstörung in die CUSHINGSche Klinik eingeliefert wurden, befanden sich 100 Akromegale. Die Krankheit findet sich in allen Ländern und bei allen Rassen. Sie ist bei Negern (KRUMBHAAR, PLEASANTS 1901, VALDES 1906), Indern (DANA 1893) und Kabylen (LEGRAIN 1903) beschrieben worden. Unter den Kranken CUSHINGS waren 20% jüdischer Rasse (CUSHING, WEBER). Beide Geschlechter sind in gleicher Weise betroffen (ATKINSON).

Die **Klagen** der Kranken beziehen sich in den Frühstadien vorwiegend auf Schmerzen rheumatischer und neuralgischer Art, die im Rücken, im Gesicht und Kopf empfunden werden. Dem englischen Arzt L. P. MARK (1912), der selbst an dieser Krankheit gelitten hat, verdanken wir eine eindrucksvolle Beschreibung davon. Er schildert, wie die Schmerzen im Gesicht, besonders in der Gegend der Jochbögen, die durch die Auftreibung der Knochen bedingt sind, von den später einsetzenden Kopfschmerzen unterschieden sind. Hinzu treten schon frühzeitig allgemein nervöse Beschwerden wie Ermüdbarkeit, Schläfrigkeit und Unfrische, Akroparaästhesien, Sehbeschwerden, Durst, Sistieren der Menses, Impotenz, Schwierigkeiten beim Kauen und Veränderungen der Stimme. Beweisend, wenn auch meist erst später beobachtet, ist die Größenzunahme von Händen, Füßen und Schädel und die Veränderungen der Gesichtszüge, die so weit gehen können, daß die Kranken von ihren eigenen Angehörigen nicht mehr erkannt werden.

Das **äußere Bild** der Krankheit (Abb. 75—84) ist so typisch, daß die Diagnose meist *prima vista* gestellt werden kann; die Vergrößerung der unbedeckten Körperteile, der Eindruck des Ungeschlachten, Schwerfälligen und eine gewisse Ähnlichkeit mit den Zügen der Anthropoiden sind unverkennbar. Es ist das Bild, das im deutschen Märchen durch die Figur des Rübezahl gezeichnet ist, ebenso wie der partielle Riesenwuchs im Märchen von den drei Spinnerinnen zu erkennen ist.

Skelet. Unter den *Krankheitszeichen* stehen die Veränderungen des Skelets obenan. Die Kranken sind häufig sehr groß, nach den Messungen STERNBERGS (1895) gehören 20% schon zu den Riesen. Der Kopf ist im ganzen vergrößert, der Umfang des Gehirnschädels kann derart zunehmen, daß die Hüte nicht mehr passen. Dabei verschwinden die Knochennähte frühzeitig. Die Verdickung der einzelnen Knochen kann sehr verschieden stark sein. Die Knochen der Stirn sind meist besonders beteiligt. Die *Protuberantia occipitalis* springt weit hervor, das *Foramen magnum* ist nach vorn verschoben, die *Processus mastoidei* sind verlängert, besonders die Ansatzstellen der *Cervicalmuskulatur*. Die *Fossa temporalis* ist vertieft, Asymmetrien sind hierbei häufig. Das Gesicht ist zur Ovalen verändert, wie schon aus der ersten Beschrei-

bung MARLES hervorgeht. Die ovale Gesichtsform in Verbindung mit den stark hervortretenden Brauenwülsten und Jochbögen bewirkt, daß die Kranken untereinander sehr ähnlich werden, so wie wir es schon beim Myxödem gesehen haben (s. Abb. 77, 82, 83). Die Stirn- und Kieferhöhlen sind stark erweitert, die Jochbögen verbreitert und stark gekrümmt. Es kann zu einer Verengerung der Orbita kommen, die zum Exophthalmus führt. Der Exophthalmus kann jedoch auch durch eine Stauung in den Sinus cavernosi (BENDA 1900) oder durch eine echte Vergrößerung des Bulbus (KLEBS 1897) verursacht sein. Durch die Vortreibung



Abb. 81.

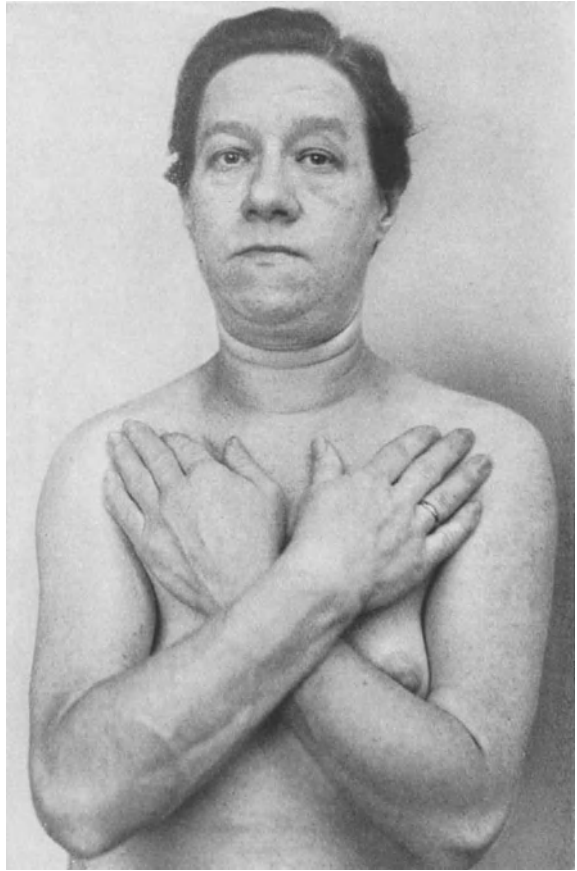


Abb. 82.

Abb. 81 und 82. M. W., 47 Jahre. Akromegalie vor und 3 Jahre nach Beginn der Erkrankung. „Rheumatische“ Beschwerden unter Prognynonbehandlung gebessert.

der Stirnhöhlen und Jochbögen können in anderen Fällen die Augäpfel tief zurückliegen. Durch die Ausweitung der pneumatischen Höhlen des Felsenbeins und die Verschiebungen des Os zygomaticum kann es zur Einengung des Gehörganges bis zur Ertaubung kommen. Die ovale Gesichtsform kommt besonders durch die Vergrößerung des Unterkiefers infolge einer Verlängerung seiner aufsteigenden Äste zustande. Der Winkel zwischen dem aufsteigenden und dem horizontalen Ende kann sich dabei von 90 auf 130° vergrößern. Hierdurch kommt es zum offenen Biß und zur Prognathie. Da die Zähne zugleich im Ober- und Unterkiefer auseinander rücken, entstehen erhebliche Kauschwierigkeiten. Durch Asymmetrie im Wachstum des Unterliefers entsteht eine Gesichtsskoliose und eine weitere Erschwerung der Zahnartikulation (Abb. 79). Die Auffassung BENDAS, daß die Vergrößerung der Zunge am Wachstum des Unterkiefers schuld sei, ist heute nicht mehr aufrecht zu erhalten.

Die Veränderungen der Sella turcica kommen sowohl durch das Wachstum der Hypophyse als durch die veränderten Wachstumsbedingungen der Schädelknochen allgemein zustande (vgl. Abb. 85—87).

Der Thorax ist groß und besonders im Längsdurchmesser vertieft. Durch eine Kompression der Seitenwände kommt es zu einer Vortreibung des Sternum. Eine Kyphose oder Kyphoskoliose findet sich in über 80% aller Fälle, sie betrifft besonders die untere Hals- und obere Brustwirbelsäule. Es können dadurch erhebliche Deformierungen des Thorax entstehen. An den Wirbelkörpern kommt es zu eigenartigen Veränderungen, indem sich rings um den alten Wirbel ein Mantel von neugebildeten Knochen anlegt, der auf dem Röntgenbild meist

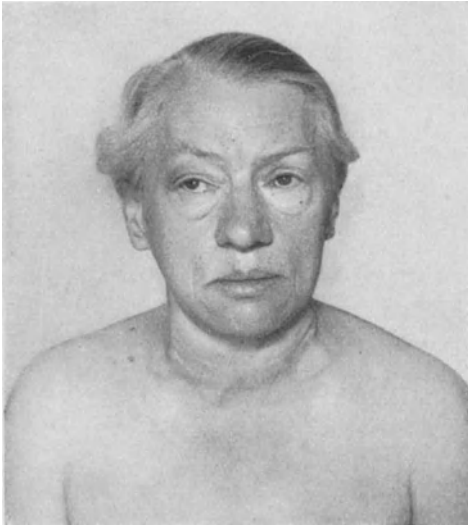


Abb. 83.



Abb. 84.

Abb. 83 und 84. E. W., 59 Jahre. Akromegalie seit 12 Jahren. Stillstand des Prozesses nach Röntgenbestrahlung. Labiler Diabetes durch Follikelhormon günstig beeinflusst. Vgl. Abb. 90.

gut von dem ursprünglichen Knochen abzugrenzen ist (ERDHEIM). An den Knochen der Extremitäten fallen die vertieften und vergrößerten Gefäßfurchen auf, sie sind auch an den Knochen des Schädels deutlich erkennbar und können zusammen mit osteoporotischen Erscheinungen zu einer Aufhellung des Knochens im Röntgenbild führen. Zugleich sind alle Muskelansatzstellen ungewöhnlich verstärkt. Die Scapula kann unverhältnismäßig stark vergrößert sein. Die Vorderarme sind meist nicht verlängert, die Wachstumssteigerung beginnt erst am Handgelenk. Die Vergrößerung der Hände betrifft in manchen Fällen vorwiegend die Weichteile. MARIE hat 2 Formen der Handveränderungen, einen Längen- und einen Breitentyp der Hand unterschieden, der letztere ist häufiger. Auch der Unterschenkel ist meist nicht verlängert, doch sind Tibia und Fibula oft miteinander verknöchert. Die Patella ist verdickt, weich, mit starken Muskelansatzstellen. Coxa vara und Pedes plani sind häufig.

Die Gelenke können durch die Veränderungen der Statik und den Grobwuchs des Knochens, zumal der Epiphysen, stark in Mitleidenschaft gezogen werden. Die Gelenkbänder sind oft erschlafft, so daß es zur Überstreckbarkeit der Gelenke kommen kann. Da wir die primäre Störung im Knorpel suchen müssen, wird die starke Beteiligung der Gelenke verständlich. DRIGALSKI und DIETHELM haben auf die Ähnlichkeit der Veränderungen an den Hüftgelenken mit der

PERTHESSchen Krankheit hingewiesen. Die Veränderungen der Gelenke können zu schweren klinischen Erscheinungen führen, man spricht dann von einer Arthritis deformans akromegalica. Wieweit auch andere Formen der Arthritis deformans auf Hypophysenveränderungen bezogen werden können, ist noch ungewiß. BERBLINGER weist auf den Unterschied hin, daß im letzteren Fall „die Veränderungen nicht mit der Knorpelentartung beginnen, dadurch, daß die Knorpelgeschwüre von der Druckschicht des Knorpels aus und nicht von der Knorpeloberfläche her entstehen“. Die knorpeligen Anteile des Skelets, insbesondere die Rippenknorpel können hochgradig verändert sein. Auch Ohrknorpel und Augenlidknorpel können derart vergrößert sein, daß operative Eingriffe notwendig werden.

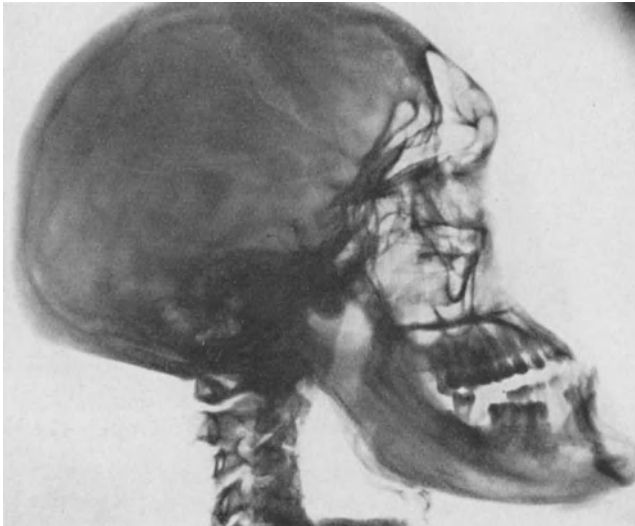


Abb. 85. R. K. (s. Abb. 75—80) Schädelübersicht.

Als die eigentliche *Ursache* der Skeletveränderungen hat ERDHEIM das Wiederaufleben der Knorpeltätigkeit beschrieben. Das Wachstumshormon des Vorderlappens regt den Knorpel zur Wucherung an, und zwar auch dort, wo er innerhalb der Längenwachstumszonen liegt. Die Veränderungen sind besonders am Rippenknorpel deutlich zu erkennen. Am Knochen finden sich osteoporotische und osteosklerotische Prozesse in bunter Mischung. Infolge der Regulationsstörung des Knochenwachstums kann es auch zu osteolytischen Vorgängen mit Cystenbildung kommen. Die epiphysären Teile der Metakarpalien, Metatarsalien und Phalangen zeigen neben einer hyperostotischen Verbreiterung zugleich auch hypostotische Verdünnung und Entkalkung des Knochens. An den Schädelknochen kommt es mit zunehmender Pneumatisation zu neu einsetzenden Resorptionserscheinungen an der Innenfläche und einer Steigerung der periostalen Ablagerung an der Außenfläche des Knochens. Das Wesentliche der Störung ist also darin zu sehen, daß Knorpelwachstum und enchondrale Ossifikation von neuem angeregt werden. Von hier aus ergeben sich die engen Beziehungen zum Riesenwuchs. Verbindung von Osteomalacie und Akromegalie (MÜLLER) dürften sehr selten sein.

Die **Muskulatur** kann im Beginn der Erkrankung stark entwickelt sein. Von CAGNETTO (1904) ist eine Vergrößerung der Muskelfasern und eine Vermehrung der Muskelkerne beschrieben worden. Dem kann eine vorübergehende

Steigerung der Muskelkraft entsprechen. Sehr bald jedoch überwiegen atrophische Vorgänge in der Muskulatur mit Degeneration der Muskelfasern, Verdünnung der Muskelzellen, stärkerer Zunahme des Bindegewebes und Erschlaffung

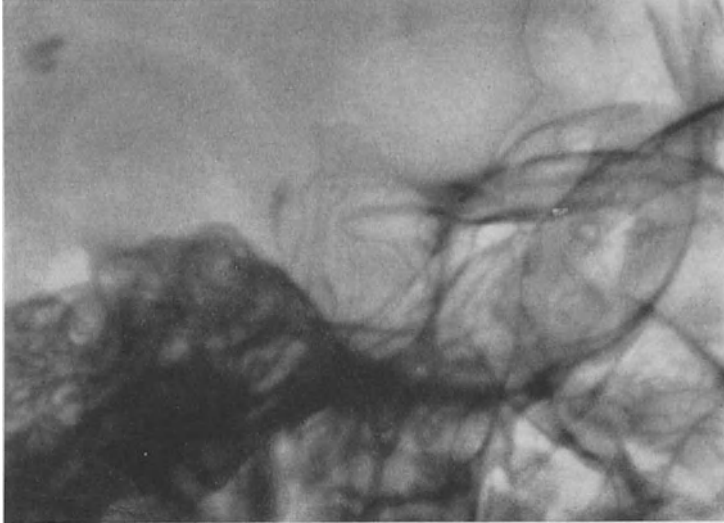


Abb. 86. Sella bei acidophilem Adenom und Akromegalie.

der Muskelkraft (ARNOLD 1894). BERBLINGER hat an den Muskeln keine krankhaften Veränderungen gefunden und hält die Muskelatrophie für eine sekundäre



Abb. 87. Intrasellarer Tumor bei Akromegalie.

Erscheinung. Die Atrophie kann in den Spätstadien so stark werden, daß die Deformierung des Skelets besonders deutlich hervortritt, und die zunehmende Muskelschwäche jegliche körperliche Arbeit unmöglich macht.

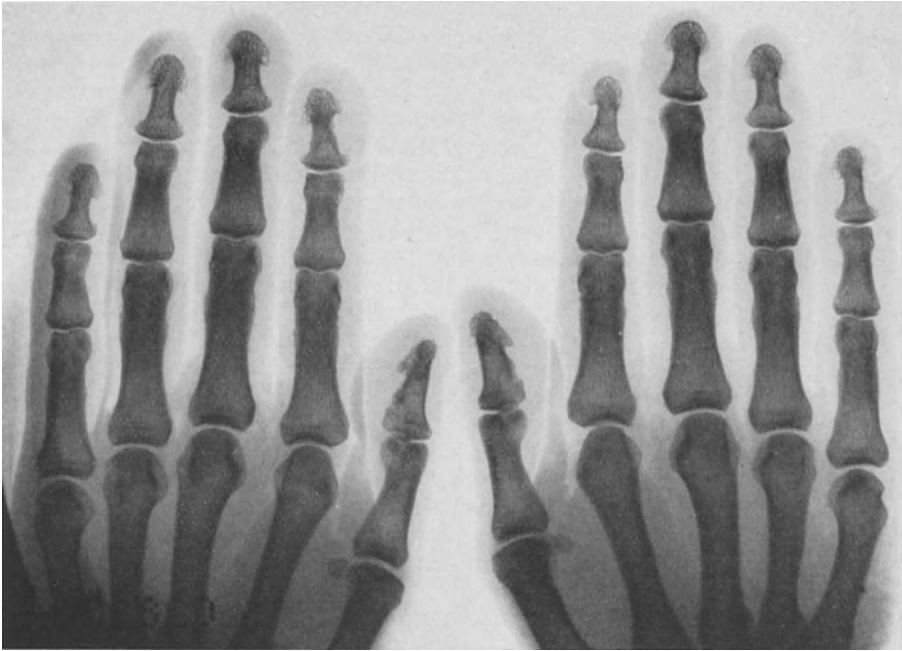


Abb. 88. F. W., 35 Jahre. Typische Akromegalie. Handskelet.



Abb. 89. F. W., 35 Jahre, Fußskelet.

An den Veränderungen des Gesichtes sind Vorgänge in der **Haut** wesentlich mitbeteiligt, ebenso können an Händen und Füßen die Weichteilveränderungen allein zur Vergrößerung der Glieder führen. Die **Haut** ist im ganzen verdickt, besonders an den gipfelnden Teilen, derart, daß bei insulinbedürftigen Kranken die subcutane Injektion Schwierigkeiten bereiten kann. Epidermis, Cutis und Subcutis erscheinen dabei in gleicher Weise verändert. Im Gegensatz zum Myxödem bleibt die **Haut** jedoch in Falten aufhebbar (FALTA). Es kann zur Cutis laxa kommen (ORZECHOWSKI und JERMULOWICZ 1911). Charakteristisch ist auch die starke Faltung der Nackenhaut (HUTCHINSON, ADRIAN 1915, LEVA 1915, MULZER 1925, CUSHING, CAMPBELL). Diese Veränderung kann die **Haut** des Schädels nur halbseitig betreffen. Zunahme des Hautpigmentes ist mehrfach beschrieben (ASMUS 1893, CLUZET, BENDELL, MOORHEAD 1912, SEARS 1896). Auch Vitiligo ist von PARHON und SABINI beobachtet worden (BROWN 1892, CATTLE 1903, HUISMANS, KRAUSS, PAGET). Schon MARIE hat auf die Häufigkeit der Mollusca pendula hingewiesen. Das subcutane Fett kann vermehrt sein (BRAMWELL 1892).

Raynaudähnliche Veränderungen sind von BOETZER, BRAMWELL (1892), von BOGAERT (1925), DUNN (1914), ROTKY (1910), STERNBERG (1895), VALDÈS (1897), SCHULTZE, JORES, ERB (1888), STRÜMPELL (1898) beobachtet worden. QUINCKE-Ödem sah RATNER (1928). Auch elephantiasisartige Veränderungen sind von HOLSTI (1892) gesehen worden. Die Nägel erscheinen nicht charakteristisch verändert.

Die Talgdrüsen der **Haut** können vergrößert sein und vermehrt abscheiden (ARNOLD). Das gleiche gilt von den Schweißdrüsen (OSBORNE 1897). Das histologische Bild kann eine Vermischung der Epidermis und der Cutis zeigen (BONIN 1912). Die Papillen können polypähnlich hervortreten (DALTON 1897). ARNOLD hat die Veränderungen der **Haut** und der Weichteile zu dem Begriff der „Pachyakrie“ zusammengefaßt.

Der *Haarwuchs* ist häufig verstärkt. Beim Manne kommt es zu einer ungewöhnlichen Zunahme der Behaarung des Stammes und der Extremitäten bei der Frau kann ein Hirsutismus beobachtet werden. Die sekundäre Geschlechtsbehaarung erscheint besonders beteiligt, die Behaarung der Frau kann sich dem virilen Typus nähern. Das einzelne Haar ist verdickt (DIETRICH 1909, GRELLIER 1913, LOMBROSO 1869, PARHON und GOLDSTEIN). In einem Fall von AUSCH (1918) wurde das Haar wesentlich dunkler. Es liegt nahe, bei diesen Veränderungen an eine Beteiligung der Nebennieren zu denken.

Dazu haben die Versuche von SNOW und WHITEHEAD (1935) eine direkte Beteiligung der Hypophyse an den Vorgängen der Haarentwicklung wahrscheinlich gemacht.

Keimdrüsen. Ebenso wie das Haarkleid können auch die übrigen *sekundären Geschlechtsmerkmale* verändert sein. Dabei überwiegt eine Verstärkung ihrer Ausbildung. Der Penis und die Clitoris sowie die Schamlippen können erheblich vergrößert sein (DOMENICI 1912, GOLDSCHIEDER, VERSTRAETEN 1889). Die Mamma wurde von MENDEL und PINELES vergrößert gefunden. An der Brustdrüse wurden von GAJKIEWICZ (1894), FAZIO (1896), LODGE (1912), CARNOT (1930) und MAGUIRE (1909) Milchproduktion beobachtet. Auch FALTA, HENSCHEN, NAGER (1919) und ROTH (1918) beschreiben ähnliche Fälle. Es kann zu einer vorübergehenden Steigerung der Geschlechtstätigkeit kommen; so beobachteten SCHULTZE und FISCHER (1912) bei einem Mann, der seit 7 Jahren erkrankt war, eine ungewöhnlich starke Spermatogenese. Auch die Menstruation kann sehr lange erhalten bleiben.

Sehr viel häufiger freilich und einigermaßen typisch ist ein frühzeitiges Erlöschen der Keimdrüsentätigkeit bei der Akromegalie. Schon die erste Krankengeschichte MARIÈS zeigt das Aufhören der Menstruation als Frühsymptom.

Dabei werden von den Frauen manchmal äußere Einwirkungen, Schreck oder Erkältung als Ursache angeführt, ob zu Recht, steht dahin. In anderen Fällen wird angegeben, daß die Menstruation nach Beginn der Erkrankung spärlich und unregelmäßig geworden sei. In einem Falle CAGNETTOS setzte die Menstruation 20 Jahre aus und kehrte dann spontan wieder. Andere Beispiele dieser Art berichtet STERNBERG (1895). NEUBERGER (1927) sah nach einer erfolgreichen Röntgenbestrahlung die Menses zurückkehren. Trotzdem die Hypoplasie des Genitale außerordentlich häufig zu finden ist, sind mehrfach Schwangerschaften berichtet worden (FALTA, KALLEDEY 1913, GARNIER 1912, SANTENOISE).

Auch beim Manne kann ein Nachlassen der Libido und Potenz und eine Atrophie des Genitale als typisch angesehen werden. In einzelnen Fällen ist die Entwicklung eines eunuchoiden Typus im Verlauf der Erkrankung beschrieben worden (WEILL, GUNSETT 1922, CESTAN, SENDRAIL 1916 und LASSALLE). In einer zusammenfassenden Statistik, die 118 Fälle beiderlei Geschlechts umfaßt, hat CREUTZFELDT in 36% der Fälle eine Atrophie der Genitalorgane gefunden.

Auf die Bedeutung der Keimdrüsentätigkeit für die Auslösung der Akromegalie werden wir zurückkommen. Wir wissen, daß Pubertät, Schwangerschaft und Klimakterium den Anstoß für die Entwicklung der Krankheit geben können. In dem Falle von MAREK (1914) und FRANKE wurde eine Akromegalie in der Schwangerschaft manifest bzw. trat erneut auf.

Zur Erklärung der Veränderungen der Genitalfunktion bei der Akromegalie hat FISCHER (1924) eine sekundäre Beteiligung des Hinterlappens und der nervösen Zentren durch den Vorderlappenprozeß in Betracht gezogen. BERBLINGER weist darauf hin, daß die Genitalstörung bei Frauen mit Hypophysentumoren ohne Akromegalie in 94% der Fälle, bei solchen mit Akromegalie in nur 57% der Fälle zu finden sei (HIRSCH). Er nimmt als Ursache der Störung eine Beeinträchtigung der basophilen Epithelien des Vorderlappens an, die wahrscheinlich als Produzent der gonadotropen Hormone anzusprechen sind. Durch die starke Wucherung der eosinophilen Epithelien kommt es zu einer Verdrängung und Außerfunktionssetzung der basophilen Zellen. Da beide Zellarten aus Hauptzellen entstehen, nicht aber ineinander übergehen können, ist es vorstellbar, daß die vermehrte Entwicklung der Hauptzellen zu eosinophilen zwangsläufig zu einer Einschränkung der basophilen Elemente führt. In dem Maße aber, wie basophile Elemente untergehen, kommen gonadotrope Hormone in Wegfall, so daß es damit zu einer Minderung der Keimdrüsenfunktion mit Atrophie der Drüsen kommt. Dadurch wird es verständlich, daß auch eine Überfunktion des Vorderlappens zur genitalen Dystrophie führen kann, und daß die genitalen Störungen sowohl bei kleinen intrasellär verbliebenen wie auch extrasellär wachsenden Adenomen der eosinophilen Epithelien vorkommen können. Es wird somit auch verständlich, daß die operative Entfernung der Hypophysentumoren zu einem Aufhalten der Wachstumssteigerung und Rückgang der cerebralen Zeichen, aber nicht zu einer Beseitigung der Keimdrüsenatrophie führen kann. HENDERSON (1931), ERDHEIM, TEEL und CUSHING (1930) haben sich dieser zweifellos einleuchtenden Hypothese BERBLINGERS angeschlossen. Es sei schließlich noch erwähnt, daß auch maligne Tumoren der Ovarien und der Mammae mehrfach bei Akromegalie beobachtet worden sind, so von SCHLESINGER, SCHWONER (1897) und SENATOR. TEEL (1929) entfernte bei einer Kranken mit eosinophilem Adenom einen enorm hyperplastischen Uterus. Er rechnet diese Veränderung zur Splanchnomegalie.

Der Thymus wird in etwa der Hälfte der Fälle persistierend aufgefunden. KLEBS (1897), WESTEDT (1928) und YAMADA (1927), VOSS (1925) und CUSHING beschreiben eine Hypertrophie. Eine wesentliche Rolle dürfte dem Thymus in

der Pathogenese kaum zuzuschreiben sein, zumal er in 40% aller Fälle nicht mehr aufzufinden ist (ATKINSON).

Schilddrüse. Eine kropfige Vergrößerung der Schilddrüse wird bei der Akromegalie so häufig angetroffen, daß sie als typischer Befund anzusprechen ist. Sie ist bei Frauen wesentlich häufiger als bei Männern. Eine Operation des Kropfes wird häufig durch die Druckerscheinungen notwendig. Dabei zeigt das klinische Bild und ebenso der histologische Befund sowohl Zeichen eines Hyper- als auch eines Hypothyreoidismus. Hyperthyreotische Erscheinungen scheinen im Beginn der Erkrankung häufiger zu sein, in der Regel zeigen sich jedoch die ersten Zeichen einer Schilddrüsenstörung erst mehrere Jahre nach Beginn der Akromegalie. Zeichen einer geringen Hyperthyreose wie Tachykardie, Neigung zu vermehrtem Schwitzen, Dermographismus und psychische Labilität werden zumal in den ersten Stadien der Erkrankung häufig angetroffen. Hierbei kann es sich freilich auch um Veränderungen im vegetativen System, die unabhängig von der Schilddrüse verlaufen, handeln.

M. Basedow in Verbindung mit Akromegalie ist von ANDERS, CIPRIANI (1927), CLAUDE (1907), CURREN (1907), FALTA, FRAIKIN (1898), LANCEREAUX (1895), MURRAY, THADDEA, VALAT (1893) beschrieben worden. In den späteren Stadien der Erkrankung werden nicht selten myxödematöse Symptome angetroffen (AUERBACH 1907, BURCHARDT, CANTINEAU 1908, CREGO 1894, DALTON 1897, GREENE und JOSEFSON 1903, KING 1905, MILLIONI 1913, PINELES, WORCESTER 1896, ZONDEK). Durch Schilddrüsenbehandlung lassen sie sich bessern. Eigenartige Mischfälle, in denen myxödematöse Hautveränderungen neben thyreotischen Zeichen beobachtet werden, können durch einen Verlauf in mehreren Schüben, in denen hypertrophische und atrophische Phasen aufeinander folgen, erklärt werden (FREUDENTHAL 1931), auch kommt ein Umschlag ursprünglich thyreotischer Bilder in myxödematöse Zustände vor. Von Interesse sind hier auch die Beobachtungen POPES, CLARKES (1900) und TEELS, in denen Mütter mit Akromegalie Kinder mit Myxödem zur Welt brachten.

Eine Beteiligung der *Nebenschilddrüsen* ist bei einer Erkrankung mit einer solch tiefgreifenden Störung des Skelets und damit des Kalkhaushaltes von vornherein wahrscheinlich. Auch eine Reihe von experimentellen Untersuchungen von TEEL, WATKINS (1929), HOGBEN (1932), HOME (1931), HOUSSAY, SAMMARTINO (1933), in denen Absinken des Blutkalkes nach Hypophysenentfernung und Atrophie der Nebenschilddrüse beobachtet wurde, sprechen in dem gleichen Sinne. ANSELMINO und HOFFMANN beobachteten im Gegensatz zu TEEL einen Anstieg des Blutkalkes nach Zufuhr von Vorderlappenhormon. Die klinischen Anhaltspunkte hierfür sind jedoch noch sehr dürftig. HERTZ und KRANES fanden bei einem Hypophysentumor Adenom, CARNOT, CLAUDE, BAUDOIN und CUSHING Hyperplasie der Epithelkörperchen.

Der bei den weiblichen Akromegaliekranken nicht selten zu findende Hirsutismus und die genitale Hyperplasie legen den Verdacht auf eine **Nebennierenbeteiligung** nahe. Mehrfach sind hypertrophische und hyperplastische Veränderungen, besonders an der Zona fasciculata beobachtet worden (SCHULTZE, FISCHER, DELILLE, BALLET, LÖWENSTEIN, STEIGER 1917, REINHARD 1922, CREUTZFELD 1908, CUSHING, DAVIDOFF, KRAUSS). BERBLINGER hält es für möglich, daß die Rindenvergrößerung einen Teil der allgemeinen Splanchnomegalie darstellt. Da die Rindenhypertrophie schon vor dem Nachweis einer Keimdrüsenatrophie gefunden wird, so ist eine direkte Beziehung zu den Keimdrüsen nicht wahrscheinlich. Bei einer Reihe von Kranken sind auch atrophische und sklerotische Veränderungen beobachtet worden. So fand VOSS (1925) eine Atrophie der Zona glomerularis bei Hypertrophie der Zona reticularis. SCHLESINGER sah Blutungen in beiden Nebennieren, POINDECKER (1913) eine allgemeine

Verminderung des Rindenumfanges. LONG (1892) beobachtete ein Hypernephrom bei Akromegalie.

Von den Veränderungen der *Atemwege* ist auf die häufigen Katarrhe der oberen Luftwege, die zum Teil durch Metaplasie der Epithelien verursacht sind, hinzuweisen. Die tiefe und heisere Stimme zahlreicher Kranken ist durch das Wachstum der knorpeligen Anteile des Kehlkopfes und die Pachydermie des Larynx erklärt (MARIE, MARINESCO 1891, MOSSÉ, DAUNIE 1895, PAGNIEZ 1899). Die

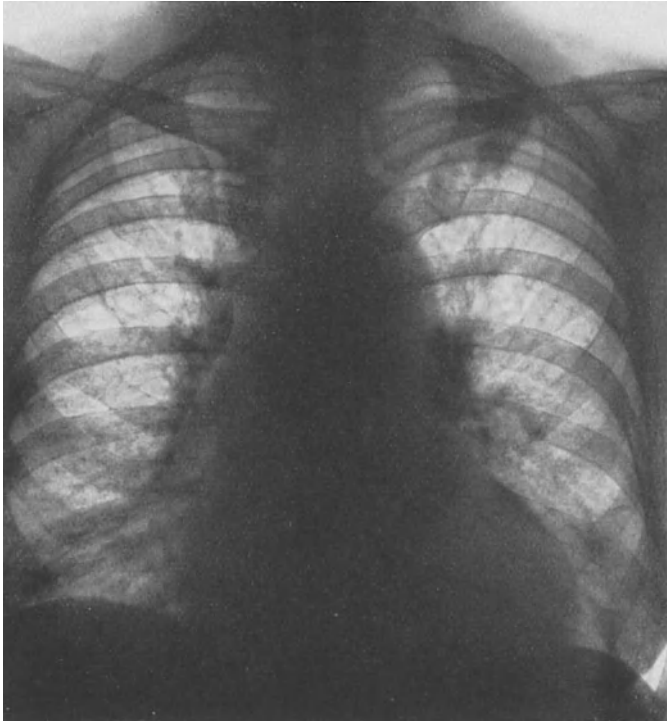


Abb. 90. E. W., 59 Jahre. Vgl. Abb. 83, 84. Akromegalieherz mit Stauungslunge. Alte inaktive Oberlappentuberkulose links.

knorpeligen Anteile der Nase, des Ohres und der Epiglottis, des Larynx und der Trachea können ungewöhnlich verdickt sein, dabei handelt es sich um eine echte Wucherung der Knorpelzellen (SENATOR 1907, NEUFELD 1907, CHAPPELL 1896, LANDESMANN 1908, PAGNIEZ, JACKSON 1918). Im Falle JACKSONS wurde wegen der ungewöhnlichen Verdickung der Schleimhaut des Kehlkopfes schließlich eine Tracheotomie notwendig. CHAPPELL und NEUFELD haben zusammenfassend über diese Veränderungen berichtet. Bronchitis und Bronchopneumonien sind, zumal in den späteren Stadien nicht selten und können zur Todesursache werden. Hierbei ist die Behinderung der Lungendurchlüftung durch die Deformierung des Thorax und die Kyphoskoliose mit zu berücksichtigen. Infolge der Herzinsuffizienz findet sich nicht selten eine Stauungslunge (Abb. 90). Merkwürdig häufig ist über Lungentuberkulose bei Akromegalie berichtet worden, so von CUSHING, LABBÉ, BARR (1920), BRISSAUD, LÖWENBERG, PONCET (1911), SCHULTZE und FISCHER (1912), ELTESTER und SCHRÖDER (1914), HUTCHINSON, auch zwei meiner eigenen Kranken wiesen langjährige gutartige cirrhotische Formen der

Lungentuberkulose auf (s. Abb. 90), ohne daß zwischen dem Verlauf dieser Erkrankung und dem der Akromegalie Zusammenhänge erkennbar waren.

Auf die Veränderungen des Ohres durch die Deformierung des Schädels haben wir hingewiesen. Die Pachydermie kann zu gehäuften katarrhalischen Erkrankungen des Ohres Anlaß geben. Sie führt ebenso nicht selten zur Anosmie und zur Verminderung des Geschmackssinnes (CAGNETTO, BAGGIO 1903, CHAMBERS 1911, DESCARPENTRES 1908).

Die Zunge ist regelmäßig verbreitert und vergrößert. BERBLINGER beschreibt eine Zungenlänge von 11,8 cm. Diese Vergrößerung ist zum Teil durch starke Bindegewebswucherung, zum Teil durch eine Zunahme der muskulären Elemente bedingt. Die Schleimhaut der Zunge ist oft verdickt, die Zunge belegt. Die Papillen können polypenartig vergrößert sein.

Dyspeptische Erscheinungen und Verstopfung werden häufig geklagt. Gehäuftes Erbrechen ist von BAILEY, ROTH (1918), ROTKY (1910) beschrieben. Die funktionellen Störungen des *Magen-Darmkanals* können zum Teil durch die allgemeine Vergrößerung der Eingeweide, die Splanchnomegalie bedingt sein, die sich mehr oder weniger stark ausgeprägt in einem großen Teil der Fälle nachweisen läßt. So sind Ektasien des Magens bis auf das Doppelte der ursprünglichen Größe häufig beobachtet worden. Die Leber findet sich ebenfalls stark vergrößert, in den Spätstadien ist eine Cirrhose beobachtet worden (SOMERS 1891, DALLEMAGNE 1895, KLIPPEL 1903, MEIER 1913). Auch der Darm kann verlängert und vergrößert sein. So fand sich in dem Fall von kindlicher Akromegalie, den SALLE beschreibt, eine Darmlänge von 6 m. RIDDLE und FLEMION (1928) haben zwischen Darmlänge und Hypophysengröße feste Beziehungen nachweisen können. Die Splanchnomegalie ließ sich als typisches Symptom bei den Versuchstieren von EVANS und PUTNAM nachweisen. Sie ist ohne Schwierigkeit auf den Überfluß an somatotropem Vorderlappenhormon zu beziehen.

Der Kreislauf der Kranken ist zumal im höheren Alter oft gestört. Vergrößerungen des Herzens, die als Ausdruck der Splanchnomegalie, aber auch als Folge eines Gefäßschadens oder eines Hochdrucks aufgefaßt werden können, findet sich bei Kranken über 50 Jahren fast regelmäßig. Solche Fälle sind von BONARDI, DALLEMAGNE (1895), ERB (1888), GOLDSCHIEDER, GRELLIER (1913), KLEBS (1897), HUCHARD und anderen mitgeteilt worden. Die Herzhypertrophie findet sich regelmäßig bei den mit Evanshormon behandelten Versuchstieren. In der Klinik ist die Analyse des Herzschadens oft sehr erschwert, zumal wir annehmen müssen, daß auch das spezifisch hypertrophierende Herz bei längerer Dauer der Erkrankung insuffizient wird (Abb. 90). Bei den enormen Herzgewichten, wie sie LE CLERC mit 750 g, CUSHING mit 1000 g beschrieben haben, 790 g REINHARDT und CREUTZFELD, 950 g KRAUSS, ist wohl zusätzlich ein vasculär bedingter Muskelschaden anzunehmen. Das *Elektrokardiogramm* zeigt in Fällen von mäßiger Hyperplasie keine wesentlichen Veränderungen. Klappenfehler sind selten, kongenitale Veränderungen der Aorta von VERGA und SIGURENI (1895) beschrieben worden. Die Arterien zeigen in den späteren Stadien regelmäßig Veränderungen des Feinbaues. Die Intima ist dabei besonders betroffen (OSBORNE 1897), doch auch Media und Adventitia können beteiligt sein (CAGNETTO und KLEBS). LINSMAYER (1894) beobachtete eine ausgedehnte Pulmonalsklerose. Der *Blutdruck* wird häufig erhöht gefunden, wie schon aus der typischen Herzsilhouette hervorgeht [ALESSANDRI (1908), CLAUDE und BAUDOIN (1911), PACKARD, ZONDEK]. Unter 14 Kranken meiner eigenen Beobachtung fand sich bei den vier Fällen, die über 50 Jahre alt waren, ein beträchtlicher Hochdruck, wobei die große Blutdruckamplitude auffällig war.

Die Veränderungen des **Blutes** sind wenig charakteristisch, es sind sowohl Anämien, zumal in den späteren Stadien, als auch Hyperglobulien beobachtet worden. In den Fällen meiner eigenen Beobachtung lagen die Werte des roten Blutes meist an der oberen Grenze der Norm. Gewisse Reizzustände des Knochenmarkes mit Ausschüttung unreifer Erythrocyten sind von DUCATI (1904), FRANCHINI (1909), MARIE und MARINESCO (1891) beobachtet worden. Eosinophilie und Lymphocytose kommen vor, können aber nicht als typisch bezeichnet werden. GOLDSTEIN und SCHLESINGER haben Kombination mit lymphatischer Leukämie beschrieben. Eine Hyperplasie des lymphatischen Systems, die sich auch in stark vergrößerter Milz und persistierendem Thymus äußert, ist wiederholt beobachtet worden.

Auch die *Nieren* können an der Splanchnomegalie teilnehmen, dabei werden die einzelnen Nierenelemente, sowohl die Epithelien der Kanälchen als auch die Glomeruli vergrößert gefunden. Bei den Versuchstieren PUTNAMs fand sich neben der Vergrößerung der Glomeruli zugleich auch eine Verödung anderer Glomeruli. Die vergrößerte Niere scheint von verminderter Widerstandsfähigkeit zu sein. Die Nieren sind auch im Rahmen der Gefäßkrankung sehr häufig beteiligt, Nephritiden verschiedener Art, Cysten und Kalkinfarkte sind mehrfach beschrieben worden (ALBARETZ, GAUSCH, PALLASSE 1912). Infektionen der abführenden Harnwege sind häufig.

Unter den Veränderungen des **Stoffwechsels** steht die Steigerung des Grundumsatzes im Vordergrund. Schon MAGNUS LEVY (1897) hat darauf hingewiesen. Fälle mit Senkung des Grundumsatzes, wie sie CESTAN, SANDROIL, ENFIELD (1924) und NOBÉCOURT (1926) mitgeteilt haben, dürften selten sein. Neuerdings haben CUSHING und DAVIDOFF (1927) auf die Häufigkeit des Symptoms hingewiesen. Unter den 14 Kranken meiner Beobachtung wiesen 10 deutlich gesteigerte Werte zwischen +15 und +68% auf. Hierbei ist die Unzuverlässigkeit der Bestimmung des Sollumsatzes infolge der Veränderungen der Körpergröße und des Körpergewichtes zu bedenken. In einem Teil der Fälle ist die Erhöhung zweifellos durch eine Beteiligung der Schilddrüse bedingt, ob die Veränderungen in allen Fällen so zu erklären sind, erscheint mir zweifelhaft. Einmal vermissen wir auch in Fällen mit beträchtlicher Steigerung des Stoffwechsels oft jedes andere thyreotoxische Zeichen. So habe ich mehrfach bei Grundumsatzsteigerungen um 35—40% (absolute Werte von 2400—2600 Calorien) Pulszahlen zwischen 70 und 80 beobachten können. Auffällig scheint mir in dieser Beziehung auch die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung, die selbst bei beträchtlicher Erhöhung des Ruheumsatzes noch deutlich nachweisbar ist. So sah ich bei einem Kranken mit einem Ruheumsatz von 2880 Calorien, entsprechend einer Steigerung um 68%, nach dem Eiweißfrühstück eine weitere Steigerung auf 3315 Calorien, also um 15%. Bei Grundumsatzwerten, die zwischen 2000 und 2300 Calorien liegen, also zweifellos beträchtlich erhöht sind, konnte ich nach dem Eiweißfrühstück noch Steigerungen um 10—40% im Laufe der ersten 3 Stunden beobachten. Hier wird also die Regel, wonach bei hohen Ausgangswerten die Reaktion auf das Eiweiß verringert ist, durchbrochen. Dieses Verhalten der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung spricht gegen die Annahme einer einfachen Thyreotoxikose. Untersuchungen der *Stickstoffbilanz* durch THANNHAUSER und CURTIUS (1924) ergaben eine Erhöhung des Minimumstickstoff auf 6—8 g pro Tag. Dieser Befund erscheint wichtig, weil er auf die Anwesenheit regressiver Prozesse oder zum mindesten auf einen gesteigerten Umsatz in den vergrößerten Organen hinweist. Der Purinstoffwechsel ist von FALTA, NEDELKOVITCH (1920) und STEIGER (1917) untersucht worden und ließ eine beträchtliche Steigerung der endogenen Harnsäureausscheidung erkennen.

Auf Störungen des *Fettstoffwechsels* weist die nicht seltene Beobachtung einer Fettsucht hin, wie sie von PAINVILLE, CAILLIAU und MILLER beschrieben worden ist. Über die intermediären Verhältnisse hierbei ist nichts bekannt. Untersuchungen des Mineralstoffwechsels durch MORACZEWSKI (1901), EDSALL (1903), LAIGNEL-LAVASTINE (1924) und MORLANS, WALDORP, ROSSIYSKY (1925) ergaben eine Neigung des Organismus zur Retention von Phosphat und Calcium. Die Blutkalkwerte wurden häufig niedrig, von DIBOLD mäßig erhöht gefunden.

Im *Wasserhaushalt* lassen sich alle die Störungen nachweisen, die wir oben beschrieben haben. Die Anamnese zeigt häufig Veränderungen des Durstes, die periodisch auftreten können und unabhängig von einem etwaigen Diabetes sind. Schwere, anhaltende Polydipsien und echter Diabetes insipidus sind beobachtet

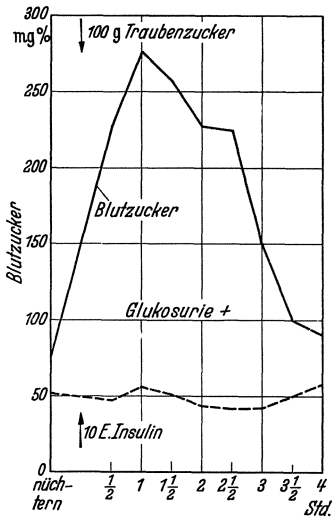


Abb. 91. Die obere Kurve zeigt das Verhalten des Blutzuckers bei Zuckerzufuhr, die untere nach Insulin. Es findet sich ein diabetisches Plateau und Insulinresistenz. [Aus ENGEL: Dtsch. Z. Verd. u. Stoffw.krankh. 1 94 (1938).]

worden (WEISS 1931, HEIMANN). Auch Perioden von Oligurie sind nicht selten zu finden. JORES erwähnt die Nykturie, die nach seinen Untersuchungen ebenfalls als Störung der zentralnervösen Regulation aufzufassen ist. Im Trinkversuch finden sich die typischen Störungen der Wasserbilanz, Mehrphasigkeit der Ausscheidung, Dissoziation zwischen Molen- und Wasserausscheidung, zwischen Chlorid- und Stickstoffausfuhr (siehe oben). Ob diese Erscheinungen durch eine sekundäre Beeinträchtigung des Hinterlappens und des Zwischenhirns zu erklären sind, wie FALTA annimmt, oder ob die Vorderlappenhormone beteiligt sind, ist noch nicht endgültig geklärt (s. S. 439, Diabetes insipidus).

Von besonderem Interesse sind die Störungen des *Kohlehydratstoffwechsels*, insbesondere der Diabetes mellitus, der bei der Akromegalie in 30—35% aller Fälle gefunden wird (MARIE, SCHÄFFER, ATKINSON). Darüber hinaus finden sich aber bei einer beträchtlichen Anzahl von Kranken noch Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, die erst bei Belastung deutlich werden. Hierbei beobachten wir sowohl eine alimentäre Glykosurie als auch bei Verfolgen der Blutzuckerkurven ein typisches diabetisches Plateau (BASSON, BITTORF, BREINIG

1921, CHVOSTEK, FABER, FALTA, HARTWICH 1907, MARIE, NEUMANN 1916, SABRAZES, STRÜMPPEL). Zur Unterscheidung zwischen dem „*pankreatischen*“ und dem „*hypophysären*“ Diabetes können folgende Gesichtspunkte herangezogen werden: Die klinische Eigenart des hypophysären Diabetes läßt sich folgendermaßen beschreiben: Der Verlauf ist oft schwer berechenbar, die Stoffwechselbilanz kann innerhalb von Tagen, ja unter Umständen von Stunden verändert sein, ohne daß sich dafür eine der gewöhnlichen Ursachen wie Infekt oder Shock auffinden ließen. Die Erscheinungen des Diabetes können spontan vorübergehend oder auch auf Dauer verschwinden. Selbst spontan-hypoglykämische Reaktionen werden dabei unter Umständen beobachtet. LICHTWITZ hat diese Unberechenbarkeit der Stoffwechsellage als „*Stoffwechselgewitter*“ bezeichnet. Unruhig ist besonders auch der Blutzucker, der zwischen einer hohen diabetischen Lage und Hypoglykämie schwanken kann. Im Zuckerbelastungsversuch findet sich meist ein diabetisches Plateau (Abb. 91). Daneben kommt, wie LICHTWITZ, OPPENHEIMER (1933) und FEHLHAGEN gezeigt haben, auch ein hoher Anstieg in den ersten 2 Stunden mit einer tiefen hypoglykämischen

Nachschwankung nach 3—4 Stunden vor. Kontrolliert man hierbei gleichzeitig die Nierenschwelle, so erweist auch sie sich als ungewöhnlich labil. Bei Blutzuckerwerten über 200 mg-% tritt unter Umständen noch kein Harnzucker auf. Die Empfindlichkeit gegenüber dem Insulin wechselt zwischen einem normalen und einem völlig refraktären Verhalten. Der Insulinbedarf kann innerhalb weniger Tage auf die Hälfte zurückgehen oder auch auf das Doppelte ansteigen. Die Harn-Zuckermengen, die hier beobachtet werden, sind zum Teil ganz gewaltig. RAVAUT (1900) berichtet bei Akromegalien von einer Zuckerausscheidung von 1200 g, SCHMIDT von 1000 g und WIDAL von 1029 g. Trotz derartig schwerer Dekompensation des Stoffwechsels ist die Neigung zur Azidose und zum Koma verhältnismäßig gering. Immerhin sind bei der Akromegalie bereits 18 Todesfälle im Koma beschrieben worden, davon ein Teil allerdings vor der Entdeckung des Insulins (AUSCH 1897, BROOKS, ROSS 1891, CUNNINGHAM 1879, CUSHING, DALLEMAGNE 1895, DALTON, FRAENKEL, STADELMANN 1901, HINSDALE 1898, HUNNICUTT 1926, JOHN, PINELES, RAVAUT 1900, STEIGER 1917, STRÜMPELL 1898). Schließlich ist das Verhalten gegenüber der Behandlung zu erwähnen. Gelungene Operationen des Vorderlappentumors (CUSHING) und energische Röntgentiefenbestrahlungen können die Stoffwechsellage entscheidend beeinflussen (vgl. KEMPF und WEDLER, Abb. 59—61).

Der Diabetes der Akromegalien zeigt alle diese Reaktionen, die für den hypophysären Diabetes als charakteristisch gelten. Zugleich allerdings findet sich in einer großen Zahl der Fälle das gewöhnliche Bild des Diabetes mellitus, ohne irgendwelche auffälligen Besonderheiten (JORES). Drei meiner Kranken wiesen einen mittelschweren Diabetes auf, der sich in nichts von dem gewöhnlichen Pankreasdiabetes unterscheiden ließ. Andererseits muß nachdrücklich betont werden, daß alle die sogenannten „hypophysären“ Züge mehr oder weniger deutlich auch bei Zuckerkranken gefunden werden können, bei denen keinerlei Anhaltspunkt für eine Hypophysenstörung besteht. Hierbei wird allerdings nicht selten der Trugschluß begangen, daß man dann, wenn solche Besonderheiten nachweisbar sind, einen hypophysären Diabetes ohne weiteres annimmt oder postuliert. Bei genauer Betrachtung zeigt es sich, daß wir *kein einziges Merkmal* des Stoffwechsels kennen, womit wir mit Sicherheit eine grundsätzliche Trennung zwischen den pankreatischen und den hypophysären Formen vornehmen könnten. Das geht schon deutlich daraus hervor, daß man andersartige hypophysäre Symptome zur Charakterisierung benutzt, so, wenn BARTELHEIMER (1939) neuerdings je nach dem Nachweis von Striae, Fettsucht oder Wuchsstörungen oder dem Befund einer Hyperostosis frontalis interna verschiedene Formen des hypophysären Diabetes unterscheiden will. Auch die Pathologie des Pankreas läßt uns für die Entscheidung der Frage hypophysärer oder pankreatischer Diabetes im Stich. Ebenso wie bei dem gewöhnlichen pankreatischen Diabetes sind auch bei der Akromegalie die verschiedenartigsten Befunde am Pankreas erhoben worden. Häufig fand sich ein normales histologisches Bild (CULLINAN 1930, CUSHING, ROTKY 1910), Vergrößerungen des Pankreas wurden von REINHARDT und CREUTZFELD (1913), WESTEDT (1928) beobachtet. Atrophie und bindegewebige Induration von CIPRIANI (1927), MORACCHINI (1927), DALLEMAGNE (1895), HANSEMANN, OKABE (1924), STEIGER, HOWARD (1919), KRAUSS, VOSS (1925), YAMADA (1917). Die *Komplikationen* des akromegalien Diabetes sind die üblichen wie Pruritus, Xanthomatose (DALLEMAGNE), Katarakt (KUH, PINELES, STÜBER 1903, VERNESCO 1907), Infekte, arterielle Gangrän. Eine Lävuloseausscheidung wurde von KÜMMELL (1911) und ROTKY (1910), Pentosen von GAVALAS (1904) gefunden. Es scheint mir demnach bei der heutigen Situation sehr zweifelhaft, ob eine grundsätzliche Trennung zwischen dem pankreatischen und dem hypophysären Diabetes

überhaupt möglich ist. Auch FALTA und ANSELMINO (1937) haben schon auf diese Schwierigkeiten hingewiesen.

Die Beobachtungen über die Pyramidonbehandlung des Diabetes, die ich mit KRAUSE veröffentlicht habe, deuteten schon auf die Mitwirkung zentraler Faktoren hin. Auch die Einwirkung, die das Follikelhormon auf die Stoffwechsellage des „hypophysären“ Diabetes haben kann (MARX, BARTELHEIMER), die ich zusammen mit VOGELSANG auch beim Diabetes des Cushingkranken nachweisen konnte, kann nicht als typisch für den akromegalen oder hypophysären Diabetes überhaupt angesehen werden. Mehrfache Beobachtungen an meiner Abteilung zeigen, daß der Diabetes des älteren Menschen überhaupt durch Sexualhormonzufuhr günstig beeinflusst werden kann.

Zur Erklärung des Diabetes der Akromegalen hat die experimentelle Forschung eine Fülle von Material herbeigebracht.

Es wurde zunächst gefunden, daß *Vorderlappenextrakte* Hyperglykämie und Glykosurie bewirken (JOHNS, O'MULVENNY, POTTS, LAUGHTON 1927, EVANS, MEYER, SIMPSON, REICHERT (1932), HOUSSAY, BIASOTTI, RIETTI 1932, BAUMANN, MARINE 1932, EVANS 1933, LUCKE, HEYDEMANN, HECHLER 1932/33, KUTZ, SELYE, BACHMANN, THOMPSON, COLLIP 1934). Die Untersuchungen ergaben, daß dabei ein Krankheitsbild erzeugt werden kann, das weitgehend dem Bilde des Pankreasdiabetes entspricht. YOUNG (1937) hat neuerdings gezeigt, daß dieses Krankheitsbild auch nach Absetzen der Vorderlappenextrakte anhält. Diese Wirkung kommt wahrscheinlich zunächst auf dem Weg über die Leber zustande (JOHNS, HOUSSAY, BIASOTTI 1932). CLARK (1928) zeigte, daß die Hyperglykämie nach Leberexstirpation ausbleibt. HOUSSAY fand bei deutlicher Abnahme des Leberglykogens das Muskelglykogen unverändert. Doch schließen LUCKE und KRÖGER (1936) aus dem Ansteigen der Blutmilchsäure, daß auch das Muskelglykogen angegriffen wird und HOUSSAY hält einen direkten Angriff des Hormons am Gewebe nicht für unmöglich. LUCKE hält den Weg über die Nebennieren für wahrscheinlich, was HOUSSAY, BENNETTO und MAZZOCCO (1933) ablehnen. LUCKE, HEYDEMANN und DUENSING (1933) zeigten, daß die Thyrektomie die blutzuckersteigernde Wirkung der Vorderlappenextrakte beeinflusst. Die Thyroxinhyperglykämie konnte durch gleichzeitige Vorderlappen-zufuhr gesteigert werden, durch Schädigung des Hypophysenvorderlappens dagegen vermindert werden. LUCKE schließt daraus, daß das wirksame Prinzip vom thyreotropen Prinzip unterschieden sei. Im Gegensatz dazu stehen die Beobachtungen von BARNES und REGAN (1933), die nach Entfernung der Schilddrüse keine Wirksamkeit der Vorderlappenextrakte mehr beobachten konnten.

BURN und LING (1928, 1929, 1930) fanden, daß Vorderlappenstoffe die Acetonbildung und Acetonausscheidung des Tieres steigern (ANSELMINO, HOFFMANN, MAGISTRIS). Dagegen konnte DINGEMANSE (1926) keine Wirkung auf das Blutketon der Tiere nachweisen. Lediglich der Hunger, der in solchen Versuchen eine Rolle spielt, hatte eine starke Wirkung auf das Blutketon. LUCKE gelang es, den ketogenen Faktor durch Ultrafiltration von dem diabetogenen Faktor abzugrenzen. ANSELMINO und HOFFMANN (1933) berichteten über eine pankreotrope Wirkung der Vorderlappenextrakte, SANTO (1938) hat dagegen auf Grund seiner anatomischen Befunde Einspruch erhoben.

Die *Exstirpation der Hypophyse* bewirkt zunächst nur geringe Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel. Der Nüchternblutzucker erleidet keine deutlichen Verschiebungen. Der Verlauf der Blutzuckerkurve nach Zuckerzufuhr dagegen ist, wie wir oben gesehen haben, in geringem Maß abgeändert (CAMUS, ROUSSY 1914). Die Veränderung der Adrenalinempfindlichkeit nach der Operation wird verschieden beurteilt. Während ASCHNER (1912) eine Verminderung der Hyperglykämie sah, beschreibt Ru (1932) eine Steigerung. Die Hyperglykämie, die bei B-Avitaminosen zu beobachten ist, bleibt nach der Hypophysektomie aus (BRAINER 1931). Die Zuckertoleranz ist im ganzen erhöht (SAKAMOTO und SATO 1932). Der deutlichste Befund ist die Neigung der Tiere zur Hypoglykämie, die besonders im Hungerzustand deutlich wird. So kann es bei länger dauerndem Hunger zum schweren hypoglykämischen Shock bis zum Tode der Tiere kommen (HOUSSAY, LUCKE, HEYDEMANN, BERGER 1934). Dem entspricht, daß auch die Empfindlichkeit der Versuchstiere dem Insulin gegenüber wesentlich erhöht ist (HOUSSAY, KEMPF und WEDLER). Insulinosen, die beim normalen Tier nur zu einer geringfügigen Änderung des Blutzuckers führen, bewirken nach der Hypophysektomie tiefe Hypoglykämien mit Shock (vgl. Tab. 2).

Die wichtigste Entdeckung, die wir HOUSSAY verdanken, ist die Feststellung, daß der nach *Pankreasekstirpation* auftretende Diabetes des Versuchstieres durch die nachfolgende *Hypophysenexstirpation weitgehend vermindert*, unter Umständen völlig beseitigt wird (HOUSSAY-Effekt).

Wird den Tieren nach Entfernung von Pankreas und Hypophyse Vorderlappenextrakt in Lösung oder durch Implantation zugeführt, so steigt die Glykosurie, und die Stoffwechsel-

lage kehrt auf das ursprüngliche Niveau, wie es der Pankresexstirpation entspricht, zurück. An dem nach HOUSSAY behandelten Tier führt die Traubenzuckerzufuhr zu einer Steigerung des respiratorischen Quotienten (HOUSSAY und BLASOTTI). Daraus geht hervor, daß die Hemmung der Zuckerverbrennung nach Pankreasentfernung nicht nur auf den Mangel an Insulin, sondern auf der Anwesenheit eines Hypophysenstoffes beruhen muß. Auch der Phlorrhizindiabetes wird durch die Hypophysenentfernung wesentlich vermindert und durch Zufuhr von Vorderlappenstoffen wiederum verstärkt (DE BENNEDETTO 1931, HOUSSAY, BLASOTTI 1932). Die Ketonausscheidung sowohl beim Pankreas- als auch beim Phlorrhizindiabetes wird durch die Hypophysenentfernung wesentlich vermindert. Zuckerzufuhr steigert nach der Hypophysenentfernung die Ketonausscheidung (RIETTI).

Die Bedeutung dieser inzwischen allorts bestätigten Entdeckungen für die Auffassung des Pankreasdiabetes überhaupt ist heute noch nicht abzusehen. Die Tatsache, daß die Tiere auch nach kompletter Pankreasentfernung wieder in die Lage versetzt werden, Zucker zu speichern und Zucker zu verbrennen, beweist meines Erachtens mit experimenteller Sicherheit, daß auch der sog. echte Pankreasdiabetes in entscheidender Weise von der Hypophyse beeinflusst werden kann. Man wird in der Praxis weiterhin an der Trennung einer „insulären“ und „extrainsulären“ Form des Diabetes festhalten. Man wird sich jedoch darüber klar sein müssen, daß diese Unterscheidung prinzipiell auf größte Schwierigkeiten stößt. Die Ergebnisse der neueren Forschung haben eine Fülle von Material erbracht, das die engste pathogenetische Verwandtschaft der einzelnen Diabetesformen untereinander beweist.

Auf die Beteiligung des peripheren Nervensystems weisen die manchmal lästigen Akroparästhesien hin. Bei den Schmerzen der Akromegalen kann die Unterscheidung zwischen neuralgischen Schmerzen und denen, die durch die Aufblähung des Knochens und Dehnung des Periostes entstehen, Schwierigkeiten bereiten. SAINTON und STATE (1900) haben die verschiedenen Formen der Schmerzhaftigkeit zu unterscheiden versucht und neben den neuralgischen Schmerzen Wurzelschmerzen, ähnlich wie bei der Tabes dorsalis, Gelenk- und Muskelschmerzen unterschieden. Die Aufstellung einer eigenen „forme douloureuse“, die 50% aller Kranken betreffen soll, hat sich in der Praxis nicht durchgesetzt. Die Akroparästhesien können nach den Beobachtungen von STERNBERG (1895), BURCHARD, MOSLER, MARSOVSKY den sichtbaren Veränderungen der Extremitäten beträchtlich vorausgehen. Auch Trigeminusneuralgie (SCHULTZE und FISCHER 1912) und periphere Neuritiden (BRETON und MICHAUT 1901, GRINSTEIN, HARE 1892) sind mehrfach beschrieben worden. Die anatomische Untersuchung ergibt Verdickungen des Nerven selbst oder der umgebenden Gewebe. Eine bindegewebige Kompression der hinteren Wurzeln wurde von DUCHESNAU (1891) beobachtet. Auch die Skeletveränderungen können zu einem Wurzelsyndrom führen. Verhältnismäßig häufig ist eine Kombination mit Neurofibromatosis-RECKLINGHAUSEN beschrieben worden. So von CUSHING, ESCHER (1922), LOUSTE (1925), MANN (1918), NICOLAS (1910), ORMOND (1919) und SCHLESINGER. Das *sympathische Nervensystem* weist nach den Untersuchungen von FALTA, NEWBOURGH und NOBEL eine erhöhte Labilität auf, unmotivierete Schweißausbrüche sind häufig zu beobachten. Die histologischen Befunde am sympathischen Nervensystem (CUNNINGHAM 1879, KLEBS 1897, ARNOLD, HINSDALE) scheinen nicht charakteristisch zu sein.

Von dem Verhalten der Sinnesorgane haben wir die Geschmacks- und Geruchsstörungen, die vorwiegend durch die Epithelmetaplasie bedingt erscheinen, und die Gehörstörungen, die in der gleichen Weise und durch die Deformierung des Ohrskelets bedingt sind, bereits erwähnt. Exophthalmus und Enophthalmus wurden im Zusammenhang mit den Veränderungen des Schädelskeletes besprochen. Auffällig und bisher nicht wiederholt ist die Beobachtung von KLEBS über eine Vergrößerung des Bulbus im ganzen. Veränderungen der Augenlider und der Conjunctiva können sehr störend sein. Cornealulcera, Glaukom und Katarakt, die letztere auch ohne gleichzeitig bestehenden Diabetes (GROSS, SCHULZ 1905, STERNBERG), sind mehrfach gefunden worden. Refraktionsstörungen und Nystagmus sind häufig, unter den Augenmuskellähmungen ist

die Oculomotoriusparese am häufigsten beobachtet. Beeinträchtigungen des Visus durch Störungen des Gesichtsfeldes sind in fast 70% aller Fälle zu finden. Der Akromegale zeigt das Chiasmasyndrom, das wir oben besprochen haben, in reinsten Form. Neben der bitemporalen Hemianopsie kommen binasale Formen, Scotome und konzentrische Einengung des Gesichtsfeldes vor. Erkrankungen des *Zentralnervensystems*, wie Pachymeningitis, Meningitis, Meningealtumoren, Hydrocephalus und Gefäßerkrankungen sind mehrfach beschrieben worden, ohne daß sich ein klarer Zusammenhang mit der Erkrankung dabei nachweisen ließ. Vergrößerung und cystische Erweiterung der Epiphyse ist von BARTLETT (1913), LEOTTA (1912), SCHULTZE und FISCHER (1912), SESSA (1913), CUSHING, REINHARDT und CREUTZFELD, YAMADA (1917) gesehen worden. Veränderungen des psychischen Verhaltens sollen nach der Zusammenstellung von BARROS (1908) und BRUNET (1897) bei etwa $\frac{1}{4}$ aller Akromegaliekranken, zu finden sein. Depressionen, verworrene Manien, epileptische Bilder und neurotisches Verhalten sind vielfach im Schrifttum niedergelegt. Der Beginn der Erkrankung kann durch ein neurasthenisches Stadium eingeleitet werden, dem wir bei der Selbstschilderung von MARK schon begegnet sind. Irgendeine Veränderung der Psyche, die für die Akromegalie typisch wäre, ist nicht nachzuweisen. Wichtig ist, daß sich in den Sippen der Akromegaliekranken Psychosen und Nervenerkrankungen gehäuft nachweisen lassen. Nach BARROS sollen sie hier achtmal so häufig angetroffen werden als in der normalen Bevölkerung.

Die *pathologisch-anatomischen Befunde* sind bei der Akromegalie von besonderer Klarheit, wenn auch noch manche Fragen offen stehen. Die Befunde einer völlig normalen Hypophyse, wie sie sich bei BRASLAVSKI (1903), CARNOT (1929), LABADIE und SOTTI finden, bedürfen wohl alle einer sorgfältigen histologischen Nachprüfung, eventuell mit Hilfe von Stufen- oder Serienschnitten. In etwa der Hälfte aller autoptisch untersuchten Fälle finden sich Adenome des Vorderlappens, die Mehrzahl dieser Adenome ist, wie BENDA (1900) zuerst gezeigt hat, aus chromophilen Zellen zusammengesetzt. BRYAN (1921), MODENA (1903), POINDECKER (1913) und WITTE haben chromophobe Tumoren beschrieben. Wie jedoch die Nachprüfung eines Falles von BENDA durch BERBLINGER zeigt, können hierbei Irrtümer wohl unterlaufen. So handelte es sich in dem genannten Fall um eine Osteoarthropathie hypertrophicans, die das Bild einer Pseudoakromegalie ergeben hatte. BAILEY und DAVIDOFF (1925) haben neuerdings wieder nachdrücklich betont, daß die Adenome bei Akromegalie stets eosinophilen Charakter tragen, andererseits haben BAILEY und CUSHING gezeigt, daß sich bei eosinophilen Adenomen auch stets eine Akromegalie klinisch nachweisen läßt. Die Zunahme der eosinophilen Elemente braucht nicht stets in der Form eines Adenoms vorzuliegen, sie kann diffus im Vorderlappen verteilt nachweisbar sein.

Die *Prognose* der Akromegalie wird dadurch beträchtlich getrübt, daß 25% der Hypophysentumoren hierbei malignen Charakter tragen. Zu den Einzelheiten der anatomischen Befunde verweise ich besonders auf die Arbeiten von BERBLINGER.

Pathogenese.

Die Angaben über *Auslösung und Ursache* der Erkrankungen gehen weit auseinander. Akute Infekte, operative Eingriffe, insbesondere an den Genitalien der Frau sind vielfach angeschuldigt worden (GIBSON 1899, NAPIER 1904, GOLDSTEIN, ZONDEK). Eine Reihe von Fällen hat sich an die Schwangerschaft angeschlossen (FRANKL, JORGE 1894). Auch Syphilis ist in einigen Fällen gefunden worden (BAB 1913, BITTORF 1912, WOLF, HINSDALE 1899, MOSLER 1891, KLEIKAMP 1893, PEL 1905). BOLLINGER (1893), CURSCHMANN (1905) haben Zusammenhänge mit Traumen diskutiert. Klare Vorstellungen über die eigentliche Ursache der Krankheit besitzen wir nicht. Möglicherweise müssen wir sie in das Gebiet der Tumoren schlechthin rechnen.

Die *Pathogenese* der Erkrankung ist durch die Arbeit der letzten Jahre so weitgehend geklärt, daß eine Reihe von älteren Theorien als überholt angesehen werden kann. Wir erwähnen hier nur die neuerdings noch von KEITH vertretene Anschauung, daß das Wesen der Erkrankung in einem Atavismus,

einem Rückfall in die Wuchsformen des Neandertalmenschen oder gar der Anthropoiden zu sehen sei. Während MARIE eine verminderte Hypophysenfunktion als Ursache annahm, ist seit BENDA eine Fülle von Material herbeigebracht worden, das die Überfunktion des Vorderlappens als zentrales Phänomen bewiesen hat. Hierfür sprechen einmal die im Falle der Akromegalie ungewöhnlich klaren anatomischen Befunde. Auch das Ergebnis der chirurgischen und Strahlenbehandlung kann herangezogen werden. Die Versuche eines direkten Nachweises der Hypersekretion einzelner Hormone stößt beim Menschen noch auf unüberwindliche Schwierigkeiten, insbesondere ist der Nachweis des Wachstumshormons im Blut oder im Harn noch nicht mit Sicherheit gelungen. Gonadotropes Hormon (Prolan A) ist im Harn von Akromegalien mehrfach nachgewiesen worden, doch hält JORES das vorliegende Material noch nicht für ausreichend, um daraus sichere Schlüsse zu ziehen. Nachdem EVANS und seine Schule in einer Reihe von glänzenden Arbeiten die Darstellung und Wirkung des Wachstumshormons gezeigt haben, ist es PUTNAM und seinen Mitarbeitern, BENEDICT und TEEL (1929) gelungen, das Krankheitsbild der Akromegalie im Tierversuch weitgehend zu reproduzieren (Abb. 92).

Die Abbildung zeigt eine Bulldogge, die 14 Monate lang täglich mit großen Mengen eines wässrigen Vorderlappenextraktes behandelt wurde, neben einem Kontrollgeschwister. Das Gewicht hatte sich gegenüber der Kontrolle verdoppelt. Es zeigte sich bei einem allgemeinen Groß- und Grobwuchs ein besonderes Wachstum der gipfelnden Teile. Das Tier ließ eine hochgradige Asthenie, Polyphagie und Spontanlactation erkennen. Es ging an einem Myokardschaden bei stark vergrößertem Herzen zugrunde und zeigte neben den typischen Erscheinungen der Akromegalie eine ausgedehnte Splanchnomegalie mit besonderer Beteiligung der Schilddrüse und des Genitale, mit Adenomen in der Nebennierenrinde. Von Interesse ist dabei, daß die gleichen Ergebnisse bei älteren Tieren fast noch deutlicher zu erzielen waren als bei jungen (PUTNAM 1930).



Abb. 92. Experimentelle Akromegalie nach PUTNAM, BENEDICT und TEEL. [Arch. Surg. 18, 1708 (1929).]

Es scheint mir bemerkenswert, daß diese Versuche gerade bei der Bulldogge gelungen sind, die schon *konstitutionell* einen Typus aufweist, der der Akromegalie nahesteht. Wir haben oben bereits die wichtige Beobachtung von EVANS erwähnt, daß nur bestimmte Tierrassen auf das Wachstumshormon reagieren. Hier hat sich der Teckel als besonders geeignetes Versuchstier erwiesen, dessen Skelet ja auch bereits auffällige konstitutionelle Merkmale aufweist, die dem Bilde der Chondrodystrophie nahezustehen scheinen. Konstitutionelle Faktoren spielen zweifellos auch beim Zustandekommen der menschlichen Akromegalie eine gewisse Rolle. So hat MARINESCO die Theorie aufgestellt, daß der athletische und pyknische Typus des Menschen auf die übermäßige Produktion von Wachstumshormon mit Akromegalie, der asthenische Konstitutionstypus dagegen mit Riesenwuchs antworten soll.

Erbfaktoren sind bei der Entstehung beteiligt. Eine direkte Vererbung auf Kinder und Enkel ist von BANAUDI (1921), BONARDI (1899), FRANCHINI, GIGLIOLI (1908), MACHWITZ (1920), SCHÄFFER (1903), SCHWONER (1897), STRANDELL (1930), PEL (1905) beschrieben worden. Akromegalie und verwandte Wachstumsstörungen in der Sippe sind von CUSHING, FRAENKEL (1901), GAJKIEWICZ, GRAVES (1904), JEWSEBURY (1913), KOJERSKI, VERSÉ (1915) und ALLARIA

beschrieben worden. Auf die Beziehungen zum partiellen Riesenwuchs haben wir bereits hingewiesen.

Schließlich ist von den Veränderungen des *Zentralnervensystems* noch eine gleichmäßige Vergrößerung des Gehirns einschließlich der Medulla oblongata und der Gehirnnerven bei einem Gehirngewicht von 1800 g zu nennen (KLEBS). LANGE beschrieb klinisch eine rasch progrediente Akromegalie, die sich bei einem 16jährigen Jungen mit angeborenem Hydrocephalus an einen Occipitalstich anschloß und von einer starken Fettsucht begleitet war. Im Falle von POLAK und CAMPAILLA schloß sich die Akromegalie an eine Metencephalitis wohl luischer Genese an.

Von den verschiedenen Formen der Akromegalie verdient die kindliche Erscheinungsform das größte Interesse, da sie für die Frage der Pathogenese bedeutungsvoll ist. Während etwa 60% aller Fälle zwischen 20 und 35 Jahren beginnen, sind bereits über 100 Fälle beschrieben worden, die vor dem 20. Lebensjahre begonnen haben. Der jüngste Fall dürfte der von SALLE sein: Bei einem 2½ Monate alten Kind, das schon bei der Geburt ungewöhnlich große Hände und Füße, Zunge, Nase und Ohrmuschel aufgewiesen hatte, fand sich eine Vergrößerung des Herzens auf das Doppelte der Norm und eine ungewöhnliche Verlängerung des Darmes auf 6 m. Das Genitale war o. B. Die Sella war groß, die Hypophyse nicht vergrößert. Sie enthielt kein Adenom, jedoch ein Überwiegen der eosinophilen Zellen, reichlich Hauptzellen und keine Basophilen. Von Interesse ist auch der Fall von SCHULTZE und FISCHER (1912), die bei einem 11jährigen Mädchen mit hochgradiger Fettsucht vom dystrophischen Typ Akromegalie, starke Pigmentierung, Hirsutismus und ein großes Hypophysenadenom fanden. Weitere jugendliche Fälle finden sich in einer Zusammenstellung von ATKINSON (1931). Wenn die kindlichen Fälle auch zweifellos nicht alle die typischen Krankheitszeichen aufweisen, so sind sie doch genügend deutlich, um die Annahme, daß die gleichen Wachstumsstörungen vor der Pubertät Riesenwuchs und nach der Pubertät Akromegalie erzeugen, zu widerlegen.

Die Erkrankung kann auch im vorgerückten Alter beginnen. Etwa 5% der Fälle waren bei Erkrankungsbeginn über 50 Jahre alt.

Es lassen sich nach dem Vorschlag von STERNBERG eine Reihe verschiedener *Typen* unterscheiden, wobei die Grenzen allerdings durchaus fließend sind. Relativ selten ist die akut verlaufende maligne Form, die in 3—4 Jahren zum Tode führt und der wohl stets maligne Tumoren der Hypophyse zugrunde liegen. Solche Fälle sind von CATON (1893), HANSEMANN (1897), MOSSÉ, PINELES, ROLLESTON (1890), STEVENS (1903), UTHOFF (1897) und WOLF beschrieben worden. Die Mehrzahl der Fälle gehört zu der chronischen Form, deren Dauer zwischen 10 und 30 Jahren angegeben wird. Bei der sog. benignen Form, wie sie von MARK, SOTTI (1912), BONARDI, DALLEMAGNE, MOTAIS (1891) beschrieben wurde, sind Verläufe bis zu 50 Jahren Dauer beobachtet worden.

CLAUDE, CHAUFFARD (1895), BRASLAVSKI (1903), EHRMANN und DINKIN (1923) haben als erste auf die leichten Formen der Akromegalie hingewiesen, die sie als *Akromegaloid* bezeichnet haben. Solche Fälle mit hervorstechendem Grobwuchs der gipfelnden Teile oder mit anderen einzelnen Symptomen der Erkrankung können familiär auftreten, sie sind hier als konstitutionelles Merkmal zu bezeichnen und zu bewerten. Freilich wird man solche Menschen sorgfältig beobachten müssen, da, wie der Fall von SCHULTZE zeigt, auch hier noch die Entwicklung einer echten Akromegalie möglich ist. Wichtig für den Arzt ist die Kenntnis der *akromegalen Episoden*. So beobachten wir in der Pubertät, und zwar vorwiegend der Knaben, häufig akromegale Zeichen mit einer rasch auftretenden Vergrößerung der Gesichtszüge, ungewöhnlichem Wachstum der

Hände und Füße. Die gleichen Erscheinungen sind bei der Frau in der Schwangerschaft und im Klimakterium zu beobachten. Sie bilden sich im ersteren Fall meist rasch wieder zurück. Manche Frauen machen im Verlauf mehrerer Schwangerschaften mehrere solche Episoden durch. Die klimakterische Form des Akromegaloid ist ebenfalls rückbildungsfähig, sie geht jedoch oft in die am häufigsten zu beobachtende Form des Alters-Akromegaloids über. Wenn die Vergrößerung der Gesichtszüge des alternden Menschen auch durch die regressiven Veränderungen der Weichteile mitbedingt sein kann, so ist an der Häufigkeit akromegaloider Skelet- und Weichteilveränderungen des alten Menschen ein Zweifel nicht möglich. Der Vergleich zwischen gleichwertigen Bildern eines Menschen in mittleren und älteren Jahren zeigt die Erscheinungen oft mit großer Deutlichkeit. Die Annahme, daß bei diesen Veränderungen des Alters die Regression der Keimdrüsen wesentlich beteiligt sei, wird dadurch widerlegt, daß beim Kastraten derartige Erscheinungen nicht beobachtet werden. Auch treten sie häufig erst im hohen Greisenalter deutlich hervor.

Der Verlauf der Akromegalie wird durch die eben genannten Typen bestimmt. Die Mehrzahl der Fälle, die der chronischen Form angehören, zeigt einen über Jahrzehnte hin sich erstreckenden Verlauf, während die maligne Form in 3 bis 4 Jahren zum Tode führt. Bei einer Reihe von Kranken läßt sich gegen Ende ein kachektisches Stadium mit den Zeichen des hypophysären Versagens erkennen (TAMBURINI, CURSCHMANN). Sehr häufig werden *Schübe* der Erkrankung beobachtet, die eine vorübergehende Verschlechterung bewirken können, dann aber wieder abklingen. Auch Spontanremissionen, die zu einer weitgehenden Besserung des Befindens, auch zu einer geringen Rückbildung der Weichteilveränderungen führen können, kommen vor. Bei manchen Kranken lassen sich Schübe sowohl hypertrophischer als auch hypotrophischer Art erkennen, wobei vorübergehend die Zeichen einer Vorderlappeninsuffizienz deutlich werden. Hierdurch können eigenartige Mischformen entstehen.

Die Prognose hängt von der Art und der Größe des Tumors ab. Kranke mit ausgedehnten cerebralen Symptomen wie Gesichtsfeldeinschränkung und solche mit hochgradigem Diabetes sind naturgemäß besonders gefährdet. Der Tod erfolgt häufig durch Kreislaufversagen (CAGNETTO, GAUTHIER 1890, HOLSTI 1892, LINSMAYER 1894). Die Kranken sind besonders anfällig gegenüber Infektionskrankheiten, wie Grippe, Pneumonie, Bronchopneumonie, auffallend häufig sind auch maligne Tumoren des Magens und der Genitalien als Todesursache angegeben worden. In diesen Fällen besteht die Möglichkeit, daß das Evanshormon das Wachstum des Tumors wenn nicht angeregt, so doch beschleunigt hat. Schließlich hängt die Prognose von dem Zeitpunkt des Einsetzens einer sachgemäßen Behandlung ab.

Die symptomatische Behandlung der Beschwerden des Akromegalen, besonders der Kopfschmerzen, ist oft nur von geringem Erfolg. Sehr günstig kann Quecksilber besonders in Form der Schmierkur wirken (SCHLESINGER). Es ist zweifelhaft, ob es sich hierbei um eine direkte Einwirkung auf den Tumor selbst handelt. Die entwässernde und hirndruckherabsetzende Wirkung des Quecksilbers dürfte einen wesentlichen Anteil am Erfolge haben (MARX und DENZLER 1934). Zur Behandlung des Tumors selbst erscheint die *Röntgenbestrahlung* am aussichtsreichsten. Es besteht heute wohl Einigkeit der Ärzte darin, daß in jedem Fall einer sicheren Akromegalie zunächst ein Versuch mit Röntgenbestrahlung angezeigt ist, soweit nicht hochgradiger Hirndruck andere Notmaßnahmen erfordert. Selbst dann, wenn später die Operation vorgenommen werden muß, schadet die Röntgenbestrahlung nichts, sie kann vielmehr die Aussichten auch des chirurgischen Eingriffs verbessern. Die eosinophilen Adenome

sind als besonders strahlenempfindlich anzusprechen, sie reagieren wesentlich rascher und zuverlässiger auf die Behandlung wie die chromophoben Tumoren. Es sind verhältnismäßig große Strahlendosen von 4—6000 r. erforderlich, die von 4 oder 6 verschiedenen Feldern aus auf den Tumor zu richten sind. Dabei ist zu bedenken, daß durch die Lage tief im Schädel und durch die knöcherne Umgebung der Sella nur ein Bruchteil der Strahlen ihr Ziel erreichen kann. Die Erfolge sind unter Umständen ganz ausgezeichnet (CUSHING, JAMIN). In seltenen Fällen wird jede Einwirkung vermißt. Die Beurteilung des Heilerfolges ist durch das langsame Wachstum und durch die Neigung zu Spontanremissionen sehr erschwert. Am sichersten lassen sich die Kopfschmerzen, die die Kranken außerordentlich quälen können, durch die Bestrahlung beseitigen (SOSMAN 1939, VAUGHAN 1938). Auch die Amenorrhoe ist häufig rasch zu beseitigen. Ein besonders wichtiges Kriterium für den Erfolg gibt die Kontrolle des Gesichtsfeldes. Die Sehestörungen sind um so besser zu behandeln, je kürzer sie bestehen. Bei mehrjähriger Dauer der Sehestörung ist eine Rückbildung nicht mehr zu erwarten. Die Gefahr der Röntgenbestrahlung besteht einmal darin, daß es bei großen Dosen zu einem Hirnödem mit heftigen Beschwerden kommen kann. Auch besteht die Gefahr eines Umschlags in das kachektische Stadium, wie es spontan vorkommen kann, aber durch Bestrahlung zweifellos beschleunigt werden kann. In einem Falle sah ich nach Beendigung einer Strahlenbehandlung eine Liquorfistel auftreten, zu deren Zustandekommen freilich der Tumor selbst beigetragen haben dürfte. Günstige Erfolge der Röntgenbestrahlung sind zuerst von CRAMEGNA (1909) und BECLÉRE, JAUGEAS, danach von CUSHING und vielen anderen beobachtet worden. Versager der Behandlung sind von CLUZET und LEVY (1914) beschrieben worden. MARGITAY-BECHT (1935) sahen unter der Röntgenbestrahlung eine vermehrte Prolanausscheidung im Harn zurückgehen. BORAK (1929) beschreibt eine besonders günstige Beeinflussung der Akroparästhesien.

Ähnliches vermag die *Radiumbehandlung* zu leisten, wobei vom Cavum pharyngo-nasale oder auch von der Keilbeinhöhle aus eine besonders intensive Wirkung erzielt werden kann. Die Gefahren einer meningalen Reizung und einer Knochenusur dürften hierbei noch größer sein als bei der Röntgenbestrahlung. Die erste erfolgreiche *operative* Entfernung eines Hypophysentumors bei Akromegalie ist HOCHENEGG (1908) und EISELSBERG geglückt. Die Einzelheiten der chirurgischen Technik können hier nicht beschrieben werden. Die Wahl des Zugangsweges, ob mit Hilfe der SCHLOFFERSchen Nasenaufklappung oder der endonasalen septalen Methode von HIRSCH oder der sublabialen Methode von CUSHING und schließlich der inkraniellen Methode wird von der Erfahrung des Hirnchirurgen bestimmt werden. Die primäre Mortalität des Eingriffs ist nicht unbeträchtlich. ATKINSON rechnet sie mit 8%, während sie zu Beginn der Operationsära über 70% betrug. Die Erfolge können außerordentlich erfreulich sein, insbesondere ist die Beeinflussung der Gesichtsfeldstörungen günstiger als bei der Strahlenbehandlung. Die Gefahr eines Rezidivs kann durch die Nachbehandlung mit Röntgenstrahlen vermindert werden, die Gefahr der hypophysären Kachexie hingegen nicht.

Über die Wirkungsweise der Röntgenstrahlen wissen wir nur sehr wenig. GRUMBRECHT, KELLER und LOESER (1938) haben bei der Röntgenbestrahlung der normalen Hypophyse von Ratten und Kaninchen gefunden, daß der anatomische Aufbau der Drüse, auch durch größte Strahlendosen, die zu einem Tod der Tiere in der Kachexie führten, nicht beeinflußt wurde. Der Gehalt der Drüse an thyreotropem und gonadotropem Hormon nahm bei größeren Strahlendosen deutlich zu, woraus zu entnehmen ist, daß die Strahlenwirkung weniger eine verringerte Hormonproduktion als vielmehr eine verminderte Inkret-

abgabe zur Folge hat. Freilich lassen sich diese Ergebnisse noch nicht auf die geschwulstig veränderte Drüse übertragen.

In jüngster Zeit ist nun durch WILDER und KIRKLIN (1936) die *Hormonbehandlung* der Akromegalie mit Follikelhormon vorgeschlagen worden; a priori waren die Aussichten dieser Behandlung nicht sehr groß, da man bislang nur einen Antagonismus der Sexualhormone gegenüber dem gonadotropen Hormon, nicht aber gegenüber dem Wachstumshormon annahm. Überraschenderweise hat die Behandlung jedoch bei einer Reihe von Kranken einseitige Erfolge erzielt, so daß wir auf Grund dessen wohl auch unsere pathologisch-physiologischen Anschauungen über den Hormonantagonismus revidieren müssen.

KIRKLIN und WILDER (1936) gaben bei 8 Kranken täglich 1000 Einheiten Thelin und Amniotin durch 4 bis 6 Wochen hindurch. Bei 4 der Kranken waren die Erfolge ausgezeichnet, das Gesichtsfeld war in einem Fall deutlich besser geworden, die Haut war dünner und glatter geworden. Eine Kranke mußte sich eine neue Gebißplatte anfertigen lassen, weil die alte zu locker saß. Eine andere Patientin gab an, daß die Schuhe zu weit geworden seien. Diese Veränderungen bezogen sich, wie zu erwarten, nur auf die Weichteile. Im Röntgenbild des Knochens waren keine Veränderungen zu sehen. Körperkraft und Libido wurden gebessert, besonders günstig wurden die Kopfschmerzen beeinflusst. In 4 weiteren Fällen war kein Erfolg zu erzielen. Von Interesse ist das Verhalten des Grundumsatzes, der in einzelnen Fällen unverändert hoch blieb, in anderen Fällen unter der Behandlung deutlich absank. Ich habe an 2 Kranken die Erfolge dieser Behandlung bestätigen können. Beide Male war eine deutliche Rückbildung der Weichteile an den Akren zu beobachten, die in dem einen Falle soweit ging, daß die Kranke wieder Schuhe tragen konnte, die sie vor Beginn der Erkrankung getragen hatte. In beiden Fällen kehrte die Menstruation zurück, wenn sie auch nur unregelmäßig verlief, die Kopfschmerzen verschwanden, die Patientin fühlte sich wesentlich erfrischt. Bei einer 3. Kranken, die ich durch 3 Jahre hindurch beobachtete und bei der der Erkrankungsbeginn schon etwa 10 Jahre zurücklag, wurden die Weichteile nicht beeinflusst. Hier ergab sich jedoch eine sehr günstige Beeinflussung der Stoffwechsellage des Diabetes. Der vorher schwankende Blutzucker wurde stabiler, der Insulinbedarf sank während der Behandlung mit Follikelhormon von 100 Einheiten auf 40 Einheiten. Ich habe in diesem Falle wesentlich größere Mengen als WILDER gegeben. 2mal wöchentlich 5 mg Östradiolbenzoat bis zu einer Gesamtmenge von 30 mg, nach einer Pause von 4 Wochen wurde die Behandlung wiederholt. Es steht zu hoffen, daß ein weiterer Ausbau dieser Behandlungsmethode eventuell in Verbindung mit der Strahlenbehandlung noch günstigere Ergebnisse zeitigen wird.

Akromikrie.

Als *Akromikrie* und *Dystrophia osteogenitalis* hat BRUGSCH (1927) den Fall eines 23jährigen Mädchens beschrieben, das starke Kopfschmerzen, Durst, Haarausfall und Amenorrhoe klagte, an den Fingerspitzen und Zehen fand sich eine Verkürzung mit Auftreibung der Mittel- und Grundphalangen. Diese Teile waren stark druckempfindlich und cyanotisch. Das Röntgenbild zeigte eine unscharfe Begrenzung des Markraumes und Verwaschenheit der Knochenstruktur. Das Schädelröntgenbild ließ einen Schatten oberhalb der Sella erkennen. In einem ähnlich aussehenden Fall von ROSENSTERN (1928) bei einem ungewöhnlich kleinen 3 $\frac{1}{2}$ jährigen Kind bestand zugleich starker Fettsatz an Hüften, Gesäß und Oberschenkeln. Auch OCHS und BALLMANN haben ähnliche Beobachtungen mitgeteilt. Autoptische Befunde liegen bislang nicht vor. In einem Fall eigener Beobachtung, den die Abb. 93 zeigt, ergab sich eine außerordentliche Ähnlichkeit mit Sklerodermie und Sklerodaktylie. Der 27jährige Kranke wies eine deutliche Destruktion der Sella turcica, tiefgreifende Störungen im Wasserhaushalt, ähnlich wie bei der hypophysären Kachexie, auf. Auch JORES erwähnt eine derartige Beobachtung. BARSONY beobachtete in einem solchen Fall eine Besserung während der Gravidität und unter der Behandlung mit Hypophysen- und Ovarialpräparaten. Hierher gehört auch die eigenartige Beobachtung von ALTMANN (1928) einer Mikromelie mit Diabetes, die in der

Pubertät deutlich geworden war und auf eine Vorderlappeninsuffizienz zurückgeführt wurde. Wieweit diese Krankheitsbilder als hypophysäre Erkrankungen

und als Gegenstück zur Akromegalie zu betrachten sind, müssen weitere Untersuchungen klären.



Abb. 93. E. L., 23 Jahre. Akroatrophy — Sklerodermie. Exophthalmus: Ankylosen der Ellenbogen- und Handgelenke. Beginn der Erkrankung mit 10 Jahren mit akutem, universellem Ödem. Grundumsatz: +16%. Spez.-dyn. Eiweißwirkung: +18% maximal. Blutzuckerkurve nach Belastung: Diabetisches Plateau. Trinkversuch: Geringe Konzentrationsbreite.

5. Der Morbus Cushing.

Der Morbus Cushing stellt die zuletzt entdeckte Erkrankung des endokrinen Systems dar. Einzelfälle sind unter verschiedenen Diagnosen schon vorher mitgeteilt worden, so als osteoporotische Fettsucht (ASKANAZY, RUTISHAUSER 1933), als hypophysäre Fettsucht (BAUER, WASSING 1913, RAAB), als Nebennierengeschwulst (BAUER), als pluriglanduläre Insuffizienz (ZONDEK Abb. 214 des Lehrbuches) und als Sonderfälle von Osteomalacie oder Hypertonie.

Die Einleitung der Erstbeschreibung durch CUSHING lautet:

During the past ten years, innumerable syndromes of so-called polyglandular type, some of them bearing a certain resemblance to that under consideration, have often been

described in print. Examples of "diabetes in bearded women", of rapidly acquired obesity, of hypertension, of masculinization in the female and of sexual precocity in children of either sex, often associated with hyperplasias or tumors of one sort or another of the suprarenal glands, have been so many and varied as to baffle analysis.

Some of these syndromes have unquestionably been due to corticoadrenal tumors and in not a few instances, indeed, such a tumor has been removed at operation with definite amelioration of symptoms. What is more, in similar states suprarenal tumors have been found after death in the absence of any recognizable abnormality in the pituitary body, though all too often the protocol refers to the examination of this structure either in the briefest terms or not at all.

While there is every reason to concede, therefore that a disorder of somewhat similar aspect may occur in association with pineal, with gonadal, or with adrenal tumors the fact, that the peculiar polyglandular syndrome, which pains have been taken herein conservatively to describe, may accompany a basophil adenoma in the absence of any apparent alteration in the adrenal cortex other than a possible secondary hyperplasia, will give pathologists reason in the future more carefully to scrutinize the anterior-pituitary for lesions of similar composition.

Konnte CUSHING zunächst über 8 Fälle, davon 3 anatomisch kontrolliert, berichten, so hat er kurz danach schon über 11 Fälle, davon 6 autoptisch kontrolliert und noch im selben Jahre schon über 17 anatomisch kontrollierte Fälle berichtet. Seine Voraussage, daß es sich nicht um ein seltenes Vorkommnis handle, hat sich erfüllt, die letzte Zusammenstellung von MALAGUZZI-VALERI enthält bereits 167 Fälle, von denen 87 anatomisch untersucht sind. Die Erkrankung verläßt jetzt das Stadium der Kasuistik und kann systematisch abgehandelt werden. Wir sehen bei ihr die bekannte Erscheinung, daß eine

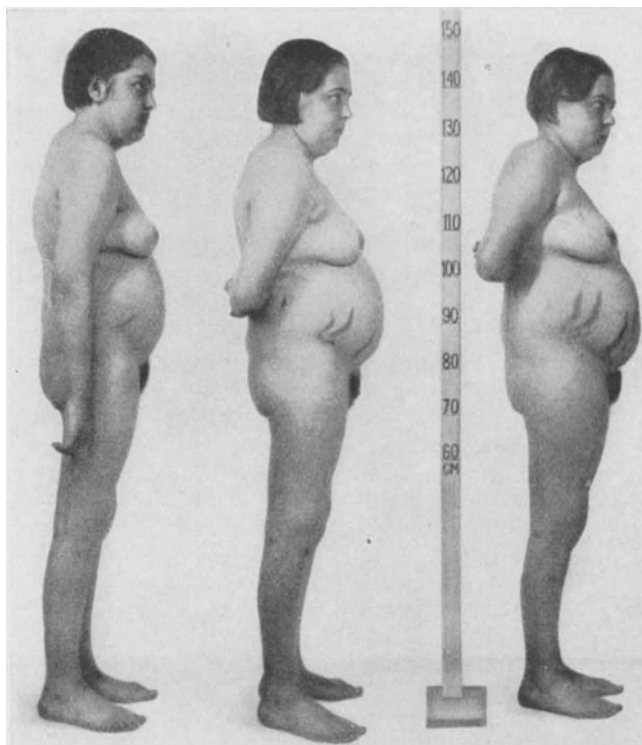


Abb. 94. April 1932.

Abb. 95. Juli 1932.

Abb. 96. Oktober 1932.

Abb. 94 bis 96. Aus CUSHING: The Harvey lectures 1932. S. 120.

Erkrankung um so „häufiger“ wird, je mehr sich die Kenntnis davon unter den Ärzten verbreitet. Im bisherigen Schrifttum wird der Charakter des Syndroms oder Symptomenkomplexes auffällig betont. Zweifellos stellt die Erkrankung ein typisches Beispiel dessen dar, was wir einleitend als „endokrine Situation“ bezeichnet haben. Sie ist aber darum doch ohne Bedenken als Morbus, als Krankheit, zu bezeichnen.

Während CUSHING selbst die Erkrankung als „basophilen Hyperpituitarismus“ und später als „hypophysären Basophilismus“ bezeichnet hat, hat sich die Bezeichnung zu Ehren des Entdeckers jetzt allgemein durchgesetzt.

Aus dem vielgestaltigen Krankheitsbild heben sich die Zeichen *Fettsucht*, *Striae*, *Osteoporose*, *Hypertonie*, *Genitalstörung* und *Hyperglykämie* besonders hervor. Es ist jedoch zu betonen, daß keines dieser Zeichen *obligat* genannt werden kann, sondern daß jedes auch im Einzelfall fehlen kann.

Es überwiegt unter den Kranken das weibliche Geschlecht mit etwa 70% aller Fälle. Die Krankheit beginnt in der Regel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

In zwei Fällen (RUTISHAUSER 1933, ELIZALDE 1936) begann die Erkrankung vor dem 10. Lebensjahr. Vier Fälle wurden jenseits des 50. Lebensjahres beobachtet.

Symptomatologie.

Die subjektiven Beschwerden der Kranken spiegeln die Mannigfaltigkeit der Störungen in den verschiedensten Organsystemen. Zu Beginn der Erkrankung erscheinen sie wenig charakteristisch: Kopfschmerzen, ziehende Rücken-, Kreuz- und Leibschmerzen, rasche Ermüdbarkeit, Kraftlosigkeit, gesteigerte nervöse Erregbarkeit, Herzklopfen und Hitzewallungen, die denen des Klimakteriums zu entsprechen scheinen. Die Kraftlosigkeit kann rasch fortschreiten und die Kranken frühzeitig ans Bett fesseln. Durst und ungewohnter Hunger, Polyurie und Nykturie können hinzutreten. Charakteristisch sind die Menstruationsbeschwerden. In den allermeisten Fällen kommt es zur Amenorrhoe, die in Verbindung mit der rasch zunehmenden Fettsucht des Bauches zur Fehldiagnose einer Schwangerschaft führen kann (KEHRER). Die Erscheinungen des Hypogonitismus, der Verlust von Libido und Potenz gehen nach KEHRER dem Beginn der Erkrankung meist um einige Jahre voraus.



Abb. 97. E. B., 55 Jahre.
M. Cushing. Diabetes.
Autoptisch: Basophiles
Adenom.

Das *Aussehen* der Kranken (Abb. 94—100) wird zunächst von der Fettsucht beherrscht. Dabei zeigt das normale Körpergewicht der Kranken häufig an, daß es sich nur um eine ungewöhnliche *Fettverschiebung* handelt, doch kommen auch Fälle allgemeiner Fettsucht mit starkem Übergewicht vor (PARHON 151 kg, CROUZON 1936, GREPPI 1935, BROWN, RUTISHAUSER 1933, KUP 1937). Ein Fehlen der Fettsucht wurde nur einmal von BERBLINGER gesehen. Das Fett findet sich besonders am Kopf und im Gesicht, an Wangen und Kinn, so daß ein breites, rundliches, dickbackiges Vollmondgesicht entsteht. Am Hals führen die Fettmassen zu einem Doppelkinn. Nacken und Schulter sind stark bepakt, hierdurch entsteht der sog. „Büffeltyp“. Große Fettmengen finden sich am Rumpf, in der Achselhöhle, an den Mammae, an der vorderen und seitlichen Bauchwand. An der Auftreibung des Bauches ist

die starke Gasblähung des Darmes mitbeteiligt. Die Extremitäten bleiben meist frei, ja, sie können, wie in einem Falle meiner Beobachtung aus der zu weit gewordenen Haut zu entnehmen war, sogar deutlich abmagern. Der Typ der Fettsucht entspricht der des älteren Mannes. KEHRER weist darauf hin, daß das Bild in mancher Weise das Gegenstück der Lipodystrophia progressiva darstellt, bei der das Fett sozusagen am Körper herunterrutscht, Gesicht, Hals und Thorax besonders mager werden, während die unteren Extremitäten fetter werden. Auch sind nach seiner Erfahrung pyknische Frauen bevorzugt befallen. Bei der kindlichen Form soll nach GOTTLIEB der Typ der Dystrophia adiposogenitalis bestehen, doch möchte ich auf Grund meiner eigenen Beobachtung eines 3 $\frac{1}{2}$ -jährigen Kindes annehmen, daß auch hier schon der charakteristische Cushingtyp ausgeprägt sein kann (Abb. 101—103). Die Entwicklung der Fettsucht kann enorm rasch vor sich gehen. In den Fällen freilich von RAAB, KRAUS und HUBER und LIÈVRE (1935), in denen innerhalb von 14 Tagen ein Gewichtszuwachs von 10 bzw. 15 kg beobachtet wurde, dürfte eine Wasserspeicherung beteiligt sein. Wir wissen aus den Beobachtungen von EVANS, daß Vorderlappenhormon zur Wasserretention führen kann.

Begleitet wird die Fettsucht regelmäßig von einer Störung des *Lipoidstoffwechsels*, die besonders in einer Hypercholesterinämie zum Ausdruck kommt. CUSHING hat sie bereits in seiner ersten Beschreibung mitgeteilt, KRAUS stellt sie in den Mittelpunkt der Pathogenese. Die Cholesterinwerte bewegen sich zwischen 180 und 300 mg-%, doch können sehr hohe Werte bis zu 741 mg-%



Abb. 98.

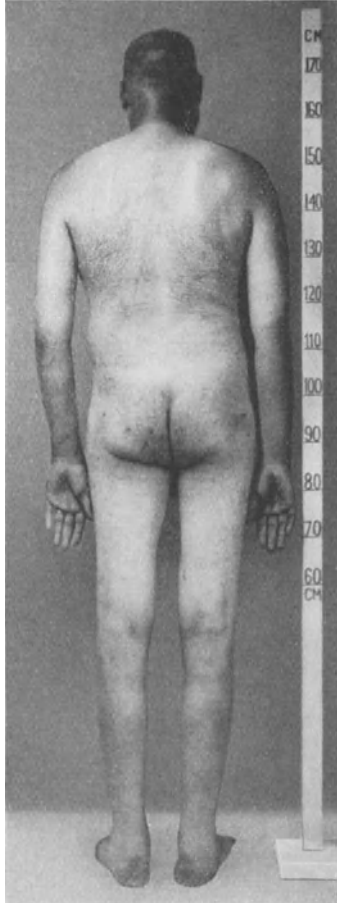


Abb. 99.



Abb. 100.

Abb. 98—100. CUSHINGS Patient E. G. F. Fettanhäufung im Gesicht, Hals und Abdomen mit Aussparung der Gliedmaßen; Plethora des Gesichtes, Kyphose und Striae cutis. [Aus KESSEL: Erg. inn. med. 50 (1936).]

(GAMNA 1936) erreicht werden. MALAGUZZI-VALERI weist darauf hin, daß für die Beurteilung das Alter wichtig ist. Ein Cholesterinwert von 180 mg-% ist beim älteren Menschen als normal, beim jüngeren unter 20 Jahren als pathologisch zu bezeichnen. Auch die anderen Lipoidfraktionen sind meist stark erhöht. GAMNA und SCHMIDT (1936) beschreiben Erhöhungen der Phosphatide, Fettsäuren und Neutral-Fette. Nach der Fettbelastung, die beim Normalen eine deutliche Erhöhung der Lipoidfraktion bewirkt (BÜRGER 1927), wurden von SCHMIDT nur geringe Bewegungen der Blutfettwerte beobachtet. Freilich wird die gleiche Erscheinung auch bei anderen Fettsuchtsformen gefunden (RAAB).

Zur Erklärung der Fettsucht scheidet einfache Energiebilanzbetrachtungen aus, die Fettsucht findet sich auch bei hohem Grundumsatz (STEFANUTTI 1936). Man hat die verschiedenen Inkretdrüsen als verantwortlich herangezogen. Die Störung der Keimdrüsen kann daran beteiligt sein, sie dürfte jedoch nicht entscheidend mitwirken. Gegen die Annahme, daß die Ursache der Fettsucht in der Schilddrüse zu suchen ist, spricht die Beobachtung, daß häufig ein erhöhter Grundumsatz, auch bei hochgradiger Fettsucht, angetroffen wird. Auch die Nebenniere kann daran beteiligt sein. Insbesondere liegt es nahe, die Störung des intermediären Lipoidstoffwechsels auf die Nebenniere zu beziehen (WESTPHAL). Die Mehrzahl der Beobachtungen weist auf die Hypophyse und hier besonders auf die basophilen Elemente hin. KRAUS und TRAUBE haben wiederholt nachdrücklich auf die Beziehungen zwischen den basophilen Zellen des Vorderlappens und der Fettsucht hingewiesen. BERBLINGER, RITTER (1939) und ZEYNECK, MARBURG (1934), GUZZETTI (1933) und URBAN (1937) haben diese Beobachtungen bestätigt. Auch bei der Kastrationsfettsucht scheinen nach den



Abb. 101.



Abb. 102.

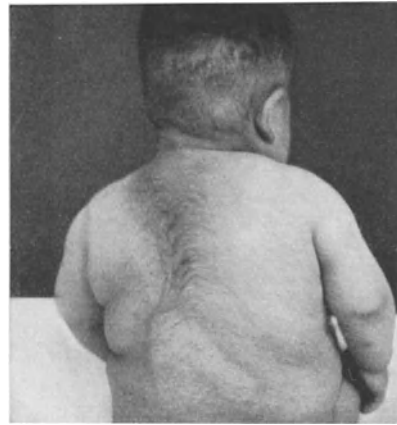


Abb. 103.

Abb. 101—103. N. N., 3½ J. Adipositas, Hirsutismus, Hypergenitalismus, kindlicher M. Cushing.

Beobachtungen von SCHULTZE (1934) die basophilen Elemente der Hypophyse besonders beteiligt zu sein. BÜCHNER und MÜLLER fanden eine Vermehrung der basophilen Elemente häufig in Adenomform, umgekehrt wurde in Fällen von Magersucht ein besonderer Schwund der basophilen Elemente beobachtet (KRAUS, KYLIN 1937). KEHRER erwägt die Möglichkeit, daß die Fettsucht durch eine Verminderung des kontrainsulären Hormons der eosinophilen Zellen und einer dadurch bedingten Überproduktion von Insulin entstehen könnte. Wieweit bestimmte Hormone an dieser „basophilen“ Fettsucht beteiligt sind, ist noch nicht endgültig geklärt. RAAB hat eine Verminderung des „Lipotrins“ als Ursache einer erhöhten Ablagerung von nicht abbaufähigem Körperfett angesprochen. Doch hat er sich neuerdings (1936) dahin geäußert, daß

eine solche Möglichkeit erst bewiesen werden müßte. Er weist darauf hin, daß WERMER (1933) bei Kranken mit „Basophilismus“ im Liquor kein Pituitrin nachweisen konnte.

Auch eine Mitwirkung des die Ketonkörper mobilisierenden Stoffes von BURN und ANSELMINO wären zu bedenken.

CUSHING selbst hat eine Störung der Zwischenhirnzentren und des Tubercinereum als Ursache in den Vordergrund gestellt. Er weist auf die experimentellen Erfahrungen von SMITH hin, der durch Verletzungen der Tubergegend Fettsucht erzeugen konnte. RAAB hat eine Kompression des Tuber durch den Vorderlappentumor als möglich angesehen. Auch die klinischen Beobachtungen von WALSH und anderen, wonach im Gefolge einer Encephalitis Fettsucht entstehen kann, werden hierbei vielfach angeführt. Es scheint mir jedoch bemerkenswert, daß bei den zentralen Läsionen in der Regel eine generelle Adipositas, häufig vom dystrophischen Typus, beobachtet wurde, während die charakteristische Form der Fettsucht des Cushingkranken bisher weder experimentell noch bei anderen zentralen Erkrankungen beobachtet wurde.

Die *Striae cutis distensae purpureae* findet man besonders an den Seiten der unteren Bauchhälfte, auch an den Seiten des Thorax, in der Umgebung der Mammae, an den Hüften, an Oberschenkeln und Gesäß, an Oberarmen, in der Achselhöhle und am Halse. Sie sind verhältnismäßig breit, bis zu 3 cm, und 3–10 cm lang. Typisch ist die rotviolette Färbung und die Form einer züngelnden Flamme (Abb. 96, 98, 100). Ein Fall mit besonderer Ausdehnung der Striae in der Achselhöhle und am Arme ist von CUSHING beschrieben worden. Die Striae können nicht als Zeichen mechanischer Dehnung der Haut verstanden werden, denn sie finden sich auch ohne Fettsucht, ja bei kachektischen Kranken und an Körperstellen, an denen die Subcutis nicht verändert ist. Sie ähneln nach KEHRER den Striae der Erstschwangeren, von denen wir wissen, daß auch sie nicht rein mechanisch zustande kommen, sondern ebenso wie der Umbau der Bauchdeckenmuskulatur hormonal erklärbar sind. Auch in der Pubertät hat WEBER (1935) ähnliche Striae beobachtet. Spricht diese Ähnlichkeit für eine Beteiligung der Keimdrüsen, so weisen andere Beobachtungen auf die Nebennieren hin. So haben MEDVEI und WERMER (1934), KENNEDY und LISTER sie bei Kranken mit Nebennierentumoren beobachtet. Auch CALDER (1935), PORRO, GAMNA, HARE (1935), ROSS und CROOKE haben bei Nebennierenerkrankungen rote Striae beobachtet, wobei freilich eine Beteiligung der Hypophyse und anderer Drüsen niemals sicher auszuschließen ist. Neuerdings hat HORNECK (1936) angegeben, daß es ihm gelungen sei, mit Cortinzufuhr beim Manne rote Striae zu erzeugen. Sollten sich diese Versuche bestätigen, so dürfte es kaum mehr möglich sein, die Striae als für eine hypophysäre Störung beweisend heranzuziehen, so wie es SCHILLING (1936) auf Grund eines Falles von Hypophysentumor mit Arachnodaktylie und Striae, BARTELHEIMER u. a. getan haben.

Die rote Farbe der Striae kommt durch eine Erweiterung der tiefen Hautcapillaren und der subpapillaren Venenplexus zustande. HILDEBRAND (1935), GAMNA (1936), MINCIOTTI (1935), PERSERICO (1934) haben im Capillarmikroskop die Dilatation der Capillaren mit unregelmäßiger Blutdurchströmung beobachtet. Es sind die gleichen Störungen, die auch die Verfärbung des Gesichtes und das plethorische Aussehen der Kranken bedingen. Ob hierbei, wie KEHRER meint, ein dem Chromatophorenhormon entsprechender Stoff beteiligt ist, erscheint noch sehr hypothetisch; das Wesen dürfte vielmehr in einer Vasomotorenstörung zentraler Genese zu suchen sein, die mit dem Hypertonus der Kranken eng vergesellschaftet ist. Das gleiche gilt für die Akrocyanose, wie sie nach KEHRER besonders bei Unverheirateten zu beobachten ist und durch eine Störung der psychischen Sexualität wesentlich bedingt sein soll.

An der Rotfärbung beteiligt kann schließlich auch eine *Polyglobulie* sein, die in etwa 30% der Fälle beobachtet wird. Meist handelt es sich freilich nur um mäßige Grade. Sie gehört zu den von HOFF (1934), SPITZ (1938), GÜNTHER (1929), NATHAN (1931) und anderen beschriebenen Formen der „cerebralen Polyglobulie“. Eine Einwirkung von Vorderlappenhormon auf Knochenmark und rotes Blutbild wurde von HOFBAUER, STOCKINGER, BERCHTOLD und MEYER beobachtet. Auch hierbei ist der Weg der zentralen und hypophysären Impulse über die Nebennieren diskutiert worden. Eine echte Plethora mit Vergrößerung der zirkulierenden Blutmenge ist, soweit ich sehe, noch nicht nachgewiesen. Die Bezeichnung der Erkrankung als plethorische Fettsucht (JAMIN 1934) ist demnach nicht begründet.

Das *weiße Blutbild* zeigt für gewöhnlich keine Besonderheiten. Eine geringe Leukocytose und Neutrophilie kann, zumal in den Fällen mit Polyglobulie, vorkommen. Auch sind gelegentlich Zeichen einer Reizung des Knochenmarks mit dem Auftreten unreifer weißer und roter Elemente, so von ASSMANN, STEFANUTTI (1936), URBAN (1937), GRAEF (1936), BUNIN und ROTTINO beobachtet worden. Diese Veränderungen stehen nicht im Zusammenhang mit der Osteoporose.

In seltenen Fällen können die Striae hämorrhagisch werden. Hierbei treten dann auch an anderen Stellen der Haut und der Schleimhaut petechiale Blutungen auf. So sind Blutungen der Retina von MARBURG (1933), in der Nase von PARKES WEBER, in der Blase von BAUER und WASSING (1913) und am Genitale von HOFMANN (1936) beschrieben worden. Da hierbei auch die Blutungszeit verlängert sein kann (HILDEBRAND), kann es zu flächenhaften Purpuraerscheinungen und größeren subcutanen Hämatomen kommen. Wenn dann noch, bei Störungen des Wasserhaushaltes und des Kreislaufs, Ödeme hinzutreten, entstehen blaugrün verfärbte, harte und schmerzhaft infiltrierte an der Haut, die hartnäckige Beschwerden unterhalten können. Da die Blutplättchen in normaler Zahl und auch die Thrombin- und Prothrombinverhältnisse normal gefunden werden, und da eine Avitaminose nicht nachgewiesen ist, ist eine Schädigung der Capillaren, vielleicht auch der Venulae als Ursache anzunehmen. Diese mag in der allgemeinen Gefäßerkrankung, wie sie am deutlichsten in der Hypertonie zum Ausdruck kommt, ihre Ursache haben. So findet sich die Hämaturie fast regelmäßig in Verbindung mit stärkerem Hochdruck.

Es findet sich weiter eine allgemeine Vasomotorenüberempfindlichkeit mit unter Umständen hochgradigem Dermographismus und in Verbindung mit flächenhafter oder fleckförmig umschriebener Cutis marmorata. In anderen Fällen wird die Haut trocken, schilfernd mit ichthiotischen Bezirken und dystrophischen Veränderungen der Nägel (Uhrnagel SPANIERMANN 1936). Xanthelasmen, zumal in der Umgebung der Haut, sind häufig zu beobachten und werden in Zusammenhang mit den Veränderungen des Cholesterinstoffwechsels gebracht. Es besteht eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut und ihrer Anhangsgebilde für Infektionen, Acne, Comedonen, vereiterte Haarfollikel und Impetigo sind häufig zu finden. Wir erinnern uns, daß diese Erscheinungen auch bei den virilisierenden Nebennierenrindengeschwülsten gehäuft auftreten. Eine pathologische Pigmentation und Pigmentverschiebung kann an der Verfärbung der Haut beteiligt sein. Häufig sehen wir eine braunschwärzliche Pigmentierung, die ähnlich wie bei M. Addison an der Brustwarze und am Genitale am stärksten ausgebildet ist. Auch eine starke Verfärbung von Narben ist beobachtet worden. Betrachtet man das Hautkolorit, zumal der Wangen unter dem Druck des Glaspatels, so scheint mir das Farbbild dem der nordamerikanischen Indianer sehr ähnlich zu sein. Ob hierbei, wie KEHRER es diskutiert, ein besonderes Chromatophorenhormon, das vielleicht mit dem Zwischenlappen der Hypophyse in Verbindung steht, mitwirkt, ist noch hypothetisch.

Für eine Beteiligung der Nebennieren spricht besonders der *Hirsutismus*, der sich nach JONAS (1936) bei etwa $\frac{2}{3}$ aller Kranken findet. Die Augenbrauen wachsen ungewöhnlich und werden struppig, an der Oberlippe, an den Wangen und am Kinn bis zur Gegend des Jugulum kann ein lebhafter Wuchs harter, dicker und dunkler Haare auftreten. An Körperstamm zeigt sich auch bei Frauen der virile Behaarungstypus mit Betonung des Mons pubis, der Linea alba, der vorderen Bauchwand, der Sternalgegend und der Unterschenkel. Dagegen kann die ursprüngliche Körperbehaarung weitgehend verschwinden (LENDVAI 1936, VOSS 1937, SCHILLING, SCHMIDTS 1936, SPANIERMANN 1936). MALAGUZZI-VALERI sah in einem seiner Fälle den Hirsutismus vor Beginn der Menstruationsstörung auftreten. RUTISHAUSER fand eine deutliche Hypertrophie der Nebennieren ohne Hypertrichosis. Der Hirsutismus erreicht in seltenen Fällen das gleiche Ausmaß wie bei den Nebennierengewächsen.

Zu den häufigen Befunden gehört auch die **Osteoporose**, die nach JONAS in 73% aller Fälle beobachtet wurde. Sie ist vorwiegend an der Wirbelsäule und an den Rippen nachzuweisen und führt hier, schon nach außenhin sichtbar, zu einer rasch zunehmenden Kyphose, deren stärkste Krümmung meist in der cervicodorsalen Region gelegen ist (Abb. 94—96, 100). Es kommt hierdurch zu einem

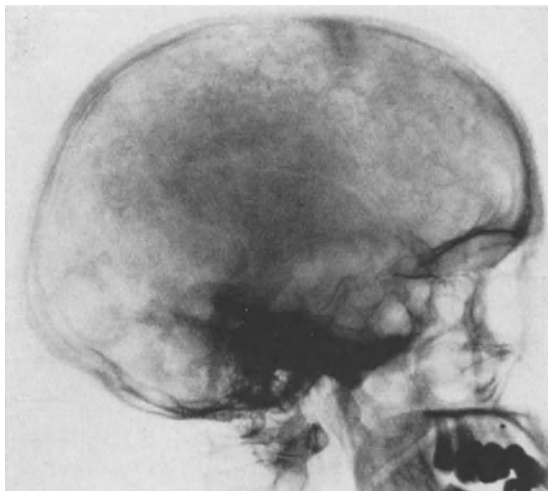


Abb. 104. Schädelübersicht bei M. Cushing.

deutlichen Kleinerwerden der Kranken bis um 10 cm. Die Osteoporose ist stets frühzeitig im Röntgenbild nachweisbar. Es findet sich eine diffuse Kalkverarmung, eine Verschmälerung der Wirbelkörper, die besonders in der Mitte sehr ausgeprägt ist (FREYBERG 1936), eine deutliche Abzeichnung der Grund- und Deckplatten und eine kugelförmige Auftreibung der Zwischenwirbelscheiben. Das Bild kann weitgehend dem der Osteomalacie entsprechen, zumal eine eigentliche Veränderung der Knochenstruktur meist nicht zu sehen ist. Die Erscheinungen haben, wie erwähnt, zur Charakterisierung der Erkrankung als „osteoporotische Fettsucht“ durch ASKANAZY geführt. Es können dadurch eine weitgehende Kompression der Wirbel, zumal in der Lendenwirbelsäule, und Spontanfrakturen der Wirbel und Rippen entstehen. Eine Beteiligung der Extremitätenknochen ist außerordentlich selten und nur von RAAB und KRAUS beschrieben. Auch der Schädel ist nur selten beteiligt, doch sah HILDEBRAND (1935) eine Pfeffer- und Salzstruktur des Scheitelbeins, BÖTTNER (1937) eine Entkalkung des Dorsum der Sella und der Proc. clinoides posteriores (Abb. 104). Das Röntgenbild der Sella ist in der Regel unverändert, zumal größere Hypophysentumoren zu den Seltenheiten gehören. Die Veränderungen, zumal der Wirbelsäule, und die Spontanfrakturen können zu erheblichen Beschwerden der Kranken führen und Bettlägerigkeit bedingen.

Die Osteoporose verläuft in deutlichen Schüben und kann spontan und vorübergehend zum Stillstand kommen. In diesen Ruheperioden werden im *Mineralstoffwechsel* keine besonderen Veränderungen gefunden. Zur Zeit des

Fortschreitens der Entkalkung jedoch werden in der Regel hohe Blutkalkwerte, die meist zwischen 12 und 14 mg-% liegen, aber bis auf 18 mg-% (GIRAUD 1935) ansteigen können, beobachtet. Auch der Phosphatgehalt des Blutes ist hierbei meist stark auf Werte von 4—6 mg-% erhöht. HILDEBRAND sah vorübergehend ein Ansteigen auf 39 mg-% und bei demselben Kranken später ein Absinken auf 3 mg-%. In den Fällen, in denen eine Kalk- und Phosphorbilanz durchgeführt wurde (CUSHING, GAMNA, FREYBERG 1936) zeigte sich eine Neigung zu negativer Kalkbilanz und positiver Phosphorbilanz. Die Kalkausscheidung scheint hierbei vorwiegend über den Darm zu erfolgen.

Die *anatomische* Untersuchung ergibt eine Verminderung der Osteoblastentätigkeit bei normaler Resorption (BERBLINGER, RUTISHAUSER, TESSERAUX 1936). In einem Fall sah SCHARL typische braune Tumoren; hierbei fand sich gleichzeitig eine adenomatöse Hypertrophie der Nebenschilddrüse. Auch in den Fällen von PERO (1936) wurde später ein Adenom der Nebenschilddrüse aufgefunden.

Die Erklärung der Osteoporose bereitet noch erhebliche Schwierigkeiten. Die zuletzt genannten Beobachtungen weisen ebenso wie die Störungen des Mineralstoffwechsels auf eine Beteiligung der Nebenschilddrüse hin, die bei jeder Systemerkrankung des Skelets mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann. Ob hierbei das von ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD (1934) angenommene Vorderlappenhormon das die Epithelkörperchen zur Hyperplasie bringen soll, beteiligt ist, ist noch ungeklärt. CUSHING nahm eine Aktivierung der Nebenschilddrüse als wahrscheinlich an. Gegen diese Annahme spricht jedoch die Beobachtung, daß man in der Regel eine Atrophie und Verfettung der Nebenschilddrüse beobachtet hat. Auch ist das klinische Bild der Osteoporose hierbei von dem der Recklinghausenschen Ostitis wesentlich unterschieden. Man hat an eine Beteiligung der Ovarien gedacht, deren Mitwirkung bei der Osteomalacie ja aus den Erfolgen der Ovariectomie hervorgeht. Hiergegen spricht jedoch, daß die Osteoporose auch bei hochgradiger Hypoplasie des Genitale beobachtet wird. KESSEL weist darauf hin, daß die gleiche Form der Osteoporose mehrfach bei Nebennierengewächsen beobachtet wurde und daß die Annahme von MEDVEI und WERMER (1934), sie stelle ein typisches Symptom des basophilen Adenoms dar, heute nicht mehr aufrecht zu erhalten ist.

In Verbindung mit den Veränderungen des Kalk- und Phosphorstoffwechsels steht auch die Häufigkeit der *Nierensteine*. Die Erkrankung kann durch eine typische Steinkolik eingeleitet werden. ASSMANN (1935) beobachtete Steine aus Calciumcarbonat und Phosphat, GAMNA aus Calciumoxalat.

Die **Blutdruckerhöhung** wird nur in seltenen Ausnahmefällen vermißt. Sie kann besonders beim älteren Menschen den übrigen Krankheitszeichen vorauslaufen und frühzeitig beträchtliche Grade erreichen. Die Blutdruckwerte liegen systolisch zwischen 150 und 250 mm, diastolisch zwischen 100 und 150 mm Hg, doch kommen auch höhere Steigerungen vor. In den Frühstadien sind die Blutdruckwerte häufig labil, während sie später meist starr fixiert sind. Im voll ausgeprägten Krankheitsbild zeigt der Blutdruck nur mäßige Reaktionen auf Arbeit, Affekt und Adrenalinzufuhr. Er unterscheidet sich hierin von dem „roten Hochdruck“ VOLHARDS, dessen äußeres Erscheinungsbild er sonst aufzuweisen pflegt. MALAGUZZI-VALERI (1935) weist auf die Ähnlichkeit mit dem GAISBÖCKSCHEN Syndrom hin. Es scheint mir nicht ausgeschlossen, daß hier sogar pathogenetische Beziehungen bestehen. KYLIN hat auf die Ähnlichkeit zum klimakterischen Hochdruck hingewiesen und hat versucht, den hypophysären „Hypertoniediabetes“ als Krankheit sui generis darzustellen (1935). Die Beschwerden sind die üblichen: Hitzewallungen, Kopfschmerzen, vaso-

motorische Krisen mit Schweißausbrüchen und Schwindel sind in den Frühstadien gewöhnlich, hinzu treten in den späteren Stadien die Zeichen des Kreislaufversagens. Im Röntgenbild findet sich dann stets eine Vergrößerung, vorwiegend des linken Herzens. Das Elektrokardiogramm zeigt ebenfalls Linkstypus und u. U. Kammerhypertrophie (Abb. 105). Erschwerend für den Kreislauf wirkt die *Fettsucht*. Wenn HOCHREIN auf die Häufigkeit eines gleichzeitigen Auftretens von Fettsucht und Hypertonie hinweist, so liegt es nahe, auch hier die gemeinsame Störung in der hypophysären Regulation zu suchen. Auch die Polyglobulie, die bei höheren Graden zu einer Viskositätserhöhung des Blutes führt und möglicherweise eine echte Plethora können den Kreislauf zusätzlich belasten. Bei einer längeren Dauer der Erkrankung kommt es regelmäßig zur Arteriosklerose (APFELBAUM 1936), BISHOP und CLOSE 1934, BERGSTRAND 1935, PRITSCHARD, LAWRENCE, ZIMMERMANN 1935). Sie kann besonders an den Hirngefäßen zu ausgedehnten Veränderungen führen und in relativ jungen Jahren zur tödlichen Apoplexie führen (RUTISHAUSER, RUSSEL 1934, EVANS, CROOKE 1935, MENZEL, STRECKER). Die Apoplexie wird unter den Todesursachen häufig genannt. Bei der Diskussion der Pathogenese der arteriellen Veränderungen sind auch die Störungen des Cholesterinstoffwechsels zu berücksichtigen (WESTPHAL). MOEHLIG (1932) gelang es, durch Fütterung erheblicher Fettmengen und Zufuhr von Hinterlappenhormon beim Kaninchen ausgedehnte Arteriosklerosen zu erzeugen.

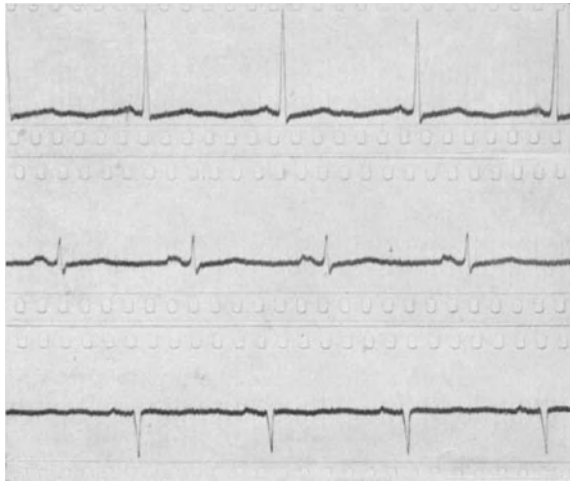


Abb. 105. E. B., 55 Jahre. M. Cushing (vgl. Abb 97). R.R. 220/140mm. Linkstypus ohne Anhalt für Linkshypertrophie.

Vorwiegend im Gefolge der Gefäßerkrankung kommt es zu *Nierenschäden*, Albuminurie, Zylindrurie und Hämaturie werden oft schon frühzeitig gefunden. Die Funktionsprüfung mit Hilfe des Trinkversuchs ist durch die zentralen Störungen des Wasserhaushaltes kompliziert. So bereitet insbesondere der Befund einer Isostenurie Schwierigkeiten, da er sowohl bei der Nephrosklerose als auch bei Hypophysenkranken ohne jeden Nierenschaden beobachtet werden kann (MARX 1935). Man wird deshalb eine Isostenurie nur dann als Zeichen einer Schrumpfniere verwerten können, wenn gleichzeitig eine Erhöhung des Reststickstoffs im Blute zu finden ist [MACMAHON, CLOSE und HASS (1934)]. Bei langer Dauer der Erkrankung findet sich recht häufig eine Nephrosklerose.

Die Pathogenese der Hypertonie und der mit ihr vergesellschafteten Nierenschäden stellt eine der schwierigsten Fragen der Hypophysenpathologie dar. Von ihrer Lösung dürfen wir eine Bereicherung unseres Verständnisses des Hypertonieproblems überhaupt erwarten. Nachdem BERBLINGER und HOEPLI schon 1921 auf eine Vermehrung der basophilen Elemente der Hypophyse bei verschiedenen Nierenerkrankungen hingewiesen hatten, KRAUS und TRAUBE die Basophilie bei einer Reihe verschiedener mit Hypertonie verbundenen Erkrankungen beobachtet hatten, hat CUSHING die Hypothese aufgestellt, daß es nicht so sehr die Zunahme der basophilen Elemente im Vorderlappen

als vielmehr die *Einwanderung* basophiler Zellelemente in den Hinterlappen sei, die als Ursache der Hypertonie anzusprechen sei. Durch diese Einwanderung sollte es zu einer vermehrten Inkretion des vasoaktiven Hinterlappenhormons in die Hirnventrikel kommen und von hier aus sollte die Hypertonie über die Erregung der sympathischen Zentren des Zwischenhirns ausgelöst werden. Man darf wohl vermuten, daß ihn zu dieser Hypothese nicht nur die Betrachtung seiner histologischen Präparate, sondern auch das Bedürfnis geführt hat, eine Verbindung zwischen den Veränderungen des Vorderlappens und der Funktion des Hinterlappens herzustellen. Denn seit den Untersuchungen von OLIVER und SCHAEFFER (1895) kennen wir die Gefäßwirksamkeit der Hinterlappenextrakte, während von den Vorderlappenstoffen Derartiges nicht bekannt ist. Die grundsätzliche Möglichkeit dieser Annahme, die die funktionelle Verbindung von Vorder- und Hinterlappen und damit die Überbrückung der verschiedenen Keimblattderivate in sich schließt, ist seitdem allgemein angenommen worden. An der Zuverlässigkeit dieser Hypothese zur Erklärung der Hypertonie sind jedoch Zweifel laut geworden. BERBLINGER hat 1935 ein Eindringen von Basophilen in den Hinterlappen bei Kranken mit essentieller Hypertonie in beträchtlichem Umfange bestätigen können. Bei der Eklampsie der Frau wurden herdförmige basophile Wucherungen im Vorderlappen, jedoch keine sichere Einwanderung der Zellen in den Hinterlappen beobachtet. Dafür fand sich hierbei relativ häufig eine lymphocytäre Entzündung des Vorderlappens, die jedoch nicht als Ursache der Eklampsie anzusprechen ist. Eine Vermehrung der Basophilen im Vorderlappen geht keineswegs immer mit einer entsprechenden Einwanderung in den Hinterlappen parallel. Auch bei allgemeinem Hirndruck wurde eine vermehrte basophile Infiltration des Hinterlappens gefunden, die BERBLINGER als eine Folge der durch den erhöhten Gewebedruck erschwerten Umwandlung der Basophilen zum aktiven Inkret und eines verzögerten Abtransportes desselben zum Diencephalonboden deutet. Auch Untersuchungen von LEARY und ZIMMERMANN (1937), AHLSTROEM (1935) und RASMUSSEN (1934) scheinen den Zusammenhang zwischen Basophilie und Hypertonie zu bestätigen. Die Befunde einer weitgehenden Verminderung der basophilen Elemente bei ausgeprägten *hypotonischen* Erkrankungen wie M. Addison und Beriberi scheinen in dem gleichen Sinne deutbar zu sein. Neuere Untersuchungen jedoch, die wir besonders der BÜCHNERSCHEN Schule verdanken, haben hier erhebliche Zweifel geweckt. So fand GRAEF bei der Untersuchung eines größeren Materials mit Hilfe von Stufenschnitten, daß die Zelleinwanderung und der Pigmentgehalt bei den Hypertoniekranken nicht größer war als bei blutdrucknormalen Kontrollfällen. Bei einem Hypertoniekranken wurden im Hinterlappen nur Spuren von Pigment und basophilen Zellen gefunden. Auch zwischen dem Ausmaß der Einwanderung und dem Herzgewicht war kein Zusammenhang erkennbar. Die Basophilen- und Pigmentwerte lagen bei Frauen niedriger als bei Männern. Im Alter von über 45 Jahren wurde keine Zunahme der Einwanderung beobachtet. KOCH und MARCANO (1935) bestätigten diese Ergebnisse im wesentlichen und BÜCHNER selbst sagt 1938, daß die Einwanderung basophiler Elemente in den Hinterlappen bei der Hypertonie zum mindesten recht inkonstant sei. Auch FAHR, SCRIBA (1935) und SPARK haben sich im gleichen Sinne geäußert.

Während somit die *anatomischen* Befunde das Problem nicht zu lösen vermochten, hat auch die weitere Suche nach einer stofflichen Vermittlung zwischen Hypophyse und Arteriolen noch keine eindeutigen Befunde ergeben. Man hat bei diesen Kranken das Blut auf pressorische Substanzen untersucht. Auf die Fragen, die die Erforschung der pressorischen Stoffe heute stellt, kann hier nicht näher eingegangen werden. An ihrer Existenz scheint mir nach den Untersuchungen

von BOHN, KONSCHEGG (1934), MARX, HEFKE, WEBER und WESTPHAL ein Zweifel nicht möglich zu sein. Ihr Nachweis hängt ganz von den Einzelheiten der Methodik ab. So scheint mir der Widerspruch PAGES dadurch begründet zu sein, daß er vorwiegend an narkotisierten Tieren gearbeitet hat, während ein Teil der pressorischen Substanzen des Blutes nur am unnarkotisierten Tier eine Blutdrucksteigerung hervorzurufen vermag. Eine Identifizierung der Stoffe ist heute noch nicht möglich. Ein Teil der Autoren, wie ANSELMINO, HOFFMANN und MARX glaubt, daß sie den Hinterlappenstoffen nahestehen, dagegen hat sich THEOBALD ausgesprochen. KONSCHEGG (1934) bringt die Stoffe in Beziehung zu den Nebennieren. Wir möchten hier noch auf eine Reihe eigener Versuchsergebnisse hinweisen, die besonders die Beteiligung der Nieren zu erklären vermögen. Wir konnten gemeinsam mit WEINBERG zeigen, daß der Liquor bei Kranken mit Schrumpfniere und ebenso mit akuter Nephritis Substanzen in größerer Menge enthält, die in den Liquorraum eines nicht narkotisierten Tieres gebracht, hier Hypertonie, Hämaturie und Albuminurie bewirken. Durch Bestrahlung mit ultravioletem Licht waren diese Substanzen rasch zu zerstören, ebenso waren sie leicht an Kaolin absorbierbar. Mit ARNOLD konnte ich zeigen, daß Tonephin in Verbindung mit der entsprechenden Wassermenge gegeben bei der Ratte regelmäßig eine beträchtliche Hämaturie und Hämoglobinurie bewirkt, die freilich zum Teil extrarenal entstehen dürfte. HOTTMANN sah bei der klinischen Prüfung von Hinterlappenhormon bei gesunden Menschen fast regelmäßig eine vorübergehende Albuminurie, Zylinderurie und Hämaturie. Schließlich habe ich mehrfach auf die Beobachtung von WILBUR hingewiesen, der nach der Punktion eines cystischen Hypophysentumors einen plötzlich auftretenden schwersten Nierenschaden mit Tod in der Urämie beobachtete. Bei zwei Cushingkranken konnte ich im Alkoholextrakt des Blutes beträchtliche Mengen pressorischer Substanzen nachweisen, die beim Hunde für 4—6 Stunden den Blutdruck um 40—60 mm erhöhten. Im Liquor hat JORES bei 2 Kranken (1935) pressorische Stoffe nachweisen können.

Auch J. H. PAGE (1937) hat bei einer Cushingkranken (es handelt sich um den Fall von CRILE und CUSHING) vasopressorische Substanzen im Blute nachgewiesen (KESSEL). Seine Meinung, daß dieser Befund zufällig sei, ist schwer verständlich, zumal bei seiner Methodik nur ein Bruchteil pressorischer Substanzen überhaupt nachweisbar ist.

Bei den hier bestehenden, zum Teil noch unüberwindlichen methodischen Schwierigkeiten erscheint der Weg einer Untersuchung der adenotropen Hormone zunächst aussichtsreicher. So ist es JORES gelungen, bei 5 Cushingkranken das corticotrope Hormon des Vorderlappens in größerer Menge nachzuweisen. Das gleiche Ergebnis hatte er auch bei Hochdruckkranken mit Werten über 200 mm Hg. und bei Hochdruckkranken mit Apoplexie, während im Blut des Gesunden das Hormon (bei seiner Methodik) nicht nachweisbar war. Damit verschiebt sich die Fragestellung wiederum auf die Nebennieren. Wir wissen, daß Tumoren der Nebennieren mit beträchtlichen Blutdrucksteigerungen einhergehen können und daß Cortin in der Lage ist, den abgesunkenen Blutdruck beim Addisonkranken zu heben. Bei gleichzeitiger Zufuhr großer Kochsalzmengen konnten bei diesen Kranken mit Cortin sogar pathologische Blutdrucksteigerungen beobachtet werden. Freilich ist die Erzeugung eines Hochdrucks mit Rindenextrakten allein bislang nicht gelungen. Auch auf die Beobachtung von BRAUN und SAMET (1934), DIXON und HELLER ist hinzuweisen; sie fanden, daß der nach Caolinjektion in die Cisterne auftretende cerebrale Hochdruck durch Nebennierenentnervung verhindert wird. Die Mehrzahl der Forscher nimmt heute eine wesentliche Beteiligung der Nebennieren beim Zustandekommen des Hochdrucks an. So BERBLINGER, BAUER, KRAUS, JORES und MALAGUZZI-VALERI.

Noch auf einem anderen Weg kann der Nachweis einer hypophysären Genese des Hochdrucks geführt werden. KYLIN hat (1937) auf Grund klinischer Beobachtungen auf die Häufigkeit hypophysärer Stigmata bei diabetischen Hochdruckkranken hingewiesen. Bei systematischen Stoffwechseluntersuchungen an 50 Hochdruckkranken mit essentieller Hypertonie und Werten über 200 mm Hg fand ich bei der Mehrzahl, besonders im Wasserhaushalt, Störungen, wie sie uns sonst nur an Hypophysenkranken geläufig sind. DICKER (1936) hat im Harn von Hochdruckkranken ungewöhnliche Mengen von gonadotropem Hormon nachweisen können. Damit erweitert sich das Problem beträchtlich, denn es entsteht die Frage, ob nicht auch zwischen dem Hochdruck des Cushingkranken und der sogenannten *essentiellen* Hypertonie pathogenetische Beziehungen bestehen.

Die Befunde über den Stoffwechsel der Kranken erscheinen noch wenig einheitlich. Der *Grundumsatz* ist bei der Mehrzahl der Kranken mäßig vermindert oder normal, doch sind in einzelnen Fällen auch stark erhöhte Werte gefunden worden (TEACHENOR, STEFANUTTI 1936). Daß trotz des erhöhten Grundumsatzes eine beträchtliche Fettsucht bestehen kann, wurde oben schon erwähnt. Das Verhalten des Grundumsatzes wird zu einem Teil zweifellos durch die Mitbeteiligung der Schilddrüse bestimmt. Es scheint mir jedoch nicht richtig zu sein, diese Veränderungen als ausschließlich thyreogen anzusprechen, zumal die Versuche von HOUSSAY (1933) gezeigt haben, daß ein direkter Angriff der Vorderlappenhormone an den Körpergeweben wahrscheinlich ist. Bei drei Kranken eigener Beobachtung sah ich Grundumsatzsteigerungen zwischen 30 und 45% bei Pulsweiten zwischen 68 und 78 und ohne irgendwelche anderen Anhaltspunkte für eine Thyreotoxikose. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung scheint manchmal verringert zu sein (SALUS), in anderen Fällen (CUSHING, JAMIN 1934, MARBURG 1934) war sie normal. HILDEBRAND (1935) und STEFANUTTI (1936) sahen ungewöhnlich starke Reaktionen nach der Eiweißmahlzeit. Auch bei meinen eigenen Fällen war der Effekt stets deutlich und meist etwas verstärkt. Die Stickstoffbilanz scheint in der Regel unverändert zu sein. CUSHING beobachtete einmal eine negative Bilanz.

Die Störungen des *Fett- und Lipoidstoffwechsels* haben wir bei der Besprechung der Fettsucht bereits erwähnt.

Im *Wasserhaushalt* sind Störungen fast regelmäßig anzutreffen. Sie können mit dem Diabetes der Kranken in Beziehung stehen, in der Mehrzahl der Fälle sind sie jedoch davon unabhängig. Gesteigerter Durst und Polyurie werden vielfach geklagt. Der Trinkversuch ergibt die charakteristischen Störungen der Hypophysenkranken überhaupt (vgl. HIRSCH, FULLER, RUSSEL 1936, DATNER 1935, SCHILLING 1936). In den späteren Stadien verbinden sich die Störungen des Wasserhaushaltes mit denen des Kreislaufs und der Nierenfunktion, so daß eine genaue Analyse unmöglich wird.

Der *Kohlehydratstoffwechsel* weist vorwiegend die bei der Akromegalie besprochenen, charakteristischen Veränderungen auf. Die Mehrzahl der Kranken läßt deutliche Störungen erkennen. Die Blutzuckerwerte sind meist erhöht, auch ohne daß zugleich eine Glykosurie nachweisbar ist. Die Nierenschwelle kann hierbei ungewöhnlich hoch liegen, jedoch auch sehr labil sein. Im Zuckerbelastungsversuch findet sich meist ein Blutzuckerplateau, doch sind von KYLIN auch tiefe hypoglykämische Nachschwankungen beobachtet worden. Wenn sich bei den Kranken ein Diabetes entwickelt hat, so kann er die Merkmale des hypophysären Diabetes mit der Labilität des Stoffwechsels bis zum „Stoffwechselgewitter“ zeigen. In der Mehrzahl der Fälle ist der Diabetes jedoch von dem gewöhnlichen pankreatischen Diabetes nicht zu unterscheiden. MEYTHALER und SCHROFF (1935) beschrieben eine verlängerte Insulinwirkung, ähnlich wie bei

M. Addison. ENGEL (1938) hat die Veränderungen der Blutzuckerbelastungskurve im Verlauf einer erfolgreichen Strahlenbehandlung bei Morbus Cushing gezeigt. Die Senkung des Nüchternwertes und der Hyperglykämiekurve gingen hier der Wiederherstellung des Gesichtsfeldes parallel (Abb. 106). Bei der Behandlung mit großen Mengen gonadotropen Hormons sah CUSHING bei seinen Versuchstieren eine Verminderung der Zuckertoleranz bei einer ungewöhnlichen Aufstapelung von Glykogen in der Leber, die dem Bild der GIERKESchen Krankheit ähnlich war. KRAUS hat in der Leber von Cushingkranken neuerdings eigenartige Degenerationsherde mit zentraler Verfettung beobachtet.

Die Psyche der Kranken ist häufig verändert, dabei können die oft sehr qualvollen Schmerzen, die Veränderungen des Aussehens und die der Sexualfunktion eine depressive Reaktion verständlich machen. Die Kranken verlieren den frischen Kontakt mit der Umwelt, sie werden schlaff und schläfrig, klagen über Nachlassen des Gedächtnisses und die Unmöglichkeit geistiger Arbeit. Der Gesichtsausdruck ist häufig müde und stumpf, er kann an den Ausdruck der Parkinsonkranken erinnern. Die Schläfrigkeit kann sich zu einer echten Schlafsucht mit Torpor steigern (PARHON 1937), DATTNER beschrieb Kranke mit Zwangsvorstellungen. Die Fälle von CROUZON (1936), LAUNOIS, CLERET, VOSS (1937) weisen schizophrene Züge auf. SCHMIDT beschrieb Verwirrungszustände, Stimmungslabilität und Demenz, MENZEL psychopathische Züge.

KEHRER glaubt, daß eine zentralnervöse Störung des Zwischenhirns den hypophysären Störungen übergeordnet sei. Die neurologische Untersuchung kann die direkten Zeichen des Hypophysentumors ergeben. MARBURG (1935), F. KEHRER (1938) haben Atrophie der Hand- und Fußmuskeln und Areflexie beschrieben.

Die Veränderungen des Genitale gehören zu den regelmäßigen Befunden. Die Abartung der sekundären Geschlechtsmerkmale, die bei der Frau zur Virilisierung und zum Hirsutismus führt, haben wir oben bereits erwähnt, andererseits sind bei den Männern auch gewisse feminine Erscheinungen, besonders am Haarkleide beobachtet worden (HORNECK 1936, HOERING 1936, RATNER 1936, SCHIMMELPFENG 1937, SCHILLING, VOSS.) Die Stimme, die bei der Frau tiefer wird, soll bei dem Manne höher werden können (MALAGUZZI-VALERI). Während die Mamma der Frau meist ungewöhnlich fett und groß ist, ist das Drüsengewebe dabei nicht verändert, doch kann es auch zu einer Anregung des Brustdrüsengewebes kommen, wohl auf dem Wege über das lactatrophe Vorderlappenhormon. Sowohl beim Manne (PARKES WEBER) als auch bei der Frau (TESSERAUX) ist Milchsekretion in der Erkrankung beobachtet worden. GIRAUD, MARGAROT und RIMBAUD (1935) beschreiben bei einem 20jährigen Kranken Gynaekomastie. TESSERAUX weist darauf hin, daß Milchsekretion mehrfach auch bei Akromegalie, bei chromophoben Hypophysenadenomen, bei Hypophysengangstumoren und bei luischer Basalmeningitis beobachtet wurde.

Die Frage, ob es bei der kindlichen Form des Morbus Cushing stets zu einer Pubertas praecox kommt, ist bei der Seltenheit der Erkrankung in diesem Alter

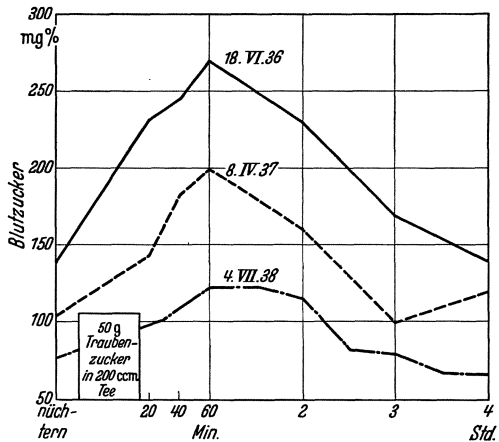


Abb. 106. Zuckerbelastungsversuche bei M. Cushing im Verlauf der Strahlenbehandlung. [Aus ENGEL: Dtsch. Z. Verd. u. Stoffw.krankh. 1, 94 (1938).]

noch nicht geklärt. Der Fall von Voss spricht in dieser Richtung und auch der Fall eines 3-jährigen Knaben, den wir selbst beobachten konnten, scheint uns bei dem ganzen Erscheinungsbild als kindlicher Morbus Cushing mit Pubertas praecox deutbar, wenn eine anatomische Kontrolle hier auch fehlt (Abb. 101—103). Hypergenitale Zeichen sind sehr selten, so von SOKOLOW, GROMOW und REICHMANN beobachtet worden. CALDER und PORRO halten den Befund am Genitale für wichtig zur Unterscheidung gegenüber den Nebennierenerkrankungen. KEPLER und PRESTLEY haben jedoch betont, daß die genitale Hypertrophie keineswegs bei allen Erkrankungen der Nebennierenrinde zu finden ist. Die typische Veränderung, die sich in den meisten Fällen nachweisen läßt, ist ein frühzeitiges Nachlassen der Genitalfunktion mit Verlust der Libido und Potenz, die der Erkrankung um Jahre vorauslaufen können. Die Menstruation bleibt nur in seltenen Fällen erhalten und rhythmisch (JORES 1937, CROOKE 1934). KEHRER erwähnt, daß die Amenorrhoe in Verbindung mit einer rasch aufschießenden Fettsucht des Bauches wiederholt Anlaß zur Fehldiagnose einer Schwangerschaft gegeben hat. Auch Menorrhagien, die sogar einen operativen Eingriff erforderlich machen, können vorkommen (HOFMANN, BROWN). Anatomisch findet sich in der Regel eine Atrophie und Sklerose der Ovarien, doch können sich auch multiple Follikelcysten und Corpus-luteum-Cysten nachweisen lassen. Dieser Befund stellt nach KEHRER einen Beweis dafür dar, daß hier das gonadotrope Vorderlappenhormon vermehrt gebildet wird.

Eine Vermehrung des gonadotropen Hormons im Blut und Harn wurde von METZGER, URBAN (1937), HILDEBRAND (1935) und SCHMIDT, im Liquor von CUSHING und HOFF nachgewiesen. Freilich ist zu bedenken, daß ein Teil der Frauen klimakterisch ist und hierbei gonadotrope Hormone im Harn regelmäßig nachzuweisen sind. Andererseits konnte eine große Reihe von Beobachtern keine Vermehrung der gonadotropen Hormone finden, so BERGSTRAND (1935), GAMNA, HANSEN (1936), LEVI (1938), STEFANUTTI (1936), BROOKE (1937), FREIBERG (1936), LENDVAI (1936), SCHILLING (1936). Widerspruchsvoll sind auch die Ergebnisse mit einer direkten Überpflanzung einer Hypophyse mit basophilem Adenom auf das Tier. So konnten KRAUS und BERBLINGER hierbei einmal einen positiven Aschheim-Zondek beobachten. In einem anderen Falle hatte jedoch der gleiche Versuch ein negatives Ergebnis. Es erscheint somit noch nicht ohne weiteres möglich, den Hypogenitalismus auf eine Veränderung der in den Basophilen gebildeten gonadotropen Stoffe zurückzuführen. KEHRER hält auch eine Hemmung der Reifungshormone durch das Rindenhormon der Nebenniere für möglich. Die Annahme, daß die basophilen Elemente hierbei ein atypisches Hormon absondern sollen (APFELBAUM 1937), ist zunächst nicht begründet. Auch die Bildung von reifungshemmenden Hormonen, die DE CANDIA (1934) für möglich hält, ist nicht erwiesen. Auch BERBLINGER hält es für möglich, daß die basophilen Elemente trotz ihrer Vermehrung insuffizient seien. Von besonderem Interesse sind hiernach die Versuche von CUSHING und THOMPSON (1934). Sie sahen nach der Behandlung eines jungen Hundes mit täglicher Injektion von gonadotropen Vorderlappenextrakt durch 93 Tage hindurch eine Hemmung des Wachstums, der Zahnentwicklung und des Haarwuchses, Fettsucht, Trägheit, Erhöhung des Kalkspiegels ohne Veränderung der Nebenschilddrüse, Senkung des Grundumsatzes, Verminderung der Kohlehydrattoleranz und Überfüllung der Leber mit Glykogen. Überraschend war der Befund am Genitale. An Stelle einer erwarteten übermäßigen Genitalentwicklung fand sich eine hochgradige *Atrophie* des Uterus und der Keimdrüsen.

METZGER, HOERNER und MAURER (1936) haben bei M. Cushing eine Vermehrung des thyreotropen Hormons gefunden.

Zur Polycythämie der Kranken weist TESSERAUX darauf hin, daß sie bei Ausfall der Nebenniere, besonders der Rinde, beobachtet werde und daß die

Beziehung zur zentralen Form der Polyglobulie (DENECKE und MEINER, HOFF u. a.) gegeben erscheine.

Pathologische Anatomie. Von den *pathologisch-anatomischen Befunden* beschäftigen uns zuerst die Veränderungen der *Hypophyse*. CUSHINGs ursprüngliche Annahme einer „Basophilie“ des Organs hat zweifellos eine weitgehende Bestätigung erfahren; besonders eindrucksvoll waren dabei solche Fälle, bei denen zunächst an der Hypophyse nichts Krankhaftes zu finden war, wie in einem Falle BAUERS, in denen jedoch eine nachträgliche histologische Untersuchung die Voraussage CUSHINGs bestätigte. Unter den 50 obduzierten Fällen, die TESSERAUX zusammenstellt, wurden in 68% der Fälle Adenome und in 50% der Fälle basophile Adenome gefunden. Unter den 87 Fällen MALAGUZZI-VALERIS fand sich 49mal ein basophiles Adenom und in weiteren 21 Fällen ein Hypophysenadenom oder Hypophysentumor. Dieser Befund kann demnach als *typisch* angesehen werden. In vereinzelt Fällen wurden bösartige Tumoren mit Zerstörung der Sella und Metastasenbildung beobachtet, so von TEACHENOR (1935), BERBLINGER (1936), JOSEPHSON und BERGSTRAND (1935), SALUS, COHEN, DIPLE, METZGER, HOERNER, MAURER. HOMMES (1937) beschreibt ein basophilenhaltiges Fibroadenom, RUTISHAUSER (1933) eine allgemeine Hyperplasie der basophilen Elemente.

Die Verbindung zu den Elementen des Hinterlappens wird besonders deutlich in jenen Fällen, in denen sich das basophile Adenom innerhalb des Hinterlappens entwickelt. Ein derartiger Fall ist der von RAAB-KRAUS beobachtete, der in CUSHINGs erster Statistik Fall 10 ist. KRAUS hat auf den besonderen histologischen Charakter dieser Fälle, die ein malignes Wachstum vortäuschen, schon früher hingewiesen.

Eigenartige anatomische Verhältnisse fand ROESNER in einem Fall meiner eigenen Beobachtung. Es ergab sich ein basophiles Adenom, das den größten Teil des Hinterlappens einnahm. Das Geschwulstgewebe selbst war sehr locker gefügt, die Zellen deutlich um weite blutreiche Capillaren angeordnet. Zwischen diesem, mit Zellen besetzten Capillargerüst stellenweise bluterfüllte Höhlen, an einzelnen Stellen auch mit Kolloid gefüllte Cysten und Hohlräume. Der Vorderlappen war deutlich abgegrenzt und von normalem Zellaufbau. Man erkannte deutlich, daß basophile Zellnester aus dem Hinterlappen in den Vorderlappen einwuchern.

Viel diskutiert sind neuerdings die Befunde von CROOKE (1935), der bei Morbus Cushing in den Epithelien hyaline Veränderungen und kolloidale Umwandlung mit Verlust der Granula beobachtete, die er als Zeichen einer gesteigerten Zellfunktion deuten zu können glaubt. Diese Veränderungen, die von KRAUS schon 1914 beschrieben, aber anders gedeutet wurden, gehen häufig mit einer Vermehrung der basophilen Elemente einher. Sie finden sich nicht in den Zellen des basophilen Adenoms, wohl aber in solchen Fällen, in denen keinerlei Adenom nachweisbar ist. Sie fanden sich unter anderen auch in den Fällen mit Nebennierentumoren von KEPLER, LESCHER, ROBB-SMITH, HARE (1935) und besonders auch in den schwer verständlichen Fällen mit Thymustumoren (LEYTON 1934, KEPLER, WALTERS, WILDER). PAGE und RASMUSSEN (1937) haben diese Befunde bestätigt. KRAUS sieht darin nur einen Ausdruck der allgemeinen Stoffwechselstörung. Auch ECKER (1939) hat die Bedeutung dieser Befunde neuerdings angezweifelt.

Von größtem Interesse ist der bisher einzigartige Fall von KRÖNKE und PARADE (1939), bei dem an der Hypophyse keine Veränderung, wohl aber in den Ovarien ein Teratom aufgedeckt wurde, das aus basophilen Zellen von hypophysärem Charakter bestand. Man wird demnach auch an dystopische Hypophysen und ihre Veränderungen denken müssen.

Der wichtigste Einwand gegen die Bedeutung des basophilen Adenoms scheinen mir die Ergebnisse COSTELLOS (1935) zu sein, die vorhergehende Unter-

suchungen von SOSMANN und CLOSE bestätigt und erweitert haben. COSTELLO fand bei der Untersuchung von 1000 Hypophysen, die ohne Auswahl dem pathologischen Material der Mayo-Klinik entnommen waren, typische basophile Adenome in nicht weniger als 225 Fällen, also in 22,5%. Dabei ist zu betonen, daß seine Methode der Durchmusterung verhältnismäßig grob war. Die Hypophysen wurden mit der Hand in Schnitte von 1—2 mm Dicke zerlegt. Auch bei der Annahme, daß die Mehrzahl der Adenome den Durchmesser von 1 mm überschreitet, ist es sehr wahrscheinlich, daß eine eingehendere Untersuchung mit Stufen- oder Serienschnitten einen noch höheren Prozentsatz ergeben würde. Gewisse Schwierigkeiten bereitet hierbei der Begriff des „Adenoms“, da in der Mehrzahl der Fälle eine Kapselbildung fehlt. Bei einer Reihe von Fällen wurden 2—10 getrennte Adenome beobachtet. Die Hälfte dieser Adenome, 52,8%, bestanden aus chromophoben Zellen, 7,5% aus eosinophilen und 27,2% aus basophilen Elementen, der Rest zeigte einen gemischten Typus. Auch auf die Schwierigkeiten einer klaren Differenzierung der Zellelemente auf Grund des färbischen Verhaltens, die BERBLINGER seit langem und neuerdings GUIZZETTI (1933) wieder betont hat, sei in diesem Zusammenhang hingewiesen. Wir wissen, daß die Art der Fixierung, besonders mit Chromsalzen, der Zeitpunkt der Einbettung und die Dauer der Lagerung die Aufnahmefähigkeit den Farbstoffen gegenüber stark beeinflussen können. Bedeutungsvoll erscheinen noch die Beziehungen zwischen dem Alter der *Kranken* und der Häufigkeit der Adenome. So fand COSTELLO einen Gipfel der Häufigkeit zwischen 50 und 60 Jahren. Hier wiesen 38% aller Hypophysen Adenome auf, zwischen 10 und 20 Jahren waren es nur etwa 20%. Der jüngste Fall, bei dem ein Adenom zu finden war, war 2 Jahre alt, der älteste 86. Die Geschlechter waren gleichmäßig verteilt. COSTELLO bringt daher die basophilen Adenome in Verbindung mit der Häufigkeit der Adenombildung auch in anderen Organen bei zunehmendem Alter.

Ein wichtiges Argument für die Rolle der hypophysären Veränderungen sind die Ergebnisse der Röntgenbestrahlung, auf die wir später zu sprechen kommen.

Sehr viel spärlicher sind die Befunde an den *Nebennieren*. Unter den 50 Fällen der Statistik TESSERAUX' wurde nur 4mal eine sichere Vergrößerung der Nebennieren mit einem Gewicht von über 10 g beobachtet, 3mal bestanden größere Rindenadenome, 2mal ein Rindencarcinom. Auch hier ist auf die außerordentliche Häufigkeit adenomartiger Veränderungen der Rinde, die sich bei etwa 30% aller Menschen nachweisen läßt, hinzuweisen. So sind die Befunde, die BETTONI (1932), CALDER, CAHILL, FORCONI (1935), HORNECK (1936), KONSCHIEGG (1934) und KALBFLEISCH (1936) hierzu mitgeteilt haben, nicht allzu schwerwiegend. Eine umschriebene Hyperplasie der Rinde mit Lipoidreichtum wurde auch von GREPPI und REDAELLI (1934) beschrieben. MALAGUZZI-VALERI weist darauf hin, daß die Fälle von HARE, ROSS, CROOKE, ASSMANN und LEPLE, in denen zum Teil eine Hypertrophie der Clitoris beobachtet wurde, wohl kaum als M. Cushing, sondern als adrenogenitales Syndrom zu bezeichnen seien. Bösartige Tumoren der Rinde wurden von CAHILL, LESCHER, GRAEF (1938), GERSTEL und NAGEL (1935) beobachtet. In den letztgenannten Fällen war jedoch gleichzeitig ein basophiles Adenom der Hypophyse nachweisbar. Bei einer Reihe von *Kranken*, so in den Fällen von BROSTER und VINES, FRANK, GAMNA und FORCONI stößt die Differentialdiagnose zwischen Hypophysen- oder Nebennierenerkrankung auf bisher noch unüberwindliche Schwierigkeiten.

In dem oben bereits angeführten eigenen Fall fand sich eine ausgedehnte verkäsende Tuberkulose beider Nebennieren. Trotzdem war die Blutdruck-erhöhung bis zum Tode, der durch eine Miliartuberkulose erfolgte (ähnlich wie in den Fällen von KONSCHIEGG und TESSERAUX 1934), unverändert hoch.

Wenn auch hier noch Reste von funktionstüchtigem Nebennierengewebe erhalten waren, so scheint uns doch damit der Beweis geliefert, daß die Blutdruckerhöhung solcher Fälle unabhängig vom Zustand der Nebenniere, ja bei teilweiser Ausschaltung von Nebennierengewebe aufrecht erhalten werden kann. An der Niere bestanden hier nur geringfügige Veränderungen, die in keiner Weise den Hochdruck bedingen konnten.

Es ist KEHRER unbedingt zuzustimmen, daß die Frage einer übergeordneten zentral-nervösen Störung einer weiteren Klärung bedarf. In erster Linie sind hier zunächst histologische Untersuchungen des Zwischenhirns notwendig, die, soweit ich sehe, außer in einer kurzen Mitteilung von RITTER (1939), noch nicht in genügendem Umfange durchgeführt sind.

Sehr merkwürdig und schwer erklärlich ist die Tatsache, daß bereits 4 Fälle von Carcinom des *Thymus* beobachtet wurden, bei denen ein eindeutiges Cushing-syndrom bestand (AUGUID und KENNEDY (1930, LEYTON, TURNBULL und BRETTON 1931, WALTERS, WILDER und KEPPLER 1934). Bei der außerordentlichen Seltenheit dieses Tumors, SCHMINCKE berichtet, daß bis 1926 nur 18 Fälle von Thymuskrebs in der Literatur beschrieben sind, kann es sich hierbei kaum um ein zufälliges Zusammentreffen handeln. Man hat vermutet, daß der Thymus einen hemmenden Einfluß auf die Hypophyse haben soll (SCHULTZE-RHONHOF und NIEDERTHAL). Man hat nach der Entfernung des Thymus histologische Veränderungen in der Hypophyse beschrieben (SALI, LUCIEN und PARISOT). TESSERAUX erwähnt die Zusammenhänge zwischen Thymusfunktion und Kalziumstoffwechselstörungen. Neuerdings hat BOMSKOV einen „thymotropen“ Wirkstoff aus dem Vorderlappen bereitet, der mit dem Wachstumshormon und dem diabetogenen Hormon des Vorderlappens identisch sein soll; all das vermag jedoch in keiner Weise dieses eigenartige Zusammentreffen zu erklären. Bedeutungsvoll erscheint der Hinweis, daß in dem letztgenannten Fall auch die von CROOKE beschriebenen hyalinen Veränderungen der Basophilen deutlich waren (WILDER, persönliche Mitteilung). Die Voraussage CUSHINGS, daß man in solchen Fällen bei Serienschnitten doch ein basophiles Adenom finden würde, hat er selbst als „zu überheblich“ zurückgezogen.

Die anatomischen Befunde an den übrigen Organen wurden bereits bei der Symptomatologie abgehandelt. Von größtem Interesse wäre eine gründliche Untersuchung des Zwischenhirns, insbesondere der Frage, ob hier eine Störung der Neurokrinie nachzuweisen ist (vgl. Diabetes insipidus); soweit ich sehe, liegen derartige Untersuchungen bislang nicht vor.

Über die Mitwirkung *konstitutioneller* Faktoren beim Zustandekommen der Erkrankung ist nicht viel bekannt. JORES erwähnt als auffällig, daß die Kranken aus Familien stammen, in denen Fettsucht vorkommt und daß sie selbst zu einem vollblütigen, zur Fettsucht neigenden Typus gehören. MALAGUZZI-VALERI spricht diesem Faktor eine große Bedeutung zu. Er erwähnt die Fälle von PARHON, LUCKENS und LEVI, in denen Hemmungsmißbildungen endokriner Organe beobachtet wurden, die Kranken seien im allgemeinen „brachytypischer“ Konstitution.

Die **Dauer der Erkrankung** beträgt im Durchschnitt 4—5 Jahre. Man hat berechnet, daß 70% der Kranken in den ersten 5 Jahren nach Beginn der Erkrankung starben. Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß die Feststellung des Beginns oft ganz unsicher ist, da die Erkrankung schleichend verlaufen und sich aus geringen, zunächst rein „konstitutionell“ erscheinenden Anfängen entwickeln kann. Sind die Kardinalsymptome Fettsucht, Osteoporose, Virilismus und Hochdruck deutlich ausgeprägt, so ist meist ein deutlicher und unaufhaltsamer Fortschritt zu verzeichnen. Spontanremissionen sind äußerst selten. CROUZON und KEHRER (1938) haben solche Fälle beschrieben. Im letzteren Fall

schloß sich die Remission an eine Schwangerschaft an. Die *Prognose* muß im ganzen als sehr ungünstig bezeichnet werden, immerhin sind einzelne Fälle beobachtet worden, bei denen eine Erkrankungsdauer bis zu 28 Jahren und ein sehr langsamer Verlauf zu beobachten war. Als Todesursache spielen einmal die arteriellen Erkrankungen Hochdruck, Apoplexie, Kreislaufdekompensation, Lungenödem und Urämie eine wichtige Rolle. Für die Individualprognose dürfte der Zustand des arteriellen Systems besonders wichtig sein. Zugleich besteht bei den Kranken eine stark erhöhte Anfälligkeit gegenüber allen Infektionen (SOMMER 1937). Kleine äußere Infektionen können rasch zum Erysipel und zur Phlegmone, eine Angina bald zu einer Sepsis, eine Bronchitis zur Bronchopneumonie führen. Auch Lungentuberkulose und Miliartuberkulose sind mehrfach beobachtet worden. Zugleich sind die Kranken auch außerordentlich operationsgefährdet. Schon der relativ kleine Eingriff der Entfernung einer Nebenniere kann zur tödlichen Bronchopneumonie führen.

Therapie. Eine *symptomatische Behandlung* vermag die Beschwerden der Kranken oft gut zu beeinflussen. So wird man eine Fettsucht höheren Grades diätetisch angehen. Man wird Entfettung und Entwässerung mit Diät, Diureticis, auch mit Schilddrüsenstoffen, dieses besonders bei gesenktem Grundumsatz, durchführen. Die Kreislaufdekompensation kann durch Strophantin und Digitalis gut beeinflußt werden. Aderlaß kann, zumal bei stärkerer Polyglobulie, günstig wirken. Der Diabetes der Kranken ist sorgfältig einzustellen. Seine Komplikationen wie Furunkulose können dadurch gehemmt werden. Schwer erklärlich ist der ungewöhnlich günstige Erfolg, den LENDVAI (1936) bei der Behandlung der Osteoporose mit Collipextrakt (2mal tägl. 50 Einheiten), Kalk und Vitamin D erzielt hat. HILDEBRAND (1935) und BAUER haben Kalk, Vitamin D und Höhensonne empfohlen. KEHRER hält die Regelung des psychischen Sexuallebens mit der entsprechenden Beratung der Eheleute für besonders wichtig und rechnet sie zur Kausaltherapie.

Wohl die günstigsten Erfolge sind bislang mit der *Röntgenbestrahlung* der Hypophyse erzielt worden. Die Abbildung einer der ersten Fälle CUSHINGS (s. Abb. 107—110) spricht für sich. Günstige Ergebnisse wurden von CUSHING (1932), LAWRENCE (1933), JAMIN (1934), SCHÜLLER (1935), WOHL (1935), WILDER (1935), DATNER (1935), BROMLEY (1937), DE CANDIA (1934), BARDE, SCHILLING und SCHMITZ beobachtet. So überzeugend die Veränderung des gesamten Habitus der Kranken hierbei sein kann, so sind doch die Dauerergebnisse recht problematisch. So ist der abgebildete Kranke CUSHINGS bald nach Abschluß der Behandlung gestorben. BROOKE und GOLDSTEIN (1937) haben mit großen Dosen begonnen und sind dann zu kleineren Dosen übergegangen. Eine Gesamtdosis von 1500—2000 r., die unter Umständen mehrmals wiederholt werden kann, dürfte notwendig sein. Zur Verbesserung des Erfolges hat DATNER (1935) empfohlen, gleichzeitig die Nebennieren, SCHÜLLER (1935) Nebennieren und Knochenmark zu bestrahlen. An Erfolgen ist hierbei Verminderung der Fettsucht, Wiederauftreten der Menstruation, Absinken des Blutzuckers, Verschwinden der Glykosurie und Absinken des Blutdrucks, Steigerung der Leistungsfähigkeit und Entfärbung der Striae beobachtet worden. Die Bestrahlung muß heute noch als die Behandlungsmethode der Wahl bezeichnet werden und sollte anderen Behandlungsversuchen vorausgeschickt werden.

Die *operative Entfernung* des basophilen Adenoms, die KESSEL als die einzig „logische“ Therapie erklärt, stößt bei der Schwierigkeit der Technik und der Unmöglichkeit, die zum Teil winzigen Adenome aufzufinden, bislang auf größte Hindernisse. Man wird die Operation also für die seltenen Fälle mit großen Tumoren und sicheren Tumorzeichen an der Sella und am Chiasma reservieren.

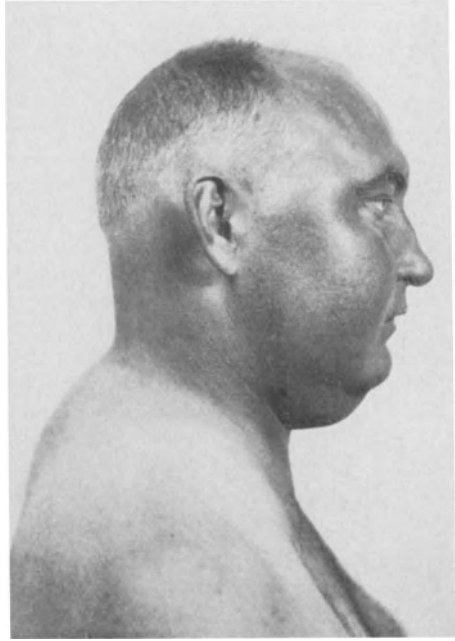
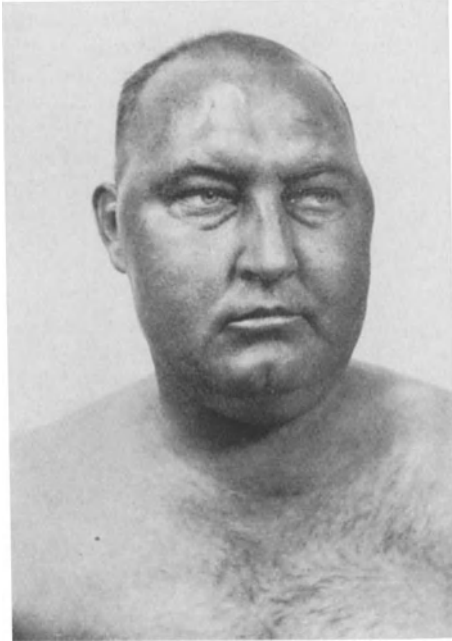


Abb. 107.

Abb. 108.

Abb. 107 und 108. Plethora und Adipositas dolorosa des Gesichtes (vgl. Abb. 98—100).

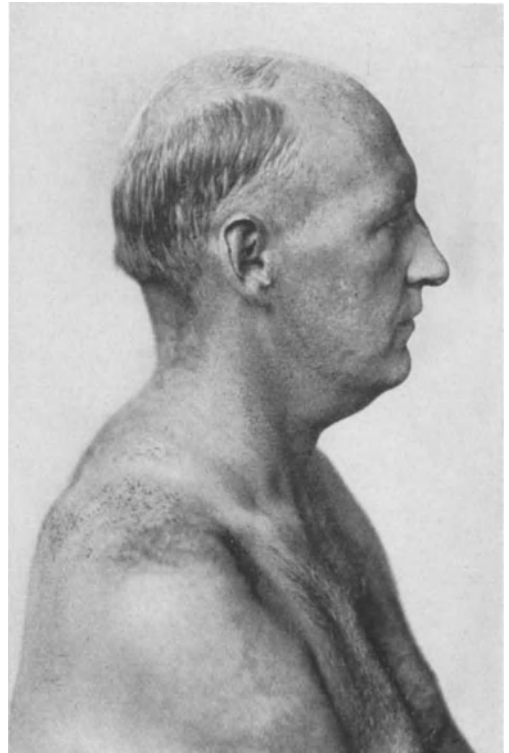
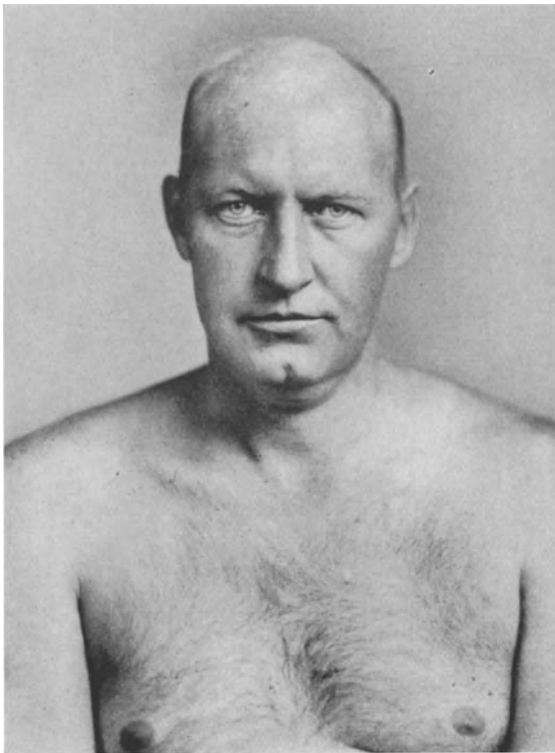


Abb. 109.

Abb. 110.

Abb. 109 und 110. Aussehen des Patienten 14 Monate nach Bestrahlung der Hypophyse (vgl. Abb. 98—100).

Die Entfernung eines Nebennierentumors kann einen weitgehenden Umschlag des Krankheitsbildes bewirken. Bei der Malignität dieser Tumoren wird man mit dem Eingriff nicht zögern dürfen, wenn die Diagnose mit Hilfe der modernen diagnostischen Methoden wie Luftfüllung des Nierenlagers sichergestellt ist. Die Entnervung einer Nebenniere in Verbindung mit der Entfernung eines Teiles der anderen Nebenniere ist wohl zuerst von CRILE durchgeführt worden. Er operierte eine Kranke CUSHINGS mit zunächst glänzendem Erfolg derart, daß die früher schwerfällige Kranke lebhaft und munter wurde und zum „most popular girl in the college“ gewählt wurde. Hypertrichosis, Fettsucht und Nervosität sowie Akrocyanose verschwanden, der Blutdruck sank ab. Auch hier hielt der Erfolg jedoch nur kurze Zeit an. Wenige Wochen nach dem letzten Besuch in der Klinik starb die Kranke an den Folgen einer Infektion. Es fand sich bei ihr ein großes basophiles Adenom. Die enorme Operationsgefährdung der Kranken wird auch die Anwendung dieses Eingriffs stark beschränken. Auch mit der Möglichkeit eines M. Addison im Gefolge wird man rechnen müssen. Schließlich ist die *Hormonthérapie* mit großen Dosen Follikelhormon zu erwähnen. Sie ist zuerst von LAQUEUR (1936) empfohlen worden und von DEELEN und DUNN bei mehreren Kranken erfolgreich angewendet worden.

In einem eigenen Fall, den wir durch Monate hindurch mit großen Dosen behandelt haben war eine geringe Besserung des Allgemeinbefindens und eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage deutlich. Die Hypertonie wurde nicht beeinflußt und das durch eine Miliartuberkulose erfolgende Ende nicht aufgehalten. LAQUEUR und DEELEN (1936) beobachteten eine Besserung des Gesichtsausdrucks, Verminderung der Striae, Senkung der Erythrocytenzahl und des Blutzuckers und die Wiederkehr regelmäßiger Menstruationen. DUNN beobachtete außerdem ein Absinken des Blutdrucks. Man wird genügend große Mengen geben müssen, 1—2 mgr, 2—3mal in der Woche, durch mehrere Monate hindurch. DUNN nahm auch Progesteron mit zur Hilfe. Zur Erklärung dieser Erfolge kann man eine Hemmung der basophilen Elemente des Vorderlappens, die ja als Quelle der gonadotropen Wirkstoffe angesehen werden, annehmen.

6. Das MORGAGNI-Syndrom.

Zu den gut abgrenzbaren hypophysären Syndromen, die dem Morbus Cushing nahestehen — systematisch wäre es zwischen Akromegalie und M. Cushing einzuordnen — gehört das von HENSCHEN benannte MORGAGNI-Syndrom, das im wesentlichen durch die Trias Fettsucht, Virilismus und Hyperostosis frontalis interna gebildet wird (Abb. 111, 112). Die erste Beschreibung findet sich in der berühmten Schrift MORGAGNIS „De Sedibus et Causis Morborum“ (1761).

Die wichtigsten Sätze daraus lauten: „Mulier annos nata quinque, et septuaginta, virili aspectu, et valde obesa, cum ad quinctum usque et quadragesimum fuisset gracilis; annis novissimis facta erat valetudinaria sic tamen, ut de capitis dolore nunquam, nedum de graviore ullo, quod referri ad ipsum posset, incommodo, quereretur. Scilicet os frontis ibi prominebat in consertissima tubera, qualia pariter in cranii basi, praesertim e petrosis processibus, sed minora, atque disjecta attollebant. Omnia ex substantia erant magis alba, quam usquam in toto cranio, ut ex nova osseae substantiae accessione, et quasi effusione facta esse videretur.“

1928 und 1930 haben STEWART und MOREL erneut auf die Erkrankung und die Verbindung mit cerebralen, psychischen und vegetativen Störungen hingewiesen. Seitdem wird das Syndrom meist nach diesen beiden Autoren, wie HENSCHEN gezeigt hat, zu Unrecht, benannt.

Die Störung ist, wenn wir die leichten und beginnenden Fälle mit einrechnen, recht häufig. HENSCHEN fand die typische Hyperostose bei 300 untersuchten

Fällen in mehr als 40% der Fälle über 50 Jahre. Sie betrifft ganz vorwiegend Frauen. HENSCHEN selbst hat nur 2 Männer gegenüber 120 weiblichen Fällen mit dieser Störung beobachten können. In der großen Statistik von MOORE sind 98% Frauen. Frauen, die geboren haben, werden ebenso betroffen wie nulliparae, es besteht also kein Zusammenhang mit den Graviditätsstörungen der Skelettentwicklung. Die große Mehrzahl der Kranken hat das 50. Lebensjahr überschritten, je älter die Frauen, desto häufiger zeigt sich die Störung. Unter den wenigen Beobachtungen, die jüngere Frauen betreffen, findet sich eine Reihe tiefgreifender endokriner und cerebraler Störungen wie Akromegalie, Epilepsie, Hirnatrophie und Hypophysentumoren. Von Interesse ist, daß sich die Störungen bereits bei einem Schädel der Eiszeit, der bei der Ausgrabung des Wikingerschiffes von Oseberg gefunden wurde, nachweisen ließen.

Der pyknische Konstitutionstyp der kräftigen und grobknochigen Frauen scheint bevorzugt zu sein. Große Hände und Füße, harte und grobe Gesichtszüge tragen zusammen mit der Behaarung zu dem bei, was MORGAGNI als „Virili aspectu“ bezeichnet hat. Die Behaarung entspricht dem männlichen Typus. Sie ist an Oberlippe und Kinn, über dem Sternum und am Bauch zu finden. Dagegen können, zumal bei sehr alten Frauen, die Achsel- und Schamhaare dünn werden und ausfallen. Dagegen zeigte einer der Männer aus der Beobachtungsreihe HENSCHENS einen femininen Behaarungstyp. Die Fettsucht kann hochgradig sein, sie soll auch bei Frauen, die vorher besonders mager gewesen sind, auftreten. Bei interkurrenten Infekten kann es zu einer raschen Abmagerung kommen. Die Fettsucht entspricht dem genitalen Typus, sie wird nur in seltenen Fällen vermißt. Auch bei Männern kann eine Fettsucht vom femininen Typ auftreten. Unter den spärlichen klinischen Befunden ist Polyurie und Glykosurie mehrfach angegeben (STEWART, MOREL, BARTELHEIMER). CARR hat eine erhöhte Kohlehydrattoleranz beobachtet. Die cerebralen Zeichen scheinen sehr vielgestaltig zu sein, Kopfschmerzen, neuralgische Schmerzen, depressive Störungen, Demenz, epileptiforme Anfälle, Gleichgewichtsstörungen, Muskelschwäche, Geruch- und Sehstörungen sind beobachtet worden (MOREL, MOORE, CARR). HENSCHEN weist darauf hin, daß es sich bei einem Teil dieser Störungen wohl um einfach senile Veränderungen handeln dürfte. Die Altersveränderungen der inneren Organe entsprechen der Norm.

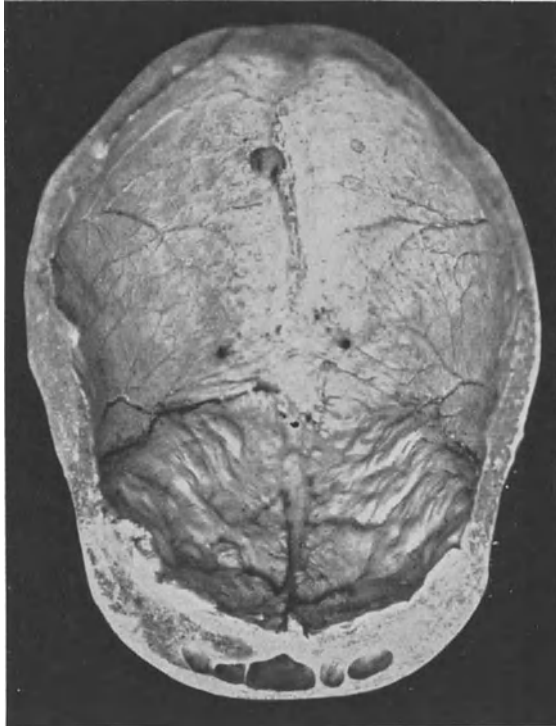


Abb. 111. Typische, sehr hochgradige frontale Hyperostose bei einer 82-jährigen Frau mit männlichem Haarwuchs und Fettleibigkeit. Schädeldach hochgradig verdickt, sehr schwer und dicht. Auffallend kleine Schädelhöhle, große Stirnhöhnen.
(AUS HENSCHEN: Das MORGAGNI-Syndrom.)

Das führende Zeichen, die Hyperostosis frontalis interna wird von HENSCHEN wie folgt beschrieben (s. Abb. 111):

„Die frontale Hyperostose stellt in typischen und ausgeprägten Fällen eine sehr charakteristische Veränderung dar. Makroskopisch handelt es sich um eine bald mehr höckerige oder warzige, bald mehr flache Wucherung an der Innenfläche des Stirnbeins, die fast immer streng symmetrisch auftritt und meistens durch die Sutura coronaria vom übrigen Schädel abgegrenzt ist. In Ausnahmefällen geht die Wucherung auch hinter der Arterienfurche auf die vorderen Teile der Scheitelbeine über. Der Schädel wechselt im übrigen sehr: Oft ist er normal, bisweilen verdickt, porotisch oder sklerotisch, selten handelt es sich um einen dünnen Schädel. Wenn man die verdickten Teile des Stirnbeins durchsägt, ergibt sich, daß die Hyperostose in der Mehrzahl der Fälle aus spongiöser Knochensubstanz aufgebaut ist,

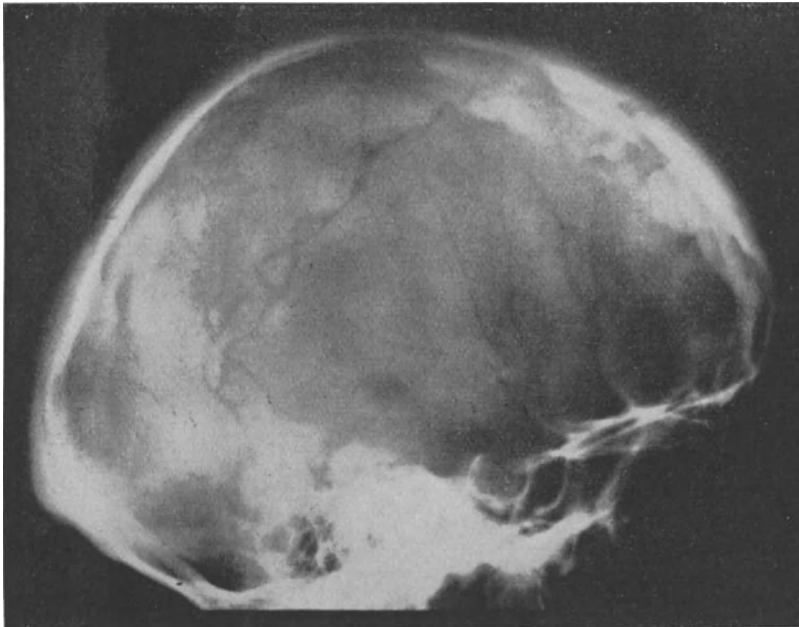


Abb. 112. Schädel einer 40-jährigen Frau mit verschiedenen endokrinen Störungen und mäßig ausgeprägter frontaler Hyperostose. Röntgenaufnahme von Dr. C. SANDSTRÖM. (Aus HENSCHEN: Das MORGAGNI-Syndrom).

die eine direkte Fortsetzung der Diploe bildet, daß die Lamina externa normal ist und daß die Lamina interna entweder normal dick oder verdünnt ist. Ausnahmsweise liegt jedoch eine Verdickung der inneren Knochenschicht vor. Charakteristisch für die Veränderung ist ferner, daß die Dura nicht selten verdickt ist und fast immer mit der knolligen Oberfläche der Hyperostose verbunden ist. *Mikroskopisch* zeigen weder das Knochengewebe, noch die Dura Zeichen entzündlicher Veränderungen oder schnellerer Umbauvorgänge. Man hat den Eindruck, daß es sich um einen so gut wie stillstehenden Prozeß handelt. In gewissen Fällen findet sich in der vermehrten, schwammigen Diploe eine mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Knochenlamelle, die der Lage nach einen Rest der ehemaligen Lamina int. darstellt.“

Auch das Röntgenbild ist in typischen, ausgeprägten Fällen sehr eigenartig, in frühen und leichten Fällen dürfte jedoch die röntgenologische Unterscheidung der verrukösen Hyperostose von anderen, häufig vorkommenden diffusen, flachen Hyperostosen des Stirnbeins, wenigstens im Seitenbild, kaum möglich sein (Abb. 112).

Die anatomischen Befunde an der *Hypophyse* scheinen nicht ganz einheitlich zu sein, doch wurde in der Mehrzahl der untersuchten Fälle eine starke Vermehrung, sowohl der eosinophilen als auch der basophilen Elemente gefunden. Auch in diesem Punkte stellt die Störung demnach ein Bindeglied zwischen Akromegalie und M. Cushing dar. Die Eosinophilen und Basophilen können in dichten Haufen und in adenomähnlichen Bildungen, denen freilich eine Kapsel fehlt, gefunden werden. Bei den männlichen Fällen wurde ein

starkes Überwiegen der Eosinophilen beobachtet, die Hauptzellen waren regelmäßig vermindert, zum Teil nicht mehr nachweisbar. Im Hinterlappen wurde verstärkte Pigmentierung beobachtet. In der Umgebung der Wand des 3. Ventrikels hat MOREL atrophische Veränderungen der Kerngebiete beobachtet. HENSCHEN bestätigt diesen Befund, gibt jedoch an, daß er ihn auch bei anderen älteren Frauen ohne MORGAGNI-Syndrom beobachtet habe. An den übrigen endokrinen Organen waren keine auffälligen Befunde zu erheben. Die Ovarien zeigten stets das Bild der senilen Atrophie und Sklerose. Wichtig ist, daß auch in den Fällen mit starkem Hirsutismus an der Nebenniere weder Rindenhyperplasie noch Rindenadenome gefunden werden konnten.

Bei der *Pathogenese* wird man die endokrine Störung in den Vordergrund stellen müssen. Die Theorie einer mechanischen Zerrung und Reizung des zentralen Nervensystems, die MOREL aufgestellt hat, erscheint wenig wahrscheinlich. Es ist jedoch möglich, daß bei hochgradigen Veränderungen des Stirnskelets, besonders bei Beteiligung der Hirnhäute, gewisse corticale Reizerscheinungen im Krankheitsbild auftreten können. HENSCHEN zeigt die typische Stellung des Syndroms zwischen den anderen hypophysären Syndromen. So bestehen Beziehungen zu den Veränderungen der *Gravidität*, Störungen der Behaarung, des Fettansatzes und akromegalieartige Veränderungen sind auch dort häufig zu beobachten. Ob das mikroskopische Bild der Hypophyse in solchen Fällen neben den typischen Schwangerschaftszellen auch noch eine Beteiligung der Eosinophilen und Basophilen aufweist, ist noch nicht bekannt. Auch im *Klimakterium* ist die Neigung zu Fettansatz und zur virilen Behaarung häufig beobachtet. Manche Zeichen entsprechen der *Akromegalie*, besonders der senilen Form des Akromegaloïd. Die typische frontale Hyperostose wird auch bei weiblichen Akromegalen beobachtet. Mit dem Morbus Cushing hat das Morgagni-Syndrom die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, die Fettsucht, die freilich einen anderen Typus darstellt, und den Virilismus gemeinsam.

BARTELHEIMER hat auf interessante Beziehungen zur GAISBÖCKSchen Polycytämie hingewiesen. Eine Untersuchung der Hormonverhältnisse dieser Kranken liegt bislang nicht vor. Auch über die *Therapie* des Syndroms ist noch nichts bekannt. Im Falle einer hochgradigen Knochenveränderung wird man unter Umständen, dem Rate MOORES folgend, eine Trepanation in Erwägung ziehen können. HENSCHEN betont, daß das Syndrom in der Mehrzahl der Fälle die Bezeichnung der *Krankheit* nicht verdient, sondern daß es sich zumeist um „eine deutlich anormale, jedoch nicht sehr stark pathologisch betonte Variante des endokrinen Status der Frau nach dem Klimakterium“ handle.

7. Dystrophia adiposo-genitalis (BABINSKI-FRÖHLICH.)

Die erste Beschreibung des Krankheitsbildes geschah durch M. J. BABINSKI am 7. 6. 1900. Die wichtigsten Stellen seiner Mitteilung lauten:

Tumeur du corps pituitaire sans Acromégalie et avec Arrêt de Développement des organes Génitaux, par M. J. BABINSKI. Il s'agit d'une jeune fille de 17 ans que j'ai observée il y a dix ans. Elle se plaignait de douleurs de tête qui avaient apparu environ trois ans auparavant, avaient augmenté d'intensité petit à petit et étaient devenues très violentes. Depuis plusieurs mois elle était sujette à des crises épileptiformes, et sa vue s'était notablement affaiblie.

On est frappé, après avoir fait déshabiller la malade par la surcharge adipeuse du corps et l'aspect infantile des organes génitaux, qui contraste avec la taille, d'une hauteur moyenne; la malade, du reste, n'est pas menstruée. L'intelligence paraît normale, mais la mémoire a diminué beaucoup depuis quelque temps. Il n'y a pas de paralysie localisée. Les réflexes tendineux sont exagérés, et il y a de la trépidation épileptoïde du pied. A l'examen ophthalmoscopique on constate de l'oedème de la papille des deux côtés. Tels sont les caractères objectifs qui furent notés.

La malade succomba peu de temps après le premier examen.

La nécropsie décéla l'existence d'une tumeur qui occupait la selle turcique, adhérait au corps pituitaire et englobait le tuber cinereum. Il s'agit, d'après M. Onanoff, d'un

épithélioma développé aux dépens de l'épithélium de la glande pituitaire, du type malignien, en pleine évolution hyperplasique s'effectuant par division indirecte, avec dégénérescence myxomateuse du stroma conjonctif.

Les ovaires et l'utérus sont très petits; d'après leurs dimensions ils sembleraient appartenir à une fillette de 8 à 10 ans.

Ohne Kenntnis dieser Mitteilung hat FRÖHLICH 1 Jahr später einen ähnlichen Fall bei einem Knaben beschrieben. Hierbei wies FRÖHLICH darauf hin, daß MOHR schon 1841 einen solchen Fall veröffentlicht habe. Bei MOHR handelte es sich um eine 57 Jahre alte Frau, die seit 6 Jahren über Schwindel, Kopfschmerzen, Gedächtnisschwäche, Schwerfälligkeit

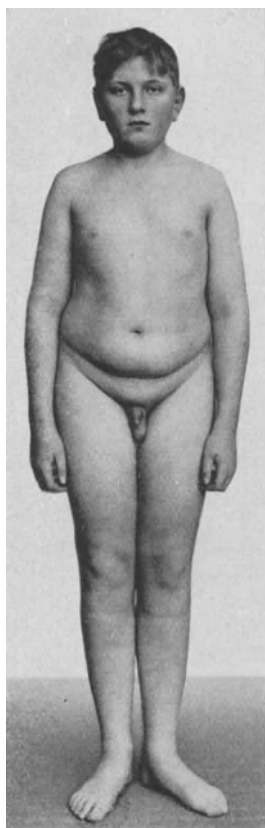


Abb. 113.

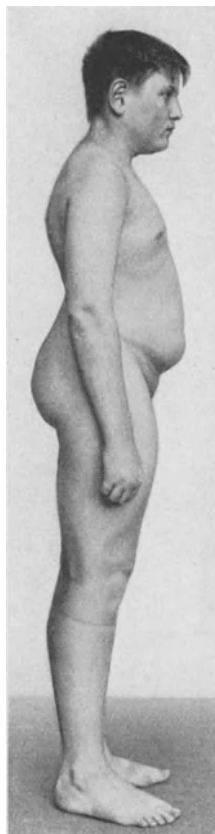


Abb. 114.

Abb. 113 und 114. H. L., 14 Jahre. Dystrophia adiposogenitalis. Gutartige puberale Form. Spontanheilung nach 2 Jahren. Spez.-dyn. Eiweißwirkung gering (+ 8% maximal). Blutzuckercurve nach Zuckerbelastung zeigt flaches Plateau. Im Trinkversuch starke Wasserretention.

und Sehstörungen klagte. In der letzten Zeit waren psychische Veränderungen aufgetreten, es hatte sich bei ihr eine ungewöhnlich starke Fettsucht entwickelt. Sie starb apoplektiform, die Sektion ergab einen cystischen, mit Blutungen durchsetzten Hypophysentumor, der die Sella stark arrodiert hatte.

1906 hat BARTELSMANN der Erkrankung den Namen Dystrophia adiposa-genitalis gegeben. 1907 hat EISELSBERG bei dem Kranken FRÖHLICHs einen Hypophysentumor entfernt.

Beschwerden. Da die Krankheit meist Kinder zur Zeit der Pubertät betrifft, erfahren wir von den Kranken selbst oft nur wenig und sind auf die Aussagen der Umgebung angewiesen. Dabei hören wir, daß die Kinder in ihren Schulleistungen nachgelassen haben, still und teilnahmslos geworden sind und häufig Kopfschmerzen haben. Oft ist der Durst aufgefallen, die Fettsucht hat

sich manchmal ohne Steigerung des Appetits entwickelt. Von besonderer Wichtigkeit sind alle Krankheitszeichen, die auf eine Druckerhöhung im Schädel zu beziehen sind. Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafsucht, Erbrechen, Sehstörungen, Augenmuskellähmungen, Veränderungen des Gehöres, Geruches und Geschmackes, spastische Paresen und Krampfanfälle.

Das äußere Bild (Abb. 113—119) wird zunächst durch die Fettsucht bestimmt. Die Verteilung des Fettes entspricht weitgehend dem Bilde, wie wir es bei der

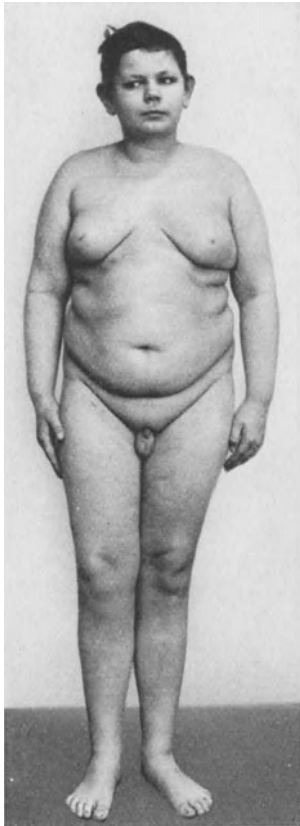


Abb. 115.

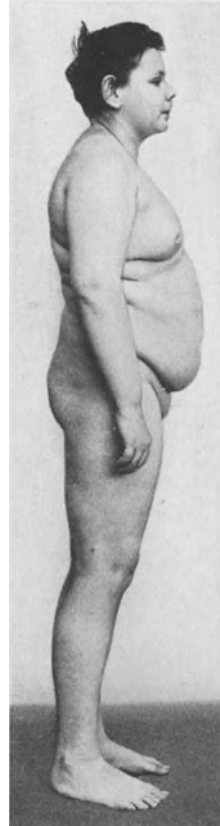


Abb. 116.

Abb. 115 und 116. K. C., 11 Jahre. Dystrophia adiposogenitalis. Gutartige präpuberale Form. Grundumsatz 1050 Cal. Spez.-dyn. Eiweißwirkung gering, + 10% maximal. Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung zeigt 2 Wellen, keine negative Nachschwankung. Im Trinkversuch hochgradige Wasserretention.

hypogenitalen Fettsucht beschrieben haben. Bauch- und Hüftgegend sind besonders befallen, so daß es frühzeitig zur Bildung einer Fettschürze kommt. Die Schamgegend, Gesäß, Oberschenkel und Brust verfetten in ungewöhnlichem Ausmaße. Diese Form der Fettsucht ist bei den Knaben besonders auffällig, da sie zugleich einer Feminisierung entspricht. Bei Mädchen bedeutet sie eine Vorwegnahme des Typus, wie er nach Schwangerschaften und nach der Kastration häufig zu beobachten ist. Auffällige Fettwülste können sich unterhalb und oberhalb der Clavikel bilden, es kann zu einer manschettenförmigen Fettanhäufung am Halse und oberhalb der Malleolen kommen. Auch ein paraplegischer Typ der Fettsucht mit Bevorzugung der unteren Extremitäten kann

zur Beobachtung kommen. Die Fettsucht ist in der Regel langsam entstanden im Gegensatz zu dem raschen Aufschießen der Fettsucht des Cushingkranken. Ausmaß und Anordnung der Fettsucht können durch konstitutionelle Faktoren bestimmt werden. Kranke aus Familien mit Neigung zu Fettsucht sind häufig stärker befallen. Das Ausmaß der Fettsucht erlaubt keinen Rückschluß auf die Form der Erkrankung und auf die

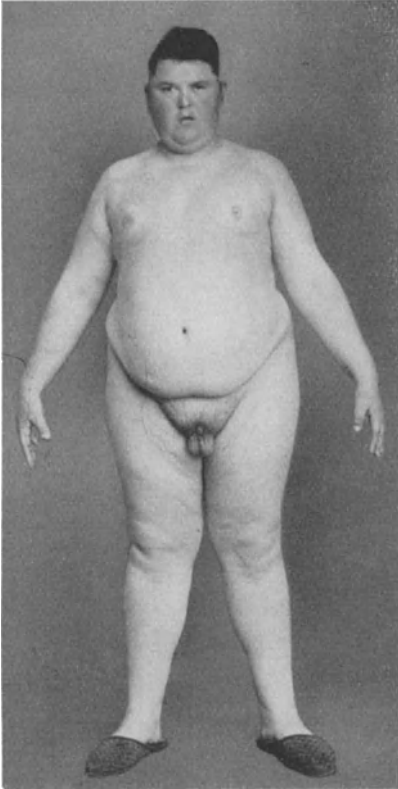


Abb. 117.

Prognose. Die Angaben MARINESCOS und GOLDSTEINS, daß es zu einer Fettdurchwachsung und Verfettung der Muskelgewebe komme, wird durch BERBLINGER nicht bestätigt. Nach erfolgreicher Entfernung eines Hypophysentumors kann es zu einer raschen Abnahme des Fettes kommen. Im übrigen stößt die Entfettung der Kranken häufig auf große Schwierigkeiten. Es ist mehrfach darauf hingewiesen worden, daß trotz geringster Nahrungszufuhr, die etwa durch ein zentrales Erbrechen bedingt war, ja trotz des Umschlages in eine hypophysäre Kachexie die Fettpolster an den typischen Stellen lange Zeit erhalten blieben. In den seltenen Fällen, in denen die Dystrophie in eine SIMMONDSSCHE Kachexie umschlägt, kann es aber auch zu einer plötzlichen Entfettung und Abmagerung kommen. Solche Fälle sind von FALTA, ZONDEK, JOSEPHSON und DOMANIG (1925) beschrieben worden. Bei der Mehrzahl der Kranken kann man durch eine konsequent durchgeführte Diät sehr günstige Erfolge erzielen, zumal dann, wenn zugleich eine energische Entwässerung der Kranken, die im besonderen Maße zur Wasser- und Salzretention neigen, beobachtet wird.

Unsere Kenntnisse über die *Entstehung der dystrophischen Fettsucht* sind heute noch äußerst gering. Wir verweisen auf das, was wir über die Fettsucht der Keim-

drüsen- und Cushingkranken gesagt haben. Man hat die Fettsucht vielfach als ein „cerebrales“ Symptom im Gegensatz zu anderen „glandulären“ Symptomen bezeichnet. Dazu mag verführen, daß wir eine Fülle von cerebralen Schädigungen kennen, die sowohl als Krankheit, wie auch im Tierexperiment eine Fettsucht im Gefolge haben. Relativ häufig beobachten wir das nach der Meningitis der Jugendlichen.

H. F., 16 Jahre, Meningokokkenmeningitis, wird bewußtlos eingeliefert. Liquor dick eitrig. Unter Sulfapyridin rasche Erholung und Aufklärung des Liquors. In den nächsten 8 Wochen bei gutem, aber nicht auffällig gesteigertem Appetit 15 kg Gewichtszunahme. Es entwickeln sich frische rote Striae an der Außenseite der Oberschenkel. Das subcutane Fett ist ausschließlich um Hüften und Beinen angeordnet Fetthose, paraplegischer Typ der Fettsucht. Der G.U. ist mit 1900 Cal. gering erhöht. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung mäßig ausgeprägt, maximale Steigerung + 18% nach 2 Stunden. Im Zuckerbelastungsversuch fehlt die hypoglykämische Nachschwankung. Im Trinkversuch findet sich bei überschüssiger Ausscheidung Mehrphasigkeit und Dissoziation.

Andererseits führt im Tierversuch die Hypophysektomie frühzeitig zu ausgeprägter Fettsucht, wobei freilich die Möglichkeit einer Verletzung des

Zwischenhirns niemals sicher auszuschließen ist. Wir müssen uns auch hierbei immer wieder den Systemcharakter des Hypophysenzwischenhirnsystems vor Augen halten, der gerade in der Pathologie der Dystrophie deutlich zum Ausdruck kommt. Die Fettsucht ist zweifellos eine sehr allgemeine Reaktion des Organismus auf zahlreiche Störungen der Regulation, es gibt eine ganze Reihe von endokrinen und neuralen „Situationen“, die mit einer Fettsucht



Abb. 118.



Abb. 119.

Abb. 117—119. A. S., 22 Jahre, 1,70 m, 124,0 kg. Dystrophia adiposogenitalis, konnatale Lues und juvenile Paralyse. Grundumsatz: 1810 Cal. = — 29%. Spez.-dyn. Eiweißwirkung: Normal. Zuckerbelastung: 3mältiger Blutzuckeranstieg, keine Nachschwankung innerhalb 4 Stunden. Trinkversuch: Bilanz ungestört. Einschränkung der Konz.-Breite. Dissoziation.

vergesellschaftet sind. Die Rolle des Blutfett-beeinflussenden Faktors „Lipotrinn“ ist auch nach der Meinung seines Entdeckers RAAB hierbei noch ganz hypothetisch. Ebenso wissen wir nichts über die Rolle der übrigen adenotropen und stoffwechselwirksamen Hormone des Vorderlappens. Weder wissen wir, ob diese Stoffe zuviel oder zu wenig gebildet werden, noch können wir sagen, ob die zentralen und peripheren Apparate, die auf derartige Reize antworten sollen, verändert sind. Die Annahme einer Zerstörung der „Empfangsapparate“ in der Wand des 3. Ventrikels oder eine Unterbrechung der Verbindung zwischen Hypophyse und Zwischenhirn, wie sie BERBLINGER für möglich hält, ist noch ganz hypothetisch. Selbst, wenn es sich um eine Beeinflussung dieser Wandkerne durch die hypophysären Wirkstoffe handeln sollte, so haben wir doch noch keinerlei Vorstellung, wie von hier aus die weitere Gestaltung des

Krankheitsbildes Fettsucht geschehen soll. Direkte nervöse Impulse auf dem Wege über das vegetative Nervensystem sind möglich und z. B. in den Versuchen WERTHEIMERS über die Entnervung des Schulter-Fettkörpers der Maus wahrscheinlich gemacht worden. Die Lehre von den sog. „Nahrungszentren“ hat uns in letzter Zeit nicht wesentlich weitergeführt. Die Schwierigkeiten dieser Betrachtung gehen aus der Annahme des PAWLOW-Schülers KRASNOGORSKI hervor, der bereits 7 verschiedene Zentren annimmt, die die Impulse des Blutes, die von Kohlenhydraten, Eiweiß, Fett, Salz, Wasser, Alkali und Säure ausgehen, verarbeiten sollen. Derartige Hypothesen sind durch die Untersuchungen von W. R. HESS und seiner Schule unhaltbar geworden. Man wird zum Verständnis der dystrophischen Fettsucht auch solche Faktoren berücksichtigen müssen, wie sie bei anderen Fettsuchtsformen erkennbar sind. So spielt die Störung der Hungerempfindung und des Appetits zweifellos auch hierbei eine Rolle. Gerade bei den oft trägen und schwierigen Kindern gewinnt man den Eindruck einer Schwerfälligkeit und Stumpfheit auch der vegetativen Steuerung, die man als „vegetative Demenz“ bezeichnen könnte. Hinzu kommt, daß die Veränderungen der Motorik auch einen Einfluß auf die Energiebilanz gewinnen können, auch das Problem der Nahrungsausnutzung steht hier zur Diskussion. Die Versuche, die Frage der Entstehung mit Hilfe einer Behandlung mit Vorderlappenpräparaten ex juvantibus zu entscheiden, sind bislang gescheitert.

Der Hypogenitalismus ist bei allen jüngeren Kranken deutlich ausgeprägt, auch beim Erwachsenen wird man die genitale Dystrophie als ein für die Diagnose obligates Krankheitszeichen fordern müssen. Beim Knaben bleiben Penis, Scrotum, Hoden und Prostata klein, der Decensus testis kann unterbleiben. Beim Erwachsenen kann es zu einer Atrophie des Penis und zur Degeneration des Hoden kommen. Die Stimme bleibt hoch, die sekundären Geschlechtsmerkmale fehlen, Libido und Potenz treten nicht auf. Beim Erwachsenen kann es zu einem Ausfall der Bart- und Schamhaare, zum Nachlassen von Libido und Potenz kommen. Beim Mädchen zeigt das Genitale den infantilen Habitus, Labien und Clitoris entwickeln sich nicht. Ovarien und Uterus bleiben klein und kaum tastbar. Bei der geschlechtsreifen Frau hören die Menses auf, auch kann es zu einer Rückbildung der sekundären Geschlechtszeichen kommen. Fettsucht und Hypogenitalismus sind nicht immer in gleichem Maße nachzuweisen. Doch wird man beide Symptome als unerlässlich zur Diagnose bezeichnen müssen.

Setzt die Erkrankung frühzeitig im Kindesalter ein, so kann es zu einer *Wachstumshemmung* kommen, sie ist jedoch keineswegs als typisches oder gar obligates Symptom zu bezeichnen. Die Beobachtung BIEDLS, daß die Fettkinder häufig nicht nur ihrem Alter entsprechend groß, sondern sogar ungewöhnlich groß sein können, ist zweifellos richtig. In dem Falle einer Wachstumshemmung entsprechen die Proportionen manchmal mehr dem infantilen, manchmal dem eunuchoiden Typus. Ob man hierbei, wie FALTA meint, genitale Störungen und Vorderlappeninsuffizienz trennen kann, ist sehr zweifelhaft. BAUER hat auf den ungewöhnlich großen Brustumfang mancher Kranker hingewiesen. Die Hände und Füße sind meist normal proportioniert oder auch besonders klein und zart. Dieser Eindruck, wie ebenso der einer Zuspitzung der Finger kann jedoch durch die Anordnung des Fettes, das die Hände und Füße meist frei läßt, vorgetäuscht werden. Sehr häufig beobachtet man das Genu valgum. Das Röntgenbild zeigt verschiedene Formen der Ossifikationshemmung. FALTA betont, daß beim reinen Eunuchoidismus nur der Epiphysenschluß verzögert sei, während bei der Dystrophie zusätzlich das Auftreten der Knochenkerne sich verzögere. Das Röntgenbild zeigt unter Umständen eine Osteoporose, die auch anatomisch nachgewiesen ist und durch Hypophysenpräparate gebessert

werden soll. Zur Erklärung der Wuchsstörung wird man in erster Linie an eine Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens in Verbindung mit der Hypoplasie der Keimdrüsen denken. Das enge Wechselspiel zwischen diesen beiden Drüsen dürfte auch die Variationen der Typen zwischen Infantilismus und Eunuchoidismus erklären.

Die *Haut* der Kranken ist nicht regelmäßig verändert, sie ist manchmal besonders weich und kühl und von alabasterartiger Färbung. In seltenen Fällen kann sie trocken, schilfernd und von myxödematösem Charakter sein. Das Verhalten der Haare wurde bei den sekundären Geschlechtsmerkmalen erwähnt. Das Kopfhaar ist im Gegensatz zu den Eunuchen oft nur spärlich und schütter. Auch völliger Haarausfall und Alopecia areata sind von RAAB beschrieben worden. Trophische Veränderungen der Nägel sind selten.

An den *inneren Organen* ist ein charakteristischer Befund in der Regel nicht zu erheben. Der Kreislauf der Kranken ist meist ungestört. Die Blutdruckverhältnisse sind normal. Die Vasomotorensteuerung kann recht labil sein. Auch der von SCHELLONG beschriebene Typ der Regulationsstörung mit starkem Absinken des diastolischen Blutdrucks bei der Belastung kommt bei der Dystrophie vor.

Das *Blutbild* läßt in der Regel eine mäßige Anämie vom hypochromen Typus erkennen. In Einzelfällen haben BORCHARDT (1908), LICHTWITZ und STODTMEISTER (1936) auch stärkere Anämien beobachten können. Es handelt sich hierbei um ein vieldeutiges Zeichen der hypophysären Insuffizienz, das durch die Befunde nach *Hypophysektomie* geklärt wird. ASCHNER, GOÑALONS, HOUSSAY, ROGER (1936), ORIAS und VARELA haben danach regelmäßig eine hypochrome Anämie verschiedenen Ausmaßes beobachtet. Hierbei dürfte eine Hemmung der Knochenmarksfunktion zugrunde liegen. Anders bedingt scheinen die hochgradige Anämie und der Reticulocytenanstieg, die DODDS durch fortlaufende Injektion von Hinterlappenhormon beim Kaninchen erhalten hat, zu sein. DODDS und seine Mitarbeiter nahmen einen vermehrten Blutabbau und eine Reizung des blutzerstörenden Systems an, die Obduktion der Tiere ergab ausgedehnte Infarkte der Milz. Nach Absetzen der Hormonbehandlung kehrten die Blutwerte bald zur Norm zurück (vgl. auch GILLMAN und GOODMAN, NOBLE und SMITH). Hierbei ist die Möglichkeit einer intravasalen Hämolyse, die durch gleichzeitige Zufuhr von Hinterlappenhormon und Wasser leicht auszulösen ist (MARX und ARNOLD) zu berücksichtigen. Die Hemmung der Knochenmarkstätigkeit kann auch zur Leukopenie bis zur tödlichen Agranulocytose führen (STODTMEISTER). Die Leukocyten können eine relative und absolute Vermehrung aufweisen, auch Eosinophilie ist beobachtet worden. Die Veränderungen entsprechen dem, was wir bei der SIMMONDSSchen Kachexie beobachten.

Stoffwechsel. Der *Grundumsatz* wird in der Regel innerhalb normaler Grenzen gefunden. Dabei sind die Schwierigkeiten zu bedenken, die das Übergewicht und die Jugend der Kranken für die Bestimmung der Sollwerte mit sich bringen. Bei einem Teil der Kranken ist eine Senkung des Grundumsatzes gefunden worden (CUSHING, LABBÈ, FALTA, GRAFE, PLAUT, LIEBESNY 1924). THIERNY (1920) fand eine beträchtliche Senkung bis zu 30%. ZONDEK sah in einzelnen Fällen eine geringe Erhöhung, in 18 Fällen meiner eigenen Beobachtung betrogen die Werte – 6% bis – 18%, was in Anbetracht des Übergewichtes noch als normal bezeichnet werden muß. Auch die *spezifisch-dynamische Eiweißwirkung* kann bei der Dystrophie erhalten bleiben. In der Regel ist sie jedoch, wie die bekannten Untersuchungen von KNIPPING, KESTNER, PLAUT und LIEBESNY (1924) gezeigt haben, vermindert, ja, sie kann völlig fehlen. Auch kann es nach der Eiweißzufuhr zu einer Senkung des Sauerstoffverbrauchs kommen. Zur Erklärung dieser Vorgänge hat KNIPPING gezeigt, daß die Exstirpation der Hypophyse

zu einer Auslöschung der Eiweißwirkung führt, die durch Vorderlappenhormon wieder hergestellt werden kann. Bei meinen eigenen Kranken fand ich die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung nach 100 g Eiweiß zweimal normal, in 8 Fällen abgeschwächt und in 8 Fällen fehlend. Der Purinstoffwechsel ist nur vereinzelt, so von FALTA, NOWACZYNSKI (1909) und FLEISCHMANN untersucht worden, wobei sich geringe Werte für die endogene und die exogene Quote der Ausscheidung ergaben. Der *Kohlehydratstoffwechsel* ist in der Regel nicht grob gestört. Die Kohlehydrattoleranz kann sehr hoch liegen. Selbst bei einer Zufuhr von 300 g Traubenzucker wird eine Glykosurie oft vermißt. FALTA sah in einem Fall nach der Operation die Kohlehydrattoleranz absinken. Der Blutzucker wurde von CUSHING vereinzelt sehr niedrig gefunden, dürfte jedoch in der Regel in normalen Grenzen liegen. Der Verlauf der Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung zeigt nicht selten eine geringe Plateaubildung, unter Umständen mit einer spät nachfolgenden, tiefen, hypoglykämischen Nachschwankung. In der Mehrzahl meiner Fälle war der Anstieg des Blutzuckers gering und der Abfall der Kurve verzögert. Es sind jedoch auch Fälle einer Kombination mit Diabetes beobachtet worden. ZONDEK sah nach einer einmaligen Injektion von 1 mg Adrenalin eine 8 Wochen lang anhaltende Glykosurie mit Blutzuckerwerten bis zu 210 mg-%. STRAUCH (1939) erlebte bei einem Kranken, der mit Sexualhormon und Präphyson behandelt wurde, den Ausbruch eines schweren Diabetes. Hier dürfte es sich wohl mehr um die zufällige Auslösung eines anlagemäßig bedingten Leidens gehandelt haben.

Die *Körpertemperatur* läßt in manchen Fällen eine erhöhte Labilität erkennen. Nach den Beobachtungen von CUSHING soll es schon auf die Injektion von Vorderlappenextrakten — die freilich nicht immer eiweißfrei gewesen sein dürften — zu einer Fiebersteigerung kommen. FRANKL-HOCHWART und BAUER berichten über eine niedrige Einstellung der Körpertemperatur. Hierbei kann es sich zum Teil um Störungen lediglich der Hautdurchblutung im Gefolge der Fettsucht handeln, wie wir sie auch bei anderen Fettsuchtkranken recht häufig sehen. Die Untersuchung des *Wasserhaushältes* ergibt mannigfaltige Störungen, die, zumal bei den Kranken mit cerebralen Veränderungen, regelmäßig zu beobachten sind. In einem gewissen Prozentsatz der Kranken findet sich eine Kombination mit echtem Diabetes insipidus, worüber später zu sprechen ist. Bei anderen Kranken findet sich auch bei normaler Trinkmenge und ohne Störungen der Durstempfindung eine verminderte Konzentrationsbreite des Harnes, besonders für Kochsalz, weniger für Stickstoff, bis zum typischen Bilde der hypophysären Isostenurie (MARX). Die Wasserbilanz im Trinkversuch kann sehr wechselvoll sein. Nach einer starken Hemmung der Ausscheidung kann es bei demselben Kranken schon wenige Tage später zu einer überschießenden Ausscheidung kommen. Im Durstversuch kommt es zu einer Verzögerung des Konzentrationsanstieges. In manchen Fällen beobachtet man, daß trotz energischen Durstens das spezifische Gewicht des Harnes nicht über 1012—1015 anzusteigen vermag. Hierbei ist der veränderte Füllungs Zustand der Wasserdépôts infolge der Fettsucht mit in Rechnung zu setzen. Manche Kranke zeigen eine außerordentliche Verminderung der Wasserzufuhr, ja eine Scheu vor größeren Trinkmengen, verbunden mit einer starken Hemmung der Wasser-ausscheidung. Solche Kranke können durch Wochen hindurch Harnmengen von 150—250 ccm aufweisen, sie sind von VEIL und MARENDUZZO (1935) als „habituelle Oligurie“ bezeichnet worden und können auch ohne die typische dystrophische Fettsucht beobachtet werden. Kochsalzzulagen werden von diesen Kranken nur mit starker Verzögerung ausgeschieden. Die Aufstellung eines selbständigen Krankheitsbildes einer „Salz-Wasser-Fettsucht“ wie ebenso einer „habituellen Oligurie“ halte ich nicht für berechtigt, sondern glaube,

daß es sich hierbei nur um einzelne Bilder aus den mannigfaltigen Syndromen der hypophysären Störungen des Wasserhaushaltes handelt. WOLF hat Störungen der gleichen Art bei 2 Kranken mit LAWRENCE-MOON-Syndrom eingehend beschrieben.

Die Veränderungen der Psyche, die zumal bei dem Vorliegen cerebraler Prozesse häufig sind, wurden oben erwähnt. FRANKL-HOCHWART hat darauf hingewiesen, daß häufig eine phlegmatische Ruhe, Resigniertheit mit unmotivierter heiterer Stimmungslage zu finden sei, die er als „hypophysäre Stimmung“ bezeichnet. Diese Veränderungen sind jedoch selten und zum Teil als Folge eines lang dauernden Hirndrucks zu verstehen. WESTPHAL hat depressive Zustände, BÜCHLER schizophrene und epileptische Zustände bei der Dystrophie beschrieben. KANKELEIT (1917) beobachtete KORSAKOWSCHE Psychosen. Eine spezifische psychische Veränderung ist bei der Mannigfaltigkeit der cerebralen Veränderungen nicht zu erwarten. Wir finden bei den Kranken das typische Verhalten des Fettsüchtigen und häufig die Erscheinungen des Hirndruckkranken. Der Schwachsinn in seinen verschiedenen Formen gehört bei dem verwandten LAWRENCE-MOON-Syndrom zu den führenden Symptomen.

Pathologische Anatomie. Im Gegensatz zu dem relativ einfachen und monotonen *klinischen* Erscheinungsbild der Dystrophie steht die außerordentliche Mannigfaltigkeit der *anatomischen* Befunde. Luische Basalmeningitis, postmeningitischer Hydrocephalus, Ekonomo-Encephalitis, vaskuläre Störungen, primäre Tumoren der verschiedensten Art und metastatische Prozesse sind als Ursache der Dystrophie gefunden worden. Schon aus dieser Aufzählung geht deutlich hervor, daß es sich hierbei um eine häufige und allgemeine Reaktion des Organismus auf die verschiedensten Schäden der zentralen Regulationsapparate handelt. Die Versuche, eine gewisse Ordnung in die Unzahl der anatomischen Befunde zu bringen (GOTTLIEB 1921, BERBLINGER) haben bislang noch keine für die Klinik, gültigen Ergebnisse gehabt. Auch ist es bislang noch nicht möglich gewesen, Sonderformen oder Einzelzüge der Erkrankung bestimmten anatomischen Substraten zuzuordnen. Bei der Beantwortung der Fragen, wieweit isolierte Funktionsstörungen des Vorderlappens, des Zwischen- oder Hinterlappens beteiligt seien, kommt BERBLINGER immer wieder zu einer Betonung der Funktionseinheit des Hypophysenzwischenhirnsystems; isolierte anatomische Veränderungen der Adenohypophyse ohne Zeichen einer Hirngeschwulst sind mehrfach beobachtet worden. Dabei handelt es sich vornehmlich um Adenome. In anderen Fällen sind ausgedehnte Zerstörungen des Hinterlappens und schließlich isolierte Veränderungen im Zwischenhirn gefunden worden. Bedeutungsvoll erscheint die Tatsache, daß bei einer Reihe von Kranken, so auch bei dem LAWRENCE-MOON-Syndrom, keinerlei anatomische Veränderungen, weder an der Hypophyse noch am Zwischenhirn gefunden werden konnten. Die wichtige Frage der Neurokrinie ist meines Wissens hierbei noch nicht untersucht worden.

Bei jeder Erörterung der Dystrophia adiposogenitalis ist zu berücksichtigen, daß wir zwei verschiedene Krankheitsgruppen unterscheiden müssen, die ich als **gutartige und bösartige Formen** bezeichnen möchte, wobei diese Ausdrücke freilich keine sicheren prognostischen Aussagen erlauben. Die *bösartige Form*, die man auch als die eigentliche BABINSKI-FRÖHLICHSCHE Krankheit bezeichnet hat, ist sehr viel seltener als die gutartige. Sie ist etwas häufiger am Ende der Pubertät und im Erwachsenenalter zu beobachten, kommt aber auch zu Beginn des Pubertätsalters vor. Die Erkrankungen des Erwachsenen sind in der Mehrzahl als bösartig zu bezeichnen. In der Regel sind hierbei hypophysäre und cerebrale Veränderungen vorhanden, wenn auch keineswegs immer deutlich nachweisbar. Die Fettsucht und die genitale Dystrophie sind, zumal bei jüngeren Individuen stets in beträchtlichem Ausmaße vorhanden. Die Therapie hat nur geringe Erfolge aufzuweisen. Schon die Entfettung stößt auf große Schwierigkeiten. Remissionen sind nicht zu erwarten. Die Lebensaussichten werden durch die Natur des Grundleidens bestimmt. Die Mehrzahl der autoptischen Befunde bezieht sich auf diese Form (Abb. 117—119).

Die *gutartige Form* kann das gleiche klinische Erscheinungsbild aufweisen. Die Zuordnung zu der einen oder der anderen Form ist meist erst nach längerer

Beobachtung möglich. Autoptische Befunde sind hier sehr selten und meist nur zufällig erhalten. Die gutartigen Fälle überwiegen an Zahl bei weitem. Die Mehrzahl der Kranken kommt während der Pubertät zur Beobachtung. Knaben sind sehr viel häufiger betroffen als Mädchen. Eine scharfe Abgrenzung von der Fettsucht der Pubertät und der Intersexualität ist nicht möglich. Spontanremissionen und völlige Ausheilung sind, zumal bei Kranken dieses Alters sehr häufig. Die Behandlung mit Diät und Schilddrüsenstoffen kann dabei wesentlich mithelfen. Bei Erwachsenen ist die gutartige Form selten. Ebenso gelingt der direkte Nachweis einer hypophysären und cerebralen Veränderung hierbei meist nicht, doch können auch im Gefolge einer Encephalitis und einer cerebralen Lues gutartige Formen auftreten. Im späteren Alter können diese Kranken dann zahlreiche andere Störungen des Stoffwechsels und der Wuchsformen aufweisen. Eine entscheidende Rolle spielen hierbei die konstitutionellen Faktoren: Man findet in der Sippe der Kranken gehäuft Störungen des Ernährungszustandes, des Stoffwechsels und der Körpergestalt. DZIERZYNSKI (1939) hat auf den häufigen Befund einer Fettsucht der Mutter bei diesen Kranken hingewiesen. Von Bedeutung erscheint seine Feststellung, daß die Mütter solcher Kinder häufig Störungen des intermediären Stoffwechsels, mit beträchtlichen Erhöhungen des Blut-Cholesterins und Hyperglykämien aufweisen. Auch konnte er eine erstaunliche Ähnlichkeit der Röntgensilhouette der Sella turcica zwischen Mutter und Kind hierbei nachweisen. Die Untersuchung der Eltern kann somit zur Entscheidung, ob es sich um eine gutartige Form handelt, wesentlich beitragen (Abb. 113—116).

HANHART hat eine Reihe von Beobachtungen mitgeteilt, die dafür sprechen, daß auch in solchen Fällen von *Dystrophia adiposo-genitalis*, in denen die Lues als eigentliche Ursache anzunehmen ist, eine konstitutionelle Anfälligkeit des Hypophysenzwischenhirnsystems anzunehmen ist. So beschreibt er den Fall, daß ein Vater Diabetiker ist und eine Lues erwirbt, und der Sohn eine kongenitale Lues mit hypophysärer Fettsucht und doppelseitiger *Opticusatrophie* aufweist, oder daß der Vater eine Lues hat, 2 Töchter eine gewöhnliche Fettsucht und 1 Sohn eine *Dystrophia adiposogenitalis*. Auch in den Fällen von REHLFS, der 3 Brüder im Alter von 16, 18 und 20 Jahren mit *Dystrophia adiposogenitalis* beschreibt, hatte der Vater eine Lues.

Im übrigen nimmt HANHART für die FRÖHLICHSche Dystrophie im Gegensatz zur Dominanz von Anlagen zur gewöhnlichen universellen Fettsucht einen recessiven Erbgang an. Die Erkrankung ist in Geschwisterschaften (ABERDI Y CONY, FROISIER und MONNEROD) beschrieben worden. DUMAINE beschreibt eine Familie mit 6 Gliedern, bei denen die Menses zwischen dem 8.—12. Jahr begann, um gegen das 20. Jahr wieder zu verschwinden. Die konstitutionelle Komponente und der recessive Erbgang läßt sich schließlich an den HANHARTschen Zwergen deutlich erkennen (s. S. 337), die durch den Zwergwuchs und zugleich durch die typische dystrophische Fettsucht charakterisiert sind.

An die gutartigen Formen der Dystrophie grenzen eine größere Anzahl von abortiven und leichten Spielarten der Erkrankung an, die unter verschiedenen Bezeichnungen laufen. Die Mehrzahl der Kranken mit „hypophysärer Fettsucht“, „Salz-Wasser-Fettsucht“ und „habituellem Oligurie“ dürfte hierher gehören. Je mehr man die Verhältnisse des intermediären Stoffwechsels bei diesen Kranken prüft und die in der Sippe sich manifestierenden konstitutionellen Faktoren untersucht, desto engere Beziehungen ergeben sich zum Bilde der Dystrophie. So hat MORTON bei einer Reihe von Fettsuchtsformen, die nach einer Chorea, nach Grippe, Schwangerschaft und Appendektomie aufgetreten sind und zunächst nicht klassifizierbar erschienen, auf die Wahrscheinlichkeit ihres gemeinsamen hypophysären Ursprungs hingewiesen.

LAWRENCE-MOON-Syndrom.

Klar abgrenzbar, jedoch in enger Beziehung zur BABINSKI-FRÖHLICH-Dystrophie ist das LAWRENCE-MOON-Syndrom (Abb. 120—128). Das Krankheitsbild ist dadurch gekennzeichnet, daß sich neben der dystrophischen Fettsucht und dem Hypogenitalismus noch Retinitis pigmentosa, Störungen der geistigen Entwicklung und eine Reihe von Mißbildungen wie Polydaktylie, Syndaktylie, Mikroglossie, Athresia ani und Schädeldefekte nachweisen lassen. Es sind bislang etwa 120 Fälle aus den verschiedensten Ländern, jedoch bislang nur

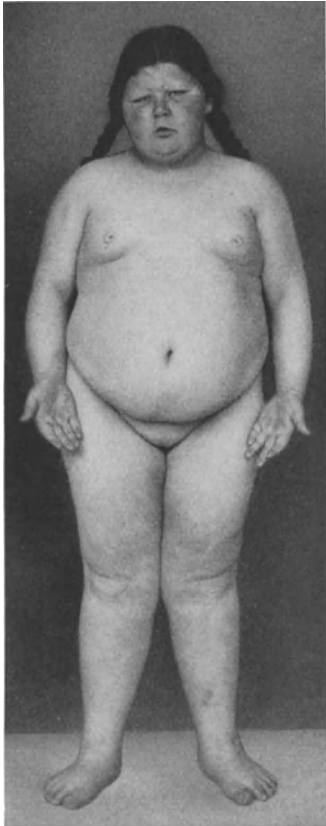


Abb. 120.



Abb. 121.

Abb. 120 und 121. M. H., 13 Jahre, 1,42 m, Gewicht vor der Behandlung 84,0 kg, nach der Behandlung 62,0 kg. LAWRENCE-MOON-Syndrom. Schwachsinn. Retinitis pigmentosa. Keine Polydaktylie. Vor und nach der Entwässerung und Entfettung durch Diät und Thyreoidin.

bei der weißen Rasse, mitgeteilt worden. Der genotypische Charakter der Erkrankung ist hier besonders deutlich. In ihrer ersten Veröffentlichung beschrieben LAWRENCE und MOON (1866) 4 Geschwister unter 10 Kindern als Träger der Erkrankung. 1922 hat BIEDL das Krankheitsbild bei 2 Geschwistern unter 6 wiederentdeckt. BECK (1929) beschrieb 2 Geschwister, MOLITCH, GLADEN und PIGOTT (1935) 3 Brüder. Die größte Zusammenstellung stammt von COCKAYNE, KRESTIN, SORSBY (1935), die 107 Fälle, aus 43 Familien stammend, erwähnen. Einzelmitteilungen sind in neuerer Zeit noch von RAAB (1924), LISSER (1929), SALIS, COHEN (1925), WEISS (1931) erfolgt. Bei dem einzigen Fall, bei dem eine Obduktion erfolgte, den REILLY und LISSER (1932) erwähnen,

war kein pathologischer Befund nachweisbar. Die Annahme von WEISS, daß hier eine Entwicklungshemmung der Zwischenhirnkerne vorliege, ist noch rein hypothetisch. ZONDEK und MÜLLER (1932) haben die regelmäßig zu beobachtende Retinitis pigmentosa, zu der sich auch Veränderungen der Macula und Opticusatrophien gesellen können, mit dem vegetativ-optischen System in Verbindung gebracht. Das Zahlenverhältnis zwischen gesunden und kranken Kindern, in den Geschwisterschaften (1 zu 1,4 bis 1 zu 1,7) und die Häufigkeit der Erkrankung bei Blutsverwandtschaft der Eltern (unter 23 Familien 9 Vetternehen) sprechen

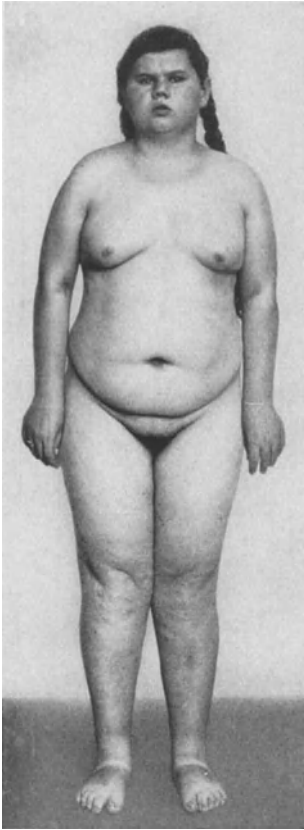


Abb. 122.

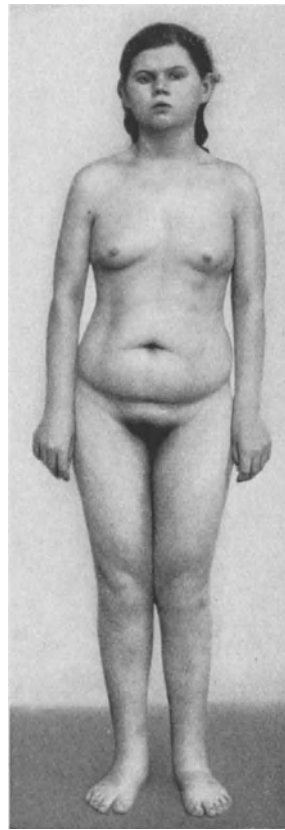


Abb. 123.

Abb. 122—125. S. K., 14 Jahre. LAWRENCE-MOON-Syndrom. Imbezillität. Retinitis pigmentosa. Polydaktylie. Vor und nach der Behandlung mit Diät und Thyreoidin.

für einen einfach recessiven Erbgang. Die Polydaktylie, die in der Hälfte aller Fälle nachzuweisen ist, soll hingegen nach J. BAUER dominant vererbbar sein. Es scheinen Beziehungen zu anderen erbbedingten Erkrankungen bis zur mongoloiden Idiotie zu bestehen (PANSE).

Die neuere Literatur (vgl. HANHART) zeigt die Schwierigkeiten, endokrine und cerebrale Faktoren voneinander abzugrenzen. Dieses kommt deutlich in der von PANSE verwandten Arbeitshypothese zum Ausdruck, wenn er von einer „gen-bedingten Wirksamkeit eines Zwischenhirnorganisationsfeldes“ spricht. Die Therapie vermag lediglich die Fettsucht zu beeinflussen, wobei die Entfettung zu einer gewissen Aufmunterung der Kinder führen kann (vgl. Abb. 120 bis 125). BOENHEIM (1929) wandte Diathermie der Hypophysengegend mit Erfolg an. WEISS (1931) empfiehlt Thyroxin und Pituitrin.

Behandlung. Bei der gutartigen Form der *Dystrophia adiposo-genitalis* wird man mit allen Behandlungsversuchen sehr zurückhaltend sein. Der größte Teil der Kranken, zumal zur Zeit der Pubertät, heilt innerhalb einiger Jahre aus. SHAPIRO (1929), der den Verlauf dystrophischer Störungen bei Schulknaben zwischen 12 und 19 Jahren beobachtete — er sah unter 1850 Knaben 48 Fälle = 2,6% — berichtet, daß stets zuerst ein Umschlag der Mentalität zu beobachten war, dem dann die Entwicklung des Genitales folgte, während die Adipositas

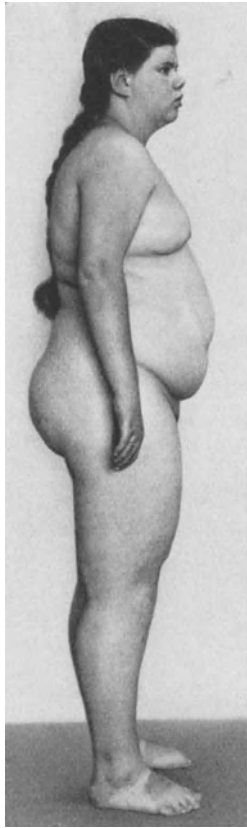


Abb. 124.

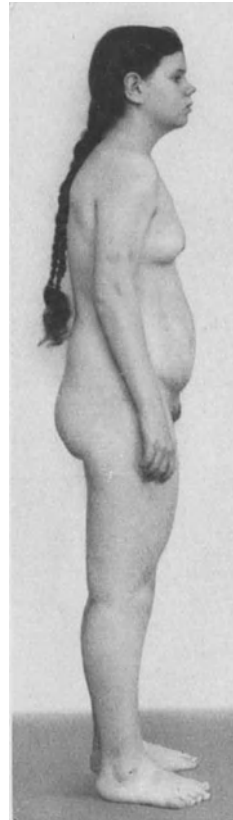


Abb. 125.

noch als letztes Krankheitszeichen, wenn auch in vermindertem Maße, nachweisbar blieb. Wir haben bei der Besprechung der Reifungshemmungen ausgeführt, daß man bei vorsichtigem Zuwarten immer wieder spontan überraschende Entwicklungsschübe auftreten sieht. Auch die Gefahren eines vorzeitigen hormonalen Eingriffs, gerade in den Entwicklungsjahren, sind oben besprochen.

Diätetische und erzieherische Maßnahmen sind stets sofort durchzuführen. Eine calorienarme Kost mit genügender Zufuhr tierischen Eiweißes und hohem Vitamingehalt genügt in vielen Fällen vollständig, um eine weitgehende Entfettung und Auffrischung der Kinder zu bewirken. Zugleich wird man für genügende körperliche Bewegung zu sorgen haben. Bleiben diese einfachen Maßnahmen ohne Erfolg, so halte ich eine Behandlung zunächst mit Schilddrüsenstoffen für erlaubt. Man wird in diesem Falle mit Hilfe des

Grundumsatzes die Reaktion des Organismus auf die Schilddrüsenzufuhr feststellen, wobei man die Beobachtung machen kann, daß die Kinder erstaunliche Mengen von Schilddrüsensubstanz ohne deutliche Wirkung vertragen. Einer



Abb. 126. Polydaktylie bei LAWRENCE-MOON-Syndrom (vgl. Abb. 122 und 128).

meiner Kranken bekam durch 2 Monate hindurch täglich 0,4 Thyreoidin per os, ohne daß der Grundumsatz nennenswert anstieg und ohne daß sich andere Zeichen einer Wirkung erkennen ließen. In einzelnen Fällen können sehr viel



Abb. 127. Kurzfingerige Hand bei LAWRENCE-MOON-Syndrom. Daneben Hand eines gleichaltrigen gesunden Mädchens.

kleinere Mengen sehr rasch zu deutlicher Wirkung und bei Nichtunterbrechung der Behandlung zu toxischen Erscheinungen führen. Hierbei treten frühzeitig Magen-Darmsymptome auf. Es scheint mir kein Zweifel, daß man mit dieser Behandlung häufig eine deutliche Beschleunigung der Reifung erzielen kann. Die Umwandlung des Typus ist dabei oft erstaunlich. Wenn BAUER gegen den von ZONDEK mitgeteilten Behandlungserfolg (s. Abb. 129, 130) einwendet, daß ein

derartiges Ergebnis bei einem Knaben zur Zeit der Pubertät auch ohne Schilddrüsenbehandlung zu erwarten gewesen wäre, so ist zuzugeben, daß eine solche Entwicklung wohl möglich ist, andererseits ist diese Hoffnung aber immer unsicher; ich möchte im vorliegenden Falle die Behandlung für durchaus berechtigt halten. Die Ergebnisse der Behandlung mit Hypophysenstoffen sind wenig befriedigend und nicht ohne Gefahr (vgl. NOWAK). Von den per-oralen Präparaten ist ein nennenswerter Einfluß nicht zu erwarten. Mit Präphyson i.m.

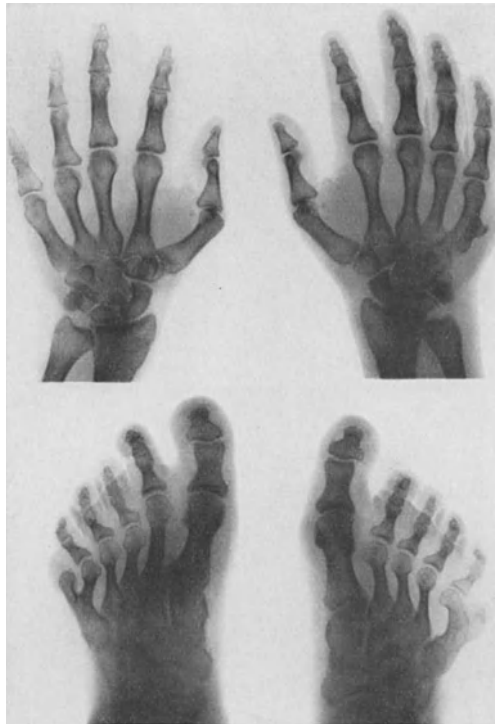


Abb. 128. Röntgenaufnahmen von Hand und Fuß bei LAWRENCE-MOON-Syndrom.

sind mehrfach gute Ergebnisse erzielt worden. Wir haben jedoch oben auf die Gefahren einer Pubertas praecox bei Zufuhr von gonadotropem Hormon hingewiesen. Eine Behandlung mit Sexualhormon ist unerwünscht, da es zu deutlicher Erotisierung der Kinder kommen kann, sie ist bei der Möglichkeit regressiver Veränderungen der Keimdrüsen nach Behandlung mit großen Dosen nicht ohne Gefahr. Möglicherweise wird man mit kleinen Dosen weiter kommen.

Bei der *bösartigen Form* sind die Erfolge der Behandlung im ganzen sehr gering. Der von FRÖHLICH mitgeteilte Kranke ist später von EISELSBERG operiert worden, über die Dauer des Erfolges ist aber nichts bekannt geworden. Bei dem Vorliegen eines größeren Tumors gelingt durch die Operation die Beseitigung der Hirndruckzeichen, wie der Kopfschmerzen und Besserung der Sehstörungen. In einzelnen Fällen sind hierbei auch Veränderungen der dystrophischen Erscheinungen, Entfettung, Wiederkehr der Menstruation und der sekundären Geschlechtsbehaarung beobachtet worden. FALTA beschreibt

die Besserung des Blutbildes und der geistigen Leistungen bei operierten Kranken. Die Indikation zur Operation wird durch die Gefährdung des Visus und die Hirndrucksymptome gegeben. Da die Operation unter Umständen zu einer völligen Entfernung des Vorderlappens führen kann, besteht die Gefahr einer späteren Entwicklung einer hypophysären Kachexie, die ich in 2 Fällen be-

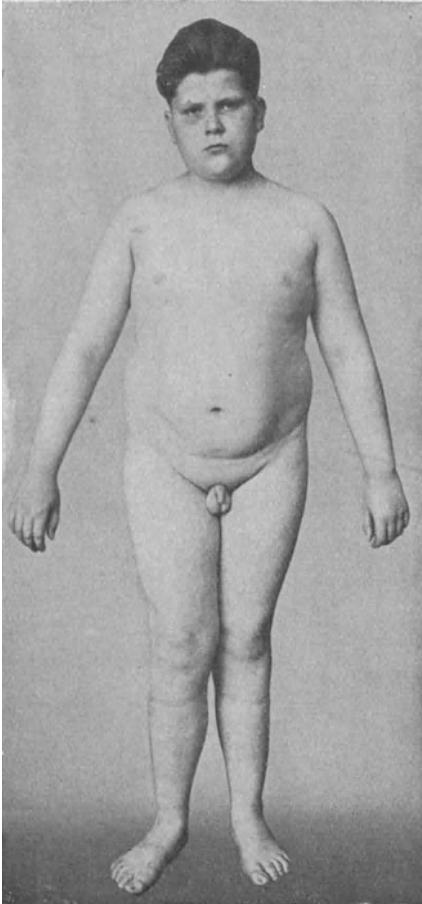


Abb. 129.

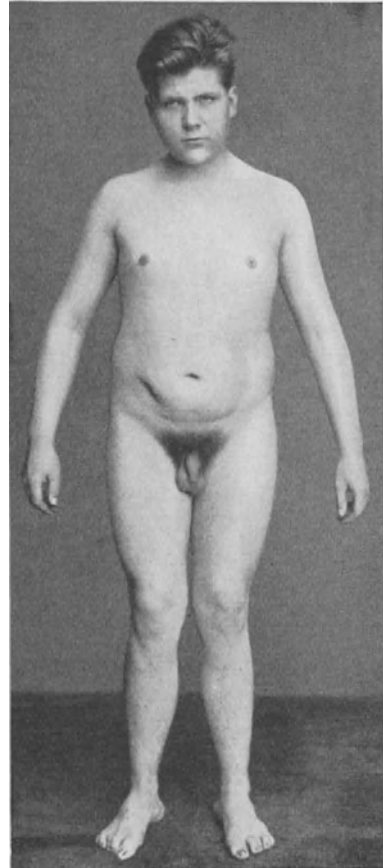


Abb. 130.

Abb. 129 und 130. Dystrophia adiposogenitalis, 14 Jahre. Abb. 129 vor Behandlung; Abb. 130 derselbe Kranke 2 Jahre später, nach einjähriger Thyreoidinbehandlung. (Aus H. ZONDEK: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin 1926.)

obachten konnte (s. S. 413). Auch die Röntgen- und Radiumbestrahlung wird in einzelnen Fällen Hilfe schaffen können (CERVERA, TORRES, CARRERAS 1929). Die Mehrzahl der hier vorliegenden Tumoren scheint jedoch auf die Strahlenbehandlung nicht günstig anzusprechen. Bei dem Vorliegen eines cystischen Tumors kann die Punktion mit Entleerung der Cyste zum mindesten vorübergehend Erleichterung schaffen. Die besten Erfolge sind bei einer luischen Basalmeningitis zu erwarten. Hier kann die Quecksilberschmierkur allein schon zu einem vollen Erfolge führen.

8. Die hypophysäre Kachexie (Morbus Simmonds).

Nachdem GULL bereits 1874 auf die Magersucht der jungen Frauen hingewiesen hatte, MARBURG 1904 vermutete, daß völliger Ausfall der Hypophyse zur Kachexie führe und FALTA 1913 Fälle von hypophysärer Dystrophie mit Kachexie erwähnte, hat SIMMONDS 1913 den Zusammenhang zwischen den Veränderungen des Hypophysenvorderlappens, Magersucht und Kachexie erkannt.

Die wichtigsten Stellen seiner ersten Mitteilung lauten:

„Eine bis dahin gesunde Frau erkrankt an schwerer Puerperalsepsis. Sie erleidet eine septische Nekrose des Hirnanhanges. Infolge des Verlustes dieses lebenswichtigen Organs treten schwere Ausfallerscheinungen: Menopause, Muskelschwäche, Schwindel und Bewußtlosigkeitsanfälle, Anämie, rasches Altern, kurzum, ein „Senium praecox“ ein. Die restierenden intakten Drüsenfragmente atrophieren allmählich in dem umgebenden Bindegewebe. Das Organ wird absolut insuffizient, die Frau geht im Koma zugrunde. Die Sektion ergibt als einzige Todesursache einen fast totalen Schwund der Hypophyse.

Das Eigentümliche aller 3 Fälle war also, daß es sich um eine chronische hochgradige, letal endigende Kachexie handelte, für die eine sorgfältige klinische Beobachtung absolut keine Erklärung liefern konnte. In allen 3 Fällen fand sich als einziger pathologischer Befund bei der Autopsie eine totale Zerstörung der Hypophysis, zweimal durch Geschwulstbildung, einmal durch einen alten embolischen Prozeß bedingt. Für alle 3 Fälle kann man daher annehmen, daß die Kachexie eine Folge der Hypophysisvernichtung und der dadurch bedingten Ausschaltung der inneren Sekretion jenes lebenswichtigen Organs darstellte.“

Während die *bösartige Form* der Erkrankung, die auch als eigentliche SIMMONDSsche Krankheit bezeichnet wird und die vorwiegend Frauen im mittleren Alter betrifft, selten ist, sind die damit eng verwandten Formen der hypophysären Magersucht und Magerkeit des jungen Menschen recht häufig. Die zunehmende Kenntnis der Ärzte täuscht auch hier ein Häufigerwerden der Erkrankung in den letzten Jahren vor.

Symptomatologie.

Bei kaum einer anderen endokrinen Störung ist die Vertiefung in die *Vorgeschichte* des Kranken und die Beachtung seiner Klagen so wichtig, wie bei der hypophysären Kachexie. Die Stellung des Kranken zu seinen Beschwerden kann für die Beurteilung ausschlaggebend werden. Wir hören zumeist, daß der Kranke seit längerer oder kürzerer Zeit keinen Hunger mehr verspürt oder auf nichts mehr Appetit hat. Diese Angabe wird von manchen Kranken ohne Affekt, fast nebensächlich gemacht. Andere dagegen berichten dramatisch und ausführlich, daß ihnen jede Speise, ja schon der Gedanke an das Essen zuwider sei. Auch gegen Getränke kann sich dabei eine deutliche Abneigung entwickeln. Die Begründung dieses Appetitverlustes ist sehr verschieden: Wir können Äußerungen hören, wie wir sie von einer endogenen Depression her kennen: „Wozu noch essen, das hat ja alles keinen Zweck“, oder „nichts macht mir mehr Freude, am wenigsten das Essen.“ Bei solchen Kranken können gleichzeitig andere Störungen psychischer Art geklagt werden wie Nachlassen des Gedächtnisses, der Merkfähigkeit und Konzentrationsfähigkeit, allgemeine Interesselosigkeit und Launenhaftigkeit. Auch Störungen des Schlafes können quälend werden, Schlafsucht sowohl wie Schlaflosigkeit und Schlafverschiebung von der Nacht auf den Tag. Wenn man den Motiven des Hungerns dieser Kranken nachspürt, so kann man in Einzelfällen auf tiefere seelische Zusammenhänge stoßen. Das Hungern kann Ausdruck einer allgemeinen Lebensverneinung, Äquivalent eines Suicidversuches sein. v. WEIZSÄCKER hat bei Kranken mit Magersucht die Träume untersucht, von denen er annimmt, „daß sie wegen ihres unpersönlichen Charakters dem Wesen des physiologischen Geschehens bei der Magersucht näher stehen als biographische Daten“. Er erfuhr dabei, daß bei diesen Kranken das Idealbild einer Askese beherrschend werden kann, die sich nicht nur auf Nahrung und Leibesfülle beschränkt, sondern auch Sexualität

und Geselligkeit usw. umfaßt. Er erklärt den Begriff der „Magersucht“ schon darum als falsch, weil der Inhalt der Sucht nicht auf die Magerkeit ausgeht. Er umfaßt vielmehr im weiteren Sinne die Sphäre der Ernährung, der Zeugung und des Todes. Zweifellos sind an der Lenkung des Hungers und der Ausprägung des Appetits eine große Zahl von sehr subjektiven Gefühlen, Meinungen, Idealen und Vorstellungen beteiligt, die sinnvoll auf das Leben des Kranken und auf seine Strebungen bezogen sein können. Es können die religiösen Vorstellungen



Abb. 131.

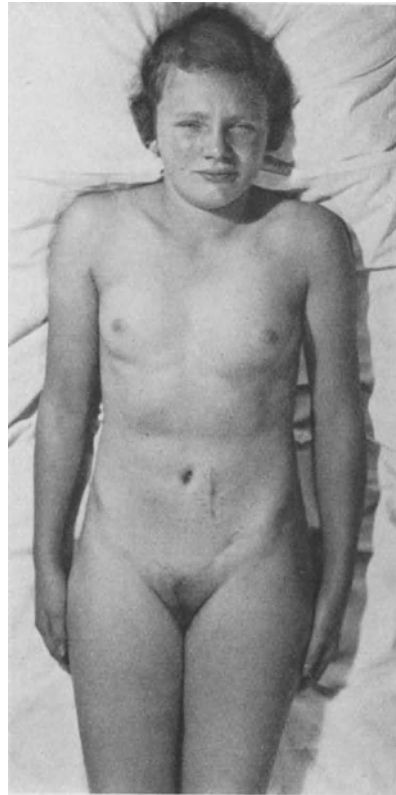


Abb. 132.

Abb. 131 und 132. SIMMONDSSCHE Kachexie vor und nach der Behandlung mit Hypophysentransplantation.
[Aus W. C. MEYER: Dtsch. Arch. klin. Med. 182, 368 (1938).]

einer Abwendung von der Welt, Ablehnung der Sinnesfreuden und Tendenz der Buße als Motiv im Unterbewußtsein schlummern. Die elementare Bedeutung der Nahrungszufuhr für Bestand und Erhaltung des Lebens und die alltägliche Verbindung dessen mit der Sinneslust der Zunge und des Geschmackes hat zu den Forderungen und Vorschriften des Fastens in fast allen Religionen geführt. Der religiös Fastende zeigt den Willen, den einfachsten Forderungen des Leibes zu widersprechen bis zur Gefährdung der Existenz. Er ist bewegt von Vorstellungen der Reinigung und Entsühnung, er übt das Hungern, um dem Hunger zu entgehen, der ihm zum Sinnbild der einfachsten körperlichen Lust, zum Gleichnis des Hungerns und Sehns nach Leben und Glück schlechthin geworden ist, in jenem seltsamen Zwielficht zwischen Furcht und Stolz oder auch im fanatischen Willen zur Selbsttötung. Wir werden auf die Problematik dieser Fragen bei der Betrachtung des Durstes des Diabetes-insipidus-Kranken zurück-

kommen. Solche und ähnliche Gedanken lassen sich freilich nur in einem Bruchteil der Kachexie-Kranken nachweisen. Wieweit die Krankheit als „Verhalten“ anzusprechen ist und welche Schlüsse sich daraus für das ärztliche Handeln ergeben, ist nur am einzelnen Kranken zu entscheiden.

In anderen Fällen wird die Abmagerung mit Magen-Darmbeschwerden begründet. Diese lauten vorwiegend: Völlegefühl im ganzen Leib, Druck im Oberbauch, Schmerzen, besonders nach der Nahrungsaufnahme, aber auch im Nüchternzustand. Die Schmerzen können kolikartigen Charakter tragen und so heftig werden, daß der Verdacht auf Appendicitis oder Ulcus perforatum die Kranken auf den Operationstisch führt (v. BERGMANN). Regelmäßig wird über hochgradige Verstopfung geklagt.

Manche Kranke meinen, daß der Appetit unverändert gut sei, doch ergibt eine genauere Befragung meist die Unzuverlässigkeit solcher Angaben. Neben



Abb. 133. E. M., 16 Jahre. Hypophysäre Magersucht vor, während und nach der Behandlung.

dem Appetitverlust können Anfälle von Heißhunger vorkommen, die mit Schweißausbrüchen vergesellschaftet sind und dem Bilde der Hypoglykämie entsprechen. Von manchen Kranken werden Appetitverlust und Abmagerung im Beginn der Erkrankung als wenig störend empfunden, sie können trotz beträchtlicher Gewichtsabnahme frisch und leistungsfähig bleiben. In der Regel kommt es jedoch frühzeitig zu einer starken Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und zu einem deutlichen Kräfteverlust, der den Kranken zum Arzt führt. Sie klagen rasche Ermüdbarkeit bei geringer Arbeit, Abgeschlagensein trotz ausgiebigen Schlafens, besonders im Laufe des Vormittags. Manche Kranke klagen über eine bleierne Schwere und Benommenheit, die nur gegen Abend für einige Stunden sich aufklärt. Hinzu kommen Anfälle von plötzlicher Ermattung, Zittern, Ohnmachten und Schwindel. Auch diese Beschwerden dürften zum Teil auf eine Hypoglykämie zu beziehen sein. Regelmäßig bestehen Beschwerden vasomotorischer Art, wie Kopfschmerzen, Gefühle der Leere im Kopf, Ohnmachten, zumal bei plötzlicher körperlicher Anstrengung und bei wechselnder Körperlage, starke Empfindlichkeit gegen Kälte, dauerndes Frösteln, kalte Hände und Füße. Die Kraftlosigkeit kann so ausgeprägt sein, daß die Beschwerden an eine Myasthenie erinnern. Von seiten des Genitale wird über Nachlassen von Potenz und Libido, über Menorrhagien, Oligo- und Amenorrhöen geklagt.

Der Gesichtsausdruck der Kranken ist leidend und schlaff, dabei häufig ältlich und greisenhaft, oft auch abweisend und gesperrt (Abb. 131—133).

Beginnen wir mit der Untersuchung, so ist die **Abmagerung** das deutlichste Zeichen. Sie ist in der Regel universell und entspricht dem Typus der *Macies*,

wie wir ihn bei der Phthise und den malignen Tumoren sehen. Manchmal kann im Beginn das Hüftfett längere Zeit erhalten bleiben, so daß das Bild vorübergehend einer Dystrophie ähnelt. Auch können die unteren Extremitäten das subcutane Fett länger bewahren als die oberen. Das Wangenfett verschwindet frühzeitig. Das hagere Gesicht kann an das Bild der Lipodystrophia progressiva erinnern. Die Rippen und andere Einzelheiten des Skelets werden deutlich sichtbar. Schon vor der Abmagerung kann ein asthenischer Habitus erkennbar sein, der im Verlauf der Erkrankung deutlicher wird. Durch den Schwund der Weichteile kann das Bild einer Akromikrie entstehen. Die Haut ist in weiten Falten abhebbar, sie erscheint dünn, trocken und gerunzelt. Über den Händen und Füßen kann sie anfangs gedunsen und später glänzend sein, so daß die Veränderungen denen der Sklerodermie ähnlich werden. Das Kolorit ist zumeist blaß-gelblich, häufig finden sich gelb-bräunliche Pigmentationen, die besonders im Gesicht einem Cloasma ähnlich sein können. Finger und Zehen sind meist kühl und cyanotisch verfärbt. Die Haare gehen frühzeitig und in Büscheln aus. Es kommt auch bei Frauen zur Glatzenbildung. Wimpern, Augenbrauen und die sekundäre Geschlechtsbehaarung verschwinden. Die Nägel werden brüchig und weiß gefleckt, die Zähne lockern sich, neigen zur Caries, brechen ab oder fallen frühzeitig aus. Die Muskulatur ist äußerst dürrftig, ihre Kraft schwindet entsprechend der Inaktivität. Wohl infolge der Exsiccose kann es zu myotonischen Reaktionen, zur Bildung eines idiomuskulären Wulstes bei Beklopfen kommen. Es entsteht das Bild der „Progerie“, der vorzeitigen Verreisung. Die Kranken werden um 20—30 Jahre älter geschätzt als sie sind. Tempo und Ausmaß der Abmagerung sind sehr verschieden, ohne daß hieraus sichere prognostische Schlüsse gezogen werden können. Manche Kranke verlieren im Verlauf von 10 Jahren 20—25 kg, andere können in wenigen Monaten noch größere Verluste erleiden. Eine meiner Kranken verlor in 3 Monaten 36 kg; hierbei bestand zugleich ein unstillbares Erbrechen. Auch spielen bei den raschen Gewichtsstürzen die Wasserverluste eine entscheidende Rolle. Abmagerung und Austrocknung gehen fast stets Hand in Hand. An Einzelfällen läßt sich zeigen, daß die *Exsiccose* der Abmagerung deutlich vorausgehen kann. So hatte eine meiner Kranken im ersten halben Jahr der Erkrankung bei einer Gewichtsverminderung um 18 kg stets einen deutlich erhöhten Hb.-Gehalt zwischen 17 und 18 g-%, während im zweiten halben Jahr bei einer weiteren Verminderung des Körpergewichts um 7 kg der Hb.-Gehalt auf 13 g-% absank.

Dementsprechend war auch der Eiweißgehalt des Serums zunächst erhöht, später normal.

Die *Ursachen der Abmagerung* sind mannigfaltiger Art und im einzelnen noch ungeklärt. Entscheidend ist zweifellos in der Mehrzahl der Fälle die Verminderung der Nahrungszufuhr, die einem absoluten Hungern gleichkommen kann. Eine Erhöhung des Energieumsatzes ist in den meisten Fällen mit Sicherheit auszuschließen, da der Grundumsatz tief liegt und die Stickstoffbilanz positiv zu sein pflegt. Eine schlechte Nahrungsausnutzung ist schon bei der hochgradigen Obstipation wenig wahrscheinlich. Eine Beeinträchtigung der Affinität der Körperzellen dem Brennstoff gegenüber ist möglich, aber nicht bewiesen. Für die Mehrzahl der Fälle kann eine Störung des Hypophysen-Vorderlappens mit Ausfall der somatotropen und adenotropen Hormone als wahrscheinlich angenommen werden. Direkte Hormonbestimmungen liegen hierüber noch nicht vor. Untersuchungen des intermediären Fettstoffwechsels sind nur vereinzelt angestellt und haben keine eindeutigen Schlüsse ergeben.

Von besonderer Wichtigkeit ist eine Betrachtung der Folgen des Hungerns. HECK hat bereits 1918 gezeigt, daß der Hunger des Weltkrieges und der Blockade zu einem Syndrom führte, das weitgehend der hypophysären Kachexie

entsprach. So wurden Adynamie, Bradykardie, Hypothermie, Hypotension, Achylie und hypochrome Anämien vielfältig beobachtet. PLAUT, BERKMANN (1930) und KNIPPING haben gezeigt, daß bei Hunger, der im Falle KNIPPINGS durch einen Kardiospasmus bedingt war, der Grundumsatz beträchtlich absinken kann. BRUCKNER, WIES und LAVIETES (1938) beobachteten im Hunger eine Senkung des Grundumsatzes bis um -34% und eine solche des Blutzuckers bis auf $26\text{ mg.}\%$, Veränderungen, die lediglich durch Mast wieder ausgeglichen werden konnten. Man wird nach diesen Beobachtungen einen großen Teil der Symptomatologie der Kachexie dem Hunger und der Abmagerung unterordnen müssen.

An den inneren Organen findet sich pathologisch-anatomisch häufig eine allgemeine Splanchnomikrie, so betrug in einem Falle von SIMMONDS das Gewicht des Herzens 115 g , der Milz 70 g , der Nebenniere 2 g und des Ovars $2,2\text{ g}$. Hierbei sind sowohl die Folgen des Hungers als auch konstitutionelle Eigentümlichkeiten zu berücksichtigen.

Die Untersuchung des *Magen-Darmkanals* ergibt im Röntgenbild meist eine deutliche Ptosis mit Herabsetzung des Tonus und Abschwächung der Motorik. Nicht selten findet man einen schlaffen Schlüsselmagens im kleinen Becken stehend. Die Magenentleerung und die Darmpassage sind hochgradig verzögert. Atropin ist hierbei wirkungslos, unter Pervitin konnte ich zweimal deutliche Beeinflussung mit Besserung der Motorik beobachten. Wie W. C. MEYER betont, können die Magendarmerscheinungen dem Gewichtssturz vorangehen. Die Werte des Magensaftes sind normal oder mäßig vermindert. Bei einer Kranken, die im ganzen 42 kg an Gewicht abgenommen hatte, beobachtete ich eine fast absolute Achylie (nach Histamin freie Acidität 6 , Gesamtsäure 8), die nach der erfolgreichen Behandlung mit Hypophysentransplantation zu normalen Werten zurückkehrte. Die typischen Oberbauchschmerzen, deren Kenntnis wir BERGMANN verdanken, können sehr heftig und kolikartig sein und mit brettharter Spannung der Muskulatur verbunden sein. Da zugleich die Körpertemperatur bei diesen Kranken labil zu sein pflegt und bei starker Erregung Temperatursteigerungen beobachtet werden, liegen die Möglichkeiten einer Fehldiagnose auf der Hand. Die Situation ist weiterhin dadurch erschwert, weil auch echte Ulcera bei diesen Kranken vorkommen (unter 20 Fällen eigener Beobachtung zweimal), bei deren Zustandekommen auch an zentrale Ursachen, an Zwischenhirnschädigungen und ähnliches zu denken ist. Experimentelle Unterlagen hierfür geben die Beobachtungen von CUSHING, STRIECK u. a. Von seiten des Kreislaufs begegnen wir bei einer Reihe von Kranken, zumal im fortgeschrittenen Stadium, beträchtlichen Hypotonien mit systolischen Werten von $60-80$, diastolischen von $30-40\text{ mm Hg}$. Die Pulsfrequenz ist dabei langsam, das Herz ungewöhnlich klein. MOEHLIG beobachtete im Elektrokardiogramm ein verlängertes Q.T.-Intervall, CURSCHMANN fand im Elektrokardiogramm keine Veränderung. SCHELLONG hat auf eine eigenartige Störung der Blutdruckregulation bei diesen Kranken aufmerksam gemacht, die zwar kaum für die Insuffizienz des Vorderlappens spezifisch sein dürfte, hier aber besonders deutlich zu beobachten ist. Er fand, daß nach körperlicher Arbeit der Blutdruck systolisch und diastolisch bis auf unmeßbar niedrige Werte abfällt und daß die Herzfrequenz hierbei keine oder fast keine Veränderung aufweist. Die Störung ist unabhängig von der Höhe des Blutdrucks und der Zahl der Herzschläge in der Ruhe und unabhängig vom Grade der Kachexie. Sie ist als Ursache der bei diesen Kranken so häufigen Kollapszustände, der Klagen über Schwindel, Ohnmachten und vorübergehende Bewußtseinstrübungen anzusehen. Man wird als Ursache wohl in erster Linie an Veränderungen im Zwischenhirn zu denken haben, zumal das eigenartige Verhalten im Kollaps scheint mir hierfür charakteristisch zu sein; andererseits

wissen wir durch die Versuche von PAULESCO (1907), CUSHING u. a., daß die Exstirpation des Vorderlappens zu Hypotonie und Bradykardie führen kann. Für die Mitwirkung des Vorderlappens sprechen nachdrücklich auch die klinischen Beobachtungen SCHELLONGS, der in einem Teil der Fälle die Störung durch Behandlung mit Präphyson beseitigen konnte. Es ergeben sich hier Beziehungen zum Krankheitsbild der essentiellen oder konstitutionellen Hypotonie. Zumal MARTINI und PIERACH (1926) haben auf die Bedeutung von hypophysären Störungen bei solchen Kranken hingewiesen. An der Hypotonie dürfte auch eine Störung der Nebennieren beteiligt sein. Bei einer M. Addisonkranken konnte ich bei körperlicher Belastung das gleiche Verhalten feststellen. Auch die Pigmentation der Haut, die Adynamie und das Tropfenherz sprechen für eine Herabsetzung der Nebennierenleistung, die durch Wegfall des adrenotropen Vorderlappenhormons verständlich gemacht werden kann. Die Capillaren des Nagelfalzes lassen Unregelmäßigkeit und Trägheit der peripheren Durchströmung erkennen.

Die *Blutuntersuchung* vermag in den meisten Fällen das blasse Aussehen der Kranken nicht zu erklären, hochgradige Anämien sind selten. Die Hb.-Werte lagen bei meinen Kranken zwischen 13,5 und 15 g-%. In einzelnen Fällen sind stärkere Anämien vom sekundären Typus beobachtet worden (STODTMEISTER 1936, LUCACER, VANUCCI). Ebenso können Leukopenien bis zum Bilde der Agranulocytose vorkommen. In der Regel finden sich jedoch normale Leukocytenzahlen, dabei häufig eine Lymphocytose oder auch geringgradige Eosinophilie. Die Senkungsgeschwindigkeit des Blutes ist nicht verändert. Wieweit die Hormone des Vorderlappens einen Einfluß auf Knochenmark und Blutbildung ausüben können, ist noch hypothetisch, doch wissen wir, daß Zwischenhirnveränderungen die Hämatopoese entscheidend beeinflussen können (HOFF). Unter der Behandlung mit Vorderlappenhormon können die Anämien verschwinden.

Die Veränderungen von seiten des *Genitale* wurden bei den Beschwerden der Kranken erwähnt. Den Hypo- und Amenorrhöen der Kranken, die in mindestens der Hälfte der Fälle zu finden sind, entsprechen atrophische und bindegewebig indurierte Genitalorgane. Auf die Bedeutung von Schwangerschaft und Wochenbett bei der Entstehung und Auslösung der Erkrankung kommen wir zurück.

Unter den *Stoffwechselbefunden* steht die *Senkung des Grundumsatzes* obenan. Sie dürfte als obligates Symptom zu bewerten sein, Angaben über normale oder erhöhte Grundumsatzwerte wird man mit Mißtrauen begegnen müssen. Hier dürfte es sich in der Regel um eine Verwechslung mit den kachektischen Formen des M. Basedow handeln. Wir beobachten bei der hypophysären Kachexie die niedrigsten Grundumsatzwerte überhaupt. Sie liegen, das möchte ich im Gegensatz zu CURSCHMANN betonen, meist niedriger als beim Myxödem. Die Erniedrigung beträgt in manchen Fällen nur —10 bis —20%. In anderen Fällen sind Werte von —50% beobachtet worden (H. H. MEYER, eigene Beobachtung). Hierbei ist auf die Schwierigkeit der Bestimmung des Sollumsatzes infolge der Abmagerung hinzuweisen, man sollte deshalb die absoluten Calorienwerte mit angeben. Wir haben in einzelnen Fällen Senkungen bis auf 500 Calorien pro 24 Stunden beim Erwachsenen gefunden. Eine direkte Beziehung zwischen Schwere der Erkrankung und Senkung des Grundumsatzes ist nicht immer zu erkennen, auch Kranke mit tiefsten Grundumsatzwerten können therapeutisch beeinflußt werden. In einem Falle sah ich innerhalb von 4 Monaten eine Steigerung des Grundumsatzes von 650 auf 1200 Calorien nach Hypophysentransplantation.

Die *spezifisch-dynamische Eiweißwirkung* wurde recht verschieden gefunden. Bei der Mehrzahl der Kranken ist sie auch bei stark erniedrigtem Grundumsatz

deutlich vorhanden (PLAUT und KNIPPING, KYLIN, STROEBE 1935). CURSCHMANN sah sie in einem besonders schweren Fall fast aufgehoben, aber bei einem anderen, ebenfalls tödlich verlaufenden Fall bei mehrfacher Kontrolle ungewöhnlich gesteigert, bis auf über 70% des Ausgangswertes. Die Zufuhr von Vorderlappenhormon vermag sowohl den gesenkten Grundumsatz zu heben als auch die spezifisch-dynamische Wirkung wieder herzustellen. Die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens vermögen wir nicht zu erkennen. In einem Fall eigener Beobachtung war die spezifisch-dynamische Wirkung mit einem maximalen Wert von 50% nach 3 Stunden deutlich gesteigert. Die Sektion ergab eine weitgehende Verödung des Vorderlappens mit alten Blutungsresten. Solche Beobachtungen scheinen mir gegen die Bedeutung des Vorderlappens für das Zustandekommen der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung zu sprechen. Wahrscheinlicher dürfte hierbei eine höher gelegene Koordinationsstörung vorliegen. Die Grundumsatzsenkung mag teilweise durch den Fortfall der thyreotropen Impulse des Vorderlappens zustandekommen. Wir erinnern jedoch daran, daß sie auch bei einfacher Nahrungskarenz zu beobachten ist.

Die Blutcholesterinwerte gibt W. C. MEYER als normal oder mäßig erhöht an.

Der *Nüchternblutzucker* ist bei der Mehrzahl der Patienten mäßig erniedrigt. Werte zwischen 60 und 80 mg-% herrschen vor. In Einzelfällen werden sehr niedrige Nüchternwerte bis herab zu 20 mg-% beobachtet. Dabei muß es keineswegs stets zu den entsprechenden klinischen Symptomen der Hypoglykämie kommen. Andererseits sind Anfälle von Spontanhypoglykämie, bei denen die vasomotorischen Erscheinungen ausgeprägt zu sein pflegen, häufig zu beobachten. Der Zuckerbelastungsversuch ergibt einen sehr verschiedenen Verlauf der Blutzuckerkurven. W. C. MEYER beschreibt Kranke mit minimaler Reaktion des Blutzuckers, solche mit normalem Anstieg und verzögerter Rückkehr zum Ausgangswert, andere mit ausgeprägter hypoglykämischer Nachschwankung und wieder Kranke mit übermäßig steilem Anstieg um 150 mg-% und mehr. Gesetzmäßigkeiten sind hierbei noch nicht zu erkennen. Andererseits werden auch schwere Fälle von Kachexie mit normalem Nüchternblutzucker und normalem Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels beobachtet. Das Verhalten gegenüber dem Insulin ist ebenfalls sehr unterschiedlich. Überempfindlichkeit ist nicht selten, sie kann die Verwendung des Insulins zur Mästung der Kranken unmöglich machen. In einem Fall eigener Beobachtung kam es bei einem Ausgangswert von 65 mg-% bei 10 Einheiten Insulin subcutan zu einem fast 1 Std. anhaltenden ersten hypoglykämischen Shock mit Blutzuckerwerten um 20 mg-%. In anderen Fällen wieder entspricht das Verhalten auf Insulin durchaus der Norm. Ebenso ist die Adrenalinreaktion des Blutzuckers nicht regelmäßig verändert (CURSCHMANN).

Die *Blutkalkwerte* dürften vorwiegend in normalen Grenzen liegen (W. C. MEYER). Mehrfach wird Hypokalzämie angegeben.

Die große Mehrzahl der Kranken mit hypophysärer Kachexie läßt deutliche Störungen des *Wasserhaushaltes* erkennen. Hierbei begegnen wir zunächst einem Syndrom, das in mancher Weise als Gegenstück zum Diabetes insipidus anzusprechen ist.

Die Kranken zeigen nicht nur ein Fehlen des Durstes, sie vermeiden zum Teil ängstlich jede Flüssigkeit. Ein Kranker meiner Beobachtung, bei dem es nach der Operation eines Hypophysentumors 10 Jahre später zur Entwicklung der Kachexie gekommen war, hatte sich eine strenge Trockenkost mit ausschließlicher Verwendung von Toast, Knäckebrötchen, gebackenem Gemüse usw. eingerichtet. Die Tagesharnmenge betrug bei ihm 120—180 ccm, bei einem spezifischen Gewicht von 1032 und 1036. Im Trinkversuch finden wir in solchen Fällen mit Oligurie eine starke Verzögerung der Ausscheidung. Dabei kann die

Diurese in mehreren Wellen verlaufen (MARX). Kochsalzzulagen werden stark verzögert ausgeschieden. Die Hautwasserabgabe ist entsprechend der trockenen Atrophie der Haut vermindert. Sie betrug bei dem eben genannten Kranken 12—15 g pro Stunde. Daneben freilich begegnen wir gerade bei der Kachexie nicht selten einer Kombination mit Diabetes insipidus, wobei das Krankheitsbild voll ausgeprägt oder auch nur teilweise entwickelt sein kann. BERGMANN (1934) beobachtete einen Kranken mit starkem Durst und erhöhter enteraler Wasserabgabe bei geringer Diurese.

Am Zentralnervensystem sind nur selten krankhafte Erscheinungen wahrnehmbar wie etwa Abschwächung der Fremdreflexe. Im Falle von Hypophysentumoren werden Chiasmasyndrom und Hirndruckzeichen beobachtet. Eine Sondergruppe bilden die Kranken mit Störungen des *Schlafes*. Wir hören verhältnismäßig häufig von Schlafsucht, Schlaflosigkeit oder Schlafverschiebung, darauf haben wir bereits hingewiesen. In Einzelfällen tritt dieses Symptom ganz in den Vordergrund. So hat MCGOWERN (1932) eine Kranke beschrieben, bei der eine starke, anhaltende Somnolenz bestand, die durch Vorderlappenextrakt günstig beeinflusst wurde. Ähnliche Fälle hat MIEREMET (1922) als „Lethargia pituitaria“ bezeichnet. Er gibt hierbei als anatomisches Substrat die Zerstörung des Vorderlappens an. In einem Falle PRIBRAMS (1922), der nach einer Geburt aufgetreten war, kam es zu Schüben von Schlafsucht, die teilweise wochenlang anhielten. ENGELBACH (1932) und THIERNY (1920) haben bei einer Dystrophia adiposogenitalis mit Fettsucht und myxödematösen Symptomen eine sehr eigenartige Schlafverschiebung mit unwiderstehlichem Schlafbedürfnis am Tage, selbst beim Gehen und Stehen, und nächtlicher Schlaflosigkeit beschrieben. Die naheliegende Annahme, daß es sich hierbei nicht so sehr um ein eigentliches Hypophysensymptom handle, sondern um Veränderungen in den Kerngebieten des 3. Ventrikels wie bei der Economo-Encephalitis, wird durch den therapeutischen Erfolg der Hormonbehandlung in diesen Fällen in Frage gestellt. Man kann diese Beobachtungen vielleicht in Beziehung setzen zu den experimentellen Ergebnissen von CUSHING, CROWE und HOMANS (1909), die nach der Hypophysektomie des Hundes ebenfalls eine Schlafsucht beobachten konnten.

Besondere Beachtung verdienen die Veränderungen der *Psyche*, die recht verschiedenartig sind und vieldeutig in ihrer Beziehung zum Krankheitsgeschehen. Bei einer Reihe von Kranken, zumal der bösartigen Form bei der älteren Frau, sind auffällige psychische Veränderungen nicht zu beobachten. Solche Kranke reagieren wohl mit den Zeichen einer seelischen Bedrückung. Sie verlieren ihre Energie und Lebensfrische entsprechend der fortschreitenden Abmagerung, jedoch in verständlicher, empfindbarer Weise und empfinden so, wie wir es bei anderen kachektischen Kranken bei Phthise und Carcinom beobachten. In anderen Fällen jedoch, nach meiner Erfahrung häufiger bei jüngeren Menschen, zumal bei der postpuberalen Form der jungen Frau, sehen wir ein auffälliges Verhalten. Man muß hierbei meines Erachtens zwei Formen unterscheiden: Einmal begegnen wir psychopathischen, labilen Persönlichkeiten, mit infantilistischen Reaktionen bis zur deutlichen Strebungshysterie; sie erinnern an die psychopathischen Kinder, die als „schlechte Esser“ zum Arzt geschickt werden. Bei diesen Kranken lassen sich nicht selten psychische Traumen als Ursache oder Auslösung der Erkrankung nachweisen. Todesfälle in der Familie, Vergehen und Haft, Entlobung und eheliche Konflikte sind nachzuweisen. Man wird entsprechend etwa der Anerkennung eines psychogenen Basedow auch in solchen Fällen der Psychogenie des Krankheitsbildes besondere Beachtung schenken, zumal sich hier ungewöhnliche psychotherapeutische Möglichkeiten ergeben. Man hat auf das reaktive Verhalten dieser Kranken

neuerdings besonderen Wert gelegt (v. BERGMANN, v. WEIZSÄCKER). H. H. MEIER hat beschrieben, wie in solchen Fällen allein die Herstellung des persönlichen Kontaktes zwischen Arzt und Kranken, die vertrauensvolle Aussprache und Beichte des Kranken genügen kann zur Einleitung der Heilung. In anderen Fällen jedoch dürften die Störungen in einer tieferen Schicht gelegen sein. v. WEIZSÄCKER spricht von einem Überhandnehmen der destruktiven Tendenzen des Organismus. CURSCHMANN betont, daß die psychischen Störungen hierbei nicht als hysteriform zu bezeichnen seien, daß es aber vielleicht Übergänge zwischen der hysterischen Nahrungsverweigerung und diesen eigenartigen psychischen Zuständen gäbe. Man hat mehrfach auf die Ähnlichkeit mit dem STERTZschen Zwischenhirnsyndrom hingewiesen, bei dem eine „Senkung des allgemeinen psychischen Energieniveaus, die sich auf alle psychischen Leistungen auswirkt, zu finden ist. Die Apparate des Hirnmantels werden dabei nicht oder nur unvollkommen in Tätigkeit gesetzt.“ KYLIN spricht von einer psychischen „Adynamie“. In solchen Fällen pflegen auch die psychotherapeutischen Erfolge gering zu sein. Zur Klärung dieser Fälle ist eine eingehende Erhebung der Vorgeschichte oftmals hilfreich.

Hiervon ein Beispiel.

Ein 18jähriges Mädchen wird mit einem Körpergewicht von 40 kg und einem Blutdruck von 85 mm eingeliefert. Sie ist nur mit größter Mühe zum Essen zu bringen, erbricht zeitweise und klagt über Oberbauchschmerzen. Mehrere Tage lang müssen Traubenzucker und Kochsalz rectal gegeben werden, um die Exsikkose abzuwenden. Die Vorgeschichte, die aus der sehr gesperrten Kranken nicht zu erheben ist und von der Mutter erzählt wird, ergibt, daß die Krankheit vor $\frac{1}{2}$ Jahren nach der Entlobung des Mädchens begonnen habe. Seitdem sei sie still und zurückgezogen, launisch und störrisch geworden. Es scheint demnach das Bild einer hypophysären Magersucht bei einer psychopathischen Persönlichkeit mit reaktivem Appetitverlust zu sein. Eine eingehende Aussprache mit dem ehemaligen Bräutigam ergibt jedoch eindeutig, daß sich das Mädchen schon seit 1 Jahr verändert hat, launisch, schweigsam und schwierig geworden ist, so daß dadurch erst die Entlobung zustande kam. Schon in dieser Zeit hörte sie plötzlich mitten in der Mahlzeit auf zu essen, hatte bei den sonntäglichen Ausgängen unberechenbare Gelüste auf nicht erreichbare Speisen und wurde dann ungehalten und ablehnend. Durch Hypophysentransplantation gelang es, den Zustand zu überwinden. Auch kam nach einigen Monaten die Wiederherstellung des Verlöbnisses zustande, der $\frac{1}{4}$ Jahr später eine Fehlgeburt folgte. Nach 2 Jahren ist die Kranke völlig wieder hergestellt.

Hier liegen zweifellos eigenartige Züge vor, die nicht als reaktiv und neurotisch gedeutet werden können. Es sind weiterhin eine Reihe von Fällen mitgeteilt worden, bei denen der Verdacht auf organische Erkrankungen des Zentralnervensystems oder auf eine echte Psychose sehr naheliegt. W. C. MEYER berichtet über eine Kranke mit katatonen Erscheinungen. Leider liegen bislang psychiatrische Untersuchungen zu dieser Frage nicht vor. Es müßte im besonderen untersucht werden, wieweit diese Erkrankung dem Formenkreis der endogenen Depression nahesteht. Man ist versucht, hier von einer Form der „vegetativen Depression“ zu sprechen, ähnlich wie wir bei der Dystrophie die Züge einer „vegetativen Demenz“ antrafen. Es ist daran zu erinnern, daß auch bei Geisteskranken, zumal bei der Dementia praecox mit und ohne Nahrungsverweigerung Zustände von Magersucht beobachtet werden (NATHAN 1928). Glücklicherweise scheinen auch die Kranken mit tiefgreifenden psychischen Veränderungen einer Behandlung weitgehend zugänglich zu sein. Hier dürfte ein grundsätzlicher Unterschied zu den endogenen psychischen Erkrankungen gelegen sein.

Die Beobachtung WISLERS, daß ein 14jähriges Kind eine episodische Magersucht durchmachte und 4 Jahre später eine Schizophrenie bekam, haben wir oben schon erwähnt.

Pathologisch-anatomische Befunde sind bei der *gutartigen Form* des Morbus Simmonds nur selten erhoben worden. Man hat eine Fibrose des Vorderlappens beobachtet (BRASTON). In anderen Fällen wurde jede pathologische Veränderung vermißt (SCHÜRMAN 1934).

Da nur ein Bruchteil dieser Kranken zur Obduktion gelangen wird, ist man auf die Vermutung angewiesen, daß die zahlreichen Möglichkeiten einer Schädigung des Vorderlappens, besonders bei Infektionskrankheiten auch zu mehr oder weniger tiefgreifenden und anhaltenden funktionellen Störungen führen können (PLAUT 1922, BERBLINGER 1932, J. P. SIMONDS 1925). Dabei beobachtet man, daß einmal schon geringfügige anatomische Veränderungen zu einem hochgradigen funktionellen Ausfall führen können (WEINSTEIN). Sehr viel häufiger freilich machen wir die Beobachtung, daß kleinste Reste von Vorderlappengewebe zur Aufrechterhaltung der Funktionen vollauf genügen (BERBLINGER).

Bei der *bösartigen Form*, zumal in den Fällen, die im Puerperium entstehen, spielen thrombotische und embolische Prozesse eine besondere Rolle (SIMMONDS, REYE 1920, BERBLINGER). Die Frage der Blutversorgung der verschiedenen Hypophysenabschnitte ist immer noch Gegenstand der Diskussion. Die Möglichkeit einer isolierten Unterbrechung der Blutversorgung des Vorderlappens ist auch nach den neuesten Untersuchungen von ROMEIS (1940) nicht ausgeschlossen. BERBLINGER konnte bei septischen Prozessen häufig Bakterienembolien mit beginnender Thrombosierung, auch mit Abszeßbildung im Vorderlappen beobachten. Diese Kranken erleben in der Regel nicht mehr die Entwicklung einer Vorderlappeninsuffizienz. Ischämische Infarkte und Nekrosen haben SIMMONDS und KRAUSS wiederholt beobachtet. Die Annahme, daß Hirndruck allein zur Ischämie des Vorderlappens und zur Nekrose führen kann, wird von BERBLINGER nachdrücklich abgelehnt. Er diskutiert zugleich die Möglichkeit eines spastischen Gefäßverschlusses, zumal bei der Eklampsie. Die Veränderungen im Hinterlappen oder Mittellappen, die hierbei gleichzeitig entstehen können, dürften für die Entwicklung der Erkrankung nicht entscheidend sein, doch wird man ihnen eine Modifikation des Krankheitsbildes zuschreiben können. SHEEHAN (1937) hat bei Frauen, die unter der Geburt und im Wochenbett gestorben sind, in einem hohen Prozentsatz Nekrosen des Vorderlappens feststellen können. Er berichtet über 48 Fälle. GOTSCHALK und TILDEN (1940) haben neuerdings einen entsprechenden Fall ausführlich mitgeteilt. Von Interesse ist, daß bei dieser Kranken der Blutdruck von mäßig erhöhten Werten für längere Zeit auf stark hypotone Werte abgefallen war. Die ausgedehnte Zerstörung des Vorderlappens in diesen Fällen macht das Auftreten einer endokrinen Störung nach dem Puerperium leicht verständlich. BOSTROEM hat auf arteriosklerotische Veränderungen als Ursache einer Gefäßstörung im Vorderlappen hingewiesen, bei den Fällen, die nach der Geburt entstanden sind, ist stets auch der ungewöhnliche Umbau der Hypophyse während der Schwangerschaft und die Möglichkeit, daß es zu einer pathologischen Rückbildung der Schwangerschaftszellen mit Verödung des Parenchyms überhaupt kommen kann, zu bedenken. Im übrigen werden die verschiedenartigsten Veränderungen in der Hypophyse als Ursache gefunden oder angeschuldigt. Gummen und Tuberkel, Hämatome (nach Schädeltraumen BERBLINGER 1934, SCHERESCHEWSKY 1925) und Abszesse, entzündliche Veränderungen im Anschluß an Pyämien oder Cysticercus, cystische Degeneration (KRAUSS, BOOM 1936), einfache bindegewebige Atrophie (REINHARDT) und schließlich Tumoren der verschiedensten Art. Wir verweisen auf die Literatur bei BERBLINGER, KRAUSS und GRAUBNER (1925). Wichtig ist, daß pathologische Veränderungen im Vorderlappen und an der Hypophyse überhaupt völlig fehlen können. In einzelnen dieser Fälle sind Veränderungen im Zwischenhirn beobachtet worden. Ob auch die „Stilunterbrechung“ BERBLINGERS, d. h., die Aufhebung einer Verbindung zwischen Hypophyse und Zwischenhirnboden zur Kachexie führen kann, ist noch hypothetisch. So beschreibt STEFAN (1934) einen Fall von jugendlicher Metencephalitis bei chronischer Manganvergiftung, bei dem sich eine von ihm als cerebral bezeichnete Kachexie entwickelte. Auch CUSHING und GOETSCH haben einen derartigen Mechanismus angenommen. JACOB hat ausgedehnte Zellveränderungen im Höhlengrau des Gehirns beschrieben. Wir möchten hier auch die eigenartigen kachektischen Zustände, die sich bei der chronischen Meningitis epidemica entwickeln, hinweisen. Wenn die Berichte über rein cerebrale Formen der Kachexie auch noch recht dürftig sind — in der Mehrzahl der Fälle dürfte das Zwischenhirn kaum ausreichend untersucht worden sein —, so scheinen sie doch teilweise gegen die Zuordnung der SIMMONDSSchen Krankheit zur Vorderlappeninsuffizienz allgemein zu sprechen.

Formen. In ähnlicher Weise wie bei der *Dystrophia adiposo-genitalis* unterscheiden wir eine *gutartige* und eine *bösartige* Form, wobei das Erscheinungsbild der beiden weitgehend gleich sein kann und die Unterscheidung häufig erst durch den Verlauf getroffen werden kann. Die *bösartige* Form, für die REYE (1920) allein die Bezeichnung der SIMMONDSSchen Krankheit vorbehalten sehen möchte, betrifft wohl am häufigsten Frauen nach der Entbindung. Selbst bei chronisch verlaufenden Fällen läßt sich der Beginn der Erkrankung oft auf das Wochenbett zurückführen. Die zahlreichen pathologischen Prozesse, die zu einer Zerstörung des Vorderlappens führen können, sind während des Lebens nur in

seltenen Fällen zu erkennen, insbesondere fehlen zumeist die typischen Tumorzzeichen. Das Erscheinungsbild dieser Fälle läßt sich, darin ist CURSCHMANN unbedingt zuzustimmen, nicht sicher von der *gutartigen* Form abgrenzen. Diese betrifft vorwiegend Jugendliche, und zwar junge Frauen nach Beendigung der Pubertät, ein Beginn während der Pubertät ist verhältnismäßig selten. Wir können hierbei psychogene, cerebrale und konstitutionell bedingte Fälle unterscheiden, ohne jedoch hiermit etwas Entscheidendes auszusagen, denn zweifellos läßt sich auch in Fällen mit deutlichen Hypophysenveränderungen nicht selten die Mitwirkung psychischer und konstitutioneller Faktoren nachweisen; ebenso finden wir bei Fällen mit klarer Psychogenie die Mitwirkung konstitutioneller Faktoren und cerebrale Veränderungen. Die Prognose dieser Fälle ist zumeist günstig, doch immer mit Vorsicht zu stellen. Sie sind einer Therapie gut zugänglich, jedoch wissen wir über das spätere Schicksal solcher Kranken wenig. Zwei meiner Kranken zeigten in den späteren Jahren nach glücklicher Ausheilung der Kachexie gehäufte Fehlgeburten. Eine andere Kranke entwickelte eine schwere Fettsucht vom dystrophischen Typ. Ebenso wie bei der Dystrophie grenzen hier andere Formen der Magerkeit an, so die konstitutionelle Form, wie sie CAMERER und SCHLEICHER (1935) bei WEITZ beschrieben haben, so die „nervöse Anorexie“, deren Abgrenzung grundsätzlich unmöglich sein kann (VAN BALEN, SCHUR, MEDVEI 1937), so die häufige Magerkeit des Senium, die ebenfalls auf Störungen des Vorderlappens zurückgeführt werden kann. Auch hierbei wird man sich hüten müssen, den Allgemeinausdruck der „Vorderlappeninsuffizienz“ anzuwenden, da solche Kranke gleichzeitig akromegale Symptome als sichere Zeichen einer gesteigerten Tätigkeit einzelner Hypophysenelemente aufweisen können.

Noch umstritten ist die Frage, wieweit die **multiple Blutrüsensklerose FALTAS** hierher zu rechnen ist. FALTA hat unter dieser Diagnose ein Krankheitsbild beschrieben, das klinisch durch die schwere *Kachexie*, die sich von der hypophysären nicht sicher unterscheiden läßt, charakterisiert ist. Die Annahme FALTAs, daß die Mitbeteiligung der Nebenniere und der Schilddrüse hierbei eine Besonderheit darstelle und zur Differentialdiagnose verwertet werden könne, ist abzulehnen, da wir Hypotonie und Pigmentierung, niederen Grundumsatz und andere Zeichen als typisch für die hypophysäre Form der Kachexie kennen gelernt haben. Wieweit eine Epithelkörpercheninsuffizienz hierbei charakteristisch ist, läßt sich aus der Literatur nicht deutlich ersehen. Die Durchsicht der Literatur dieses außerordentlich seltenen Krankheitsbildes — in 15 Jahren sind nach JORES nur 20 Fälle mitgeteilt worden — ergibt keine genügenden Anhaltspunkte, die zu einer klinischen Abgrenzung von der hypophysären Kachexie genügen könnten. Auch die Annahme von REYE, daß man die Reaktion auf die Behandlung mit Vorderlappenextrakten differentialdiagnostisch heranziehen könne, ist abzulehnen, da die Therapie zweifellos auch in Fällen von klarer hypophysärer Genese versagen kann (ALTMANN 1928). Eine Besonderheit stellt offenbar das pathologisch-anatomische Bild dieser Kranken dar. Es kommt zu einer hochgradigen Verödung sämtlicher innersekretorischer Drüsen mit Schwund des spezifischen Drüsenepithels. Als Ursache spielt nach FALTA die Lues eine wichtige Rolle. In vielen Fällen sind der Erkrankung akute Infektionskrankheiten vorausgegangen, auch Tuberkulose ist dabei beobachtet worden. Die Annahme jedoch, daß diese Noxen hierbei eine spezifische Affinität zu den Geweben sämtlicher innersekretorischer Drüsen gewinnen sollen, erscheint mir gezwungen, zumal es für einen derartigen Vorgang kein Beispiel gibt; es ist die ungewöhnliche Verschiedenheit des geweblichen Aufbaus, auch der entwicklungsgeschichtlichen Herkunft der Drüsen dabei zu bedenken. Sehr viel wahrscheinlicher ist es darum, daß die Erkrankung der

Hypophyse auch hier den übrigen Erscheinungen übergeordnet ist (VEIT 1922) und daß ein Versiegen der adenotropen hormonalen Impulse die wesentlichen Züge der Krankheit bestimmt. Auf jeden Fall ist JORES darin zuzustimmen, wenn er betont, daß bislang die „multiple Blutdrüsenklerose“ kein klinischer, sondern lediglich ein pathologisch-anatomischer Begriff sei. Die Diagnose „pluriglanduläre Insuffizienz“ sollte, wie wir in der Einleitung bereits betont haben, allmählich aus dem Schrifttum ausgemerzt werden.

Die Therapie muß zunächst die Möglichkeit der Spontanheilung beachten. Diese ist selbst bei schwer erscheinenden Fällen in überraschendem Ausmaße möglich. So beobachtete ich eine Kranke, die um 24 kg an Gewicht abgenommen hatte, psychisch deutlich verändert war und bei der wir beabsichtigten, eine Hypophysentransplantation vorzunehmen. Durch äußere Umstände verzögerte sich die Beschaffung des Schlachtmaterials und die Patientin wurde vorläufig nach Hause entlassen. Als sie nach 3 Wochen wieder aufgenommen wurde, hatte sie ohne irgendwelches Dazutun um 5 kg zugenommen, so daß wir nun die Transplantation unterließen und lediglich auf eine sorgfältige Ernährung achteten mit dem Ergebnis, daß die Kranke innerhalb von weiteren 4 Wochen weitere 8 kg zunahm und sich auch psychisch erfreulich entwickelte. Die Ernährung der Kranken wird die klinischen Regeln der Mast beachten müssen, häufige kleine Mahlzeiten, konzentrierte Nahrung, appetitliche Zubereitung und Vorwiegen des Kohlehydrats (THANNHAUSER, SCHELONG). Bei einer Reihe von Kranken hat sich uns der Beginn mit 1—2 Tagen absoluten Fastens bestens bewährt. Die Kranken erleben hierbei unter Umständen zum erstenmal ein deutliches Hungergefühl und kommen spontan zum Essen, man hat den Eindruck, daß durch das Fasten ein kindischer Trotz gebrochen sei. Bei einer Reihe von Kranken kommen wir mit diätetischen Bemühungen allein nicht weiter; hier wird man sich in besonderer Weise um den ärztlichen Kontakt mit dem Kranken bemühen müssen und versuchen, seelische Widerstände aufzufinden und zu überwinden. H. H. MEYER hat eindrucksvoll gezeigt, wie man mit diesem Verfahren, das noch kaum den Namen der „Psychotherapie“ verdient, entscheidende Erfolge erzielen kann. In anderen Fällen kann eine spezielle psychotherapeutische Behandlung notwendig werden. Freilich scheinen mir diese Fälle sehr viel seltener zu sein als es bei einer Betrachtung des heutigen Schrifttums den Anschein hat. Wünschenswert ist oftmals die Hinzuziehung des Psychiaters zur Klärung der eigenartigen psychischen Zustandsbilder. Unter den *Hormonpräparaten* werden in erster Linie die Vorderlappenpräparate, in Deutschland zumal das Präphyson, verwendet. Die orale Behandlung ist hier meist wirkungslos. In leichteren und mittelschweren Fällen haben CURSCHMANN und andere günstige Ergebnisse erzielt. Bisweilen sind gleichzeitig Keimdrüsen- und Nebennierenpräparate gegeben worden, ohne daß hierfür bestimmte Regeln anzugeben wären. Umstritten ist die Anwendung des Insulins. Es kann bei einzelnen Kranken, die überempfindlich sind, unangenehme Reaktionen bewirken (LÜCKE), andererseits habe ich mehrfach gesehen, daß Insulininjektionen, die zu einem deutlichen Hungererleben führten, einen wirklichen Umschlag des Krankheitsbildes bewirkten. Auch H. H. MEYER betont die Verwendbarkeit des Insulins.

Als zuverlässigste Methode, die zudem den Vorzug der Billigkeit hat, hat sich in den letzten Jahren die *Transplantation* der Kalbshypophyse weitgehend durchgesetzt. Nach dem Vorgang von EHRHARDT und KITTEL haben sich besonders BERGMANN, STROEBE und KYLIN für diese Methode eingesetzt. In der Regel werden ein oder auch zwei Kalbshypophysen möglichst frisch innerhalb von 1—2 Stunden nach der Schlachtung dem Kranken eingepflanzt, zumeist in die Bauchmuskulatur, manchmal auch in das große Netz. Die Einpflanzung in die Muskulatur genügt nach meinen Erfahrungen vollständig zur

Erzielung einer vollen Wirkung, man vermeidet dabei die Gefahren der Eröffnung des Peritoneums. KYLIN hat neuerdings die intramuskuläre Injektion von einer grobzerkleinerten Aufschwemmung des Drüsengewebes als gleichwertig empfohlen und sie ebenfalls als „Transplantation“ bezeichnet. Die Erfolge der Behandlung sind meist vorzüglich, einzelne Mißerfolge sind selbstverständlich auch hier beobachtet worden. Unter 20 eigenen Fällen erlebte ich nur einmal ein deutliches Versagen der Methode. CURSCHMANN erwähnt als Ursache von Mißerfolgen, daß die Transplantation zu spät gekommen sei. Die Erfolge können überraschend sein: Schon am Tage nach der Operation kann der Appetit der Kranken einsetzen und eine Verwandlung des Bildes deutlich werden. Gewichtszunahmen um 10 kg in 4 Wochen sind keine Seltenheiten (Abb. 131—133). Deutlich ist hierbei meist auch der Umschlag des psychischen Bildes. Die Kranken werden zugänglich, fröhlich und zuversichtlich. Man kann sich manchmal des Eindrucks nicht erwehren, als ob diese psychische Umwandlung die eigentliche Ursache des Heilungsprozesses darstelle. Die Erklärung dieser Behandlungserfolge bereitet noch gewisse Schwierigkeiten. Wenn auch REINHARDT bei der Hetero-Transplantation, HILL und GARDNER (1934) bei Homotransplantation noch nach 3—4 Monaten lebendes Hypophysengewebe histologisch nachweisen konnten, so ist es doch unwahrscheinlich, daß die dem Menschen übertragene Kalbhypophyse solange am Leben bleiben soll und daß die Ausheilung der Erkrankung als einfache Substitution zu erklären wäre. CURSCHMANN weist auf die Versuche von ENGEL (1938) und WERDNER hin, die in der Gewebeskultur die besondere Züchtbarkeit und Lebensfähigkeit der Zellen des Hypophysenvorderlappens gefunden haben. Sehr viel wahrscheinlicher ist, daß die Transplantation einen gewissen Hormonstoß darstellt, wie wir ihn eben bislang mit unseren Extrakten noch nicht auszuüben vermögen. Zugleich scheint mir dabei aber der Umstand des operativen Eingriffs und das Erlebnis der Transplantation für den Kranken eine entscheidende Rolle zu spielen. Ich habe mehrfach gesehen, daß der Kranke den Gedanken der Operation und der Drüsenübertragung mit begierigem Interesse aufnahm und habe niemals eine Weigerung zu diesem Eingriff erlebt. Hierbei mag mitspielen, daß die Notwendigkeit eines operativen Eingriffs dem Kranken als moralische Rechtfertigung seines Leidens erscheinen kann, doch liegen die Gründe manchmal sicher noch tiefer. Daß es nicht nur die Zufuhr der Hormone sein kann, sondern daß der operative Eingriff als psychischer und somatischer Reiz dabei wesentlich mitwirkt, zeigen mir zwei eigene Fälle, in denen es bald nach der Transplantation zu einer Vereiterung und Ausstoßung des Transplantates kam und bei denen trotzdem ein voller therapeutischer Erfolg mit beträchtlicher Gewichtszunahme zu beobachten war. Auch diese Erfahrungen zeigen uns, wie komplex das Krankheitsbild der hypophysären Kachexie aufgebaut ist und welch verschiedenartige Gesichtspunkte der Arzt bei der Beurteilung und Behandlung des Kranken anwenden muß.

9. Diabetes insipidus.

Geschichte. Bis zur der Entdeckung des THOMAS WILLIS 1674, daß der Harn des Diabetikers süß schmecke („quasi melle aut saccharo imbutam, mire dulcescere“), galt die Polyurie als das wichtigste Kennzeichen des Diabetes mellitus. Wenn auch schon ältere Ärzte versucht hatten, die Polyurie als selbständiges Symptom abzugrenzen (so finden wir schon bei AVICENNA um 1020 die Erwähnung einer „multitudo urinae“), so war eine Abgrenzung des Diabetes insipidus (D. i.) vom Diabetes mellitus doch erst durch diese Entdeckung möglich. 1794 hat JOHANN PETER FRANK als erster zwei Gattungen des Diabetes, nämlich den Diabetes „insipidus“ oder „spurius“ und den „mellitus“ oder „verus“ unterschieden. Dabei ist es allerdings zweifelhaft, ob er unter dem D. i. dasselbe Krankheitsbild verstanden hat, wie wir heute und nicht vielmehr eine leichte Form des Diabetes

mellitus, bei der mit den damaligen Methoden des Schmeckens und der Extraktion kein Zucker im Harn nachzuweisen war. Den Zusammenhang zwischen Polyurie und Hypophysenstörung entdeckten VASSALE und SACCHI 1883 bei Tierversuchen mit Exstirpation der Hypophyse. 1912 beschreibt FRANK einen Kranken, bei dem es nach einer Schußverletzung der Hypophyse zum D. i. kam. 1913 erkennt VAN DEN VELDEN die antidiuretische Wirkung der Hypophysenextrakte, und im selben Jahre gelingt es CAMUS und ROUSSY durch Verletzung des Tuber cinereum einen D. i. zu erzeugen.

Die Krankheitszeichen.

Der D. i. kann als die eigentliche Durstkrankheit bezeichnet werden, der *Durst* ist oft die einzige und stets die Hauptbeschwerde der Kranken. Die Angaben darüber werden von dem einen Kranken sachlich, ohne erkennbare affektive Beteiligung vorgetragen, das ist besonders bei der hereditären Form des Leidens deutlich: „Der Mund wird mir trocken, darum muß ich trinken“, „Ich brauche nun einmal mehr Wasser als die anderen.“ Andere schildern ihren Durst in dramatischer Form und in spürbarer Erregung: „Wenn ich nicht dauernd trinke, halte ich es vor Durst nicht aus.“ „Ich muß auch des Nachts trinken, sonst verdorrt mein Hals.“ Bei wieder anderen ergibt sich eine tiefere erlebnismäßige Bedeutung und Begründung des Durstes:

So berichtet ein Kranker von WEIZSÄCKERS: „Ich habe direkt eine Bindung ans Wasser. Ich muß es immer suchen. Beim Meer fehlen mir doch die Berge und Wasserfälle, z. B. der Rheinfall ist auch so unpersönlich. Aber ein Brunnen, das ist schön, so aus dem Vollen. Ich bade, wann und wo ich kann. Ich denke oft, es ist schön, sich einen starken Strahl in den Nacken fließen zu lassen. Ein Bächlein genügt, darum will ich in den Schwarzwald. Ich suche immer Wege, wo ein Bach in der Wiese fließt. — Man denkt doch öfter, man möchte nicht mehr leben; da käme für mich nur in Frage, daß ich ins Wasser gehe. Das Wasser ist doch das Reine. Ich möchte das gar nicht symbolisieren. Einfach, es muß kalt sein. Ich trinke gar nicht nur aus Durst; es ist im Mund und in der Kehle schön. Wenn es drunten ist, dann ist es erledigt. — Ich bin zu lange gesäugt worden, ein ganzes Jahr, und meine Schwester auch. Meine Mutter hat Diabetes (Zuckerharnruhr). Besonders trinke ich, wenn ich mich über jemand geärgert oder eine große Freude gehabt habe. Bei mir ist es das Wasser, bei anderen etwas anderes, Luft vielleicht. Schwimmen ist herrlich.“

Wir können bei solchen Kranken Gedanken erfahren, die auf die tiefe Verwurzelung des tierischen Lebens im Wasser seit den ältesten Zeiten hinweisen. Der Durst der Kranken kann in solchen Fällen die Bedeutung eines biologischen Atavismus in Analogie zu den Kiemenspalten des Fetus gewinnen. Wir erinnern uns dabei, daß die Mineralstruktur des Blutplasmas, die bei diesen Kranken fundamental gestört sein kann, nach der Entdeckung von BUNGE und McCALLUM der Zusammensetzung der Urmeere der Cambriumzeit entspricht, jener Zeit, in der zum erstenmal tierisches Leben die Meere verließ, um sich auf dem Lande anzusiedeln.

Wir betrachten zunächst kurz die verschiedenartigen Faktoren, die am Zustandekommen der *Durstempfindung* des gesunden und kranken Menschen beteiligt sind. Es sind einmal Vorgänge im *Mund und Rachen*: Die Austrocknung oder Reizung der Schleimhäute durch trockene, heiße, rauchige Luft, durch salzige und gewürzte Nahrung führt zu einem Durst, der bei dem Gesunden durch das Befeuchten und Berieseln der Schleimhäute leicht auszugleichen ist. Auch bei dem D. i.-Kranken kann eine Trockenheit der Schleimhäute empfunden und sichtbar werden. So werden bei einzelnen Kranken die Lippen rasch trocken und faltig, bei einem meiner Kranken ließ sich schon nach dreistündiger Wasserkarenz eine deutliche Austrocknung und Fältelung der Schleimhaut des Gaumens mit Verlust des typischen Glanzes der Schleimhaut erkennen. Einfaches Befeuchten beseitigte diese Trockenheit nur für Minuten, ein größerer Trunk für 1—2 Stunden. Es handelt sich hierbei zweifellos um ein auf dem Nervenwege zustande kommendes Symptom. Bei manchen Kranken kann schon ein kurzfristiges Dursten zur Heiserkeit führen, die wiederum durch lokales Befeuchten

durch Inhalieren nicht zu beheben ist. Hierbei kann eine Verminderung der Speichelbildung, auf die CANNON besonders hingewiesen hat, beteiligt sein, doch haben auch speicheltreibende Mittel, wie Kaugummi und Emetica meist nur eine rasch vorübergehende Wirkung auf den Durst.

Änderungen der *osmotischen* Verhältnisse des Blutes können ebenfalls zum Durste führen, wobei es noch ungeklärt ist, ob diese Wirkung durch eine Exsiccose bestimmter Gewebe, die als peripherer Reizort für die Durstempfindung in Frage kommen, oder durch eine direkte Einwirkung auf die Zentren des Zwischenhirns zustandekommt. So führt die Injektion hochprozentiger Kochsalzlösung in die Blutbahn bei manchen Versuchspersonen zu einem kurzdauernden heftigen Durst. Störungen des osmotischen Plasmadruckes sind auch bei manchen Kranken mit D. i. zu beobachten, doch ist es zweifelhaft, ob sie wesentlich an der Entstehung der Durstempfindung beteiligt sind. Bei Kranken mit erhöhter Chloridkonzentration des Plasma konnte ich mehrfach eine normale Gefrierpunktserniedrigung und unveränderte elektrische Leitfähigkeit nachweisen, so daß aus der Verschiebung eines Plasmaminerals nicht ohne weiteres auf eine Veränderung des osmotischen Druckes geschlossen werden kann. Auch eine „spezifische“ Bedeutung der Chlorid-Ionen für die Durstempfindung ist zweifelhaft, da wir auch bei starker Erniedrigung des Plasma-chloridgehaltes heftigen und unstillbaren Durst finden können. Es haben sich weiterhin bislang keine gesetzmäßigen Veränderungen der Plasmaeweißkörper nachweisen lassen, wie sie bei der Exsikkose und im Fieber vorkommen und hier als Durstreiz angesprochen werden. Die Annahme WOODYATTS, daß es zu einer Verschiebung zwischen dem freien und dem gebundenen Wasser des Plasma komme, läßt sich bislang noch nicht beweisen. Eigenartige Beziehungen bestehen zu dem Durst des Fieberkranken: Die Mehrzahl der Kranken bevorzugt kaltes Wasser, manche empfinden eine deutliche Stillung des Durstes im kalten Bad, schon das Eintauchen der Arme in kaltes Wasser kann (bei normaler Körpertemperatur) wohltätig sein. Wie schwierig eine Beurteilung dieser Vorgänge ist, zeigt die andere Erfahrung, daß der Durst des D. i.-Kranken im Fieber weitgehend verschwinden kann. Zu dem Durst in der Schwangerschaft und bei endokrinen Störungen ergeben sich Beziehungen, die wir bei der Rolle der Hypophyse besprechen werden.

Die klimatischen, landschaftlichen und kosmischen Einflüsse auf den Durst des Gesunden können beim D. i.-Kranken ebenfalls erkennbar sein. Auffallend ist oft der nächtliche Durst, wie er in solchem Ausmaß bei keiner anderen Erkrankung vorkommt; wir sehen Kranke, die nachts größere Mengen benötigen als am Tage. Aus Zwillingsuntersuchungen und anderen Beobachtungen ergibt sich die Bedeutung der *Konstitution* für das Verhalten des Wasserhaushaltes und das Zustandekommen des Durstes. So kann ein habituelles Vieltrinken in Geschwisterschaften und Sippen nachweisbar sein. Das verschiedene Verhalten der Versuchspersonen in den Versuchen mit experimentellem Vieltrinken, wie sie REGNIER (1916), STRAUSS und KUNSTMANN (1933) durchgeführt haben, wobei die einen heftigen Durst und die anderen heftige Abneigung gegen das Trinken entwickelten, dürfte ebenfalls zu einem Teil auf konstitutionelle Unterschiede zu beziehen sein. Es entsteht die Frage, ob hier Beziehungen zu der konstitutionellen, genuinen, besser hereditär genannten Form des D. i. bestehen. Auch an die Verwandtschaft mit der Dipsomanie und an ihre konstitutionelle Verankerung ist zu denken. Die Polydipsie der Geisteskranken ist, soweit ich sehe, noch nicht auf ihre Ähnlichkeit mit dem D. i. untersucht worden (vgl. REICHARDT). Die enge Vergesellschaftung von Polydipsie und Polyphagie bei Geisteskranken findet man auch bei manchen D. i.-Kranken, so in dem bekannten Fall, den TROUSSEAU 1868 beschrieben hat. Auch E. MEYER hat eine

solche Beobachtung mitgeteilt. Dadurch erweist es sich, daß der Durst nicht nur eine „Allgemeinempfindung“, sondern ein Trieb ist, der fest in das Trieb- und Instinktleben des Menschen eingefügt ist. Wir erinnern hier an unsere Überlegungen zum Problem der endokrinen Fettsucht, die wir in dem Begriff der „vegetativen Demenz“ zusammengefaßt haben. So hat SCHWENKENBECHER (1909) den Verlust des Sättigungsgefühles als einen wesentlichen Befund bei dem D. i. herausgestellt. Auf die Unterschiede in der verschiedenen ergebnismäßigen Betonung des Hungers und des Durstes und ihre Erklärungsmöglichkeiten haben wir früher hingewiesen (MARX 1935).

Von hier aus gelangen wir zu der Frage, in welchem Zusammenhang *Durstempfindung* und *Dursterleben* stehen. In der Pathologie des D. i. ist diese Frage besonders als differentialdiagnostische Erwägung — echter D. i., neurotische Polydipsie — bedeutungsvoll. Wir kommen darauf zurück. Empfindung und Erleben können sich hier in verschiedener Weise begegnen: Wir kennen einmal Kranke, die in einer Konfliktsituation, aus einer Verstimmung oder Angst heraus zu trinken beginnen und „durstkrank“ werden. Dabei besteht die Möglichkeit einer Vermischung mit dipsomanen Zügen. Solche Kranke berichten uns bei der Exploration oder in der Hypnose: „Ich trinke, weil ich immer so viel herunter schlucken muß.“ „Ich muß trinken, weil mir das Leben sonst ja alles schuldig geblieben ist.“ Es können neurotische Mechanismen, die die Reizung der oralen Sphäre und die ungewöhnliche Belastung der Blasentätigkeit einbeziehen, sichtbar werden. Es sind dabei sehr verschiedenartige Dinge, die der Kranke als Motiv oder als Aktziel seines Trinkens angibt. v. WEIZSÄCKER sagt dazu: „Der Durst erweist sich hier nicht nur als eine Empfindung, welche die sinnesphysiologische Folge eines Reizes wäre. Der Durst ist gleichsam umklammert von dem Gefühl der Nötigung, des Müssens, aber Nicht-Wollens, der Vorlust, aber auch der Abwehr. Der Durst als Signal zu einer erstrebten Befriedigung ist also nicht nur Empfindung, sondern auch Drang, und nicht nur Drang, sondern ambivalent gesteuerter Drang: der gerichteten Kraft steht eine hemmende Gegenkraft gegenüber, die bis zu Gewissensbissen gesteigert sein kann. Dies ist den Kranken gemeinsam.“ In anderen Fällen ist eine symbolhafte Erfüllung des Trinkaktes nachweisbar. Dabei spielt die Vorstellung der Reinigung eine besondere Rolle. So berichtet GAUPP jr. über 2 Kranke, bei denen die Symptome Polydipsie und Polyurie zu einem in der Lebenshaltung sinnvoll begründeten Erlebnis mit dem Symbolcharakter der körperlichen Reinigung geworden waren. „Diese sinnvolle Zielsetzung unterhielt den Diabetes, bis es gelungen war, durch Auflösung des neurotischen Komplexes und psychische Führung die Wasserflut ihres Ausdrucksgehaltes zu berauben.“

Grundsätzlich wichtig ist nun, daß der Nachweis derartiger neurotischer Mechanismen oder symbolhaft wirksamer Motive keineswegs als Beweis für eine „psychogene Polydipsie“ im Gegensatz zu einem „echten organischen D. i.“ gelten kann. Bei den beiden Kranken GAUPPs war der D. i. im Gefolge einer Hirnembolie und einer Schädelkontusion aufgetreten, so daß an der „organischen“ Natur ein Zweifel kaum möglich war. Besonders aufschlußreich ist in diesem Zusammenhang eine Beobachtung der CUSHING-Klinik: Ein 14-jähriger Knabe wird mit einem schweren D. i. mit Trinkmengen bis zu 11 Litern eingewiesen. Es ergibt sich, daß der Knabe mit der Onanie begonnen hat und sein Vieltrinken als Möglichkeit einer Reinigung und Lösung seines Gewissenskonfliktes empfindet. Durch eine psychoanalytische Behandlung wird er soweit „geheilt“, daß die Trinkmengen auf 1,5 Liter absinken. Er wird eines morgens tot im Bett aufgefunden und die Obduktion ergibt einen großen Tumor des Mittelhirns. Hier hat also der Durst als Symptom einer organischen Erkrankung des Zentralnervensystems Beziehung gewonnen zum Triebleben und zu dem

Denken des Kranken, das sich um dessen Bewältigung und Lenkung mühte. Dabei waren die Beziehungen so eng, daß von dort aus eine therapeutische Einwirkung auf Durst und Polyurie möglich wurde. Solche Beobachtungen, mögen sie auch vereinzelt sein, sind für das Verständnis der Pathologie des D. i., für die Handhabung der Therapie und die Beurteilung ihres Erfolges von allgemeiner Bedeutung.

Es kann nach solchen Beobachtungen kein Zweifel bestehen, daß die Regulation des Wasserhaushaltes tief im *Zentralnervensystem* verankert ist. Zugleich wird deutlich, daß es unmöglich ist, von einem „Durstzentrum“ zu sprechen, in Analogie etwa zu dem Atem- oder dem Vasomotorenzentrum, im Sinne eines anatomisch umgrenzten Organs. Zwischen den verschiedenen Vorgängen im Wasserhaushalt einerseits und dem übrigen vegetativen Geschehen im Organismus bestehen schon beim gesunden Menschen enge funktionelle Zusammenhänge (so etwa zwischen Wassergleichgewicht, Körpertemperatur und Kreislauf), an deren Steuerung der „gesunde“ Durst entscheidend beteiligt ist. Bei Störungen des Zusammenwirkens, sowohl innerhalb der Funktionsaggregate des Wasserhaushaltes als auch bei Störungen im Zusammenspiel mit den übrigen vegetativen Sphären können ebenfalls Durst und Durstkrankheit entstehen.

Der Durst ist eng mit der Polyurie verbunden. Es sind von FANCONI (1940), GLATZEL und WOLF (1938) einzelne Fälle von zentraler Störung des Wasser- und Salzhaushaltes beschrieben worden, die gewisse Züge des D. i. besitzen, bei denen aber die Polyurie fehlte. Sie sollten nach Möglichkeit nicht als D. i. bezeichnet werden.

Die oft erwogene Frage, welche Störung zuerst eintrete, der Durst oder die Polyurie, dürfte beim Menschen nur schwer zu entscheiden sein. In einzelnen Fällen ist beobachtet worden, so bereits von NOTHNAGEL 1888, daß nach einem Trauma sofort heftiger Durst einsetzte und die Diurese erst nach geraumer Zeit nachfolgte. Die Mehrzahl der Kranken gibt an, daß der Durst zuerst dagewesen sei, doch dürften diese Angaben dadurch unzuverlässig sein, weil der Durst stärker empfunden und erlebt zu werden pflegt, während die Polyurie weniger beobachtet wird, so lästig ihre Folgen auch werden können. Es scheint hier ein gewisser Gegensatz zum Diabetes mellitus zu bestehen, bei dem häufig das vermehrte Wasserlassen als Anfangssymptom geklagt wird. Bei der experimentellen Form des D. i. im Tierversuch liegen die Verhältnisse klarer. In kurzfristigen Beobachtungsperioden konnten RICHTER (1935) an der Ratte und RANSON (1938) an der Katze zeigen, daß hier die Polyurie der Polydipsie nach den entsprechenden Eingriffen am Zentralnervensystem regelmäßig vorausgeht. In einigen Fällen war die Polyurie durch mehrere Tage hindurch deutlich, bevor die Tiere begannen, größere Wassermengen zu trinken. Wie kompliziert die Frage ist, geht schon daraus hervor, daß beim Hunde entgegengesetzte Beobachtungen vorliegen. Hier haben BAILEY, BREMER (1921) und CURTIS (1924) gefunden, daß eine Steigerung des Durstes der Polyurie vorausläuft. Gegen diese Beobachtungen hat RANSON eingewandt, daß die Beobachtungszeiten nicht kurz genug waren, denn innerhalb von 24 Stunden pflegt beim Hunde nach entsprechender Verletzung des Hypophysensystems die Polydipsie regelmäßig die Polyurie zu übertreffen. Es ist hierbei zu berücksichtigen, daß der Hund schon gewohnt ist, Wasser zu trinken und als Gemischtköstler einen wesentlich höheren Wasserumsatz besitzt als die fleischfressende Katze, die für gewöhnlich keinerlei Wasser zu sich nimmt. Zwischen der Steigerung der Diurese und dem Auftreten des Durstes besteht, wenn überhaupt, nur ein kurzes Intervall. Für den Menschen müssen wir annehmen, daß im Hypothalamus ein Regulations-system nicht nur für die Diurese, sondern für die Gesamtheit der Abläufe des Wasserhaushaltes zu finden ist. Es können wohl Veränderungen der Durst-

empfindung ohne periphere Wasserverluste von hier aus ihren Ausgang nehmen, wenn auch für gewöhnlich eine enge funktionelle Koppelung der Vorgänge der Diurese und der Durstempfindung bestehen dürfte.

Bei der Aufstellung einer Wasserbilanz des D. i.-Kranken genügt in der Regel die Messung der Harnmenge, da die *extrarenale Wasserabgabe* hier meist nicht wesentlich verändert ist, oft ist sie sogar bei trockener Haut des Kranken auffällig gering.

Wir sprechen von *Polyurie*, wenn die Harnmenge 2 Liter übersteigt. Die höchsten bei D. i. gemessenen Harnmengen liegen bei etwa 40 Liter (TROUSSEAU 1870). In der Regel beträgt die Harnmenge 10—20 Liter. Die Menge besagt nichts für die Schwere und Art der Erkrankung, wir kennen schwere Fälle von D. i. bei ausgedehnten, organischen Hirnläsionen mit Harnmengen von 5 bis 6 Litern und andererseits neurotische Polydipsien mit Mengen von 20 bis 30 Litern. Die Größe der Diurese kann beträchtlichen Schwankungen unterliegen, zunächst in Abhängigkeit von den durstbestimmenden Faktoren. Klima, Jahres- und Tageszeit haben auch hier einen deutlichen Einfluß. Die bei dem experimentellen D. i. des Tieres häufig zu beobachtende Zweiphasigkeit der Erkrankung (RANSON) ist naturgemäß beim Menschen kaum zu finden, jedoch wurde bei der traumatischen Form von CIMINATA (1931) und von MARX (1936) ein Latenzstadium von mehreren Tagen zwischen dem Trauma und dem Einsetzen der Erkrankung beobachtet. Die Hauptausscheidung kann auf die Nacht verschoben sein, was zu starker Belästigung des Kranken führt. Hierbei handelt es sich um eine zusätzliche Regulationsstörung, die, wie JORES gezeigt hat, ebenfalls auf Veränderungen im Hypophysenzwischenhirnsystem zu beziehen ist. Bei der erblichen Form des Leidens sind die Harnmengen oft recht gleichmäßig. Operative Eingriffe und besonders Fieber können die Harnmenge verringern, unter Umständen bis auf normale Werte. Auch in der Gravidität sehen wir mitunter — vielleicht durch den vikariierenden Eintritt der kindlichen Hypophyse — eine starke Verminderung der Harnflut, andererseits kann die Erkrankung gerade zu dieser Zeit manifest werden oder exacerbieren.

Differentialdiagnostisch kommt zunächst der *Diabetes mellitus* in Betracht. Auch hierbei können Harnmengen bis zu 8 Litern beobachtet werden. In der Regel führt die diätetische Behandlung der Zuckerkrankheit zu einem raschen Rückgang der Polyurie, doch kann auch nach völliger Entzuckerung des Patienten noch eine beträchtliche Polyurie zurückbleiben. Die Annahme, daß das Wasser hier nur als Lösungsmittel für den Zucker vom Körper zur Verfügung gestellt werde, ist heute wohl allgemein verlassen. Es besteht die Möglichkeit, daß auch diese Form der Polyurie hypophysärer Natur ist, sie ist in der Regel gut durch Hinterlappenhormon zu beeinflussen.

Bei der *Schrumpfniere* kann die Harnmenge ebenfalls auf 5 Liter und mehr ansteigen, dadurch können die krankhaften Bestandteile wie Eiweiß und Zylinder derart verdünnt und spärlich werden, daß sie dem Nachweis entgehen, so daß hier das gesamte klinische Bild und besonders der Blutdruck für die Beurteilung mit herangezogen werden müssen. So sah ich bei einem 8jährigen Jungen mit Schrumpfniere Harnmengen bis zu 8 Litern, dabei war Eiweiß nur in geringsten Spuren nachzuweisen; hier ermöglichte erst der Nachweis der stark verminderten Phenolsulphophthaleinausscheidung die richtige Diagnose. Wir haben heute Grund zu der Annahme, daß auch diese Form der Polyurie mit Funktionsstörungen im Hypophysenzwischenhirnsystem vergesellschaftet ist (MARX 1935, 1936). Auch bei Erkrankungen der *abführenden Harnwege* können sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten ergeben. Zahlreiche klinische Beobachtungen und entsprechende Tierexperimente (PFAUNDLER 1902) haben ergeben, daß Abflußbehinderung mit Harnstauung reflektorisch zu starker Polyurie

mit wasserklarem, dünnem Harn, beträchtlicher Exsikkose des Blutes und schweren Durstzuständen mit Austrocknung der Mundschleimhaut führen kann. Nachdem VERNEY gezeigt hat, daß die sog. Nierenerven auch zentripetale Impulse zum Hypophysensystem hinleiten, ist auch hierbei eine Beteiligung des hypophysären Steuerungsmechanismus in den Bereich der Möglichkeit gerückt. Die vorübergehende Polyurie bei Ausschwemmung der Ödeme von Herz- und Nierenkranken, die „urina spastica“ der Migräne-, Epilepsie- und Asthmakranken wird wohl nur selten zu Verwechslungen führen können.

Die Ausführung des Trinkversuchs stößt oft auf Schwierigkeiten, weil die Kranken eine Wasserkarenz von mehreren Stunden, die dabei sowohl vor wie nach dem Trinken notwendig ist, nicht durchhalten. Gelingt die Anstellung des Versuchs, so zeigt sich eine Reihe von charakteristischen Störungen (Tabelle 7). Die Ausscheidung ist überstürzt (Tachyurie), schon innerhalb der 1. halben Stunde nach dem Trinken wird der größte Teil der Trinkmenge wieder ausgeschieden. Die Wasserbilanz ist innerhalb von 4 Stunden häufig negativ, die Konzentrationsbreite des Harnes, gemessen am spezifischen Gewicht und an der Kochsalz- und Stickstoffkonzentration, ist sehr gering, es kommt zu einer tief liegenden Isostenurie, die meist zwischen 1002 und 1008 gelegen ist. Während diese Veränderungen auch bei der

Tabelle 7. E. G. 35 J. Siehe Abb. 70, 71.
Trinkversuch.

Zeit	Menge ccm	Spez. Gew.	NaCl mg%	N mg%
6 ⁰⁰	360	1004	93	230
8 ⁰⁰	320	1003	257	250
nach 800 ccm H ₂ O:				
8 ³⁰	220	1003	257	95
9 ⁰⁰	120	1002	328	100
9 ³⁰	115	1003	328	115
10 ⁰⁰	90	1002	328	110
10 ³⁰	85	1002	304	110
11 ⁰⁰	80	1002	328	130
11 ³⁰	70	1002	257	140
12 ⁰⁰	75	1003	234	115
855 ccm				

neurotischen Polydipsie zu finden und lediglich als Folge der veränderten „Wasservorperiode“ zu bewerten sind, ist die einleitend bereits besprochene Dissoziation zwischen der Wasser- und der Molenausscheidung ein wichtiger Hinweis auf tieferegreifende Regulationsstörungen, wie sie den echten D. i. charakterisieren. Durch entsprechende Behandlung sind diese Störungen wieder ausgleichbar, nach der Einstellung mit Hinterlappenhormon kann die Konzentrationsbreite des Harnes wieder den ursprünglichen Umfang einnehmen.

Der Harn ist meist wasserklar, manchmal hellgrünlich, photometrische Messungen haben ergeben, daß es sich hierbei nicht um eine einfache Folge der Harnverdünnung, sondern um eine echte Verminderung der Gesamtfarbstoffausscheidung handelt. Die Injektion von Hypophysenhinterlappenhormon führt zu einer entsprechenden Steigerung der Farbstoffausscheidung (KABELITZ 1939). Der Harn läßt keine pathologischen Bestandteile erkennen. Die Anwesenheit von Inosit ist nicht für den D. i. kennzeichnend und lediglich als Folge einer erhöhten Flüssigkeitsdurchspülung des Organismus zu betrachten (H. STRAUSS, MOHR 1907). Das spezifische Gewicht liegt zwischen 1001 und 1005, Werte über 1010 werden selten erreicht und sprechen gegen einen echten D. i. Δ ist stark erniedrigt, etwa auf $-0,2$. Die elektrische Leitfähigkeit ist ebenfalls stark herabgesetzt. Die Veränderungen sind besonders durch die Verminderung des Kochsalzgehaltes erklärt. Dieser erreicht in der Regel nicht die Werte der Konzentration im Blutserum, doch sind ausnahmsweise auch (O. KLEIN) beim echten D. i. höhere Harnkochsalzwerte gefunden worden. Daß es sich hierbei nicht um die Folgen einer organischen Veränderung der Nieren handelt, zeigt die Beobachtung, daß sowohl bei Fieber als auch bei Belastung mit größeren

Kochsalzmengen höhere Konzentrationen erreicht werden können. Ebenfalls erniedrigt ist die Konzentration an Bicarbonat, während der Harnstoff ohne Schwierigkeiten bis auf das Zehnfache des Blutspiegels konzentriert werden kann. Allerdings zeigt sich dabei, daß die Niere bei erhöhter Konzentrationsleistung einem Stoffe gegenüber unter Umständen gezwungen ist, die Konzentration und die Ausscheidung anderer Stoffe zurückzustellen (E. MEYER 1926) KLEEBLATT 1915). Man kann demnach von einer gewissen Verminderung der Gesamt-Konzentrationsleistung der Niere sprechen, durch Hinterlappenhormone ist diese Störung voll ausgleichbar.

An der Niere selbst sind krankhafte Befunde nicht zu erheben, insbesondere müssen die Angaben von ELLERMANN (1939) über eine kompensatorische Hypertrophie der Nieren bezweifelt werden. Wenn unsere Auffassung über die Gestaltung der Diurese durch Filtration und Rückresorption innerhalb der Niere richtig ist — und für diese Annahme sprechen alle neuerdings erhobenen Befunde —, so bedeutet eine Polyurie keineswegs eine echte Mehrleistung der Niere, sie kann im Gegenteil auch vom energetischen Standpunkt aus als Minderleistung bezeichnet werden. Hingegen kann es — zumal bei einer relativen Enge der Blasenostien — zu einer Erweiterung der Harnleiter kommen (ELLERMANN 1939, GAUPP 1940). Von besonderem Interesse sind die Angaben, daß auch Motilität und Kapazität der Blase gestört sein können (H. STRAUSS) derart, daß die Kranken keine Empfindung mehr für den Füllungszustand der Blase besitzen (E. MEYER 1926).

Im Blute interessieren uns zunächst die Verhältnisse des wichtigsten Elektrolyts, des Kochsalzes. W. VEIL (1916) hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß wir bei D. i.-Kranken häufig Abweichungen von den normalen Werten finden, die man mit 350—400 mg-% Cl oder 565—640 mg NaCl begrenzen kann. Da wir in der Regel mit unseren Methoden lediglich den Chloridanteil bestimmen, empfiehlt es sich, die Werte nur als Chlorid zu bezeichnen. Es ist darauf hinzuweisen, daß nur die Serumwerte verwendbar sind, da der Gehalt der Erythrocyten an Kochsalz wesentlich niedriger liegt und Veränderungen des Plasma-Erythrocytenverhältnisses Schwankungen des Chloridspiegels vortäuschen können. Auch können nach der DONNAN-Regel Änderungen im Eiweißgehalt des Plasma zu Veränderungen des Chloridspiegels führen. Bei einer Abnahme der als Anion wirksamen Eiweißsäure kann das dem Eiweißkolloid gleichgeladene Chlorid in erhöhter Konzentration in die kolloidale Lösung eintreten.

Je nach der Höhe des Serumchlorids hat VEIL zwei verschiedene Formen der Erkrankung unterschieden: erstens die hypochlorämische, hyperchlorurische Form, die seltener sein soll. Bei der Kochsalzbelastung bleibt das Serumchlorid innerhalb normaler Grenzen, während die Kochsalzkonzentration des Harnes wie beim Gesunden anzusteigen vermag. Hypophysenextrakte sollen ohne Wirkung bleiben, es soll sich hierbei um eine reine Störung des Wasserhaushaltes ohne Beeinträchtigung des Kochsalzstoffwechsels und ohne Gewebstörung handeln. Bei der hyperchlorämischen-hypochlorurischen Form, die sehr viel häufiger ist, führt die Kochsalzbelastung zu einem starken Anstieg des Blutchloridgehaltes. Die Kochsalzausscheidung im Harn wird durch eine Verstärkung der Polyurie und nur in geringem Maß durch eine Erhöhung der Kochsalzkonzentration des Harnes erhöht. Der Durstversuch führt hierbei zu einer raschen Erschöpfung des gesamten Wasserbestandes. Die kochsalzarme Kost wirkt therapeutisch günstig, Hypophysenextrakte führen vorübergehend zu einer völligen Beseitigung aller Symptome. Die Mehrzahl der Nachuntersucher hat diese Einteilung wieder fallengelassen, denn es handelt sich hierbei zweifellos nicht um deutlich abgrenzbare Typen der Erkrankung. Zu Recht bleibt die Beobachtung bestehen, daß die Verhältnisse des Chloridhaushaltes gestört und äußerst labil sind. Bei

einem Kranken mit Lues cerebri und D. i. sah ich innerhalb weniger Tage Schwankungen des Serumchlorids zwischen 390 und 462 mg Cl (MARX 1928), bei einem anderen Fall innerhalb von 3 Monaten zwischen 350 und 470 mg Cl. Auch der Wasser- und Salzaustausch zwischen Blut und Gewebe erweist sich bei diesen Kranken als gestört. E. MEYER (1926) weist darauf hin, daß im Durstversuch trotz der Zunahme von Hämoglobin, Erythrocyten und Serumeiweiß eine entsprechende Steigerung der Chloridwerte des Serum vermißt wird. Ebenso fand er beim Aderlaß, daß statt der gewohnten Erhöhung des Serumkochsalzgehaltes eine Verminderung eintrat. Hierbei handelt es sich nun freilich nicht um Störungen, die für den echten D. i. beweisend sind, vielmehr kommt es auch bei der neurotischen Polydipsie infolge der starken Verminderung des Kochsalzbestandes der Gewebe zu derartigen Reaktionen. Wie OEHME (1918) und MARX (1926) gezeigt haben, ist das Verhalten des Serumkochsalzes nach Wassertrinken und anderen Eingriffen im Wasserhaushalt weitgehend von der Vorperiode und dem daraus folgenden Kochsalzbestand der Gewebe abhängig.

Mit Hilfe der Methode fortlaufender Hb.-Bestimmungen konnte MARX (1928) eigenartige Störungen des Blutgewebeaustausches nachweisen. So kam es bei einem Kranken sofort nach dem Trinken von 1 Liter Wasser zu einer starken Bluteindickung. Nach erfolgreicher Behandlung des Kranken durch Behandlung der zugrundeliegenden Lues war wieder das normale Verhalten mit rasch eintretender Blutverdünnung nach dem Trinken nachweisbar.

Störungen des Chloridstoffwechsels, die in enger Beziehung zum D. i. stehen, sind neuerdings von FANCONI, GLATZEL und WOLF mitgeteilt worden. FANCONI (1940) hat beim Kinde ein Krankheitsbild beschrieben, das er als „Diabetes insipidus occultus“ bezeichnet: Es bestand eine Oligurie, bei Belastung mit 0,2 g Kochsalz pro Kilogramm Körpergewicht stieg die Körpertemperatur bis auf 40° an, während das Serumchlorid von 361 auf 425 mg und das spezifische Gewicht des Harnes bis auf 1033 anstieg. Flüssigkeitszufuhr beseitigte das Fieber sofort. FANCONI erwägt die Möglichkeit, daß es auch leichtere Formen einer derartigen Kochsalzlabilität mit den Symptomen der Salzstauung geben kann. GLATZEL und WOLF (1938) beobachteten einen 29jährigen Mann, bei dem es zu periodischen Schweißausbrüchen mit Dermatitis kam, als deren Ursache eine explosionsartige Steigerung der Kochsalzabgabe durch die Haut gefunden wurde. Als Grundleiden ließ sich eine isolierte Ionenkonzentrationschwäche der Nieren, besonders für Chlorid nachweisen. Die Frage, wieweit Reizung oder Zerstörung bestimmter Hirnteile zu isolierten Veränderungen des Salzhaushaltes führen können und wieweit solche Störungen von denen des Wasserhaushaltes abgegrenzt werden können, ist nach den bekannten älteren Untersuchungen von JUNGSMANN, E. MEYER (1913), BRUGSCH, DRESEL und LEWY (1922) in neuerer Zeit nicht mehr bearbeitet worden. RANSON, RICHTER und ihre Schüler haben sie in ihren Arbeiten leider nicht berücksichtigt. Nach dem Ergebnis der Trinkversuche könnte man vermuten, daß eine Störung der normalen Koppelung von Wasser- und Salzausscheidung zu den charakteristischen hypophysären Krankheitszeichen überhaupt gehört, doch sind hier weitere Untersuchungen dringend erforderlich.

Die Bestandteile des *Blutes* sind im übrigen unverändert. Die Bestimmungen von Hämoglobin und Plasmaeiweiß ergeben nicht die bei den gewaltigen Trinkmengen zu erwartende Blutverdünnung, vielmehr können sich im Gegenteil die Anzeichen einer Bluteindickung vorübergehend finden. Die zirkulierende Gesamtblutmenge bleibt unverändert (ROWNTREE). Auffällig ist weiterhin, daß der Kreislauf in der Regel kaum benachteiligt erscheint, denn die gesteigerten Trinkmengen stellen zweifellos erhebliche Ansprüche an Leistung und Regulation des Kreislaufs. E. MEYER weist darauf hin, daß der Befund eines normalen

Kreislaufs bei D. i. deutlich dafür spricht, daß die Herzvergrößerung der Bier- und Weintrinker nicht durch die großen Flüssigkeitsmengen, sondern durch deren Alkoholgehalt verursacht ist. Wir nehmen heute eine hormonale Insuffizienz des Hinterlappens als Ursache des D. i. an. Da wir die pressorischen Wirkstoffe des Hinterlappens von den antidiuretischen Stoffen noch nicht mit Sicherheit zu trennen vermögen und da wir Grund zur Annahme haben, daß die pressorischen Stoffe bei der Regulation des Blutdrucks beteiligt sind, so müßten wir hiernach bei den D. i.-Kranken eine Störung der Blutdruckregulation erwarten. Das ist aber merkwürdigerweise nicht der Fall. Auch die bei den Erkrankungen des Vorderlappens, wie bei dem CUSHING-Syndrom und beim Morbus Simmonds gefundene Störung der Druckregulation, und die von SCHELLONG beschriebene Vasomotorenreaktion, tritt bei den D. i.-Kranken nicht in Erscheinung. Diese Beobachtungen sprechen zweifellos für die Annahme, daß die pressorischen und die antidiuretischen Wirkstoffe in vivo getrennt fungieren und wohl auch getrennt gebildet werden.

Die extrarenale Wasserabgabe ist meist ungestört. Im Gefolge der Hypophysenerkrankung findet sich manchmal eine besondere trockene Haut mit Verlust der Schweißbildung und beträchtlicher Verminderung der extrarenalen Wasserabgabe.

Der Energiestoffwechsel ist ebenfalls in der Regel unverändert. Der Grundumsatz pflegt nach meiner Erfahrung eher niedrig zu sein. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung kann, wie bei anderen Hypophysenerkrankungen, fehlen. Die Stickstoffbilanz ist unverändert. Bei den in der älteren Literatur beschriebenen Fällen mit starker Steigerung der Stickstoffausscheidung im Harn dürfte es sich vorwiegend um die Folgen einer gleichzeitig bestehenden Polyphagie handeln. Die Hypochlorämie erreicht nur selten die Werte, wie wir sie bei den akuten Chlorverlusten nach unstillbarem Erbrechen und in der Addisonkrise beobachten, so daß auch die hypochlorämische Acotämie hierbei kaum zu beobachten sein dürfte. Die Wärmeregulation kann durch die Zufuhr großer Wassermengen stark beansprucht werden, zumal die Mehrzahl der Kranken zur Durststillung kaltes Wasser bevorzugt. Sie scheint jedoch in der Regel auszureichen, um diese Belastung rasch wieder auszugleichen. Für das Verständnis der pathologischen Physiologie und die Therapie der Erkrankung gleich bedeutungsvoll ist die Tatsache, daß das Fieber eine tiefgreifende Einwirkung auf den Zustand des D. i.-Kranken besitzt: Akute katarrhalische Infekte und Anginen mit Fieber können zu einer beträchtlichen Erniedrigung der Trink- und Harnmenge führen. Einer meiner Kranken, der bei einem Erysipel 4 Tage hoch fieberte, zeigte eine fast 14 Tage anhaltende Verminderung seines Durstes und einen Anstieg der Harnkonzentration bis auf 1024. Diese Einwirkung erscheint um so auffallender, als das Fieber für gewöhnlich durststeigernd zu wirken pflegt. Vgl. S. 421.

Von Wichtigkeit sind die Beziehungen zum *Diabetes mellitus*. Beide Erkrankungen kommen gemeinsam vor. So hat STEINER (1939) bei 6 Kranken 3mal Diabetes mellitus gesehen, allerdings sahen ALLAN und ROWNTREE (1931) in dem großen Material der Mayo-Klinik unter 100 Kranken mit D. i. nur 2 Fälle mit Diabetes mellitus. Auch FREUND (1922), SCHUNTERMANN, LABBÉ und DREYFUSS haben solche Fälle beschrieben. DUVOIR (1932) beschreibt eine Kranke mit D. i., bei der sich in den ersten 2 Graviditäten eine deutliche Besserung einstellte, während sich in dem 3. Wochenbett eine Fettsucht mit tödlich verlaufendem Diabetes mellitus entwickelte. Es bestehen weiter genotypische Beziehungen, so erwähnt bereits TROUSSEAU, daß in den Familien der D. i.-Kranken Diabetes mellitus vorkomme. Besonders auffällig sind die Beobachtungen von CAMIDGE (1928). Er berichtet über eine Sippe, in der eine Mutter

mit Diabetes mellitus, 2 Töchter mit D. i. und danach 2 Töchter mit Diabetes mellitus zur Welt brachte. Von diesen letzteren hatte eine wieder 3 Töchter mit Diabetes mellitus. SWEENEY (1929), GIBSON, MAGERS und DULANEY haben ebenfalls Fälle mit Kombination beider Leiden beschrieben. Man findet bei Kranken mit D. i. im Zuckerbelastungsversuch häufig eine Plateaubildung der Blutzuckerkurve (MARX 1928), die nach erfolgreicher Behandlung wieder einem normalen Kurvenverlauf nehmen kann (Abb. 62). GIBSON konnte zeigen, daß das gleiche Plateau auch bei dem experimentellen Vieltrinken entstehen kann und durch die Zufuhr von Hinterlappenhormon zum Verschwinden gebracht wird. E. MEYER beobachtete bei einem traumatischen Fall von D. i. eine Hyperglykämie ohne Glykosurie. Auf die engen Beziehungen zwischen Blutzuckerregulation und Wasserhaushalt bei Gesunden und Kranken habe ich 1927 hingewiesen. Bei 4 meiner eigenen Kranken mit D. i. lagen die Nüchternwerte des Blutzuckers mit 120—145 mg-% an der oberen Grenze der Norm. Hier sind auch die Beobachtungen von VILLA (1927) zu nennen, die von KLEIN und HOLZER (1927) bestätigt und erweitert wurden, wonach Insulin in manchen Fällen von D. i. eine antidiuretische Wirkung ausüben kann. Wir haben bereits erwähnt, daß auch die Polyurie des Diabetikers auf die enge Koppelung zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Wasserhaushalt hinweist.

Von den anderen endokrinen Drüsen spielen zunächst die Keimdrüsen eine gewisse Rolle. So kann die Schwangerschaft einen starken Einfluß auf Entstehung und Verlauf des D. i. haben. Wir kennen einmal Fälle, bei denen die Erkrankung in der Schwangerschaft manifest wird. DUVOIR, POLLET, CACHIN (1932) beobachteten bei ihrer Patientin, daß die Polyurie vom 4. Monat der Schwangerschaft ab sich verminderte und in den letzten Wochen vor der Entbindung verschwand. Am Tage nach der Entbindung waren Polyurie und Polydipsie wieder deutlich. Follikelhormon in großen Dosen bewirkte hier eine Verminderung der Trinkmenge (vgl. auch TROISIER und BELTRAMETTO 1935). Hiernach wäre an eine hemmende Wirkung des Follikelhormons zu denken. Daß diese Erfahrung aber nicht verallgemeinert werden kann, beweisen die anderen Fälle, in denen der D. i. während der Schwangerschaft begann oder verschlimmert wurde. So beschreiben MESTITZ (1930), HENRIET (1936), ANSELMINO und HOFFMANN (1930), ARTAUD (1933) und HENNEQUEN, BLEAKLEY (1938) Kranke mit einer beträchtlichen Steigerung der Erkrankung während der Schwangerschaft, die nach der Entbindung wieder verschwand. Die Annahme, daß bei der hereditären Form die Schwangerschaft verschlimmernd, bei der erworbenen Form hingegen bessernd wirken soll, scheint mir noch nicht genügend begründet zu sein. Wenn wir durch GÄNSSLEN und FRITZ (1924) von einer Frau hören, die mit einem D. i.-Kranken verheiratet ist, während der Schwangerschaft erheblichen Durst aufweist und dann ein Kind mit D. i. zur Welt bringt, während eine 2. Schwangerschaft, die ein gesundes Kind ergibt, ohne Durst verläuft, so müssen wir hierbei zweifellos auch die Möglichkeit einer psychogenen Reaktion mit in Rechnung setzen. Die *Kastration* führte in dem bekannten Fall einer Erkrankung des Stieres, den SCHLOTTHAUER (1935) aus der Mayo-Klinik mitgeteilt hat, zu einer Verminderung der Harnmenge. Schließlich ist noch auf die Frage einzugehen, wie weit beim D. i. die Tätigkeit des Uterus, besonders unter der Geburt, verändert ist. In der Regel scheinen bei der hereditären Form der Erkrankung Schwangerschaft und Entbindung ungestört zu verlaufen, doch beschreibt GAUPP (1940) einen Fall von hereditärem D. i., bei dem die Geburten äußerst schwer und langwierig waren, Schwangerschaftsunterbrechung und Ausräumung der Frucht aus diesem Grunde notwendig wurden. Entsprechende Beobachtungen sind im Tierversuch von RANSON, FISHER und MAGUIRE beobachtet worden. Ein Teil der Katzen mit

experimentellem D. i. war nicht in der Lage, die Leibesfrucht auszustoßen. Es liegt nahe, diese Störungen auf eine verminderte Produktion des uterus-wirksamen Prinzips im Hypophysenhinterlappen zu beziehen.

Die Rolle der *Schilddrüse* ist durch die Tierversuche der RANSON-Schule erwiesen, wenn uns auch die Klinik in dieser Beziehung noch keine sicheren Schlüsse erlaubt.

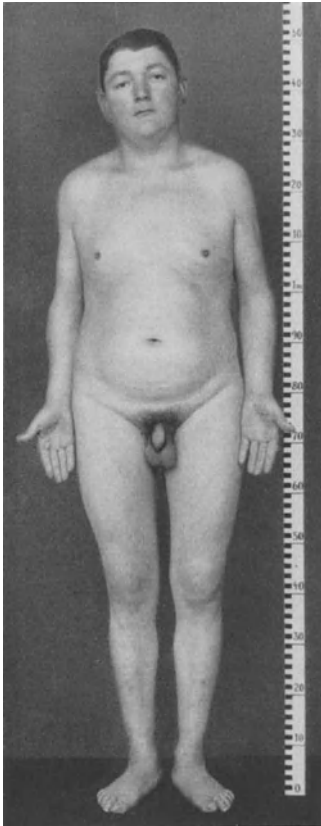


Abb. 134.

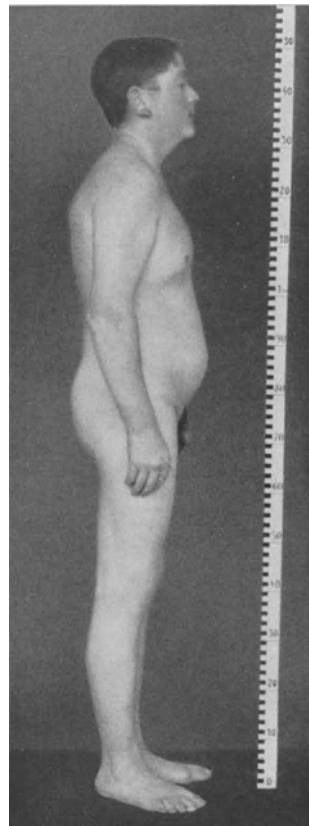


Abb. 135.

Abb. 134 und 135. M. S., 28 Jahre, 1,51 m, 52,0 kg. Diabetes insipidus. Hypogonitale Fettsucht. Kleinwuchs. Hypothyreose. Grundumsatz 1150 Cal. = -15%. Spez.-dyn. Eiweißwirkung normal. + 38% maximal. (Vgl. Abb. 136.)

Zeichen einer anderweitigen Störung des Hypophysenzwischenhirnsystems sind bei dem D. i. verhältnismäßig selten. Mehrfach beobachtet wurde eine Kombination mit *Dystrophia adiposo-genitalis*, auch mit Klein- oder Zwergwuchs (Abb. 70, 71, 134, 135). Hypogonitale Störungen dürften am häufigsten vorkommen (STRAUSS), sie sind auch bei der hereditären Form beobachtet worden. Diese Beobachtungen stehen in einem gewissen Gegensatz zu den Erfahrungen der experimentellen Forschung, die einen intakten Vorderlappen als Grundbedingung für das Zustandekommen des D. i. ergeben hat, andererseits sind auch Fälle von Akromegalie in Verbindung mit D. i. beobachtet worden (BERBLINGER). Zu nennen ist hier noch der von VEIT (1922) und HOCHSTETTER beschriebene Fall, der dem Bilde einer „multiplen Blutdrüsensklerose“ entsprach.

Auch die *direkten Hypophysenzeichen*, Chiasma-Syndrom, Gesichtsfeldveränderungen, Hirnnervenzeichen, Sellazerstörung und Hirndruck sind selten, kommen aber je nach dem Grundleiden vor.

Die Psyche der D. i.-Kranken erweist sich häufig als gestört. Hierbei handelt es sich zumeist um Erkrankungen, die dem D. i. koordiniert sein dürften oder die als Ausdruck einer abwegigen cerebralen Konstitution der Kranken anzusehen sind. Es muß bei dem D. i. stets mit der Anwesenheit tiefgreifender cerebraler Veränderungen gerechnet werden, seien sie anlagemäßig bestimmt oder erworben, die unter Umständen erst spät oder bei dem Hinzutreten weiterer auslösender Faktoren zu einer Manifestation der Erkrankung führen können. Andererseits kann auch die Krankheit selbst mit ihrer gewaltigen Steigerung eines der Triebe und der entsprechenden Störung des Triebgefüges zweifellos zu Veränderungen der Psyche führen. Diese können sich dann wiederum besonders in einer Beeinflussung des Durstes äußern. Je nach der konstitutionellen Eigenart des Kranken kann es dabei zu einer einfachen Steigerung des Flüssigkeitsbedarfes oder zu einer Hinwendung zur Flüssigkeit als Rauschmittelträger oder auch zu einer symbolischen und allegorischen Erfüllung des Trinkaktes mit andersartigen Erlebniselementen kommen. Es findet sich unter den D. i.-Kranken von vorneherein eine auffallend große Zahl von psychisch abwegigen Persönlichkeiten. Unter 26 Kranken meiner Beobachtung fanden sich 5 Landstreicher, und 8 weitere Kranke waren wegen symptomatischer Psychose, hysterischer Reaktion, Kriminalität und Depression anstaltspflichtig geworden. Die Lebensgeschichte eines derartigen Kranken habe ich 1936 ausführlich mitgeteilt. Viel zitiert ist auch der Fall von E. MEYER, bei dem Züge einer endogenen und exogenen Depression bei einem wohl echten D. i. das Bild beherrschen. Doch ist REICHARDT (1908) gegenüber zu betonen, daß keineswegs alle D. i.-Kranken psychische Abartung erkennen lassen, und daß solche Kranke tüchtige und tätige Menschen sein können. Das gilt offenbar besonders für die hereditären Fälle. In der Sippe dieser Kranken, so in der Sippe Schwarz-Frischborn, sind dann freilich oft wieder Schwachsinn und Epilepsie nachweisbar.

Es bestehen zweifellos Beziehungen zwischen Dipsomanie und D. i., wenn auch systematische Untersuchungen von psychiatrischer Seite hierüber noch nicht vorliegen. So habe ich 1935 den Fall eines Lehrers beschrieben, der nach seiner Heilung von schwerer Trunksucht periodisch wiederkehrende Verstimmungen erlebte, die das Bild eines manisch-depressiv gereizten Mischzustandes boten. In diesen Perioden erlebte er eine gewaltige Steigerung seines sonst nur geringen Durstes, er trank Kaffee und Wasser bis zu 6 Liter. Er entschuldigte sich damit, „er tränke nur in Erinnerung an sein früheres Säuferdasein“.

Als Beispiel für die Anwesenheit hypophysärer Störungen bei der Dipsomanie nenne ich das Beispiel eines 33jährigen Kollegen, der seit seiner frühen Studienzeit reichlich getrunken hat, vorwiegend Bier, wenig konzentrierten Alkohol. Mehrere Anläufe, Abstinenz zu werden, sind immer wieder gescheitert. Trotz energischer Ermahnungen durch den Schwiegervater, trotz der flehentlichen Bitten der Frau kann er bei Ausübung seiner ländlichen Praxis nur schwer an einem Wirtshaus vorbeifahren. Er trinkt dort oft 10–12 Glas Bier und ist dann nicht mehr in der Lage, seine Praxis fortzusetzen. Als Durchschnittskonsum der letzten Monate wird eine Menge von 3 Liter je Tag angegeben. Er wird in delirantem Zustande mit einer schweren doppelseitigen lobären Pneumonie auf meine Abteilung eingeliefert. Unter Sulfapyridin- und Strophantinbehandlung rasche Erholung. Es findet sich eine hochgradige blasse Fettsucht und ein Übergewicht von 30 kg. Ausgedehnte flammenförmige Stria am Unterbauch und in der Hüfte, zum Teil beginnende Rotfärbung. Die Zuckerbelastung mit 50 g Traubenzucker ergibt bei niedrigem Nüchternblutzucker von 65 mg-% einen raschen Anstieg auf 125 mg-% und eine tiefe Nachschwan-
kung um 40 mg-%. Um diese Zeit finden sich die deutlichen Zeichen einer Hypoglykämie mit Tremor, Blässe und Schweißausbruch. Im Trinkversuch findet sich eine geringe Konzentrationsbreite des Harnes zwischen 1004 und 1014, die Kochsalzkonzentration schwankt zwischen 82 und 638 mg-%. Die Stickstoffkonzentration zwischen 53 und 400 mg-%. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung ist abgeschwächt.

Erwähnt sei auch die von TROUSSEAU bei D. i.-Kranken beobachtete hohe Alkoholtoleranz, einer seiner Kranken vertrug 20 Liter Wein und 1 Liter konzentrierten Alkohol täglich ohne Zeichen eines Rausches. Bei demselben Kranken fiel noch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Belladonna auf.

Bei den psychisch auffälligen Kranken ist die differentialdiagnostische Frage, handelt es sich um einen *echten D. i.* oder um eine *neurotische Polydipsie*, besonders dringlich. Die Entscheidung kann schwierig, ja unmöglich sein, da sich die Zeichen der „organischen“ Stoffwechselstörung mit neurotischen Zügen ununterscheidbar vermischen können. Das geht aus dem Gesagten zur Genüge hervor. Als das wichtigste Hilfsmittel bei der Differentialdiagnose wird zumeist der *Durstversuch* angesehen. Dieser ist zweifellos ein unerläßliches Hilfsmittel zur genaueren Erforschung der Erkrankung. Er ist, vernünftig gehandhabt, auch wohl stets ungefährlich. Seine Ergebnisse sind freilich nur mit großer Vorsicht zu verwerten. Man wird den Versuch erst dann anstellen dürfen, wenn man den Kranken kennt, sein Vertrauen erworben hat und auf einigen guten Willen rechnen kann. Das Dursten durch Gewalt zu erzwingen, führt bei der psychischen Eigenart solcher Kranken häufig zu pathologischen Reaktionen, wie Gewalttätigkeit, Sprung aus dem Fenster, Trinken des eigenen Harnes; Züge, die jedoch wiederum keine sicheren Rückschlüsse auf die Natur der Erkrankung erlauben. Wenn der Arzt oder zuverlässiges Pflegepersonal den Kranken kontrollieren und ihn zugleich abzulenken suchen, so gelingt nach meiner Erfahrung stets ein Durstenlassen für mindestens 2—3 Stunden. Diese Frist ist aber für die Prüfung der Konzentrationsfähigkeit der Niere oft zu kurz bemessen und ein spezifisches Gewicht des Harnes von 1004—1008 nach solcher Frist besagt keineswegs, daß die Niere nicht höher konzentrieren kann und daß es ein echter D. i. sei. Andererseits sprechen auch höhere Konzentrationen des Harnes von 1010—1015 nicht sicher gegen einen echten D. i. (KLEIN und HOLZER 1927). Die Annahme, daß die Niere des D. i.-Kranken niemals über die Chloridkonzentration des Blutes hinaus konzentrieren könne, ist zweifellos unrichtig. Man wird im Zweifelsfalle eine Kochsalzbelastung mit heranziehen können, die beim Gesunden und bei der neurotischen Polydipsie zu beträchtlichen Steigerungen der Harnkonzentration führen kann, falls nicht die Trinkmenge daraufhin entsprechend gesteigert wird. Andererseits beobachtete FANCONI bei dem von ihm als „D. i. occultus“ bezeichneten Fall nach der Kochsalzbelastung eine Steigerung der Harnkonzentration bis über 1030. In schweren Fällen von D. i. kann es schon nach einem 2—3stündigen Dursten zu einem Anstieg der Blutkonzentration, gemessen am Hb.-Wert und dem Plasmaeiweiß, kommen, doch ist das keineswegs immer der Fall. Wir wissen aus den Untersuchungen von RÉGNIER (1916), H. STRAUSS und KUNSTMANN (1933), daß ein wochen- oder monatelang mit Absicht fortgesetztes Vieltrinken auch beim Gesunden zu tiefgreifenden Störungen des Mineralhaushaltes, zur Erschöpfung der Depots und zur Überlastung der Regulationsvorrichtungen führen kann. Wir haben oben bereits auf die entscheidende Bedeutung der Vorperiode für alle Reaktionen des Wasserhaushaltes hingewiesen. So kann uns der Durstversuch zwar Hinweise auf Art und Schwere der Erkrankung geben, die Entscheidung der Frage Polydipsie oder D. i. gelingt jedoch damit nicht immer. Die Höhe des Blutkochsalzes und seine Labilität kann wichtige Hinweise ergeben. Durch eine probeweise Zufuhr von Hinterlappenhormon ist eine sichere Entscheidung der Frage ebenfalls nicht möglich, denn das Hormon hat sowohl beim Gesunden als beim D. i.-Kranken eine starke antidiuretische Wirkung. Wenn ein Kranker trotz Hormonzufuhr weitertrinkt, so muß das in besonderem Maße den Verdacht auf die Mitwirkung psychischer Faktoren lenken. Die Beobachtung, daß ein Kranker wohl auf die Einspritzung von Hinterlappenhormon, nicht aber auf

eine zur Täuschung gegebene Spritze von Kochsalzlösung reagiert, kann hier nicht weiterführen, denn der aufmerksame Patient wird schon bei der Injektion den Unterschied unschwer bemerken, auch werden die nach der Injektion eintretenden vasomotorischen Wirkungen des Hormons dem Patienten meist deutlich spürbar. Wir müssen demnach das gesamte klinische Bild, das Ergebnis der Stoffwechseluntersuchung und die psychologische Beurteilung des Kranken zu Rate ziehen und dann den Anteil psychischer und somatischer Faktoren abzuschätzen suchen.

Der D. i. ist eine seltene Erkrankung. FITZ sah unter 100000 Kranken 14 mit D. i., ich selbst habe in 15 Jahren unter 220 Hypophysenkranken 26 D. i.-Fälle gesehen. Bei der erworbenen Form sind beide Geschlechter gleichmäßig befallen, bei der hereditären Form überwiegen die Männer bei weitem. Die Erkrankung kommt in jedem Lebensalter vor. Bei den frühkindlichen Fällen handelt es sich meist um die hereditäre Form. So beschrieben MARAÑÓN und BOVILLA (1925) einen Knaben, der mit 20 Monaten 8 Liter trank und dessen Mutter periodisches Vieltrinken aufwies. Eine sorgfältige Darstellung des kindlichen D. i. gaben LEREBoullet und BERNARD (1936).

Besondere Formen. Eine Besprechung erfordert die *hereditäre*, auch genuin genannte Form der D. i. Sie stellt im ganzen die seltenere Form des Leidens dar. HANHART hat aus den letzten 100 Jahren 129 Fälle, die aus 25 Sippen stammen, zusammengestellt. Die älteste Mitteilung darüber stammt von LACOMBE (1841), der in der Gegend von Dijon eine Familie beobachtete, in der Schwester und Bruder und die 4 Kinder der ersten und 2 von den Kindern des letzteren einen D. i. aufwiesen. Der bei weitem wichtigste Stammbaum betrifft die von ADOLF WEIL zuerst untersuchte Familie Schwarz aus Frischborn in Oberhessen. Der Stammbaum, der von seinem Sohn ALFRED WEIL und in jüngster Zeit von CAMERER ergänzt wurde, umfaßt die Nachkommenschaft eines vor 167 Jahren geborenen Ahnen, in 6 Generationen sind bisher 37 Fälle des Leidens in dieser Familie aufgetreten. Da die Manifestationen in den Generationen lückenlos aufeinander folgen und das Verhalten der Kranken zu den gesunden Sippengliedern 36 zu 36 beträgt, so ist hier mit Sicherheit eine einfach dominante Vererbung anzunehmen. Sämtliche Glieder der Sippen sollen sich körperlich und geistig normal entwickelt haben und haben außer der Eigenschaft des Vieltrinkens keine Häufung auffälliger Krankheiten und keine Zeichen konstitutioneller Abartung aufgewiesen. WEIL betont, daß die Widerstandskraft und Leistungsfähigkeit dieser Sippe ungewöhnlich gut gewesen sei, so daß man den D. i. hier als eine „gesunde Krankheit“ zu bezeichnen habe.

Eine zweite große Sippe, die aus dem Dorf Zwiefalten von der Schwäbischen Alp stammt, ist von GÄNSSLEN und FRITZ untersucht worden. Die erste manifeste Anlage, die als Mutation zu bezeichnen sein dürfte, reicht hier bis zum Jahre 1650 zurück. 21 Glieder der Sippe weisen die Erkrankung auf. Auch aus diesem Stammbaum ergibt sich eine einfache Dominanz des Merkmales. Die besondere Bedeutung dieser Sippe beruht darin, daß bei einem der Kranken das Gehirn sorgfältig untersucht werden konnte. Der Kranke war mit 40 Jahren an einem Ulcus ventriculi gestorben. Es ergab sich eine Hypoplasie des Nucleus supra-opticus und des Nucleus paraventricularis mit einer Ganglienzellverarmung dieser Kerngebiete. Die Hypophyse und das Tuber cinereum waren hingegen nicht verändert. Neuerdings hat R. GAUPP (1940) die ausführliche anatomische Untersuchung eines derartigen Falles vorgelegt, die ebenfalls in erster Linie einen Zellschwund des Nucleus supra-opticus, weniger deutlich des N. paraventricularis und Schrumpfung des Hypophysenhinterlappens ergab.

Schließlich ist kürzlich in der Schweiz von SCHERRER eine Sippe, die in 4 Generationen die Krankheit aufweist, untersucht worden. Hier gelang es

zum erstenmal 5 Fälle klinisch genauer zu untersuchen. Es ergab sich eine gute Gesamtausscheidung des Kochsalzes, in einem Fall lagen die Serumkochsalzwerte hoch, in den anderen 4 Fällen waren sie normal oder erniedrigt. Auch in dieser Sippe ergaben sich, wie in der von WEIL, keinerlei andersartige konstitutionelle Abweichungen. 1939 hat ELLERMANN eine Sippentafel veröffentlicht, die unter 73 Gliedern 26 Kranke enthält.

Neben diesen großen beispielhaften Sippen ist mehrfach ein familiäres Auftreten des Leidens beschrieben worden. So haben ROGER (1936), ALLIEZ und CLAY D. i. bei Geschwistern gefunden. STEINER hat die Familien von 6 Probanden untersucht. Einmal hatte die Mutter dasselbe Leiden, in einem zweiten Fall war es bei Großvater und Onkel wahrscheinlich, in weiteren Fällen fand sich Diabetes mellitus und Fettsucht in der Familie. Bei einem zwei-eiigen Zwillingsspaar hatte nur der eine Zwilling das Leiden. Auffällig deutlich ist das Überwiegen des männlichen Geschlechts. Unter den 169 Fällen, die HANHART zusammenstellt, fanden sich 108 Männer. LIKINT beschrieb 12 Fälle, ausschließlich männlichen Geschlechts. Die Frage, wieweit etwa bei den die Erkrankung übertragenden Frauen oder bei merkmalfreien Zwischengenerationen latente Störungen des Wasser- oder Mineralhaushaltes vorliegen, läßt sich heute noch nicht mit Sicherheit beantworten. Mit einer solchen Möglichkeit ist, wie HANHART betont, wohl zu rechnen. Hier erscheinen die genannten Untersuchungen von FANCONI richtungweisend.

Eine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung des hereditären vom erworbenen D. i. können wir heute noch nicht vornehmen, insbesondere scheinen die Störungen des Kochsalzstoffwechsels grundsätzlich die gleichen zu sein. Auch die Ansprechbarkeit auf die Hinterlappenpräparate scheint bei beiden Formen die gleiche zu sein, wenn hier auch erst vereinzelte Beobachtungen vorliegen. Im Gegensatz zum erworbenen beginnt der hereditäre D. i. meist in frühester Jugend, doch zeigt die Beobachtung von ROGER und ALLIEZ, daß die Manifestation auch erst im höheren Alter, nach einem langen Latenzstadium aufzutreten kann. Bedeutungsvoll sind die Beziehungen zu anderen Erberkrankungen; Wachstums- und Entwicklungsstörungen sind beim hereditären D. i. nicht beobachtet worden, während bei der erworbenen, frühkindlichen Form, die oft durch eine *connatale Lues* bedingt ist, Wachstumsstörungen und Infantilismus häufig zu beobachten sind (GAYLER). Von GUASPARI (1938) ist ein Fall von hypophysärem Zwergwuchs mit D. i. beschrieben worden. MATHIEU (1931) und SIMONEN beobachteten zugleich multiple osteogene Exostosen, RUMMERT eine Ostitis deformans Paget. In diesem Falle wie ebenso bei der SCHÜLLER-CHRISTIANschen Erkrankung können freilich die Skeletveränderungen der Schädelbasis die Ursache der Erkrankung darstellen.

Von den Kombinationen des D. i. mit anderen Erkrankungen sind die Verbindung mit myotonischer Dystrophie (KRAUSE und FELLENEBECK 1930) und mit Dystrophia musculorum progressiva (FLINKER 1934) zu nennen.

Pathologische Anatomie.

Die Betrachtung der anatomischen Befunde am Hypophysenzwischenhirnsystem ergibt zunächst eine große Mannigfaltigkeit der Grundkrankheiten: *Encephalitis epidemica*: BERINGER und GYÖRGY (1923), SALUS (1934) (Kombination mit Narkolepsie und Fettsucht, die später in *Magersucht* umschlug), WHITEHEAD, DARLEY (1931). *Lues*: GOLDZIEHER (1913), NONNE, FINK (1926), MARX (1928), LESCHKE (1933). *Tuberkulose*: HAGENBACH, v. HANN, v. MEYENBURG. *Absceß und Entzündungen*: CAMUS, ROUSSY, LEGRAND (1922), JUNGMANN, v. GIERKE. *Schädeltraumen*: FRANK (1910, 1912), STERLINGER (1933), MARX (1936). *Blutungen*: MARAÑÓN (1921), LUZZATO. *Leukämie*: E. MEYER (1926), KUGELMEIER (1937). *Gliome*: LESCHKE (1933). *Hypophysenadenome*: CIPRIANI, MORACCHINI, ROTTA (1929), ZACK (1904). *Hypophysencysten*: BERBLINGER (1913), MIOSEPHY (1925),

KIYONO (1926). Am häufigsten werden Tumoren, die die Schädelbasis ergriffen haben, oder metastatische Tumoren gefunden. Unter ihnen dürften wieder die Metastasen des Mammacarcinom am häufigsten sein. So hat KIYONO unter 14 Fällen 4 derartige Fälle beobachtet, BERBLINGER hat unter 7 Fällen ebenfalls 4 Tumoren beschrieben, im übrigen die folgenden Autoren: SIMMONDS (1913), BERBLINGER (1913), GOLDZIEHER (1913), SCHMORL, v. MEYENBURG (1915), FLECKSEDER (1916), v. GIERKE (1914), SEKIGUCKI (1916), FRAENKEL, NEUBÜRGER (1920), STAEMMLER (1924, 1932), KIYONO (1926), TAKAO (1926), ELMER, KEDJERSKI, SCHEPS (1928), FUTCHER (1929), CHESTER (1930), GRASMANN (1931).

In einer Zusammenstellung von 107 obduzierten Fällen berichtet FINK (1928) über 63% der Fälle mit Tumoren an der Hirnbasis oder der hinteren Schädelgrube, 13% mit Syphilis (Basalmeningitis, Gummen in oder auf der Hypophyse) 8% entzündliche Prozesse in der gleichen Gegend, 6% tuberkulöse oder andere Meningitis und 10% Traumen.

Auch die Frage nach der anatomischen Lokalisation dieser verschiedenen Schäden ergibt zunächst ein verwirrendes Bild. Die Veränderungen sind, zumal bei den malignen Tumoren, häufig recht ausgedehnt, so daß kaum zu entscheiden ist, welche Teile des Hypophysensystems in Mitleidenschaft gezogen sind und wie weit es hier zu einer Unterbrechung und Degeneration von Leitungsbahnen gekommen ist. Die Mehrzahl der Fälle ist für die Beantwortung der Frage, welche Veränderungen im zentralnervösen Anteil des Systems bestehen, nicht ausreichend untersucht.

Wir können zunächst zwei Hauptgruppen von Fällen unterscheiden: In der ersten ist vorwiegend oder ausschließlich die Hypophyse selbst befallen, in der zweiten Gruppe sind der Hypothalamus oder das Tuber cinereum befallen, während die Hypophyse selbst frei von Veränderungen erscheint. Diese Unterscheidung ist freilich zunächst noch recht grob. Fälle der ersten Art sind beschrieben worden von: FRANK (1910, 1912), GOLDZIEHER (1913), BERBLINGER (1913), SIMMONDS (1914), v. GIERKE (1914), v. MEYENBURG (1916), FLECKSEDER (1916), SEKIGUCKI (1916), v. HANN (1918), JACOBY (1920), NEUBÜRGER (1920), MARAÑON (1921), CURSCHMANN (1922), PINEY, COATES (1924), STAEMMLER (1924), FINK (1926), TAKAO (1926), ZADEK (1927), MARESC (1930), NONNE.

Fälle der zweiten Art von: NONNE (1916), LHERMITTE (1917), VERRON (1921), LEWY (1922), LHERMITTE (1922), CASSIRER und LEWY (1923), SJÖVALL (1923), GÄNSLEIN und FRITZ (1924), PINCHERLE und MAGNI (1924), CARY (1924), KIYONO (1925), BABONNEIX und LHERMITTE (1925), ELMER, KEDJERSKI, SCHEPS (1928), FINK (1928), FUTCHER (1929), MICHEJEW und PAWUTSCHENKO (1930), GREVING (1931), LHERMITTE (1933), LESCHKE (1933), STRENGER (1934), DE SANTO (1934), DAVISON und SELBY (1935), FRIEDMANN und PLAUT (1935), BIGGART (1935, 1936), GAUFF (1940). In einer Übersicht kommt BERBLINGER zu dem Schluß, daß bislang auf anatomischem Wege sichere Beweise für die hypophysäre oder die encephale Genese des D. i. nicht zu erbringen seien.

Pathogenese. In dieser mißlichen Lage können uns nun die Ergebnisse der vorliegenden *experimentellen* Untersuchungen weiterhelfen; zwar sind auch hier noch zahlreiche Fragen ungelöst, manche Widersprüche deutlich, auch wird mander Übertragbarkeit der tierexperimentellen Ergebnisse auf Physiologie und Pathologie des Menschen mit immer neuer Skepsis gegenüberstehen müssen. Gerade bei der Erforschung des D. i. hat die Experimentalwissenschaft in den letzten Jahren jedoch wichtige Ergebnisse gefördert und dabei zur Klärung zahlreicher klinischer Probleme beigetragen.

Suchen wir in das Dickicht der Hypophysenprobleme einzudringen, so werden wir uns zweckmäßig an die drei verschiedenen Wege halten, die die Forschung hier benutzt hat; sie begegnen und überkreuzen sich naturgemäß teilweise, auch können wir sie hier nur rasch durchheilen. (Wegen der Einzelheiten verweise ich auf meine Monographie über den Wasserhaushalt.) Der erste Weg betrifft die Erforschung der *Physiologie* und *Pharmakologie der Hormone* des Hypophysenhinterlappens, der zweite die Versuche mit Eingriffen an der *Hypophyse* selbst und der dritte die Versuche mit Eingriffen an den umgebenden Hirnteilen, zumal am *Hypothalamus*.

Der erste Weg wurde zuerst besritten von SCHAEFER, MAGNUS und HERRING (1901, 1905), die mit Extrakten aus dem Hinterlappen der Hypophyse eine diuretische Wirkung erhielten. Es stellte sich bald heraus, daß dieses Ergebnis, das ausgedehnte Verwirrung angestiftet hat, dadurch zustande kam, daß sie an narkotisierten Tieren arbeiteten. Leider hat dieser Irrtum nicht verhindern können, daß auch heute noch immer wieder Untersuchungen über den Wasser-

haushalt angestellt werden, ohne daß der Einfluß der Narkose dabei in Rechnung gestellt wird. Daraufhin haben FRANK (1910) und CUSHING ihre ersten Beobachtungen dahin interpretiert, daß es sich bei der Polyurie um einen Reizzustand der Hypophyse handle. So bedeutete es einen wichtigen Fortschritt, als VON DEN VELDEN und FARINI (1913) nachwiesen, daß die Extrakte am Menschen ohne Narkose stets eine diuresehemmende Wirkung entfalten. Danach war es GOLDZIEHER und SIMMONDS möglich, ihre klinischen Beobachtungen an D. i.-Kranken in richtiger Weise als Ausfallerscheinungen des Hinterlappens zu deuten. Die weitere Erforschung der Hinterlappenhormone ist u. a. an die Namen ABEL, GEILING, VAN DYKE, STELE, KAMM, TRENDELENBURG und VERNEY geknüpft; SCHAUMANN hat 1937 einen eingehenden Bericht hierüber erstattet. Es gelang, hochkonzentrierte Extrakte zu gewinnen, die noch in kleinsten Mengen, die nach γ zu messen waren (HART, VERNEY 1934) eine intensive und darum „spezifisch“ genannte Wirkung auf die Diurese ausübten. Eine befriedigende Aufklärung der *chemischen* Konstitution ist bislang an dem empfindlichen Eiweißcharakter der Stoffe gescheitert. Es war möglich, die uteruswirksame, oxytotische Fraktion von der pressorischen und antidiuretischen Fraktion abzutrennen, während eine Scheidung des pressorischen und antidiuretischen Anteiles bislang noch nicht sicher möglich ist. Dahingehende Angaben von KAMM (1931) sind bislang noch nicht bestätigt worden. Zur *Auswertung* kommen für unsere Fragestellung nur diejenigen Methoden in Betracht, die die Einwirkung auf die Diurese direkt prüfen. Es sind das vorwiegend die Methoden von BURN (1931) und MARX (1933). Neben der antidiuretischen Wirkung hat sich eine intensive Wirkung auf die Mineralausscheidung als bedeutsam ergeben. Es gelingt, bei entsprechender Dosierung mit Hinterlappenhormon beträchtliche Verschiebungen der Mineralbilanz zu erzielen (MCQUARRIE, ENGEL). Die Frage nach dem *Angriffspunkt* dürfte nach langer Unsicherheit heute dahin entschieden sein, daß er in erster Linie in der Niere zu suchen ist. OEHME hat das 1918 als Erster klar ausgesprochen. Die zwischen Blutbahn und Gewebe sich abspielenden Vorgänge, die PICK und MOLITOR (1925) als bedeutsam herausgestellt haben, dürften vorwiegend sekundärer Art sein. Wenn eine Einwirkung auf das Zentralnervensystem normalerweise stattfindet — dafür sprechen die Beobachtungen von MOLITOR, PICK, WEINBERG und MARX (1934), daß Hinterlappenextrakte bei Einführung in den Hirnventrikel oder den Lumbalkanal eine stärkere Wirkung als bei der i. v. Einführung entfalten —, so muß trotzdem zwischen dem Nervensystem und der Niere als Erfolgsorgan noch ein hormonales Schaltstück angenommen werden; denn es ist durch zahlreiche Beobachtungen erwiesen, daß auch die völlig entnervte Niere sich in normaler Weise den Bedürfnissen des Wasserhaushaltes anpaßt und auf die Hormonzufuhr und die funktionellen Reize im Wasserhaushalt prompt anspricht (vgl. hierzu CALDWELL, MARX und ROWNTREE 1931). Aufschlußreich sind besonders die sorgfältigen Versuche VERNEYS (1926, 1929), der gezeigt hat, daß die im Herz-Lungenpräparat isolierte Niere nach kurzer Latenz eine Polyurie entwickelt, die der des D. i.-Kranken ähnlich erscheint, und die durch kleinste Mengen von Hinterlappenhormon zu beheben ist. Auch die Einschaltung eines intakten Kopfes in das Präparat führte zu einer sofortigen Diuresehemmung, die dann ausblieb, wenn die Hypophyse vorher aus diesem Kopf entfernt war. Der Mechanismus der Nierenwirkung wurde von POULSSON (1930) mit Hilfe der REHBERG-Methode dahin erklärt, daß das Hormon zu einer gesteigerten Resorption von Wasser in den Tubulis führt, während die Filtratmenge der Glomeruli unverändert bleibt. Die quantitativen Verhältnisse der Hormonbildung sind am Menschen naturgemäß nur schwer zu klären. Ob die aus dem menschlichen Plasma zu gewinnenden antidiuretischen und die Koch-

salzkonzentration des Harnes steigernden Stoffe mit dem Hypophysenhinterlappenhormon identisch sind, kann kaum sicher entschieden werden, bevor wir mehr über die Natur des Hormons selbst erfahren haben (MARX 1934, THEOBALD 1935). Bei einem Kranken mit D. i. fanden MARX und SCHNEIDER (1934) im Plasma nur äußerst geringe Mengen des antidiuretischen Wirkstoffes, während beim Gesunden regelmäßig beträchtliche Mengen (0,005-VOEGLIN-Einheiten in 100 ccm Blut) zu finden waren. Mit einer anderen Methodik hat MELVILLE (1937) die gleiche Konzentration des Wirkstoffes nachgewiesen. Gegen den Einwand VERNEYS (1936), daß bei derartig großen Mengen jegliche Diurese überhaupt gedrosselt werden müsse, ist zu sagen, daß das Hormon keinesfalls in freier Form im Blut anwesend und wirksam sein kann, daß wir vielmehr eine Adsorption an die Kolloide des Plasma annehmen müssen (MARX 1934, HELLER 1937). Die Wirksamkeit des Hormons kann darum nicht nur von der Menge, in der es gebildet wird, abhängen, sondern wird zugleich von der Art und Intensität, mit der es an die Kolloide gebunden ist, bestimmt. Auch die von VERNEY beobachteten Diuresen im akuten Tierversuch sind ohne eine solche Annahme nicht zu erklären.

Auf Grund dieser Befunde läßt sich die Theorie der Wasserdiurese etwa folgendermaßen zusammenfassen: Die Niere steht unter der Einwirkung eines antidiuretisch wirkenden, im Blut kreisenden Hormons. Kommt es durch Senkung des Hormonspiegels oder durch Änderung der Hormonbindung zu einer Minderung der physiologischen Diuresehemmung, so entsteht Diurese. Die Regulation der Antidiurese geschieht vorwiegend durch das Hypophysenzwischenhirnsystem, in diesem Sinne kann das Hinterlappenhormon als „Hormon der Nierenfunktion“ angesprochen werden. Die einfache Wasserdiurese zeigt demnach im Kleinen ähnliche Verhältnisse wie wir sie im Großen bei dem D. i. beobachten. Neben dem beherrschenden hormonalen Mechanismus können zahlreiche andere Faktoren in den Ablauf der Diurese eingreifen, soweit sie eine Einwirkung auf den Blutgewebeaustausch, auf die Wasserbindung und auf die physiologischen Bedingungen für Filtration und Rückresorption in der Niere besitzen.

Es bleibt hierbei die Frage offen (sie bildet das „missing link“ der Forschung), welches der adäquate Reiz für das Hypophysenzwischenhirnsystem darstellt und wie die genaue quantitative Abstimmung zwischen Trink- und Harnmenge zu erklären ist. Die eingehende Analyse der zahlreichen Reaktionen des Wasserhaushaltes hat hier noch keine befriedigende Erklärung gebracht (MARX 1935).

Auch die Frage nach dem Ort der Hormonbildung harret noch einer endgültigen Beantwortung. Die Annahme, daß die Hinterlappenhormone aus dem Vorder- oder Mittellappen in den Hinterlappen gelangten, wird heute von der Mehrzahl der Forscher abgelehnt. Wir haben die wichtigsten Argumente bei der Besprechung der Pathogenese des Morbus Cushing kennengelernt. Insbesondere können die HERRINGSchen Schollen nach den Untersuchungen von OLDHAM (1938) und anderen nicht mehr als wirksame Zerfallsprodukte der basophilen Epithelien des Vorderlappens angesehen werden, da sie sich auch bei solchen Tieren nachweisen lassen, bei denen zwischen Adeno- und Neurohypophyse eine undurchdringliche Scheidewand besteht. Die basophile Einwanderung in den Hinterlappen ist beim Menschen unbestritten, doch ist ihre Bedeutung für die hormonale Leistung des Hinterlappens ungeklärt. Nach den neuesten Ergebnissen der histologischen Forschung (ROMEIS 1940) ist es wahrscheinlicher, daß die Pituicyten als Hormonbildner zu betrachten sind. Sie zeigen protoplasmatische Vorgänge mit Vakuolenbildung, die als Zeichen einer sekretorischen Tätigkeit angesprochen werden können (GAUPP 1940). GERSH (1939) schreibt auch den Pigmentzellen eine Hormonbildung zu, er sah im Durst

und in der Schwangerschaft eine Vermehrung dieser Zellen. Die Angaben über den Hormongehalt des Hinterlappens im Durstzustand sind noch widerspruchsvoll (GERSH, SIMONS). GAUPP (1940) konnte bei dem experimentellen D. i. keine Beziehungen zwischen der Stärke der Polyurie und der Anzahl der Pigmentzellen erkennen.

Der zweite Weg, die Verhältnisse durch Eingriffe an der Hypophyse selbst zu klären, war im ganzen wenig erfolgreich und hat wiederum zu zahlreichen Mißverständnissen geführt. Als Erste haben VASSALE und SACCHI (1883) nach Exstirpation der Hypophyse eine Harnflut beobachtet, doch waren es erst die systematischen Untersuchungen CUSHINGS und seiner Schule, die das allgemeine Interesse an dieser Fragestellung erweckten. Dabei ist auch CUSHING zunächst merkwürdige Umwege gegangen. Gemeinsam mit CROWE und HOMANS berichtete er 1909 und 1910 über eine Polyurie nach Hypophysenentfernung, die jedoch nur bei jungen Tieren zu finden war und meist bald wieder verschwand. Die Transplantation des Vorderlappens in das hypophysektomierte Tier führte zu einer Polyurie, die nach Entfernung des Transplantates wieder verschwand. Gemeinsam mit GOETSCH konnte CUSHING zeigen, daß das Anlegen kleiner Klemmen um das Infundibulum ebenfalls zu einer Polyurie führte, die bis zu einem Monat anhielt. 1913 fand er, daß eine vollständige Entfernung des Hinterlappens am sichersten zur Polyurie führt. Die zahlreichen Nachuntersucher (CAMUS und ROUSSY 1913, LESCHKE 1919, KARLIK 1928, KOSTER und GEESINK 1929, FEE 1929, DANDY und REICHERT 1925, SMITH 1927) haben immer wieder gefunden, daß eine Exstirpation der gesamten Hypophyse nur in Ausnahmefällen zur Polyurie führt, die zudem meist rasch wieder verschwindet. BURN 1930 und VERNEY 1929 konnten im akuten Versuch bei Abtragung der Hypophyse oder Abklemmung des Stieles eine rasch einsetzende Polyurie beobachten. Auch hier jedoch war das Ergebnis von zahlreichen schwer kontrollierbaren Faktoren abhängig. Es zeigte sich, daß die isolierte Entfernung des Hinterlappens — wobei die Technik überaus schwierig ist — und die Durchtrennung des Hypophysenstieles, dann, wenn die Unterbrechung hoch genug erfolgte, noch am ehesten zur Polyurie führte. Zur Erklärung dieser widerspruchsvollen und unsicheren Ergebnisse hat man verschiedene Annahmen versucht. KOSTER wies zunächst auf die Häufigkeit von Nebenhypophysen, die im Os sphenoidale oder im Rachendach gelegen sein können, hin. KOSTER und GEESINK beobachteten nach der Hypophysenentfernung eine Hypertrophie der Pars tuberalis, der sie eine Übernahme der antidiuretischen Funktion des Hinterlappens zusprachen. Man nahm an, daß die bei dem Eingriff kaum vermeidbare Verletzung des Hypothalamus zu gegensinnig wirkenden Reizerscheinungen führe. Besondere Beachtung fand die Mitteilung von TRENDELENBURG und SATO (1918), daß Extrakte aus dem Tuber cinereum nach der Hypophysenentfernung eine stärkere antidiuretische Wirkung entfalteten als Extrakte von nicht operierten Tieren.

v. HANN hat als erster die Mitwirkung des Vorderlappens als wesentlich bezeichnet; er fand bei der anatomischen Kontrolle von 17 D. i.-Fällen der Literatur, daß bei Erhaltensein des Vorderlappens und isolierter Zerstörung des Hinterlappens die Erscheinungen des D. i. besonders ausgesprochen waren, während bei 9 Fällen, in denen Vorder- und Hinterlappen gleichermaßen zerstört waren, die Zeichen des D. i. fehlten. Er stellte die Hypothese auf, daß der Vorderlappen eine diuretische Substanz bilde, die der des Hinterlappens entgegengesetzt wirke. Die genannten Transplantationsversuche von CUSHING (1909) standen hiermit gut in Einklang. Bestätigt wurde diese Anschauung durch die Versuche von KELLER, NOBLE und HAMILTON (1936), die fanden, daß ein nach Verletzung des Hypothalamus auftretender D. i. nach der Hypophysenentfernung wieder verschwand. RICHTER beobachtete (1930, 1933, 1934), daß der nach der

Punktion des Hypothalamus entstehende D. i. der Ratte sich nur bei intaktem Vorderlappen voll entwickeln kann. PENCHARZ, HOPPER und RYNEARSON haben 1936 die Befunde von RICHTER und KELLER bestätigt. Auch sie erklärten die Anwesenheit von intaktem Vorderlappengewebe als unerläßliche Bedingung für das Zustandekommen des D. i. Eine weitere Stütze für diese Annahme bildeten die Erfahrungen mit Vorderlappenextrakten. TEEL und CUSHING (1929, 1930) beobachteten, daß Vorderlappenextrakte eine diuretische Wirkung zeigten, die nach ihren Tabellen zu schließen, freilich recht inkonstant war. EVANS beobachtete nach Injektion des Wachstumshormons (1931) eine Polyurie, die freilich in der Mehrzahl der Fälle von einer Glykosurie begleitet war; doch konnten sie, ebenso wie STAUB, nachweisen, daß Polyurie und Glykosurie getrennt verlaufen. Bei der Untersuchung dieses Effektes fanden BARNES, REGAN und BUENO (1933) und BLASOTTI (1934), daß die Diurese nach Vorderlappenextrakt stets von einer Erhöhung des Grundumsatzes begleitet war, und daß die Entfernung der Schilddrüse den diuretischen Effekt wieder auslöschte. Auch WHITE und HEINBECKER (1937) fanden eine diuretische Wirkung des Vorderlappenextraktes, die nach Entfernung der Schilddrüse verschwand. Es ließ sich jedoch zeigen, daß diese Wirkung nicht, wie zu vermuten war, mit der des thyreotropen Hormons identisch war. GAEBLER (1935) fand, daß die diuretische Wirkung unabhängig von der stoffwechselsteigernden Wirkung zu beobachten war und auch nach der Entfernung von Schilddrüse und Nebenschilddrüse erhalten bleiben konnte. Auch fanden sich hier merkwürdige Unterschiede zwischen den verschiedenen Tierarten. So fand WHITE Vorderlappenextrakte bei der Ratte für gewöhnlich unwirksam. RICHTER (1934) hat die Vermutung ausgesprochen, daß weder ein spezifisch-antagonistisches, diuretisches Hormon vorliege, noch daß eine Einwirkung auf die Schilddrüse diese Form der Diurese erklärt, daß vielmehr die weitreichende Einwirkung auf Stoffwechsel und Aktivität der Tiere auch an dem Einfluß auf Wasserhaushalt und Diurese beteiligt sei. Auch RANSON (1938) hat sich einer solchen mehr allgemeinen Deutung der Vorderlappenwirkung angeschlossen.

Unter den klinischen Belegen für die Bedeutung der Hypophyse selbst beim Zustandekommen des D. i. steht der berühmte Fall von FRANK (1910) obenan. Daran schlossen sich bald die entsprechenden Beobachtungen von SIMMONDS (1930), GOLDZIEHER (1913) u. a. an. Weitere anatomische Belege für die Theorie von HANNs brachten NEUBÜRGER (1920), LESCHKE (1919) und MARESCH (1930) herbei. So beobachtete MARESCH einen Fall mit Metastasierung eines Mammacarcinoms und Zerstörung des Hinterlappens, bei dem es bei dem Weiterwachsen des Tumors und der Zerstörung des Vorderlappens zu einem Verschwinden des D. i. und zur Entwicklung von Oligurie und Ödemen kam. Diese klinische Beobachtung würde den experimentellen Erfahrungen von KELLER (1936) entsprechen.

Für die Bedeutung des Vorderlappens sprechen weiterhin die Beobachtungen, wie sie SILVER (1933) und MARX (1935), GUNTHER und COURVILLE (1935) und CURSCHMANN (1936) bei Kranken mit SIMMONDSScher Kachexie gemacht haben. Sie fanden hier ein Krankheitsbild mit Oligodipsie, Oligurie und hochgradiger Verzögerung der Wasser- und Salzausscheidung, das in mancher Weise als ein Gegenstück des D. i. bezeichnet werden kann.

Auch die Erfolge der Behandlung mit Sexualhormon lassen sich durch eine Dämpfung der Aktivität des Vorderlappens erklären, auf der anderen Seite sprechen jedoch die häufig zu beobachtenden Zeichen einer Vorderlappen-Insuffizienz wie Hypogonitismus und Kleinwuchs gegen eine überragende Rolle des Vorderlappens beim Menschen. Auch BERBLINGER hält auf Grund seiner anatomischen Erfahrungen die Rolle des Vorderlappens noch für ungeklärt.

Es bleiben schließlich noch die Versuche mit *Eingriffen am Hypothalamus* zu betrachten. Die sog. Stichpolyurie wurde 1835 von CLAUDE BERNARD entdeckt, der nach Einstechen in den 4. Ventrikel zwischen Vagus- und Akusticus-kern Glykosurie und Polyurie, bei etwas höher gelegenen Einstich auch isolierte Polyurie unter Umständen mit Albuminurie beobachten konnte. Die Versuche wurden durch ECKARD weitergeführt, der durch mechanische und elektrische Reizung vom 4. Ventrikel aus eine Polyurie erzielen konnte, die er durch nervöse Reizung der Nierennerven zu erklären versuchte. Es waren dann besonders die ausgedehnten Arbeiten von CAMUS und ROUSSY (1913—1925), die zur Klärung des Problems beigetragen haben. Sie gingen von der Beobachtung aus, daß die vollständige Hypophysenentfernung nur in Ausnahmefällen zur Polyurie führte, daß hingegen eine Punktion des Tuberculum cinereum und anderer Anteile des Hypothalamus, auch nach Entfernung der Hypophyse zu D. i. führte. BAILEY und BREMER (1921), CURTIS (1924) bestätigten diese Erfahrungen und glaubten damit der Hypophyse eine entscheidende Mitwirkung bei dem Krankheitsbild absprechen zu müssen. REICHERT und DANDY (1936) konnten eine Diurese nach thermischer und mechanischer Reizung mehrerer Stellen der Hirnbasis erreichen. H. BOURQUIN (1926—1931) sah in kurzfristigen Versuchen nach Verletzung der Gegend der Corpora mamillaria eine Diurese auftreten, die sie (nach Versuchen mit gekreuzter Transfusion) auf die Anwesenheit einer diuretisch wirksamen Substanz beziehen wollte. Auf die methodischen Einwände, die hier zu erheben sind, können wir nicht eingehen, die Versuche sind im übrigen noch nicht bestätigt worden.

Die wichtigsten Untersuchungen neuerer Zeit über die Fragen des experimentellen D. i. verdanken wir RANSON und seinen Schülern, besonders FISHER und INGRAM. Sie arbeiteten vorwiegend mit Katzen, die als Fleischfresser einen geringen Wasserumsatz haben und bei denen infolgedessen Steigerungen der Harnmenge und des Durstes gut zu kontrollieren sind. Nach eingehenden Studien über die anatomischen Verhältnisse des Hypothalamus und der Hypophyse und nach der Entwicklung einer minutiösen Technik der elektrolitischen Kauterisierung gelang ihnen bei einer Serie von 85 Tieren die Erzeugung eines ausgeprägten D. i. Die Verletzungen waren so gelegen, daß sie zu einer vollständigen Unterbrechung des Tractus supraopticohypophysäus führten. Die Existenz dieser Verbindung zwischen Nucleus supraopticus, Nucleus paraventricularis und dem Hypophysenhinterlappen, die zuerst von NICOLESCO und RAYLANO beobachtet und von GREVING (1926) eingehend beschrieben wurde, ist heute als sichergestellt anzusehen. Die Unterbrechung dieses Weges führt zu einer Atrophie des Nucleus supraopticus, einer Verminderung der Nervenfasern im Hypophysenstiel und einer Schrumpfung des Hinterlappens, einerlei, ob die Unterbrechung des Tractus im Bereich des Hypothalamus oder im Hypophysenstiel erfolgt. Der D. i. kommt erst dann zustande, wenn die Durchtrennung proximal von der medianen Eminenz, die als zum Hinterlappen gehörig erkannt wurde, geschieht. Isolierte Entfernung des Hinterlappens hat den gleichen Erfolg. Es kommt nach diesem Eingriff bei den Tieren regelmäßig zu einer sofortigen Steigerung der Harnmenge von 100 auf 500 bis maximal 900 ccm in 24 Stunden, nach 4—8 Tagen klingt diese erste „transiente“ Phase wieder ab und nach einer Latenzzeit von 6—18 Tagen setzt die eigentliche „permanente“ Phase des D. i., die bis zu 9 Monaten beobachtet wurde, ein. Bei der Größe des Materials von RANSON und der Sorgfalt seiner Durcharbeitung wird man in Zukunft die von ihm aufgestellten Gesichtspunkte zur Grundlage auch der klinischen Forschung machen müssen. Zusammenfassend beschreibt RANSON die pathologische Physiologie des D. i. folgendermaßen: „Das supraopticohypophysäre System reguliert die Bildung des antidiuretischen Hormons in

dem nervösen Anteil der Hypophyse. Dieser umschließt das Infundibulum und die mediane Eminenz. Die Unterbrechung des Tractus supraoptico-hypophysaeus im Hypothalamus führt zu einer Atrophie und funktionellen Inaktivität der Pars nervosa und bewirkt einen Mangel an antidiuretischem Hormon im Organismus. Die gleiche Wirkung hat die Unterbrechung und Entfernung des Stieles und der medianen Eminenz. Auch die Exstirpation der Pars nervosa mit allen ihren Anteilen führt zu der gleichen Senkung des Hormonspiegels durch Entfernung der Bildungsstätte des Hormons. Die Beobachtungen sprechen dafür, daß das antidiuretische Hormon vorwiegend an der Niere angreift und die Bildung übermäßiger Harnmengen verhindert. Der Mangel an diesem Hormon, wie er im Gefolge der beschriebenen Eingriffe eintritt, führt zu einer primären Polyurie, die von einer sekundären und kompensatorischen Polydipsie gefolgt wird. Diese Polyurie ist eine Folge der diuretischen Reize, die nicht mehr durch den antidiuretischen Mechanismus gehemmt werden. Die Diurese steht in Abhängigkeit vom Vorderlappen der Hypophyse und die Polyurie kann als eine Folge der ungehemmten Aktivität dieser Drüse angesehen werden. In diesem Sinne kann man den D. i. als eine Störung des normalen Funktionsgleichgewichts zwischen Vorderlappen und Hinterlappen ansprechen, man kann jedoch nicht von einer gesteigerten Wirkung des Vorderlappens sprechen. Der Vorderlappen dürfte seine diuretische Einwirkung durch eine allgemeine Beeinflussung des Stoffwechsels und der Aktivität und nicht durch ein spezifisches Hormon ausüben. Der D. i. stellt eine hormonale Störung dar, wenn auch die Bildung des antidiuretischen Hormons unter der nervösen Kontrolle des Hypothalamus erfolgt. Der Hinterlappen selbst und nicht die Pars intermedia ist die Bildungsstätte des antidiuretischen Hormons.“

Die Ergebnisse RANSON'S sind inzwischen von mehreren Seiten, so von RICHTER, FARR, HARE und PHILLIPS (1937), von klinischer Seite besonders durch BIGGART (1936, 1937) in allen wesentlichen Punkten bestätigt worden. An einem eingehend untersuchten Fall von hereditärem D. i. kommt GAUPP (1940) ebenfalls zu einer vollen Bestätigung seiner Befunde.

Es ist zu betonen, daß für den Kliniker noch eine Reihe wichtiger Fragen offen bleiben, denn der menschliche D. i. bietet eine Reihe von Besonderheiten, die durch die tierexperimentellen Untersuchungen nicht geklärt, vielleicht auch nicht klärbar sind. Die Rolle des Hypophysenvorderlappens erscheint hier noch fraglich, wie wir mehrfach betont haben. Die Mitteilung GOTTLEBS (1921), daß unter 58 Fällen mit *Dystrophia adiposo-genitalis* sich 11 Kranke mit D. i. befanden, erscheint bedeutungsvoll. Die klinisch so eindrucksvolle Wirkung des Fiebers ist hiernach noch nicht zu erklären; wenn man dafür eine periphere Wirkung annimmt, die etwa auf dem Weg über den Stoffwechsel zu einer verstärkten Wasserretention der Gewebe führt, so bleibt doch die nachhaltige, sich über Wochen erstreckende Wirkung unerklärt. Der Einfluß der Narkose, der die Umkehr der Wirkung der Hinterlappenhormone ins Gegenteil erklären kann, ist noch rätselhaft. Auch die Frage, ob dieses Hormon auf dem Weg über den Liquor eine Einwirkung auf das Zentralnervensystem besitzen — so wäre eine Wechselwirkung derart vorstellbar, daß die Wandkerne die Sekretion des Hinterlappens steuern und die Sekrete auf dem Weg über den Liquor auf die Wandkerne zurückwirken — bedarf noch weiterer Klärung. Der Anteil der höhergelegenen Hirnteile bis hinauf zum Cortex muß ebenfalls beachtet werden. Die Mitwirkung dieser Hirnteile könnte auf dem Wege über anatomische Bahnverbindungen mit den Wandkernen des 3. Ventrikels erklärt werden. Die wichtigste Frage für die Pathologie des Menschen scheint uns jedoch zu sein, wieweit an dem Geschehen des D. i. der *Durst* beteiligt ist und in welchem Verhältnis Durst und Polyurie zueinander stehen. Das ist im Tierversuch naturgemäß nicht zu

entscheiden; denn die einfache Fragestellung, ob der Durst oder die Polyurie „primär“ seien, wird der schwierigen Problemlage nicht gerecht. Der Durst scheint bei der menschlichen Erkrankung, und zwar auch bei den Fällen mit organischen Veränderungen des Zentralnervensystems eine wichtige Rolle zu spielen, unabhängig von der Frage, ob und wie er von den Kranken „erlebt“ wird. Vielleicht kann auch das verschiedene Verhalten der Tiere in der transienten und der permanenten Phase des experimentellen D. i. auf eine verschiedene Beteiligung der Komponenten Durst und Polyurie bezogen werden. Das refraktäre Verhalten der Tiere gegenüber dem Hinterlappenhormon während der „transienten“ Phase gibt in dieser Richtung Hinweise. Hier erscheinen auch die Beobachtungen von BIGGART (1937) erwähnenswert. Er berichtet über 7 Fälle, von denen 3 refraktär gegen Pituitrin waren. Bei diesen fanden sich ausgedehnte Zerstörungen der Tuber-Kerne, auf dem Boden einer juvenilen Paralysis agitans und einer Encephalitis. Bei 4 weiteren Kranken, die in normaler Weise auf Pituitrin ansprachen, ließ sich eine primäre Schädigung des Tractus supraoptico-hypophysus nachweisen.

Behandlung.

Eine erfolgreiche Behandlung der *Grundkrankheit* gelingt leider nur bei einem Bruchteil der D. i.-Kranken. Operable oder der Bestrahlung zugängliche Hypophysentumoren kommen selten als Ursache in Betracht. BELLONI und MAZZINI gelang es, einen Kranken durch die Punktion einer intrasellären Cyste zu heilen. Die *Lues*, die in 13% der Fälle zu erwarten ist, erfordert eine energische Behandlung mit Jod-Kali, Quecksilber, Salvarsan und Wismut, eventuell auch mit Malaria. Besonders die luische Basalmeningitis kann hierdurch in wenigen Wochen völlig ausgeheilt werden. Wenn es jedoch schon zur Gummibildung gekommen ist, kann die spezifische Behandlung erfolglos bleiben.

Einer Behandlung des D. i.-Kranken muß stets eine sorgsame Klärung der klinischen Kardinalfragen, die wir oben besprochen haben, vorausgehen. Keinesfalls soll man sofort mit einer Hormonbehandlung beginnen; insbesondere muß die Bedeutung des Durstes im Krankheitsbilde und die Frage seines Erlebnischarakters geklärt sein. Läßt sich hierbei eine tiefere psychologische Begründung des Durstes oder eine symbolhafte Ausdeutung durch den Kranken nachweisen, so sollte man stets mit einer *Psychotherapie* beginnen. Man wird versuchen, einen bestimmten Trinkplan aufzustellen, dabei die Trinkmenge möglichst zu begrenzen und einzuteilen und kann hiermit, zugleich durch Zuspruch, Ermahnung und Beruhigung manchmal schon Besserung erreichen. Sowohl zur Aufklärung der psychologischen Zusammenhänge als auch zur Behandlung kann die Hypnose besondere Dienste leisten. Es ist wichtig zu wissen, daß wir mit diesem Verfahren auch bei organisch bedingten Fällen weitreichende Erfolge erzielen. So berichtet GAUFF über 2 Kranke mit D. i., entstanden durch eine Gehirneinfaltung und eine Gehirneinfaltung, bei der die Psychotherapie zur Aufklärung eines psychophysischen Mechanismus und zugleich zur Beseitigung der Polyurie führte. Wir erinnern auch an den S. 422 genannten Kranken aus der CUSHING-Klinik.

Zugleich wird man einen Versuch mit der von TALLQUIST (1903) eingeführten salzarmen Diät machen, sie kann den Durst beträchtlich mindern. Von den Medikamenten kann Pyramidon Gutes leisten (SCHERF 1932), es scheint sowohl durststillend als auch — nach der Prüfung im Trinkversuch — diuresehemmend zu wirken (Abb. 136). Auch mit Barbitursäurederivaten kann man in nicht zu schweren Fällen ausreichende Behandlungserfolge erzielen, so kann Luminal (0,1—0,3 g) den störenden nächtlichen Durst beseitigen. Noch besser hat sich mir

das Prominal in etwas größeren Dosen von 0,4—0,8 g bewährt. Man wird auch einen Versuch mit dem von TROUSSEAU sehr empfohlenen Extractum valerianae (in hohen Dosen!) machen können. Schwer erklärlich ist die von BAUER und ASCHNER beschriebene günstige Wirkung des Salyrigan. Die Trockenheit des Mundes kann durch Anregen des Speichelflusses mit Hilfe von Kaugummi und Pfefferminz gelindert werden. Auch die Wirkung des Kauens der Küchenkrenwurzel (*Armoracia rusticana*), das O. KLEIN und HOLZER empfohlen, dürfte so zu erklären sein. Auffällig ist, daß kühle Bäder oft den Durst beträchtlich stillen und von den Kranken besonders gern genommen werden. Hierbei scheint das Bad ein erlebnismäßiges Äquivalent des Trinkens zu sein.

Klinische Beobachtungen haben gelehrt, daß das Fieber eine tiefgreifende und nachhaltige Wirkung haben kann. Das erscheint paradox, wenn wir be-

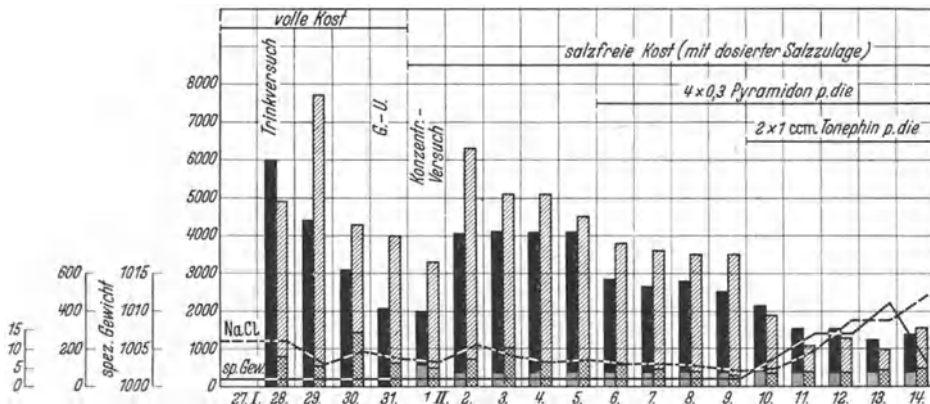


Abb. 136. W. S. Diabetes insipidus (vgl. Abb. 134, 135). Wirkung von salzfreier Kost, Pyramidon und Hinterlappenextrakt auf die Diurese.

denken, daß das das Fieber senkende Pyramidon den gleichen Erfolg haben kann; auch pflegt Fieber beim Gesunden dursterregend zu wirken. Man verwendet zweckmäßig das Pyrifor und kann eine Kur von etwa 12 Fieberzacken in 2—6 Wochen durchführen. Der Erfolg kann danach mehrere Monate anhalten. — Eine aufschlußreiche Nebenbeobachtung ist es, daß bei diesen Kranken verhältnismäßig kleine Dosen Pyrifor zur Erzielung hoher Fieberzacken genügen.

VILLA erzielte bei einer größeren Reihe von D. i.-Kranken mit Insulin gute Erfolge, KLEIN und HOLZER haben das bestätigt. In jüngster Zeit ist über eine günstige Wirkung bei der Anwendung von Sexualhormonen berichtet worden.

So sah MEYER-NOBEL (1930) unter der Behandlung mit Corpus-luteum-Extrakt eine Eindämmung der Harnmenge von 14 auf 3 Liter, TROISIER (1932) eine solche von 11 auf $2\frac{1}{2}$ Liter nach Injektion von 0,1—0,7 mgr Follikelhormon 14 Tage lang. Nach Unterbrechung der Behandlung stieg die Polyurie sofort wieder auf 9 Liter an. Auch DUVOIR, POLLET und CACHIN (1932) und BELTRAMETTI (1935) haben Ähnliches beobachtet. Zur Erklärung dieser Wirkung kann man eine Hemmung der Inkretbildung des Vorderlappens vermuten, doch ist nach den Erfahrungen mit Sexualhormon beim Gesunden und nach Beobachtungen in der Schwangerschaft auch eine Beeinflussung der Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe in Betracht zu ziehen.

Bei der Lage des D. i.-Problems wird man im einzelnen nur schwer unterscheiden können, wieweit diese Maßnahmen „symptomatisch“, wie weit sie „kausal“ wirken, da für manche dieser Mittel ein Angreifen an den hypophysären

Regulationsapparaten wahrscheinlich ist; man wird hiermit allein oft erfreuliche Erfolge erzielen können.

Für die Hormonbehandlung stehen heute die antidiuretischen und pressorisch wirkenden reinen Hinterlappenextrakte zur Verfügung (Tonephin, Pitressin). Mit ihrer Hilfe gelingt es, die Mehrzahl der Kranken — nach JORES 95% — in ähnlicher Weise einzustellen, wie die Zuckerkranken mit Insulin. Das refraktäre Verhalten einzelner Fälle bedarf jedesmal einer besonderen Nachprüfung. Die Annahme BIGGARTS (1935), daß bei der Zerstörung der Tuberkerne die Wirkung des Hinterlappenhormons aufgehoben sei, bedarf der Nachprüfung und kann zunächst nicht verallgemeinert werden. Nach meiner Erfahrung handelt es sich bei den refraktären Fällen meist um Kranke, bei denen der Durst unabhängig von der Polyurie verläuft. Er kann dabei psychogen oder durch andere zentralvenöse Reize unterhalten werden. Bei 3 Kranken, die mir als „hormonrefraktär“ überwiesen waren, konnte ich in kurzfristigen Versuchen mit Ureterenkatheter nachweisen, daß das Hinterlappenhormon sowohl Diuresehemmung als auch Anstieg der Harnkonzentration bewirkte; daß der Durst jedoch nicht durch das Hormon beeinflußt wurde und die unverminderte Trinkmenge die renale Diuresehemmung rasch zu durchbrechen vermochte. Bei zwei dieser Kranken gelang es, durch Psychotherapie in Verbindung mit Hormontherapie die Polyurie zu beseitigen. In anderen Fällen jedoch scheint keinerlei Einwirkung auf die Diurese nachweisbar zu sein, ohne daß wir bislang dafür einen Grund angeben können. Wenn Durst und Polydipsie unter der Hormonbehandlung unverändert anhalten, droht die Gefahr der Wasservergiftung (ROWNTREE). Sie äußert sich im Beginn in Kopfschmerzen, Übelkeit und Sehstörungen und kann sich bis zu schweren Krämpfen steigern.

Man wird die Behandlung zweckmäßig im Krankenhaus mit Injektionen beginnen, um die erforderliche Hormondosis und das entsprechende „Wasseräquivalent“ (MAINZER 1934) zu ermitteln. Danach kann man die Mehrzahl der Kranken auf das Hormonschnupfpulver umstellen (BLUMGART und CAMPBELL), wobei die Dosis um 25—50% erhöht werden muß. In den seltenen Fällen, in denen das Schnupfpulver zu den Zeichen einer Überempfindlichkeit mit Gesichtsoedem, Urticaria und Eosinophilie führt (SIMON, RYDER 1936, FORRO und LANDVEI 1936), kann unter Umständen die rectale Behandlung weiterführen. Je nach der Schwere des Falles wird man 5—150 VOEGTLIN-Einheiten, auf 2 bis 6 Dosen verteilt, benötigen. Die Wirkung einer Injektion, wie ebenso einer Prise hält nur etwa 3—5 Stunden an. Eine Erleichterung bedeutet deshalb die Behandlung mit einem Depotpräparat des Tonephin, das nach ähnlichem Prinzip wie das Depotinsulin gebildet wird und eine Wirkungsdauer von 12 bis 20 Stunden besitzt. Es wird gut vertragen und man kommt mit kleineren Mengen aus. RÜDER und WOLF haben mit Hypophysentransplantation eine D. i.-Kranke für 4 Monate beschwerdefrei halten können. Durch sorgfältige und genügend lang ausgedehnte Behandlung kann man bei manchen Kranken eine weitgehende Verminderung der Trink- und Harnmengen erreichen, die einer Heilung gleichkommt. Die genauere Betrachtung solcher Kranken ergibt dann freilich, daß meist eine Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit der Niere zurückgeblieben ist, falls es nicht gelungen ist, die dem D. i. zugrundeliegende Erkrankung auszuheilen.

Literatur.

Schilddrüse.

Morbus Basedow.

ABELIN: (1) Klin. Wschr. 1930 II, 2205. — (2) Biochem. Z. 228, 198 (1930). — (3) Biochem. Z. 242, 385 (1931). — ADLER: (1) Arch. f. exper. Path. 86, 159 (1920). — (2) Z. Chir. 250, 614 (1938). — ALDENHOVEN: Z. Nervenarzt 1933, 361. — ALTENBURGER u. BÖGER: Klin. Wschr. 1933 II, 1983. — ANDERSON: (1) Amer. J. med. Sci. 173, 788 (1917). — (2) Amer.

- Heart J. 8, 128 (1933). — ANDRUS u. McEACHERN: Amer. J. med. Sci. 183, 741 (1932). — ANSELIMNO u. HOFFMANN: (1) Arch. Gynäk. 143, 310 (1930). — (2) Arch. Gynäk. 145, 95 (1931). — (3) Arch. Gynäk. 159, 84 (1935). — (4) Klin. Wschr. 1933 I, 99. — ARAN: Bull. Acad. Méd. 22, 49 (1860). — ARON: (1) Rev. franç. Endocrin. 8, 472 (1930). — (2) C. r. Soc. Biol. Paris 103, 702 (1930). — (3) C. r. Soc. Biol. Paris 108, 784 (1931). — (4) C. r. Soc. Biol. Paris 109, 923 (1932). — (5) C. r. Soc. Biol. Paris 116, 218 (1934). — ASKANAZY: (1) Arch. klin. Med. 61, 118 (1898). — (2) Virchows Arch. 291, 653 (1933).
- BAADER: Kohlenoxydbasedow. Arch. Gewerbepath. 7, 227 (1936). — BALINT: Klin. Wschr. 1925 II, 1263. — BANSI u. GROSSCURTH: (1) Z. exper. Med. 77, 631 (1931). — (2) Z. klin. Med. 110, 633 (1929). — (3) Dtsch. med. Wschr. 1929 I, 347. — (4) Dtsch. med. Wschr. 1930 I, 165. — (5) Dtsch. med. Wschr. 1931 II, 1860. — (6) Erg. inn. Med. 56, 305 (1939). — BARATH: Z. klin. Med. 111, 718 (1929). — BARCLAY: Lancet 1926 I, 593. — BARKER, BOHNING and WILSON: Amer. Heart J. 8, 121 (1933). — BARKER and RICHARDSON: Arch. int. Med. 23, 158 (1919). — BARRON: Amer. J. Physiol. 100, 559 (1932). — BARUCH: Zbl. Chir. 39, 316 (1912). — BASEDOW: Wschr. ges. Heilk. 1, 197, 220 (1840). — BAUER: (3) Wien. klin. Wschr. 1937 II. — (2) Klin. Wschr. 1933 II, 1553. — (1) Wien. klin. Wschr. 1928 II, 2090. — BAUER u. KERTI: Klin. Wschr. 1923 I. — BAYLEY: Surg. etc. 54, 45 (1934). — BEAVER and PEMBERTON: Amer. J. int. Med. 7, 687 (1933). — BECK: Berl. klin. Wschr. 1905 I, 593. — BECKER: Wien. med. Wschr. 1872 I, 565. — BERNARD: Contribution à l'étude du goitre, pathogénie et traitement. Thèse de Paris 1882. — BENJAMIN: Zbl. Herzkrkh. 16, 49 (1924). — BERG: (1) Arch. f. exper. Path. 184 (1936). — (2) Arch. f. exper. Path. 185, 359 (1937). — BERGMANN, v.: Funktionelle Pathologie, S. 231. Berlin: Julius Springer 1932. — BERNHARDT: Med. Klin. 1938 I, 285. — BICKEL u. FROMMEL: Arch. Mal. Coeur 18, 378, 451 (1925). — BIEDL u. REDISCH: Med. Klin. 1925 II, 1371, 1413. — BIENFAIT: Bull. Acad. Méd. Belg. 1890, 470. — BIER: Med. Welt 1932 I, 697. — BING u. HECKSCHER: Z. Biochem. 158, 403 (1925). — BIRCHER: (1) Arch. klin. Chir. 91 (1910). — (2) Zbl. Chir. 39, 138 (1912). — BLEIBTREU u. WENDELSTADT: Dtsch. med. Wschr. 1895 I, 374. — BLUM: (1) Dtsch. med. Wschr. 1932 II, 1874. — (2) Schweiz. med. Wschr. 1933 II, 777. — BOAS: Amer. Heart J. 8, 24 (1932). — BOCK: Arch. Gynäk. 144, 267 (1931). — BOENHEIM: Dtsch. med. Wschr. 1923 I, 469. — BOHNENKAMP u. ENDERLEN: Dtsch. Z. Chir. 200, 129 (1927). — BOINET: Reone New. 7 (1899). — BONHOEFFER: ASCHAFFENBURGS Handbuch der Geisteskrankheiten. Wien 1910. — BOOTHBY: (1) Endocrinology 8, 727 (1924). — (2) Erg. Physiol. 24, 728 (1925). — (3) Endokrinol. 3, 1 (1929). — BOOTHBY and SANDIFORD: J. amer. med. Assoc. 81 (1923). — BORAK: Strahlenther. 53, 73 (1935). — BORCHARDT: Klinisches Lehrbuch der Inkretologie, S. 179. Leipzig: Georg Thieme 1927. — BORNSEHN: Dtsch. med. Wschr. 1930 II, 1861. — BOTHE: Amer. J. Surg. 101, 422 (1935). — BRAIN: (1) Brit. med. J. 2, 937 (1931). — (2) J. amer. med. Assoc. 103, 772 (1934). — BRAUN: Exophthalmic Goiter. Mosby 1936. — BREITNER: (1) Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 35, 637 (1922). — (2) Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 36, 265 (1923). — (3) Klin. Wschr. 1929 I, 97. — BRENNER: South. Surgeon 1, 193 (1932). — BREUER: Wien. klin. Wschr. 1900 I, 28. — BRÜTT u. KNIPPING: Erg. Chir. 21, 1 (1928). — BRUNS: Z. Psychol. 60, 751 (1903). — BUCKLEY: N. Y. med. J. a. med. Rec. 98, 112 (1913). — BÜRGER: Z. exper. Med. 9, 262 (1919). — BUFORD: J. amer. med. Assoc. 78, 1533 (1922). — BURGET: Amer. J. Physiol. 44, 492 (1917). — BUSCHAN: Die Basedowsche Krankheit. Leipzig: Franz Deuticke 1894. — BUSSE: Z. exper. Med. 28, 423 (1922).
- CAMP: J. Michigan State med. Soc. 30, 255 (1931). — CAMPBELL: Quart. J. Med. 15, 55 (1921). — CANE: Lancet 1877 I, 1. — CANNON: J. amer. med. Assoc. 67, 1483 (1916). — CARLSON: Amer. J. Physiol. 30, 129 (1912). — CARO: Berl. klin. Wschr. 1908 II, 1755. — CEELEN: Berl. klin. Wschr. 1920 I, 197. — CHANG: J. clin. Invest. 10, 475 (1931). — CHARCOT: Gaz. Hosp. Paris 58, 98 (1885). — CHOTZEN: Klin. Wschr. 1932 I, 571. — CHVOSTEK, sen.: (1) Wien. med. Presse 1872. — (2) Encyclopädie der klinischen Medizin, 1917. — CIUFFINI: Policlinico, 13, No. 7 (1906). — CLAIBORNE: J. amer. med. Assoc. 75, 851 (1920). — CLARKE: J. Labor. a. clin. Med. 11, 846 (1926). — CLEMENS: Z. klin. Med. 56, 233. — COBET u. NOTHMANN: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1930, 105. — COELKE: Endokrinol. 10, 74 (1932). — COFFEZ: Arch. d'Ophtalm. 20, 656 (1900). — COLLIP: (1) J. Mtc. Sinai Hosp. 1, 28 (1934). — (2) Diabetogemie, Thyreotropie, adrenotropie, parakthyreotropie factors of the pituitary. Glandular Physiology 1935, p. 85. — COLLIP and ANDERSON: Lancet 1934 I, 78. — CORWEY, DE: Arch. Surg. 17, 296 (1928). — COWELL and MELLAMBY: Quart. J. Med. 18, 1 (1924). — CRAMAROSSA: Zbl. Gynäk. 59, 1002 (1935). — CRAWFORD and HARTLEY: J. of exper. Med. 42, 179, 193 (1925). — (2) J. of exper. Med. 62, 179 (1925). — CREUTZFELD u. ROGGENBAU: Zbl. Neur. 68, 278 (1933). — CRILE: (1) Diseases of Thyroid gland. Philadelphia u. London: W. B. Saunders Company 1932. — (2) Diseases peculiar to civilized man. New York 1934. — (3) Med. Clin. N. Amer. 16, 1051 (1936). — CUNLIFFE SHAV: cit. nach BRAM. — CUNNINGHAM: J. of exper. Med. 3, 147 (1898). — CURSCHMANN: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 132, 362 (1920). — (2) Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1925.

DALE: Brit. J. Dermat. 1894. — DELESTRE: Thèse de Paris 21, 241 (1920). — D'DAY: Internat. J. Surg. 29, 312 (1916). — DENNIG, A.: Münch. med. Wschr. 1895 I. — DEPISCH: Klin. Wschr. 1927 II, 2243. — DEPISCH u. HASENÖHRL: Klin. Wschr. 1930 I, 345. — DEUSCH: HIRSCHS Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3. 1927. — DOURDOUFF: Dtsch. med. Wschr. 1887 I, 448. — DUBOIS: Arch. int. Med. 17, 915 (1916). — DUNCAN: (1) J. amer. med. Assoc. 91, 1779 (1928). — (2) J. amer. med. Assoc. 99, 1279 (1932).

EDENS: Med. Klin. 1917 I, 807. — EGGENBERGER: Münch. med. Wschr. 1924 II, 972. — EISELSBERG: Wien. klin. Wschr. 1909 II. — EITTEL, LÖHR u. LOESER: (1) Klin. Wschr. 1933 II, 1776. — (2) Arch. f. exper. Path. 173, 205 (1933). — EITTEL, LOESER u. R. MÜLLER: (2) Arch. f. exper. Path. 179, 427, 440 (1935). — (1) Klin. Wschr. 1934 II, 1677. — ELLIOTT: J. of Pediatr. 6, 204 (1935). — ENDERLEN u. BOHNENKAMP: Dtsch. Z. Chir. 200, 129 (1927). — ENGEL-REIMERS: Schmidt's Jb. 246, 51 (1895). — EPPINGER: (1) Handbuch der Neurologie, Bd. 4. 1913. — (2) Wien. klin. Wschr. 1937 I. — (3) Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. 2, S. 205. Berlin: Julius Springer 1939. — EPPINGER u. HESS: Die Vagotonie. Berlin: August Hirschwald 1910. — EPSTEIN: Arch. f. exper. Path. 142, 214 (1929). — ERNSTENE: Amer. J. med. Sci. 195, 248 (1938). — ÉTIENNE et DRONET: Bull. Acad. Méd. Paris 112, 86 (1934). — ÉTIENNE et RICHARD: Rev. franç. Endocrin. 4, 1 (1926). — EULENBURG: (1) ZIEMSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 12. 1875. — (2) Verh. Kongr. inn. Med. 1897. — EULER u. KLUSSMANN: HOPPE-SEYLER'S Z. 213, 21 (1932). — ENRIGHT, COLE and HITCHCOCK: Amer. J. Physiol. 113, 221 (1935). — EWALD: (1) Berl. klin. Wschr. 1895 I. — (2) Handbuch der Geisteskrankheiten, S. 205. 1939.

FAHR: Verh. 2. internat. Kropfkongr. Bern 1935. — FAHR u. KUHLE: Virchows Arch. 233, 286 (1921). — FALTA: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1937. — FALTA u. HÖGLER: Wien. Arch. inn. Med. 13, 547 (1927). — FASOLD: (1) Z. exper. Med. 92, 57 (1933). — (2) Z. exper. Med. 94, 35 (1934). — FELDMANN: Psychiatr.-neur. Wschr. 1931. — FELLEBERG: Erg. Physiol. 25 (1926). — FENWIEK: Brit. med. J. 2, 798 (1861). — FENZ: Klin. Wschr. 1937 I, 97. — FENZ u. ÜBERACK: Wien. klin. Wschr. 1937 I, 1125. — FERNANDEZ-SANZ: An. Acad. méd. Madrid 1917, Mai. — FILEHNE: Sitzgsber. physik.-med. Ser. Erlangen 1878, 14. Juli. — FLAJANI: In collezione d'osservazioni e riflessioni di chirurgia, Vol. 3, p. 270. Roma 1802. — FITZ: Arch. int. Med. 27, 305 (1921). — FLEISCHMANN: (1) Münch. med. Wschr. 1911 I, 4. — (2) Vergleichende Physiologie der inneren Sekretion. Wien: Moritz Perles 1937. — FONIO: Verh. 1. internat. Kropfkongr. 1927, 190. — FORSCHBACH: Arch. f. exper. Path. 58, 113 (1907). — FRASER: Brit. med. J. 1, 1 (1925). — FREY, E.: Zbl. Neur. 1911, 197. — FRIED: Klin. Wschr. 1928 II, 1648. — FRIEDEMANN u. KOHNSTAMM: Zbl. Neur. 23, 357 (1914). — FRIEDGOOD: (1) Amer. J. med. Sci. 180, 836 (1930). — (2) J. Hopkins Hosp. Bull. 54, 48 (1934). — FRIEDMANN: Med. Rec. 99, 295 (1921). — FUCHS: Arch. of Ophthalm. 51, 307 (1922). — FUJIMAKI u. HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. 102, 226 (1924). — FULLERTON and HARROP: Hopkins Hosp. Bull. 46, 203 (1930).

GAMPER: Dtsch. Z. Nervenheilk. 102 (1927/28). — GASTEIGER: Wien. klin. Wschr. 1931 I, 887. — GAYLOR: Z. Krebsforsch. 12, 439 (1912). — GEYER: Z. klin. Med. 124, 168 (1933). — GIFFORD: (1) Klin. Mbl. Augenheilk. 44 (1906). — (2) Amer. J. Ophthalm. 10, Nr 12 (1927). — GOETSCH: N. Y. State J. Med. 18, 259 (1918). — GOETTE: Fortschr. Röntgenstr. 39, 111 (1929). — GOLD: Wien. klin. Wschr. 1931 I, 694. — GOLDEMBERG: Presse méd. 1930, 1751. — GOLDFLAM: Zbl. Neur. 21, 97 (1902). — GOLDSCHIEDER: Dtsch. med. Wschr. 1923 I, 335. — GOLLWITZER-MEIER u. BRÖCKER: Z. exper. Med. 62, 105 (1928). — GOODALL and ROGERS: Brit. med. J. 2, 588 (1922). — GOODPASTURE: J. amer. med. Assoc. 76, 1545 (1921). — GRAB: (1) Klin. Wschr. 1932 II, 1215. — (2) Arch. f. exper. Path. 167, 413 (1932). — (3) Arch. f. exper. Path. 168, 714 (1932). — (4) Arch. f. exper. Path. 172, 586 (1933). — GRAEFE, v.: Dtsch. Klin. 16, 158 (1864). — GRAVES, R. J.: (1) Lond. med. a. nerv. J. 7, 516 (1835). — (2) System of clinical medicine. Dublin 1843. — GRAWITZ: Klin. Wschr. 1926 I, 140. — GREENE, E. and M. GREENE: Amer. J. Surg. 95, 537 (1932). — GROBER: Med. Klin. 1912 II. — GRÖLLMANN-BAUMANN: Schlagvolumen und Zeitvolumen, S. 207. Leipzig: Steinhoff 1935. — GROTE: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1921, 291. — GRUMBRECHT: Zbl. Gynäk. 59, 1335 (1935). — GUDERNATSCH: Arch. Entw. mechan. 35, 457 (1912). — GUDZENT: Dtsch. med. Wschr. 1927 I, 823. — GÜNTHER: Klin. Wschr. 1933 I, 625. — GUGGISBERG: Endokrinol. 13, 73 (1933). — GUHR: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 4, S. 313. 1930. — GUMBRECHT u. LOESER: Arch. Gynäk. 167, 199 (1938). — GUTZEIT u. PARADE: Z. klin. Med. 133, 541 (1938). — GUTZEIT u. WENDT: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 168, 312 (1930).

HAAS u. PARADE: Bruns' Beitr. 152, 111 (1931). — HABERER, v.: Dtsch. Z. Chir. 242, 77 (1934). — HABS: Dtsch. med. Wschr. 1936 II, 1125. — HAINES u. KEPLER: Med. Clin. N. Amer. 13, 1317 (1930). — HALSTED: Hopkins Hosp. Rep. 1, 373 (1896). — HAMMAR: Bruns' Beitr. 104 (1917). — HAMILTON: Surg. Clin. N. Amer. 4, 1411 (1924). — HANKE: (1) Dtsch. Z. Chir. 243, 772 (1934). — (2) Klin. Wschr. 1935 I, 395. — HARRIES: Brit. med. J. 1, 553 (1923). — HARVIER: Paris méd. 9, 457 (1919). — HART: Arch. klin. Chir. 104 (1914). — HECHST, B.: Z. Neur. 141, 718 (1932). — HEDERICH: Dtsch. Arch. klin. Med.

- 171, 27 (1931). — HEKTOEN, CARLSON and SCHIELHOF: Amer. J. Physiol. **81**, 661 (1927). — HELLWIG u. NEUSCHLOSS: Klin. Wschr. **1922 II**, 1988. — HEROLD: Klin. Wschr. **1934 II**, 1242. — HERRMANN: Surg. etc. **55**, 221 (1932). — HERTZ u. A. KRANES: Endokrinol. **18**, 415 (1934). — HERZFELD u. NEUBURGER: Dtsch. med. Wschr. **1923 II**, 1814. — HILDEBRANDT: Klin. Wschr. **1924 I**, 279. — HINTON: Amer. J. Obstetr. **20**, 183 (1930). — HIRSCH: (6) Dtsch. Arch. klin. Med. **168**, 331 (1930). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 96 (1931). — HIRSCHLAFF: Z. klin. Med. **36**, 200 (1899). — HIS: Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 606. — HÖGLER u. HERZ: Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 553. — HOESSLIN, v.: Münch. med. Wschr. **1927 I**, 186. — HOEVEN, VAN DER: Zbl. Gynäk. **58**, 298, 1405 (1934). — HOFBAUER: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **1903**, 531. — HOFF: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 254. — HOFF, GENTZIN u. KLEMM: Klin. Wschr. **1937 II**. — HOLFELDER: Meyers Lehrbuch der Strahlentherapie, Bd. 2. Berlin u. Wien 1926. — HOLLER: Wien. klin. Wschr. **1923 I**, 23. — HOLLÓ u. WEISS: Klin. Wschr. **1924 II**, 1632. — HOLMGRÉN: (1) Über den Einfluß der Basedowschen Krankheit auf das Längenwachstum. Leipzig: Metzger u. Wittig 1909. — (2) Nord. med. Ark. (schwed.) **1909/10**. — HOLST: (1) Acta chir. scand. (Stockh.) **33**, 170 (1922). — (2) Acta chir. scand. (Stockh.) **24**, 1 (1923). — (3) Acta chir. scand. (Stockh.) **58**, 396 (1923). — HOLST, LUNDE CLOSS u. PEDERSEN: Klin. Wschr. **1928 II**, 2287. — HOLZKNECHT: (1) Wien. klin. Wschr. **1909 II**, 47. — (2) Strahlenther. **30**, 605 (1928). — HOXIE and SMITH: Endocrinology **8**, 551 (1924). — HÜBSCHMANN: Zbl. Path. **21** (1910). — HUTCHINSON: Brit. med. J. **11**, 896 (1896). — HUTTER: Dtsch. Z. Chir. **211**, 346 (1928). — IMRE: Endocrinology **6**, 213 (1922). — ISENSCHMIDT: Schweiz. med. Wschr. **1920 I**, 381. — JABOULAY: (1) Schmidts Jb. **250**, 131 (1896). — (2) Schmidts Jb. **251**, 129 (1896). — (3) Schmidts Jb. **254**, 132 (1897). — (4) Bull. Acad. Méd. Paris **38**, 121 (1897). — JACKSON: (1) Wiscon. med. J. **22**, 426 (1924). — (2) Goiter. New York: Hoeher 1926. — JAGIC u. SPENGLER: (1) Wien. klin. Wschr. **1923 I**, 264. — (2) Wien. klin. Wschr. **1924 I**, 116. — JAHN u. KESSELKAUL: Dtsch. Arch. klin. Med. **161**, 143 (1928). — JAKOBOWITZ: Med. Klin. **1932 I**, 307. — JANNEY: Endocrinology **6**, 633, 795 (1922). — JEHLLE: Wien. klin. Wschr. **1925**. — JENDRASSIK: Arch. f. Psychiatr. **17**, 301 (1886). — JOHNSON: J. nerv. Dis. **67**, 6, 558 (1928). — JOHNSTON: Lancet **1893 II**, 1121. — JONNESCO: Zbl. Chir. **24**, 39 (1897). — JORES: IV. Therapie mit Schilddrüsenhormon. Fortschr. Ther. **13**, 8 (1937). — JOSSELIN DE JONG: Verh. internat. Kropfkongr. Bern **1933**. — JUNKMANN: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. 3, S. 1027 (1936). — JUNKMANN u. W. SCHOELLER: Klin. Wschr. **1932 I**, 1176. — KACENELSON: Zbl. Neur. **40** (1925). — KÄMMERER: Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1285. — KÄMMERER u. OBERMEIER: Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 117 (1933). — KAHLER: (1) Prag. med. Wschr. **1888 I**. — (2) Arch. f. exper. Path. **175**, 241 (1934). — KAISER: Ohio State med. J. **31**, 431 (1935). — KASTLIOY: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **21**, (1910). — KAT: Zbl. Neur. **82**, 90 (1936). — KEIL: Untersuchungen über die Stoffwechselwirkung schilddrüsenwirksamer Blutpräparate (Thyronorman). Inaug.-Diss. Freiburg 1936. — KENDALL: (1) J. amer. med. Assoc. **69**, 612 (1917). — (2) Med. Clin. N. Amer. **3**, 383 (1919). — (3) J. amer. med. Assoc. **105**, 1486 (1935). — KENDALL and OSTERTAG: J. of biol. Chem. **40**, 265 (1919). — KEPLER and BARNES: Amer. Heart J. **8**, 102 (1933). — KEPLER and BOOTHBY: Amer. J. med. Sci. **182**, 476 (1932). — KESSEL and HEYMAN: J. amer. med. Assoc. **84**, 23 (1935). — KIENBÖCK: (1) Fortschr. Röntgenstr. **14**, 501 (1909). — (2) Fortschr. Röntgenstr. **21**, 410 (1914). — (3) Fortschr. Röntgenstr. **22**, 501 (1915). — KIMBALL: J. amer. med. Assoc. **85**, 1709 (1925). — KISCH: Klin. Wschr. **1926 I**, 697. — KLEIN: (1) Med. Klin. **1926 I**. — (2) Z. exper. Med. **75**, 842 (1931). — KLEINSCHMIDT: Zbl. Chir. **50**, 1425 (1923). — KLEWITZ: Klin. Wschr. **1925 II**, 1734. — KLIÉN: (1) Dtsch. Z. Nervenheilk. **25**, 431 (1904). — (2) Mschr. Psychiatr. **65**, 138 (1927). — KLOSE: (1) Erg. inn. Med. **10** (1913). — (2) Med. Klin. **1920 I**, 978. — (3) Klin. Wschr. **1923 I**, 627. — (4) Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 44, S. 349. 1929. — KNIPPING: Erg. inn. Med. **31** (1927). — KOBES: Ther. Gegenw. **1922**, Nr 1. — KOCHER, A.: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, herausgeg. von KRAUSS-BOUGSCH, Bd. 11. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1919. — KOCHER, Th.: Arch. klin. Chir. **87** (1908). — KÖBEN: De exophthalamo-Diss. Berlin 1855. — KÖNIG, W.: Arch. klin. Chir. **164**, 218 (1931). — KOFLER: Wien. klin. Wschr. **1926 I**, 386. — KOMMERELL: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 205, 308 (1931). — (2) Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1386. — KOOPMAN: Wien. klin. Wschr. **1925 II**, 1159. — KOTTMANN: Schweiz. med. Wschr. **1920 I**, 644. — KOTTMANN u. LIDSKY: Z. klin. Med. **71**, 344, 362 (1910). — KOWITZ: Z. exper. Med. **34**, 457 (1923). — KRAEPELIN: Klinische Psychiatrie, Bd. 1, S. 1321. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1927. — KRAMMER: Med. Klin. **1931 I**, 213. — KRAUS, Fr.: Verh. Kongr. inn. Med. **1906**. — KRAUS u. FRIEDENTHAL: Berl. klin. Wschr. **1908 II**, 1709. — KRAUS u. LUDWIG: Wien. klin. Wschr. **1891 I**, 898. — KRAUSE, P.: Strahlenther. **27**, 393 (1927). — KRAUSS, W.: (1) Münch. med. Wschr. **1911 II**, 1993. — (2) Arch. Augenheilk. **71**, 272 (1912). — (3) Arch. Augenheilk. **72**, 20. — (4) Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1926). — KROGH, OKKELS: Acta path. scand. (Københ.) **10**, 126 (1933). — KROTESKI: Klin. Wschr. **1934 I**, 1024. — KUBIK: Klin. Mbl. Augenheilk. **74**, 289 (1925). —

KUGELMANN: Klin. Wschr. 1930 II, 1533. — KUMMER: Endokrinol. 20 (1938). — KUSCHINSKY: Arch. f. exper. Path. 170, 510 (1933). — KYRIELEIS: Abh. Augenheilk. 25, 23 (1938).

LABBÉ and INATIN BESANCON: J. amer. med. Assoc. 105, 1696 (1935). — LABBÉ et ORNSTEIN: C. r. Soc. Biol. Paris 104, 635 (1930). — LAHEY: (1) Boston med. J. 182, 427 (1920). — (2) New England J. Med. 199, 255 (1928). — (3) Ann. Surg. 90, 750 (1929). — (4) New England J. Med. 213, 475 (1935). — LAMPÉ: Dtsch. med. Wschr. 1912 I, 38. — LAMPÉ, LIESEGANG u. KLOSE: Bruns' Beitr. 77 (1912). — LANE: J. amer. med. Assoc. 71, 719 (1918). — LANGHANS: Virchows Arch. 1897, 149. — LANZ: Münch. med. Wschr. 1903 I. — LAROCHE: Presse méd. 1929, 268. — LAUTER: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 139, 46 (1922). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 146, 324 (1925). — LAUTER u. DETERMANN: Dtsch. Arch. klin. Med. 153, 162 (1926). — LAX: Klin. Wschr. 1928 II, 2295. — LENZ: Arch. Rassenbiol. 13, 1 (1918). — LERMAN and MEANS: Amer. Heart J. 8, 109 (1932). — LERRIDE et DROUET: Bull. Soc. franç. Dermat. 28, 142 (1921). — LESCHKE: Arch. klin. Chir. 167, 92 (1931). — LEV and HAMBURGER: (1) Amer. Heart J. 3, 672 (1928). — (2) Amer. Heart J. 8, 109, 134 (1933). — LÉVI: Rev. franç. Gynéc. 29, 362 (1934). — LICHTWITZ: Pathologie der Funktionen und Regulationen, S. 180. Leiden 1936. — LICHTWITZ u. CONITZER: Z. exper. Med. 56, 527 (1927). — LIEBESNY: Wien. klin. Wschr. 1924 II. — LIECHTI: Endokrinol. 20, 81 (1938). — LIEK: Dtsch. Z. Chir. 166, 144 (1921). — LILJESTRAND u. STENSTRÖM: Acta med. scand. (Stockh.) 63, 99 (1925). — LINNEWEBER, F. u. LINNEWEBER, W.: (1) Klin. Wschr. 1934 I, 589. — (2) Klin. Wschr. 1934 II, 1581. — LOEB and BASSETT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, 860 (1929). — LOEB and FRIEDMANN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 648 (1932). — LÖHR: (1) Arch. f. exper. Med. 53, 599 (1926). — (2) Arch. f. exper. Path. 180, 344 (1936). — (3) Arch. f. exper. Path. 182, 132 (1936). — LÖHR u. WILMANN: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1937, 293. — LOESER: (1) Klin. Wschr. 1934 I, 83. — (2) Klin. Wschr. 1934 I, 766. — (3) Klin. Wschr. 1935 I, 4. — (4) Klin. Wschr. 1937 I, 913. — (5) Zbl. inn. Med. 57, 569 (1936). — (6) Arch. f. exper. Path. 173, 62 (1933). — (7) Arch. f. exper. Path. 180, 458 (1936). — (8) Arch. f. exper. Path. 184, 23 (1936). — LOESER, RULAND u. TRIKOJUS: Arch. f. exper. Path. 189, 664 (1938). — LOESER u. THOMPSON: Endokrinol. 14, 144 (1934). — LOESER u. TRIKOJUS: (1) Untersuchungen über die Gewinnung antithyreotroper Wirkstoffe aus Blut. Ber. Naturforsch. Ges. Freiburg 35, 211 (1937). — (2) Arch. f. exper. Path. 185, 227 (1937). — LOEWI: Wien. klin. Wschr. 1907 I. — LOEWY u. ZONDEK: Dtsch. med. Wschr. 1921 II, 1387. — LUBLIN: Z. klin. Med. 114 (1930).

MACCALLUM: Trans. Assoc. amer. Physicians 19, 56 (1904). — MACKENZIE: Lancet 2, 815 (1916). — MAGEN and SMITH: Amer. J. med. Sci. 189, 683 (1935). — MAGER: Z. klin. Med. 121, 465 (1932). — MAGNUS-LEVY: Berl. klin. Wschr. 1895 II, 650. — MAHAUT: C. r. Soc. Biol. Paris 1939, 77. — MAJOR: Med. Clin. N. Amer. 7, 1065 (1924). — MARAÑON and SOLER: (1) Amer. Med. 9, 81 (1921). — (2) Endocrinologie 10, 1 (1926). — MARCUSE: Dtsch. med. Wschr. 1917 I, 70. — MARINE: (1) Amer. J. Physiol. 45, 268 (1918). — (2) Amer. J. Physiol. 54, 248 (1920). — (3) Amer. J. Physiol. 57, 135 (1921). — MARINE and LENHART: (1) Arch. int. Med. 3, 66 (1909). — (2) Arch. int. Med. 4, 253, 440 (1910). — MARINE and ROSEN: (1) Amer. J. Physiol. 107, 677 (1934). — (2) Amer. M. Science 188, 565 (1934). — MARINE and WILLIAMS: Arch. int. Med. 1, 349, 378 (1908). — MARK, PFLÜGERS Arch. 209, 693 (1925). — MARX: Der Wasserhaushalt bei gesunden und kranken Menschen, S. 231. Berlin: Julius Springer 1935. — MARX u. REICHLING: Arch. f. Ophthalm. 141, 374 (1940). — MASSAROTTI: Rom 1914. — MATTHES: Kongr. inn. Med. 1897, 232. — MAY: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1937, 347. — MAYO, C. H.: J. amer. med. Assoc. 71, 877 (1918). — MAYO and PLUMMER: The Thyroid Gland. St. Louis: Mosberg 1925. — McCALLAN: Lancet 2, 1066 (1922). — McCARRISON: Lancet 203, 334 (1922). — McEACHERN and ANDRUS: Amer. J. Physiol. 93, 673 (1930). — McEVAN: Brit. med. J. 1938, 1037. — MEDVEI: Klin. Wschr. 1933 II, 1563. — MENARD and HURXTHAL: Arch. of int. Med. 6, 1634 (1932). — MENDEL: (6) Dtsch. med. Wschr. 1892 I. — (2) Dtsch. med. Wschr. 1922 I, 896. — MERKE: (1) Schweiz. med. Wschr. 1926 I, 78. — (2) Bruns' Beitr. 140, 375 (1927). — (3) Z. Chir. 2, 1113 (1930). — MERKE u. EISNER: Dtsch. Z. Chir. 210, 239 (1928). — MEULENGRACHT: Klin. Wschr. 1929 I, 18. — MEYER, H. H.: Dtsch. med. Wschr. 1931 II, 1531. — MEYER, P.: Erg. Physiol. 34, 96 (1932). — MEYERSTEIN: Neur. Zbl. 23, 1089 (1904). — MICHAND: Chirurg 2, 1105 (1930). — MIKULICZ: Berl. klin. Wschr. 1895 I, 342. — MILLS: Amer. J. Physiol. 1, 174 (1919). — MINKOWSKI: Handbuch der ärztlichen Erfolge im Weltkrieg, Bd. 3. 1921. — MISSKE u. SCHÖNE: Z. klin. Med. 125, 387 (1933). — MIYAZAKI u. ABELIN: Biochem. Z. 149, 1 (1924). — MOEBIUS: (1) Schmidts Jb. 1863. — (2) Die Schilddrüsentheorie, S. 210. 1886. — (3) Die Basedowsche Krankheit. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 22. Wien 1906. — MOLLER: Acta med. scand. (Stockh.) 7, 32 (1924). — MOOR, DE: C. r. Soc. Biol. Paris 123, 536 (1936). — MOOREHEAD: Brit. med. J. 1, 442 (1931). — MOOS: Dtsch. med. Wschr. 1928 II, 1795. — MORAWITZ: Arch. klin. Chir. 167, 359, 224. — MORI: (1) Frankf. Z. Path. 12, 2 (1913). — (2) Frankf. Z. Path. 16 (1915). — MOSS: N. Y. med. J. a. med. Rec. 99, 482 (1914). — MÜLLER, F. v.: Dtsch. Arch. klin.

Med. 51, 41, 335 (1893). — MÜLLER, H.: Z. Zool. 9, 541 (1858). — MURREY, PLUMMER and BOOTHBY: J. amer. med. Assoc. 87, 1009 (1926). — MYERS: Proc. roy. Soc. Med. 17, 13 (1924).

NAEGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1931. — NAFFZIGER: (1) Ann. Surg. 94, 582 (1931). — (2) West. J. Surg. etc. 40, 530 (1932). — (3) J. amer. med. Assoc. 99, 638 (1932). — (4) Arch. Ophthalm. 9, 1 (1933). — NETER: Arch. f. exper. Path. 174, 416 (1934). — NOTHMANN: Handbuch der Neurologie, Bd. 15. 1937. — NOTKI: Wien. klin. Wschr. 1896. — NOTTHAFT: Zbl. inn. Med. 19, 353 (1898).

OBIDITSCH: Virchows Arch. 300, 319 (1937). — ODDO: zit. n. NOTHMANN. — OEHME: (1) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1934. — (2) Dtsch. med. Wschr. 1937 II, 1573. — OELKERS: Arch. f. exper. Path. 160, 9 (1931). — OESTERREICH: Wien. med. Presse 25, 336 (1884). — OPPENHEIM: (1) Die myasthenische Paralyse. Berlin: S. Karger 1901. — (2) Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 1924. — ORTNER: Therapie inn. Krankheiten. 1, 251 (1898).

PALLITZER: Wien. klin. Wschr. 1924 II, 735. — PALMER: Amer. J. int. Med. 3, 651 (1930). — PARADE: (1) Z. klin. Med. 123, 810 (1933). — (2) Z. klin. Med. 131, 680 (1937). — Klin. Wschr. 1933 II, 1329. — PARADE u. FOERSTER: Z. klin. Med. 129, 198 (1936). (3) — PARRY, C. H.: Collected works Lond. 1, 478 (1825). — PAULSON: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. 14, 828 (1939). — PEMBERTON: (1) J. amer. med. Assoc. 85, 1882 (1925). — (2) J. amer. med. Assoc. 7, 37 (1928). — PENATI e BERTINI: Arch. Sci. med. 56, 729 (1932). — PENDE: Endocrinologia 1, 161 (1928). — PETERSON, LEVINSON and LAIBE: J. amer. med. Assoc. 78, 1022 (1922). — PETERSON and WALTER: J. amer. med. Assoc. 78, 341 (1922). — PETRÉN: Endocrinology 11, 1 (1927). — PETTAVEL: (1) Virchows Arch. 206 (1911). — (2) Dtsch. Z. Chir. 116 (1912). — PFAHLER and VASTINE: (1) Amer. J. Roentgenol. 3, 63 (1916). — (2) Amer. J. Roentgenol. 24, 395 (1930). — PFEIFFER: Bruns' Beitr. 48, 367 (1906). — PHILLIPS: J. ment. Sci. 65, 235 (1919). — PHILLIPS and ANDERSON: J. amer. med. Assoc. 89, 1380 (1927). — PICK: Dtsch. med. Wschr. 1931 II, 1532. — PIEPER: Endokrinol. 14 (1934). — PIERRA: Presse méd. 42, 1072 (1934). — PIGHINI u. DE PAOLE: Biochimica e Ter. sper. 12 (1925). — PLAUT: Dtsch. Arch. klin. Med. 39 (1922). — PLUMMER: (1) J. amer. med. Assoc. 61 (1913). — (2) Amer. J. med. Sci. 146, 790 (1913). — (3) J. amer. med. Assoc. 77, 243 (1921). — (4) Illinois med. J. 46, 401 (1924). — PLUMMER and BOOTHBY: (1) Illinois med. J. 46, 401 (1924). — (2) Amer. J. Physiol. 55, 285 (1921). — PLUMMER, DAVIS and RYNEARSON: Med. Clin. N. Amer. 16, 1439 (1933). — POLLY: Dtsch. med. Wschr. 1921 I, 917. — PORGES u. ADLERSBERG: Klin. Wschr. 1925 II, 1489. — PRIBRAM u. PORGES: Wien. klin. Wschr. 1908 II. — PRIESTLEY, MARKOWITZ and MANN: Amer. J. Physiol. 98, 357 (1931). — PRÜFER: Dtsch. med. Wschr. 1931 II, 2187. — PUGSBERG and ANDERSON: Biochemic. J. 28, 754 (1934). — PUGSBERG, ANDERSON and COLLIP: Biochemic. J. 28, 1135 (1934). — PULAY: Z. klin. Med. 88, 87 (1919).

QUERVAIN, DE u. PEDOTTI: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 39, 646 (1926).

RAAB: Wien. klin. Wschr. 1934 II, 1482. — RAHM: (1) Zbl. Chir. 6, 322 (1930). — (2) Erg. Chir. 25, 564 (1932). — RAHM u. HAAS: Bruns' Beitr. 149, 365 (1930). — RAHM u. PARADE: Arch. klin. Chir. 170, 69 (1932). — RAVE: Z. Röntgenkunde 13, 37 (1911). — READ: (1) J. amer. med. Assoc. 78, 1887 (1922). — (2) J. amer. med. Assoc. 8, 747 (1924). — REDFERN: Congr. méd. alien. 2, 70 (1895). — REDLICH: Wien. klin. Wschr. 1925 II, 1102. — REHN, L.: Berl. klin. Wschr. 1884 I, 763. — REID HUNT: Amer. J. Physiol. 63, 257 (1923). — REINHARD: (1) Virchows Arch. 254, 507 (1915). — (2) Dtsch. Z. Chir. 180, 170, 177 (1923). — REISMANN: J. amer. med. Assoc. 66, 1381 (1916). — REUTER: Dtsch. Z. Nervenheilk. 120, 131 (1931). — REVENO: Arch. int. med. 48, 592 (1931). — REVILLIOD: Rev. méd. Suisse rom. 15, No 8 (1895). — RICHTER: Med. Klin. 1925 II, 1454. — RIEDEL: Münch. med. Wschr. 1912 II, 1532. — RIENHOFF: (1) Arch. Surg. 13, 391 (1926). — (2) Medicine 10, 257 (1931). — RIESE: Klin. Wschr. 1923 II, 1479. — RILLIERT: Mémoire. Paris 1860. — RINNE: Arch. f. exper. Path. 157, 178 (1930). — RISAK: (1) Z. klin. Med. 127, 96 (1934). — (2) Wien. klin. Wschr. 1934 I, 160. — ROEDER: Surg. etc. 30, 357 (1920). — RÖSSLE: (1) Verh. dtsh. path. Ges. 17 (1914). — (2) Wien. Arch. inn. Med. 15, 539 (1928). — (3) Virchows Arch. 191, 1 (1933). — (4) Virchows Arch. 291, 1 (1933). — RÖVEKAMP: Röntgenprax. 5, 100 (1933). — ROGOFF and STEWART: J. of Pharmacol. 12, 193 (1918). — RONDOPOULO: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 43, 4 (1919). — ROSENBAACH: Zbl. Nervenheilk. 1886, Nr 17. — ROSENBERG: Med. Rec. 38, 605 (1890). — ROTH: Schweiz. med. Wschr. 1924 I, 741. — ROTHACKER: Münch. med. Wschr. 1916 I, 99. — ROUSSY: Les lésions du corps thyroïde. Paris: Masson & Cie. 1914. — ROUSSY et CORNIL: Presse méd. 28, 753 (1920). — ROWNTREE, BROWN and ROTH: The volume of the blood ad plasens, p. 172. Philadelphia u. London: W. B. Saunders Company 1929. — RUDINGER: Wien. klin. Wschr. 1908 II. — RUEDEMANN: J. amer. med. Assoc. 97, 1708 (1931).

SAEGESSER, M.: Schilddrüse, Jod und Kropf. Basel: Schwabe u. Co. 1939. — SAENGER u. HUN: Arch. int. Med. 30, 397 (1922). — SAENGER u. SUDECK: Münch. med. Wschr. 1911 I. — SAINTON: Encéphale 1, 242 (1906). — SAINTON et FAYOLLE: Bull. méd. 28, 661,

- 667 (1914). — SAINTON et RATHÉRY: *Encéphale* 1908, No 7. — SANDIFORD: *Endocrinology* 4, 71 (1920). — SANDSTRÖM: *Über Morbus Basedowii*. Stockholm: Ueber 1907. — SÄTTLER: *Graeffe-Saemischs Handbuch der Augenheilkunde*, 1911. — SÄTTLER u. BORCHARDT: *Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten*, Erg.-Bd. 5, S. 223. 1931. — SAUERBRUCH: *Arch. klin. Chir.* 167, 339 (1931). — SAVAGE: *Guy's Hosp. Rep.* 1882. — SCHAFFER: (1) *Amer. Physiol.* 22, 435 (1908). — (2) *Amer. J. Physiol.* 23, 1 (1909). — SCHARP: *Lancet* 1903 II, 1899. — SCHERWINSKY: *Endokrinologia* 5, 274 (1929). — SCHIFF u. PEIPER: *Jb. Kinderheilk.* 44, 285 (1921). — SCHILF u. HEINRICH: *Dtsch. med. Wschr.* 1924 II, 1256. — SCHITTENHELM: (1) *Z. exper. Med.* 61, 239 (1923). — (2) *Klin. Wschr.* 1935 I, 401. — (3) *Münch. med. Wschr.* 1939 II, 1293. — SCHITTENHELM u. BÜCHLER: *Z. exper. Med.* 95, 181 (1931). — SCHITTENHELM u. EISLER: (1) *Klin. Wschr.* 1932 I, 9. — (2) *Klin. Wschr.* 1932 I, 1092. — (3) *Z. exper. Med.* 86, 275, 290 (1933). — SCHLESINGER: *Wien. klin. Wschr.* 1925 I, 513. — SCHMIDT: *Klin. Wschr.* 1931 I, 186. — SCHNEIDER: (1) *Arch. klin. Chir.* 167, 380 (1931). — (2) *Arch. klin. Chir.* 181, 575 (1935). — SCHNEIDER u. WIDMANN: (1) *Dtsch. Z. Chir.* 231, 305 (1931). — (2) *Dtsch. Z. Chir.* 238, 206 (1932). — SCHOCKAERT: *Amer. J. Anat.* 49, 379 (1932). — SCHOEDEL: *Arch. f. exper. Path.* 173, 316 (1933). — SCHREUS: *Klin. Wschr.* 1933 II, 1587. — SCHRÖTTER, V.: *Z. klin. Med.* 48, 1 (1903). — SCHÜRER-WALDHEIM u. WINDHOLZ: *Dtsch. Z. Chir.* 207, 711 (1927). — SCHÜRMEYER u. WISSMANN: *Klin. Wschr.* 1932 I, 673. — SCHÜTZINGER: *Münch. med. Wschr.* 1916 I, 473. — SCHWARTZBACH u. UHLENHUT: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 26, 149, 389 (1928). — SCOWEN and SPENCE: *J. of Physiol.* 86, 110, 113 (1936). — SEGOND: *Bull. Soc. Obstétr. Paris* 23, 700 (1934). — SEITZ: *Arch. Gynäk.* 137, 608 (1929). — SELERT: *Med. Klin.* 1933 II, 1614. — SIEBECK: (1) *Dtsch. med. Wschr.* 1937 I, 49. — (2) *Dtsch. med. Wschr.* 1937 II, 1410. — SIEBERT: *Zbl. Gynäk.* 35, 1938 (1939). — SMITH: *J. amer. med. Assoc.* 88, 158 (1927). — SMITH and CALVIN: *Ann. clin. Med.* 5, 616 (1927). — SNELL, FORD and ROWNTREE: *J. amer. med. Assoc.* 75, 515 (1920). — SONQUES et LERMOYER: *Revue neur.* 26, 20 (1919). — SPANG u. KORTH: *Arch. Kreislaufforsch.* 4, 189 (1939). — SUDECK: *Beitr. klin. Chir.* 92 (1914). — SUKER: *J. amer. med. Assoc.* 68, 1255 (1917). — SÜNDER-PLASSMANN: (1) *Basedow-Studien*. Berlin: Julius Springer 1940. — (2) *Klin. Wschr.* 1940 I, 1073. — STARR u. PATTON: *Endokrinol.* 1934, 113. — STARR, WALCOTT, SEGALL and MEANS: (1) *Arch. int. Med.* 34, 355 (1924). — *J. amer. med. Assoc.* 100, 144 (1933). — STEGEMANN: *Arch. klin. Chir.* 167, 97 (1931). — STEINITZ u. THAU: *Dtsch. med. Wschr.* 1932 II, 2001. — STELLWAG: *Über gewisse Innervationsstörungen bei der Basedowschen Krankheit*. Wien. med. Jb. 17 (1869). — STEPP u. KÜHNAU: *Die Vitamine*. Stuttgart 1936. — STONE, J. *State med.* 25, 101 (1929). — STRAUB: *Schweiz. naturwiss. Anz.* 3, 59 (1820). — STURGIS and TOMPKINS: *Arch. int. Med.* 26, 467 (1920). — STURM u. SCHULTZE: *Z. exper. Med.* 90, 173 (1933). — SWICICKI: *Presse méd.* 29, 664 (1921). — TACHAN: *Arch. klin. Med.* 104 (1911). — TEDESCHI: *Revue neur.* 10, 686 (1902). — THADDEA: (1) *Dtsch. Arch. klin. Med.* 158, 199 (1930). — (2) *Dtsch. med. Wschr.* 1933 I, 492. — THADDEA u. WALY: *Z. klin. Med.* 124, 15 (1933). — THANNHAUSER: *Lehrbuch des Stoffwechsels*. München: J. F. Bergmann 1929. — THOMPSON: *Endocrinology* 16, 487 (1932). — THUNE: *Acta med. scand. (Stockh.)* 54 (1933). — TILING: *Mtschr. Psychiatr.* 43, 123 (1918). — TILLAUX: *Thyroidectomie pour un goitre exophthalm.* *Guérison Bull. Acad. Méd.* 9, 40 (1880). — TILLEGREN and SUNDGREN: *Acta med. scand. (Stockh.)* 76, 226 (1931). — TIMME: *Lectures on Endocrinology*. New York: Hoeber 1924. — Todd: *Lancet* 2, 733 (1919). — TRAUGOTT: *Klin. Wschr.* 1922 II, 2384. — TROELL: (1) *Hygiea (Stockh.)* 82, 33 (1920). — (2) *Arch. klin. Chir.* 122, 664 (1923). — (3) *Arch. klin. Chir.* 129, 707 (1924). — (4) *Arch. klin. Chir.* 147, 327 (1927). — (5) *Arch. klin. Chir.* 155, 614 (1929). — TROELL, TYRENIUS u. OLOVSON: *Arch. klin. Chir.* 165, 90 (1931). — TROUSSEAU: *Lecons sur de goitre exophthalmique*. *Union méd. Paris* 8 (1860). — TURIN: *Dtsch. Z. Chir.* 107, 343 (1910). — UEMARA: *Dtsch. Z. Chir.* 140 (1917). — UHLENHUT u. SCHWARTZBACH: *Anat. Rec.* 34, 119 (1926). — UJMA: *Zbl. Gynäk.* 51, 610 (1927). — UMBER: *Ernährung und Stoffwechselkrankheiten*. Berlin u. Wien 1925. — UNVERRICHT: *Klin. Wschr.* 1925 I, 878. — VAN DYKE: *Amer. J. Physiol.* 56, 168 (1921). — VANOTTI: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 178, 610 (1936). — VELL, W. H.: *Münch. med. Wschr.* 1925 I, 636. — VELL u. STURM: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 147, 166 (1925). — VERZAR: *Biochem. Z.* 240, 37 (1931). — VIERSMA: *Z. klin. Med.* 130, 660 (1936). — VOGT: *Arch. f. exper. Path.* 162, 129 (1931). — VOIT: *Z. Biol.* 35, 116 (1897). — VOSS: *Klin. Wschr.* 1935 I, 881. — VOSS u. HANSEN: *Klin. Wschr.* 1932 II, 1462. — WAGNER-JAUREGG: *Wien. klin. Wschr.* 1925 II, 1277. — WAHLBERG: *Das Thyreotoxikosen-syndrom*. Helsingfors 1926. — WALDORF: *Kongresszbl.* 44, 262 (1926). — WALINSKI u. HERZFELD: *Münch. med. Wschr.* 1926 II, 2153. — WEBER: *Z. klin. Med.* 118, 464 (1931). — WEGELIN: *HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd. 8, S. 398. Berlin 1926. — WEHER: *Med. Klin.* 1921 II, 1143. — WEIGERT: *Neur. Zbl.* 20 (1901). — WEINBERG: *Münch. med. Wschr.* 1921 II, 1157. — WEISS u. ADLER: *Klin.*

Wsch. 1922 II, 1592. — WELT-KAKELS: Med. Rec. 91, 1161 (1917). — WENDT: (1) Erg. inn. Med. 42, 213 (1932). — (2) Klin. Wsch. 1935 I, 9. — (3) Münch. med. Wsch. 1935 II, 1160, 1679. — (4) Münch. med. Wsch. 1936 I, 808. — (5) Ernährungslehre, S. 452. Berlin: Julius Springer 1939. — WESSELY: Dtsch. med. Wsch. 1928 II, 1679. — WHITE: Med. Chir. Trans. Lond. 71, 181 (1888). — WHITE and CLIFFORD: Proc. roy. Soc. Med. 5, 247 (1912). — WIDAL et ABRAMI: Presse méd. 1924, 473. — WIESEL: Med. Klin. 1925 II, 1445. — WILDER: Arch. int. Med. 38, 736 (1926). — WILKINSON: J. amer. med. Assoc. 101, 2097 (1933). — WILLIAMS: Proc. roy. Soc. Med. 14, 54 (1921). — WILLIUS: Ann. clin. Med. 1, 270 (1923). — WILLIUS and BOOTHBY: Med. Clin. N. Amer. 7, 189 (1923). — WILSON: (1) Amer. J. med. Sci. 146, 781, 790 (1913). — (2) J. amer. med. Assoc. 1914, H. 2. — (3) J. amer. med. Assoc. 82, 1754 (1924). — WIMMER: Bibl. Laeg. (dän.) 3, 262 (1919). — WISLICKI: Z. exper. Med. 71, 696 (1930). — WISSER: Berl. klin. Wsch. 1920 I, 461. — WIYNBLADH: Acta chir. scand. (Stockh.) 79, 507 (1937). — WÖLFFLIN: Klin. Mbl. Augenheilk. 68 (1922). — WOLPE: Dtsch. Arch. klin. Med. 107, 492 (1912). — WÜLLENWEBER: (1) Klin. Wsch. 1931 I, 775. — (2) Klin. Wsch. 1931 II, 1359.

YATER: Amer. J. Physiol. 98, 338 (1931). — YOURMANS and KAMPMEIER: Arch. int. Med. 41, 66 (1928).

ZAIN: Klin. Wsch. 1937 II, 1351. — ZIEGLER and LEVINE: Amer. J. med. Sci. 169, 68 (1925). — ZIMMERMANN: (1) Med. Klin. 1932 II, 1524. — (2) Med. Klin. 1933 I, 82. — (3) Untersuchungen über den Einfluß schilddrüsenwirksamer Blutextrakte (Tyronorman) auf den Glykogengehalt der Leber. Inaug.-Diss. Karlsruhe 1936. — ZONDEK: (1) Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin: Julius Springer 1926. — (2) Klin. Wsch. 1930 II, 1999. — (3) Klin. Wsch. 1933 I, 65.

Myxödem.

ABELIN: Klin. Wsch. 1931 II, 2205. — ABRIKOSOFF: Virchows Arch. 177, 426 (1904). — ACHARD et ORNSTEIN: C. r. Acad. Sci. Paris 191, 317 (1930). — ALBERTONI: Arch. internat. Physiol. 11, 29 (1911). — ALEXANDER: Handbuch der Neurologie des Ohres, Bd. 3. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926. — ANDERSON, COLLIP: J. of Physiol. 82, 11 (1934). — ARGUTINSKY: Berl. klin. Wsch. 1905 I, 1098. — ARON: C. r. Soc. Biol. Paris 102, 102 (1929). — ASSMANN: Münch. med. Wsch. 1919 I.

BANSI: Klin. Wsch. 1928 II, 1277. — BARKMANN: Acta med. scand. (Stockh. 71, 479 (1929). — BARLOW: Amer. J. med. Sci. 164, 401 (1922). — BAUER: Wien. klin. Wsch. 1927 II, 1425. — BOCK: Klin. Wsch. 1932 I, 102. — BOOTHBY and ROWNTREE: J. of Pharmacol. 22, 99 (1924). — BOOTHBY u. SANDIFORD: Erg. Physiol. 24, 728 (1925). — BOROS u. CZONICZER: Klin. Wsch. 1935 I, 573. — BOYCE, BEADLES: J. of Path. 1, 223 (1892).

CHAMISSO: Beitr. klin. Chir. 19, 281 (1897). — COMTE: Thèse de Lausanne 1898. — COURTOIS, RICHARD, LIBER: Zbl. Neur. 70, 647 (1934). — CSEPAI: Dtsch. med. Wsch. 1921 I, 953. — CURLING, TH.: Med.-chir. Trans. London 33 303 (1850). — CYON, v.: Pflügers Arch. 43 (1901).

DANZER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 21, 298 (1923). — DEUSCH: Schilddrüse und Darmbewegungen. Dtsch. Arch. klin. Med. 142, 1 (1923). — DIEBALLO u. GEGÉS: Arch. f. exper. Path. 39, 273 (1897). — DÖSSEKER: Arch. f. Dermat. 123 (1916). — DOXTADES u. POHOTZKY: Klin. Wsch. 1927 II, 1326.

EISLER u. SCHITTENHELM: Z. exper. Med. 68, 487 (1929). — ELMER: Arch. klin. Med. 174, 449 (1933). — EPPINGER: Arch. f. exper. Path. 142, 214 (1929). — EPPINGER, FALTA u. RUDINGER: Z. klin. Med. 66 (1908); 67 (1909). — EWALD: Die Erkrankungen der Schilddrüse. Leipzig u. Wien: E. Hölder 1909.

FALTA, BERTELLI u. SCHWEEGER: Z. klin. Med. 71 (1910). — FALTA u. HÖGLER: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4, S. 1077. Berlin: Julius Springer 1922. — FORSCHBACH u. SEWERIN: Arch. f. exper. Path. 75, 168 (1914). — FREY: Z. Psychol. 89, 241 (1934).

GARDELLA: Arch. di Fisiol. 8, 409 (1910). — GARDINER, HILL, BRETT and FOREST-SMITH: Amer. J. of Med. 18, 327 (1925). — GRAFE: Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung. Berlin: Julius Springer 1931. — GRAUBNER: Z. klin. Med. 101, 249 (1925). — GRUMBRECHT u. LOESER: Klin. Wsch. 1938 I, 233. — GULL: Tr. Clinic. Soc. 7, 180 (1873).

HAMMET, AMOR: Amer. J. Physiol. 64, 467 (1923). — HANGARDY u. LANGSTEIN: Jb. Kinderheilk. 44, 604 (1905). — HARTLEY: Surg. etc. 35, 543 (1922). — HERTOGHE: (1) Die Rolle der Schilddrüse. München: J. F. Lehmann 1900. — (2) Nouv. iconogr. Salpêtrière 1899, No 4. — HOFFMANN: Arch. f. Dermat. 146, 89 (1923). — HOHLWEG u. JUNKMANN: Pflügers Arch. 232, 148 (1933).

JACOBI: Arch. f. Psychiatr. 86, 426 (1929). — JANSEN u. ROBERT: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 157, 224 (1927). — JOSEFSON: Fortschr. Röntgenstr. 24 (1916).

KÖHLER: (1) Münch. med. Wschr. 1912 II. — (2) Berl. klin. Wschr. 1892 I, 743. — (3) Berl. klin. Wschr. 1894 I, 41. — KOTTMANN: Schweiz. med. Wschr. 1920 I, 644. — KOWITZ: Erg. inn. Med. 27, 307 (1925). — KRAUSS, BRUNI u. RETTING: Z. klin. Med. 112, 19 (1929). — KUSAKARI and TAKEDA: J. of exper. Med. 16, 329 (1930). — KYLIN: Z. exper. Med. 72, 659 (1930).

LERMAN, CLARKE and MEANS: (1) Ann. int. Med. 6, 1251 (1933). — (2) Ann. int. Med. 8, 82 (1934). — LERMAN and MEANS: Endocrinology 16, 533 (1932). — LEY: J. de Neur. 31, 494 (1931). — LICHTENSTERN: Dtsch. med. Wschr. 1894 I, 932. — LIEBESNY: (1) Biochem. Z. 144, 308 (1924). — (2) Med. Klin. 1922 I, 628. — LOEB, BASSET: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, 806 (1929). — LORAND: Das Altern. Leipzig :W. Klinkhardt 1910. — LUEG: Klin. Wschr. 1930 I, 606. — LUEG u. GROSSHEIM: Z. klin. Med. 110, 531 (1929). — LUND and BENEDICT: New England J. Med. 201, 345 (1929).

MACCALLUM, FABIAN: Bull. Hopkins Hosp. 18, 341 (1907). — MACCARRISON: Verh. internat. Kropfkonfer. Bern 1927, 304. — MACJELWINE: Brit. med. J. 1902, 1261. — MAGNUS-LEVY: (1) Z. klin. Med. 33, 269 (1897). — (2) Z. klin. Med. 52, 201 (1904). — MARCHAND: Dtsch. med. Wschr. 1906 II, 1222. — MEANS: Glandular Phys. a. Therap., p. 365. Chicago 1935. — MEYER-BISCH: Z. exper. Med. 34, 424 (1923). — MOEHLIG: Endocrinology 11, 229 (1927). — MORA: Amer. J. med. Sci. 177, 219 (1928). — MURRAY: Brit. med. J. 1920 I, 359. — MUSSIO-FOURNIER: Endocrinology 18, 527 (1934).

NEUSCHLOSS: Klin. Wschr. 1924 II, 1013. — NOBEL-KORNFELD-RONALD-WAGNER: Innere Sekretion und Konstitution im Kindesalter. Wien: Wilhelm Maudrich 1937. — NOTHMANN: Handbuch der Neurologie, Bd. 15, S. 112. 1937.

OGAWA: Arch. f. exper. Path. 109, 83 (1925). — ORD: On myxoedema. Med.-chir. Trans. London 1878, 59.

PALADINO: Biochem. Z. 42, 302 (1912). — PICK u. PINELES: Biochem. Z. 12, 473 (1908). — PLAUT: Dtsch. Z. klin. Med. 139, 285 (1922). — PONFICK: Z. klin. Med. 38, 1 (1899).

QUERVAIN, DE: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 39 (1926).

REIST: Frankf. Z. Path. 28 (1922). — ROGOWITSCH: Beitr. path. Anat. 4, 453 (1888). — ROWNTREE, BROWN and ROTH: The volume of the blood and plasma. Philadelphia a. London: W. B. Saunders Co. 1929.

SATO: Tohoku J. exper. Med. 19, 61 (1932). — SCHAAL: Biochem. Z. 61, 239 (1928). — SCHIERL: Med. Klin. 1932 II, 1071. — SCHITTENHELM u. EISLER: (1) Z. exper. Med. 61, 239 (1928). — (2) Z. exper. Med. 80, 580 (1932). — SCHNITKER, VAN ROATLE and CUTLER: Arch. int. Med. 57, 857 (1936). — SCHRIJVER: Zbl. Neur. 54, 385 (1929). — SIEGERT: Erg. inn. Med. 6, 601 (1910). — SLAUK: Z. Neur. 67, 276 (1921). — SUNDBERG: (1) Acta med. scand. (Stockh.) 61, 240 (1924). — (2) Acta med. scand. (Stockh.) 16 (Suppl.), 182 (1926). — STURGIS: Med. Clin. N. Amer. 5, 1251 (1922). — STURGIS and WHITING: J. amer. med. Assoc. 85, 2013 (1925).

THOMPSON: (1) J. clin. Invest. 2, 477 (1925). — (2) Arch. int. Med. 44, 368 (1929). — VERMEHREN: Dtsch. med. Wschr. 1893 I, 255. — VERZÁR: Pflügers Arch. 212, 240 (1926).

WAGNER-JAUREGG: Handbuch der Psychiatrie, Bd. 1, S. 1. 1912. — WEGELIN: Arch. klin. Med. 254, 689 (1925). — WEGNER: Z. Neur. 134, 542 (1933). — WEISS u. ADLER: Klin. Wschr. 1922 II, 1592. — WILDER: Arch. int. Med. 38, 736 (1926). — WILHELMI and FLEISCHER: J. of exper. Med. 43, 179, 195 (1926). — WISLICKI: Klin. Wschr. 1929 II, 1568.

ZONDEK: (1) Krankheiten der endokrinen Drüsen, Berlin: Julius Springer 1926. — (2) Dtsch. med. Wschr. 1930 I, 344.

Kretinismus.

BIRCHER: Der endemische Kropf. Basel 1883. — BREITNER: (1) Münch. med. Wschr. 1912. — (2) Die Erkrankungen der Schilddrüse. Wien: Julius Springer 1928.

CHATIN: C. r. Soc. Biol. Paris 33 (1851). — CRUIKSHANK: Nervous cretinismus. Lancet 1917 I, 604.

DIETERLE: Virchows Arch. 184, 56 (1906). — DIETERLE u. EUGSTER: Arch. f. Hyg. 111 (1933). — DIETERLE, HIRSCHFELD u. KLINGER: Arch. f. Hyg. 81 (1913).

EMERSON, KENDALL and CUSHING: Endocrinology 23, 439 (1938).

FINKBEINER: Die kretinische Entartung. Berlin: Julius Springer 1923.

GAMPER: Kretinismus. Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 10, S. 193. Berlin: Julius Springer 1928.

JAENSCH: ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. 9, S. 319. 1930.

KLINGER: Schweiz. med. Wschr. 1921 I, 12. — KOCHER: Dtsch. med. Wschr. 1912 II, 1265. — KUTSCHERA: Wien. klin. Wschr. 1926 II, 741.

LANG: (1) Z. Neur. 141 (1932). — (2) Z. Neur. 144 (1933). — (3) Z. Neur. 149 (1934). — (4) Z. Neur. 152 (1935). — LAUTERBURG: Mitt. Grenzgeb. inn. Med. u. Chir. 41, 715 (1928). — LOTMAR: (1) Z. Neur. 119 (1929). — (2) Z. Neur. 136 (1931). — (3) Z. Neur. 146 (1933).

- MACCARRISON: The thyroid gland. London 1917. — MARINE: J. Labor. a. clin. Med. **3** (1917). — MARINE: J. of exper. Med. **12**, 311 (1910). — MARINE u. KIMBALL: J. Labor. a. clin. Med. **3**, 40 (1917).
- NAGER-M. MEYER: Die Erkrankungen des Knochensystems. Berlin: S. Karger 1932.
- PFAUNDLER: (1) Z. Kinderheilk. **30** (1921). — (2) Jb. Kinderheilk. **105** (1924).
- QUERVAIN, DE u. WEGELIN: Der endemische Kretinismus, S. 64. Berlin: Julius Springer 1936. — QUERVAIN, DE and SMITH: Endocrinology **28** (1928).
- REVILLIOD: Rev. méd. Suisse rom. **15**, 413 (1895). — RÖSCH: Untersuchungen über den Kretinismus in Württemberg. Erlangen 1844. — ROSE: Arch. klin. Chir. **22**, 1 (1878).
- SAEGESSER: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **43** (1932). — SCHITTENHELM u. WEICHARDT: Der endemische Kropf. Berlin: Julius Springer 1912. — SCHOLZ: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 1, S. 477. 1919. — SCHWANZ: Arch. klin. Chir. **34**, 92. — STARLINGER: Arch. klin. Chir. **155** (1929).
- VERSCHUER: Erbpathologie. Dresden: Theodor Steinkopff 1934.
- WEGELIN: Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 8. 1926. — WYDLER: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **39** (1926).

Nebenschilddrüsen.

Tetanie.

- ADLER u. THALER: Z. Geburtsh. **62**, 194 (1909). — ADLERSBERG: Klin. Wschr. **1924 II**, 1566. — ADLERSBERG u. PORGES: (1) Wien. klin. Wschr. **1923 I**, 517. — (2) Klin. Wschr. **1923 II**, 2024. — (3) Wien. Arch. inn. Med. **8**, 185 (1924). — ARAN: Union méd. **1855**, Nr 85. — ARNOLD: Sufg. etc. **1936**. — AUB, ALBRIGHT, BAUER and ROSSMEISL: J. clin. Invest. **11**, 211 (1932). — AUERBACH: Jb. Kinderheilk. **73**, 193 (1910).
- BAUMGARTNER u. SCHMIDT: Arch. int. Med. **40**, 203 (1927). — BAUER: Innere Sekretion, ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. Berlin u. Wien: Julius Springer 1927. — BAYER u. FORM: Z. exper. Med. **40**, 445 (1924). — BECHTEREW: Dtsch. Z. Nervenheilk. **6**, 477 (1895). — BEHRENDT u. FREUDENBERG: Klin. Wschr. **1923 I**, 866, 919. — BERENCZY, v., Klin. Wschr. **1930 I**, 1213. — BEREND: Mschr. Kinderheilk. **12**, 269 (1913). — BERKELEY and BEEBE: J. med. Res. **20**, 2, 149 (1909). — BETH: Wien. klin. Wschr. **1920 I**, 701. — BIEDL: (1) Zbl. Physiol. u. Path. Stoffwechs. **1911**, Nr 11. — (2) Innere Sekretion, 2. Aufl. Wien: Urban & Schwarzenberg 1924. — BINET: Soc. internat. Chir. **34** (1935). — BINGER: J. of Pharmacol. **10**, 105 (1917). — BITTORF: Berl. klin. Wschr. **1919 I**, 652. — BLISS: (1) Z. Kinderheilk. **2**, 538 (1911). — (2) Arch. of Pediatr. **28**, 892 (1911). — BLOCH: Wien. med. Bl. **1886**. — BLUM: Studien über die Epithelkörperchen. Jena 1925. — BLUM u. A. V. MARX: Pflügers Arch. **159**, 392 (1914). — BÖGER u. NOTHMANN: Klin. Wschr. **1932 II**, 2146. — BOESÉ and LORENZ: (1) Wien. med. Wschr. **1909 II**, 2225, 2321. — (2) Wien. med. Wschr. **1909 II**. — BONHOEFFER: Die symptomatischen Psychosen. Leipzig: Franz Deuticke 1910. — BORCHERS: (1) Zbl. Chir. **1919**, 34. — (2) Zbl. Chir. **1921**, Nr 3. — BOURGUIGNON et HALDANE: C. r. Acad. Sci. Paris, Jan. **1925**. — BOURGUIGNON et TURPIN-GUILLAUMIN: C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 781 (1925). — BRAND, HOLTZ u. PUTSCHAR: (1) Arch. f. exper. Path. **167**, 113 (1932). — (2) Z. Parasitenkunde **6**, 308 (1933). — BRANDENSTEIN: Zur Kasuistik der Epithelkörperchenblutungen bei Tetanie infantum. Inaug.-Diss. Heidelberg 1911. — BÜLBRING: Arch. f. exper. Path. **162**, 209 (1931). — BULGER, BARR and DIXON: J. clin. Invest. **9**, 143 (1930).
- CAMERON and MOOREHOUSE: J. of biol. Chem. **63**, 687 (1925). — CANAL: Gazz. Osp. **30**, 977 (1909). — CARNOT and DELION: C. r. Soc. Biol. Paris **59**, 321 (1905). — CHIFFOLIAU et BRAINE: Soc. internat. Chir., Congr. **34** (1935). — CHVOSTEK: (1) Wien. med. Presse **1876**, 1201, 1225, 1253, 1313. — (2) Wien. med. Presse **1878**, 821. — (3) Wien. med. Presse **1879**, 1201. — (4) Wien. klin. Wschr. **1890 II**. — (5) Z. klin. Med. **19**, H. 5/6 (1891). — (6) Z. klin. Med. **1905 II**, 969. — (7) Z. klin. Med. **1907 I**, 487, 625, 787. — CLARKE: Commentaries of Some of the Most Important Diseases of Children. London 1815. — COLLIP: J. of biol. Chem. **63**, 395 (1925). — COLLIP and BACKUS: (1) Amer. J. Physiol. **51**, 568 (1920). — (2) J. of biol. Chem. **64**, 485 (1925). — COLLIP and CLARK: J. of biol. Chem. **64**, 485 (1925). — COLLIP, CLARK and SCOTT: J. of biol. Chem. **63**, 439 (1925). — COOKE: J. of exper. Med. **12**, 45 (1910). — CORVISART: De la contractures des extrémités au tétanie. Paris 1852. — CRIMM: Amer. Rev. Tbc. **26**, 112 (1932). — CRITCHLEY and O'FLYNN: Brain **47**, 337 (1924). — CRUICKSHANK: (1) Brit. J. exper. Path. **4**, 213 (1923). — (2) Biochem. J. **17**, 13 (1923). — CSÉPAI u. PELLATHY: Münch. med. Wschr. **1928 I**, 813. — CURSCHMANN: (1) Dtsch. Z. Nervenheilk. **27**, 239 (1904). — (2) Dtsch. Z. Nervenheilk. **28**, 361 (1906). — (3) Dtsch. Z. Nervenheilk. **39**, 36 (1910). — (4) Münch. med. Wschr. **1914 I**, 289. — (5) Dtsch. Z. Nervenheilk. **61** (1918). — (6) Münch. med. Wschr. **1919 II**. — (7) Nervenkrankheiten endokrinen Ursprungs. CURSCHMANN-KRAMERS Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Berlin 1925. — CURTIUS: Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1433. — CUTLER: J. of Pharmacol. **41**, 337 (1931).

DANCE: Arch. gén. Méd. **26**, 190 (1831). — DANIELSON: Beitr. klin. Chir. **64**, 85 (1910). — DAY, LANGSTON and O'BRIEN: Amer. J. Ophthalm. **14**, 1005 (1931). — DETERMANN: Dtsch. Z. Nervenheilk. **34** (1891). — DITTLER u. FREUDENBERG: Z. exper. Med. **1929**. — DONATI: Soc. intern. Chir., Congr. **34** (1935). — DRAGSTEDT: (1) J. amer. med. Assoc. **79**, 1593 (1922). — (2) Endocrinology **8**, 657 (1924). — DRYERRE GREIG DUMFRIES and GALLOWAY: Vet. Med. Assoc. Edlinburgh **1928**.

EDMUNDS: (1) Proc. roy. Soc. Med. **5**, 179 (1912). — (2) J. of Path. **18**, 52 (1913). — (3) Ophthalmoscope **14**, 300 (1916). — EISELSBERG: (1) Wien. klin. Wschr. **1890**. — (2) Wien. klin. Wschr. **1892 I**, 81. — (3) Weitere Beiträge zur Lehre von den Folgezuständen der Kropfoperation. Festschrift Billroth, Stuttgart 1892. — (4) Dtsch. Chir. **1901**, Nr 38. — (5) Beitr. Physiol. **1908**. — (6) Arch. klin. Chir. **106** (1915). — EKBLÖM: Acta chir.-scand. (Stockh.) **77**, 125 (1935). — ENDERLEN: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **3**, 474 (1898). — EPPINGER, FALTA u. RUDINGER: (1) Über den Einfluß der Schilddrüse auf Stoffwechsel und Nervensystem. Verh. 25. Kongr. inn. Med. **1908**. — (2) Wien. klin. Wschr. **1909 II**, 1108. — ERB: Nerven. Arch. f. Psychiatr. **1874**, 271. — ERDHEIM: (1) Wien. klin. Wschr. **1901 II**, 974. — (2) Z. Heilk. **25**, 1 (1904). — (3) Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **16**, 632 (1906). — (4) Wien. klin. Wschr. **1906 I**, 716, 817. — (5) Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **116**, 311 (1907). — (6) Frankf. Z. Patn. **7**, 175, 238, 293, 295 (1911). — (7) HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8, S. 548. Berlin: Julius Springer 1926. — ESCHERICH: (1) Zur Kenntnis der tetanischen Zustände des Kindesalters. Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. **1907**. — (2) Münch. med. Wschr. **1907 II**. — (3) Die Tetanie der Kinder. Wien: Alfred Hölder 1909. — EWALD u. JACOBSON: Über Tetanie. 12. Kongr. inn. Med. **1893**, S. 298.

FAIRLEY: Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **24**, 131 (1930). — FALTA: Die Erkrankungen der Blutdrüsen, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928. — FALTA u. KAHN: Z. klin. Med. **74**, 108 (1911). — FALTA u. RUDINGER: Klinische und experimentelle Studien über Tetanie. Verh. 26. Kongr. inn. Med. **1909**, 405. — FANGONI: Zbl. Kinderheilk. Beih. **21** (1928). — FINDLAY and SHARPE: Quart. J. Med. **13**, 433 (1920). — FISH: J. amer. med. Assoc. **73**, 10 (1928). — (2) Cornell Veterinarian **19**, 147 (1929). — FISCHER: Über Tetaniepsychosen. Inaug.-Diss. Breslau 1917. — FLEINER: Dtsch. Z. Nervenheilk. **18**, 243 (1900). — FLEISCHMANN: (1) Mitt. Ges. inn. Med. Wien **7**, 182 (1908). — (2) Österr.-ung. Vjschr. Zahnheilk. **25** (1909). — FRANK: Klin. Wschr. **1922 I**, 305. — FRANK, HÄRING u. KÜHNAU: Arch. f. exper. Path. **115**, 48 (1926). — FRANK u. KÜHNAU: Klin. Wschr. **1925 II**, 1170. — FRANK u. NOTHMANN: Z. exper. Med. **24**, 129 (1921). — FRANK, NOTHMANN u. GUTTMANN: Klin. Wschr. **1923 I**, 406. — FRANK, NOTHMANN u. WAGNER: Klin. Wschr. **1923 I**, 406. — FRANK, STERN u. NOTHMANN: (1) Z. exper. Med. **24**, 341 (1921). — (2) Das klinische Bild der Vergiftungen mit Guanidinen und seine physio-pathologische Bedeutung. Verh. 33. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1921**, 369. — FRANKL-Hochwart: (1) Z. klin. Med. **14**, 424 (1887). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **44**, 429 (1888). — (3) Neur. Zbl. **1906**, Nr 14/15. — (4) Die Tetanie der Erwachsenen. Wien u. Leipzig: Alfred Hölder 1907. — FREUDENBERG: (1) Fortschr. Ther. **1**, 229 (1925). — (2) Klin. Wschr. **1926 II**, 2049. — (3) Rachitis und Tetanie. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 1. Leipzig: F. C. W. Vogel 1931. — FREUDENBERG u. GYÖRGY: (1) Jb. Kinderheilk. **96**, 5 (1921). — (2) Klin. Wschr. **1922 I**, 222, 410. — (3) Münch. med. Wschr. **1922 I**, 422. — (4) Klin. Wschr. **1923 II**, 1539. — (5) Mschr. Kinderheilk. **28**, 503 (1924). — (6) Z. Kinderheilk. **44**, 128 (1927). — FREUDENBERG u. LÄWEN: Klin. Wschr. **1923 II**, 2169. — FREUND: Wien. med. Wschr. **1899 II**. — FUCHS: (1) Zbl. Physiol. u. Path. Stoffwechs. **6**, Nr 11 (1911). — (2) Wien. med. Wschr. **1911**. — (3) Wien. klin. Wschr. **1915 I**, 494. — (4) Wien. med. Wschr. **1920 I**, 185. — (5) Arch. f. exper. Path. **97**, 79 (1923). — FÜNFELD: (1) Arch. f. Psychiatr. **84**, 363 (1928). — (2) Klin. Wschr. **1931 II**, 1817.

GAMBLE, ROSS and TISDALL: Amer. J. Dis. Childr. **25**, 455, 470 (1923). — GOLLWITZER-MEYER: Z. exper. Med. **40**, 59, 70, 83 (1924). — GRANT and GOLDMANN: Amer. J. Physiol. **52**, 209 (1920). — GREENWALD and GROSS: J. of biol. Chem. **66**, 201 (1925). — GROSS: Münch. med. Wschr. **1906 II**, 1616. — GROSS and UNDERHILL: J. of biol. Chem. **54**, 105 (1922). — GROSSER u. BETKE: (1) Münch. med. Wschr. **1910 II**, 2077. — (2) Z. Kinderheilk. **1**, 485 (1911). — GRULEE: J. amer. med. Assoc. **59**, 938 (1912). — GÜRSCHING u. KRAUT: Arch. f. exper. Path. **167**, 146 (1932). — GULEKE: Chirurgie der Nebenschilddrüsen. Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 9. 1913. — GYÖRGY: (1) Klin. Wschr. **1922 II**, 1399. — (2) Jb. Kinderheilk. **99** (III, 49), 104 (1922). — (3) Jb. Kinderheilk. **102** (III, 52), 145 (1923). — (4) Klin. Wschr. **1924 I**, 1111. — (5) Die Tetanie der Kinder. STEPP-GYÖRGY'S Avitaminosen. Berlin: Julius Springer 1927. — (6) Mangelkrankheiten. Lehrbuch der Kinderheilkunde. Berlin: Julius Springer 1933. — GYÖRGY u. VOLLMER: Arch. f. exper. Path. **95**, 200 (1922).

HAAS: Zbl. Chir. **171** (1920). — HABERFELD: Virchows Arch. **203**, 288 (1911). — HANSEN u. v. STAA: Die einheimische Sprue. Leipzig: Georg Thieme 1936. — HARTWICH: (1) Virchows Arch. **236**, 61 (1922). — HERTZ: Biochem. Z. **217**, 337 (1930). — HERXHEIMER:

- (1) Dtsch. med. Wschr. **1924 II**. — (2) Virchows Arch. **256**, 275 (1925). — (3) Epithelkörperchen. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8, S. 548. Berlin: Julius Springer 1926. — (4) Klin. Wschr. **1927 II**, 2268. — HESSE u. PHELPS: Z. Augenheilk. **29**, 238 (1913). — HIRSCH: Z. exper. Path. u. Ther. **3**, 393 (1906). — HJORT and EDER: J. amer. med. Assoc. **88**, 1475 (1927). — HOCHHAUS: Z. Nervenheilk. **7** (1895). — HOCKE: Neur. Zbl. **1894**. — HOESCH: (1) Dtsch. med. Wschr. **1927 II**, 1582. — (2) Die Nebenschilddrüsenepilepsie. Berlin: S. Karger 1937. — (3) Münch. med. Wschr. **1937 I**, 467. — (4) Zbl. inn. Med. **59**, 962 (1938). — (5) Zbl. inn. Med. **60**, 254 (1939). — HOFFMANN: Dtsch. Arch. klin. Med. **43**, 53 (1888). — HOHLBAUM: Beitr. path. Anat. **53**, 91 (1912). — HOLST: Z. klin. Med. **115**, 286 (1930). — HOLTZ: (1) Arch. klin. Chir. **177**, 32 (1933). — (2) Klin. Wschr. **1934 I**, 104. — (3) Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 560. — (4) Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1830. — (5) Heilung schwerer postoperativer Tetanien. II. internat. Kropfkongress. Bern 1933. — (6) Die Nebenschilddrüseninsuffizienz, ihre Diagnose und Behandlung. Ber. 51. Zus.kunft dtsh. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1936. — (7) Wirkstoffe der Nebenschilddrüse. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, 1937. — (8) A.T. 10-Grundlagen und Indikation. Augenärztl. Fortbildungskursus Berlin 1938. — (9) Münch. med. Wschr. **1939 I**, 485. — (10) Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 750. — (11) Nord. med. Ark. (schwed.) **1**, 751 (1939). — (12) Störungen im Kalkstoffwechsel und ihre Behandlung. Ther. Gegenw. **4** (1939). — HOLTZ, GISSEL u. ROSSMANN: Dtsch. Z. Chir. **242**, 521 (1933). — HOLTZ, GISSEL, ROSSMANN, KRAMER, MEESMANN, QUADFASSEL u. ROGGENBAU: Dtsch. Z. Chir. **242**, 521 (1924). — HOLTZ, GÜRSCHING u. KRAUT: Arch. f. exper. Path. **174**, 51 (1933). — HOLTZ u. ROSSMANN: Z. Geburtsh. **116**, 187 (1938). — HOTZ: Dtsch. Arch. klin. Med. **187**, 296 (1941). — HOWLAND and MARRIOT: Quart. J. Med. **11**, 289 (1918). — HUFFMANN, ROBINSON, WINTER and LARSON: J. Nutrit. **2**, 471 (1930).
- IBRAHIM: (1) Jb. Kinderheilk. **72**, 346 (1910). — (2) Dtsch. Z. Nervenheilk. **41** (1911). — ISELIN: Neur. Zbl. **30**, 220 (1911).
- JAKSCH: Z. klin. Med. **17** (Suppl.), 170 (1890). — JEPSON: Z. Kinderheilk. **28**, 71 (1921). — JÖRGENSEN: Mschr. Kinderheilk. **10**, 154 (1912). — JOHN: Ann. Surg. **85**, 410 (1927).
- KAMIN: Nervenarzt **4**, 390 (1931). — KEHRER: Klin. Wschr. **1925 II**, 1906. — KELLIE: Edinburgh Med. a. Surg. **12**, 448 (1816). — KINNICUT: Amer. J. med. Sci. **138**, 1 (1909). — KLEIN: Dtsch. Arch. klin. Med. **135**, 161 (1921). — KLINGER: Arch. f. exper. Path. **90**, 129 (1921). — KLINKE: (1) Klin. Wschr. **1927 I**, 791. — (2) Erg. Physiol. **26**, 235 (1928). — KOCH: (1) J. of biol. Chem. **12**, 313 (1912). — (2) J. of biol. Chem. **15**, 43 (1913). — KOCHER: Arch. klin. Chir. **29**, 254 (1883). — KOHN: (1) Arch. mikrosk. Anat. **1895/1897**. — (2) Erg. Anat. **9**, 194 (1899). — KOOPMANN: Frankf. Z. Path. **25**, 342 (1921). — KRABEL: Beitr. klin. Chir. **72**, 505 (1911). — KRAEPELIN: Klinische Psychiatrie. Teil 1: Das endokrine Irresein, 9. Aufl., S. 1386. — KRUSE, ORENT and MCCOLLUM: J. of biol. Chem. **96**, 519 (1932). — KÜHNAU: (1) Arch. f. exper. Path. **110**, 76 (1925). — (2) Arch. f. exper. Path. **115**, 75 (1926). — KÜHNAU u. NOTHMANN: Z. exper. Med. **44**, 505 (1925). — KUHN: Dtsch. med. Wschr. **1897 I**. — KUNDE, OSLUND and KERN: (1) Amer. J. Physiol. **85**, 387 (1928). — (2) Amer. J. Physiol. **96**, 45 (1931). — KUSSMAUL: Dtsch. Arch. klin. Med. **6**, 453, 481 (1869).
- LANDOIS: Zbl. Chir. **47**, 74 (1920). — LISSER and SHEPARDSON: Endocrinology **13**, 427 (1929). — LITTLE and WRIGHT: Brit. J. exper. Path. **6**, 1929 (1925). — LÖWENBERG: Mschr. Psychiatr. **74** (1929). — LUST: Dtsch. med. Wschr. **1913 II**, 1087.
- MACBRYDE: J. amer. med. Assoc. **111**, 304 (1938). — MACCALLUM: (1) Zbl. Path. **76**, 385 (1905). — (2) Experimentelle Tetaniestudien. Verh. dtsh. path. Ges. **15** (1912). — (3) Erg. inn. Med. **11**, 569 (1913). — (4) Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25**, 941 (1913). — MACCALLUM and VOEGTLIN: (1) Bull. Hopkins Hosp. **19**, 91 (1908). — (2) J. of exper. Med. **11**, 118 (1909). — MACCALLUM and VOGEL: J. of exper. Med. **18**, 618 (1913). — McCANN: J. of biol. Chem. **35**, 553 (1918). — MACCARRISON: (1) Endemic tetany in the Gilgit valley. Lancet **1911 I**. — (2) Etiology of endemic cretinism, congenital goitre and congenital parathyroid disease. Lancet **1914 I**, 817. — MADER: Wien. med. Bl. **16** (1883). — MAGER: Wien. klin. Wschr. **1906 II**, 1434. — MANN: Mschr. Psychiatr. **7** (1900). — MARTINI u. HEYMER: Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1864. — MAUSON-BAHR and WILLONGHBY: Quart. J. Med. **23**, 411 (1930). — MEESMANN: Klin. Mbl. Augenheilk. **1** (1938). — MEINERT: (1) Arch. Gynäk. **30**, 444 (1887). — (2) Arch. Gynäk. **55**, 446 (1898). — MELCHIOR u. NOTHMANN: (1) Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **37**, 9 (1923). — (2) Zbl. Chir. **1926**, Nr 32. — MERRITT and BAUER: J. of biol. Chem. **90**, 233 (1931). — MEYSENBUG, v. and McCANN: J. of biol. Chem. **47**, 541 (1921). — MÖLLER: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **16** u. **17** (Nov. 1911). — MOREL: C. r. Soc. Biol. Paris **68**, 163 (1910). — MORGULIS and PERLEY: J. of biol. Chem. **88**, 169 (1930). — MORITZ: J. of biol. Chem. **66**, 343 (1925).
- NATHAN: Prag. med. Wschr. **1902 I**, 14. — NELKEN: Z. exper. Med. **32**, 348 (1923). — NETTER: C. r. Soc. Biol. Paris **62**, 376 (1907). — NEUHAUSEN and MARSHALL: J. of biol. Chem. **53**, 365 (1922). — NEUMANN: Arch. Gynäk. **48**, 409 (1895). — NOURSE, SMITH and

HARTMAN: Amer. J. Dis. Childr. **30**, 210 (1925). — NYLANDER: Acta chir. scand. (Stockh.) **64**, 539 (1929).

OPPENHEIM: Amer. J. med. Sci. **141**, 558 (1911).

PAMPUS: Allg. Z. Psychiatr. **116**, 21 (1940). — PARHON u. URECHE: Neur. Zbl. **26**, 1099 (1907). — PATON and FINDLAY: Retent investigation on tetania parathyreopriva and idiopathic tetany, and on the functions of the parathyreoids. Edinburgh med. J., Okt. 1924. — PATON, FINDLAY, WATSON, BURNS, SHARPE and WISHART: Brit. med. J. **1917**. — PATON and NOEL: Quart. J. exper. Physiol. **10** (1916). — BURNS, V. and SHARPE: Guanidin and methylguanidin in the blood and urine in tetania parathyreopriva and in the urine in indipathic tetany, p. 345. — PAYR: Arch. klin. Chir. **80**, 720 (1906). — PEPERE: Arch. di Biol. **48**, 67 (1907). — PERITZ: (1) Z. klin. Med. **77**, 190 (1913). — (2) Die Nebenschilddrüse. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3/1. Leipzig: Kurt Kabitzsch 1928. — (3) Neue Deutsche Klinik, Erg.-Bd. 1. 1933. — PETERS: (1) Tetanie und Starbildung. Bonn 1898. — (2) Z. Augenheilk. **5**, 89 (1901). — (3) Dtsch. Arch. klin. Med. **77** (1903). — PETERS and VAN SLYKE: Quantitative clinical chemistry. London: Baillière, Tindall 1931. — PHELEPS: Die Tetanie. LEWANDOWSKYS Handbuch der Neurologie, Bd. 4. 1913. — PINCUS, PETERSON and KRAMER: J. of biol. Chem. **68**, 691 (1926). — PINELES: (1) Über die Funktion der Epithelkörperchen (1. Mitt.). Sitzgsber. ksl. Akad. Wiss. **113**, 199 (1904). — (2) Wien. klin. Wschr. **1904 I**, 517. — (3) Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **14**, 120 (1904). — (4) Dtsch. Arch. klin. Med. **85**, 491 (1906). — (5) Wien. klin. Wschr. **1906 I**, 691. — (6) Jb. Kinderheilk. **66**, 665 (1907). — (7) Wien. klin. Wschr. **1908**. — (8) Die Epithelkörperchen. WAGNER-BAYERS Lehrbuch der Ophotherapie, 1914. — PLAZOTTA: Untersuchungen an Epithelkörperchen bei verschiedenen Krankheiten. Inaug.-Diss. München 1911. — POLLINI: Riv. Clin. pediatr. **1911**, No 6. — POOL: Ann. Surg. **45**, 507 (Okt. 1907). — POTPETSCHNIGG: Arch. Kinderheilk. **47** (1908). — POWERS: Amer. J. Dis. Childr. **30**, 632 (1925). — PROESCHER and DILLER: Amer. J. med. Sci. **143**, 696 (1912).

REDLICH: Mschr. Psychiatr. **30**, 4, 39 (1911). — REED: J. of biol. Chem. **77**, 547 (1928). — RIEDER: (1) Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1207. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1832. — ROGGENBAU: Klin. Wschr. **1934 I**, 104.

SAHLGREN: Hygiea (Stockh.) **89**, 722 (1927). — SALVESEN: (1) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 204 (1923). — (2) J. of biol. Chem. **56**, 443 (1923). — Endocrinology **8**, 601 (1924). — Acta med. scand. (Stockh.) **74**, 13 (1930). — SANDSTRÖM: (1) Uppsala Läk.för. Förh. **1880**. — (2) Ref. Schmidts Jb. **187** (1880). — SARBO: Dtsch. Z. Nervenheilk. **8**, 242 (1897). — SCHÄFFER: (1) Dtsch. med. Wschr. **1920 II**. — (2) Berl. klin. Wschr. **1920 II**. — SCHEER: Jb. Kinderheilk. **97**, 130 (1922). — SCHIFF: Arch. f. exper. Path. **18**, 25 (1884). — SCHIFFER u. RHEINDORF: Münch. med. Wschr. **1910 II**, 1254. — SCHLESINGER: (1) Wien. klin. Wschr. **1910 I**, 315. — (2) Wien. klin. Wschr. **1918 I**. — (3) Wien. med. Wschr. **1919 I**. — (4) Neur. Zbl. **1920**, Nr. 13. — SCHMIDT-LA BAUME: Med. Klin. **1937 II**, 1590. — SCHÖNBOERN: Dtsch. Z. Nervenheilk. **40** (1910). — SCHOLTZ: Spezielle Pathologie innerer Krankheiten (KRAUS-BRUGSCH). Erg.-Bd. 8. 1933. — SCHÜLLER: Wien. med. Wschr. **1909**. — SCHULTZE: (1) Berl. klin. Wschr. **1874 I**, 85. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1882 I**, 276. — (3) Berl. klin. Wschr. **1897 I**. — (4) Neur. Zbl. **1901**, 634. — (5) Münch. med. Wschr. **1911 II**, 2313. — SCHULTZE u. SCHEFFERDECKER: Dtsch. Z. Nervenheilk. **25**, 1 (1904). — SHELLING: (1) The parathyroids Mosby St. Louis 1935. — (2) J. amer. med. Assoc. **102**, 669 (1934). — SIOLI: (1) Nervenarzt **11**, 1 (1938). — (2) Z. Psychiatr. u. Grenzgeb. **110**, 252 (1939). — SJOLLEMA u. SEEKLES: (1) Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929 I**, 17. — (2) Nutrition Abstr. a. Rev. **1**, 621 (1932). — (3) Klin. Wschr. **1932 I**, 989. — SNELL: J. amer. med. Assoc. **85**, 1632 (1925). — SPIEGEL: Dtsch. Z. Nervenheilk. **65**, 310 (1920). — SPIEGEL u. NISHIKAWA: Arb. neur. Inst. Wien **24**, 221 (1923). — STEINHEIM: (1) 2 seltene Formen von hitzigem Rheumatismus, 1830. — (2) Litt. Ann. ges. Heilk. **17**, 22 (1830). — STENVERS: Münch. med. Wschr. **1922 II**, 1458. — STEPP: Verh. Kongr. Stoffwechsellkrkh. Wien **1931**. — STOCKER: Dtsch. Z. Chir. **22**, 357 (1930). — STONE, OWINGS and GEY: Amer. J. Surg. **24**, 387 (1934). — STUMME: Dtsch. Z. Chir. **90**, 265 (1907). — SÜSSMANN, V.: Z. exper. Med. **56**, 817 (1927).

TEZNER: (1) Mschr. Kinderheilk. **28**, 97 (1924). — (2) Mschr. Kinderheilk. **29**, 20 (1925). — THEMICH: (1) Über Schädigung des Zentralnervensystems durch Ernährungsstörung im Kindesalter. Berlin 1900. — (2) Jb. Kinderheilk. **51** (1900). — (3) Jb. Kinderheilk. **65** (1906). — THOMPSON and HARRIS: J. med. Res. **19**, 135 (1908). — TISDALL, KRAMER and HOWLAND: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **18**, 252 (1921). — TOYOFUKU: Frankf. Z. Path. **7**, 249 (1911). — TROUSSEAU: (1) Jb. Kinderheilk. **11**, 233 (1848). — (2) Gaz. Hôp. **1851**, No 128. — (3) Gaz. Hôp. **1854**, **1856**. — (4) Bull. de Ther. **1860**. — (5) Tétanie, Clinique med. de l'Hôtel Dieu de Paris 1868, Tome 2, p. 201.

UFFENHEIMER: Jb. Kinderheilk. **62** (1905). — UNDERHILL and BLATHERWICK: J. of biol. Chem. **18**, 87 (1914). — UNDERHILL, TILESTON and BOGERT: J. metabol. Res. **1**, 723 (1912). — URECHIA u. ELEKES: Arch. internat. Neur. **1**, 11 (1923).

VASSALE e GENERALI: (1) Arch. ital. Biol. **25**, 459 (1896). — (2) Arch. ital. Biol. **26**, 61 (1896). — (3) Arch. ital. biol. **33**, 154 (1900). — VERDUN: C. r. Soc. Biol. Paris **48**, 899 (1896). — VEREBLEY, v.: Virchows Arch. **174**, 413 (1903). — VOSS: Mschr. Psychiatr. **8**, 85 (1900).

WATANABE: (1) J. of biol. Chem. **33**, 253 (1917). — (2) J. of biol. Chem. **34**, 51, 65, 73 (1918). — (3) J. of biol. Chem. **35**, 53 (1919). — (4) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **15**, 143 (1918). — (5) J. of biol. Chem. **36**, 531 (1918). — WEISER: Med. Klin. **19/20** (1935). — WEISS: Wien. med. Wschr. **1883 I**, 683. — WENDT: Med. Klin. **1934 I**, 765. — WENNER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 432 (1926). — WETTENDÖRFER: Wien. med. Wschr. **1897 II**, 36. — WINTERNITZ: Bull. Hopkins Hosp. **20**, 269 (1909). — WINTERSTEIN: (1) Münch. med. Wschr. **1933 II**, 2007. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1831. — (3) Helvet. med. Acta **1/2**, 241 (1934).

YANASE: Jb. Kinderheilk. **67**, Erg.-H. 57 (1908).

ZAPPERT: (1) Wien. klin. Wschr. **1898**. — (2) Mschr. Kinderheilk. **10** (1911). — ZONDEK u. BENATT: Z. exper. Med. **1923**. — ZONDEK, PETOW u. SIEBERT: Klin. Wschr. **1922 II**, 2172.

M. Recklinghausen.

ALBRIGHT, AUB and BAUER: J. amer. med. Assoc. **102**, 1276 (1934). — ALBRIGHT, BAIRD, COPE and BLOOMBERG: Amer. J. med. Sci. **187**, 49 (1934). — ALBRIGHT, BAUER, CLAFFLIN and COCKRILL: J. clin. Invest. **111**, 411 (1932). — ALBRIGHT, BAUER, ROPES and AUB: J. clin. Invest. **7**, 139 (1929). — ALBRIGHT and ELLSWORTH: J. clin. Invest. **7**, 183 (1929). — ALLAN: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **6**, 684 (1931). — AMBERG: Proc. Mayo Clin. **5**, 331 (1930). — ANSCHÜTZ: Arch. klin. Chir. **152**, 124 (1928). — ASK-UPMARK: Acta med. scand. (Stockh.) **74**, 284 (1930/31). — ASKANAZY: (1) Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **4**, 398 (1904). — (2) Schweiz. med. Jb. **197** (1932). — ASSMANN: Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 307. — AUB, ALBRIGHT, BAUER and ROSSMEISL: J. clin. Invest. **11**, 211 (1932).

BARRENSCHEEN u. GOLD: Wien. med. Wschr. **1928 II**, 1340. — BAUER: (1) Proc. Soc. clin. Invest. Atlantic City May **1934**. — (2) J. Bone Surg. **15**, 135 (1933). — BAUER, ALBRIGHT and AUB: (1) J. amer. DIETET. **A 3**, 106 (1927). — (2) J. clin. Invest. **7**, 75 (1929). — (3) J. clin. Invest. **8**, 229 (1930). — BECK: Arch. klin. Chir. **152**, 123 (1928). — BELOGORODSKI: Z. org. Chir. **37**, 489 (1927). — BLATHERWICK: Amer. J. med. Sci. **151**, 432 (1916). — BODANSKY: (1) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 762 (1931). — (2) J. of biol. Chem. **101**, 93 (1933). — BODANSKY and JAFFE: (1) J. exper. Med. **53**, 591 (1931). — (2) Arch. int. Med. **54**, 88 (1934). — BOMSKOV: Arch. f. exper. Path. **157**, 220 (1930). — BORAK: Jkurse ärztl. Fortbildg **19**, 24 (1928). — BRADFIELD: Brit. J. Surg. **19**, 192 (1931). — BREMER u. WIENERT: Dtsch. Z. Chir. **241**, 418 (1933). — BROWN and ROTH: J. clin. Invest. **6**, 159 (1928). — BULGER and DIXON: J. clin. Invest. **9**, 143 (1930).

CAYLOB and NICKEL: Ann. Surg. **97**, 823 (1933). — CHARLTON: Arch. int. Med. **40**, 98 (1927). — CHAUVEAU: Ann. d'Anat. path. **3**, 243 (1926). — CHURCHILL and COPE: Surg. etc. **58**, 255 (1934). — COATES and RAIMENT: Biochemic. J. **18**, 921 (1924). — COMPERE: J. Bone Surg. **15**, 142 (1933). — COSIN: Guy's Hosp. Rep. **81**, 297 (1931). — CURRIE: Glasgow med. J. **107**, 31 (1927). — CUSHING: J. amer. med. Assoc. **99**, 281 (1932). — CUSHING and DAVIDOFF: Monogr. Rockefeller Found. med. Res. **1927**, 22. — CUTLER and OWEN: Surg. etc. **59**, 81 (1934). — CZERNY: Wien. med. Wschr. **1873 I**, 895.

DAVIS-COLLEY: Brit. med. J. **1**, 667 (1884). — DAWSON and STRUTHERS: Edinburgh med. J. **30**, 421 (1923). — DENNINGER: Arch. f. exper. Path. **11**, 939 (1931). — DUKEN: Z. Kinderheilk. **46**, 114 (1928).

EGER: (1) Beitr. path. Anat. **100**, 19 (1937). — (2) Klin. Wschr. **1941 I**, 353. — ELLSWORTH: J. clin. Invest. **11**, 1011 (1932). — ENGEL: Ein Fall von cystoider Entartung des ganzen Skelets. Inaug.-Diss. Gießen 1864. — ERDHEIM: (1) Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **16**, 632 (1906). — (2) Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **116**, 311 (1907). — (3) Frankf. Z. Path. **7**, 175 (1911).

GERLACH: Virchows Arch. **254**, 461 (1925). — GIBSON: Ann. Surg. **90**, 739 (1932). — GOLD: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**, 63 (1928). — GREENWALD and GROSS: J. of biol. Chem. **64**, 217 (1925).

HAMILTON and SCHWARTZ: J. of Pharmacol. **46**, 285 (1932). — HANNON, SHORR, McCLELLAN and DU BOIS: J. clin. Invest. **8**, 215 (1930). — HERXHEIMER: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 8, S. 548. Berlin: Julius Springer 1926. — HIRSCHBERG: Beitr. path. Anat. **6**, 513 (1889). — HOFFHEINZ: Virchows Arch. **256**, 705 (1925). — HOROWITZ: Amer. J. med. Sci. **171**, 560 (1926). — HUNTER and TURNBULL: Brit. J. Surg. **19**, 203 (1932).

JAFFE: Arch. of Path. **16**, 63, 236 (1933). — JAFFE, BODANSKY and BLAIR: (1) J. of exper. Med. **52**, 669 (1930). — J. of biol. Chem. **88**, 629 (1930). — (2) (3) Arch. of Path.

11, 207 (1931). — JAFFE, BODANSKY and CHANDLER: J. of exper. Med. **56**, 823 (1932). — JORES: Klin. Wschr. **1931 II**, 2352.

KAY: (1) Brit. J. exper. Path. **10**, 253 (1929). — (2) J. of biol. Chem. **89**, 235, 249 (1930). — (3) Physiologic. Rev. **12**, 384 (1932). — KAY, SIMPSON and RIDDOCH: Arch. int. Med. **53**, 208 (1934). — KONJETZNY: Arch. klin. Chir. **121** (1922). — KORTH u. HECHT: Klin. Wschr. **1938 I**, 21.

LAMBIE: Brit. med. J. **2**, 785 (1927). — LANDON: J. of Pediatr. **1**, 559 (1932). — LANG u. HASEHOFER: Klin. Wschr. **1936 I**, 737. — LANGENDORFF u. MOMMSEN: Virchows Arch. **69**, 452 (1877). — LÉRICHE et JUNG: Presse méd. **1933**, No 14. — LICHTWITZ: Pathologie der Funktionen und Regulationen. Leiden 1936. — LOOSER: Dtsch. Z. Chir. **189**, 113 (1924). — LOTSCH: Arch. klin. Chir. **107**, 1 (1916).

MANDL: (1) Zbl. Chir. **53**, 260 (1926). — (2) Arch. klin. Chir. **143**, 1, 245 (1926). — (3) Dtsch. Z. Chir. **240**, 362 (1933). — MASON and WARREN: Amer. J. Path. **7**, 415 (1931). — McCANN: J. amer. med. Assoc. **90**, 249 (1928). — MEYER-BORSTEL: Beitr. klin. Chir. **148**, 436, 530 (1930). — MICHAELIS: Erg. Chir. **26**, 381 (1933). — MOLINEUS: Arch. klin. Chir. **101**, 333 (1913). — MORTON: Arch. Surg. **4**, 534 (1922).

NACHLAS: J. Bone Surg. **9**, 37 (1927). — NOTHMANN: Handbuch der Neurologie, Bd. 15, S. 240. Berlin: Julius Springer 1937.

PEMBERTON and GEDDIE: Ann. Surg. **92**, 202 (1930). — PETRÉN: Forh. nord. kir. For. 18 mote. Helsingfors **1931**. — PICK: (1) Berl. klin. Wschr. **1917 I**, 797. — (2) The Harvey Lectures, Vol. 27, p. 179. New York 1931/32.

RECKLINGHAUSEN, v.: Festschrift R. VIRCHOW zu seinem 71. Geburtstag. Berlin: G. Reimer 1891. — RENAUD, PETIT-MARIE et FAYOT: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **48**, 1107 (1932). — ROSENBACH u. DISQUÉ: Verh. Ges. Verdgskrkh. **1930**, 223.

SCHLAGENHAUFER: Wien. klin. Wschr. **1915 II**, 1362. — SCHMORL: (1) Münch. med. Wschr. **1912 II**, 2887. — (2) Virchows Arch. **283**, 694 (1932). — (3) Virchows Arch. **288**, 694 (1933). — SCHNEYER: Fortschr. Röntgenstr. **36**, 1062 (1929). — SCHOLTZ: Spezielle Pathologie innerer Krankheiten, herausgeg. von KRAUS-BONGSCH, Bd. 8. 1933. — SHEL-LING: The parathyroids. St. Louis: Mosby 1935. — SNAPPER and PARISEL: Quart. J. Med. **2**, 407 (1933).

THOMPSON and COLLIP: Physiologic. Rev. **12**, 309 (1932). — THOMPSON and PUGSLEY: Amer. J. Physiol. **102**, 350 (1932).

VASSALE e GENERALI: Arch. ital. biol. **33**, 154 (1900).

WALTON: Brit. J. Surg. **19**, 285 (1931). — WANKE: (1) Beitr. klin. Chir. **136**, 664 (1926). — (2) Dtsch. Z. Chir. **228**, 210 (1931). — WELBROOK: Endocrinology **13**, 285 (1928). — WILDER: Endocrinology **13**, 231 (1929). — WILDER, CAMP, ROBERTSON and ADAMS: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **7**, 597 (1932). — WILLIAMS: Biochemic. J. **1911**, 225.

Thymus.

ADLER: Arch. klin. Chir. **196**, 612 (1939). — ANDERSEN: J. of Physiol. **74**, 207 (1932). — AUGUID u. KENNEDY: Zit. nach KESSEL. — ASHER: (1) Endokrinol. **7**, 321. (1930). — (2) Wien. med. Wschr. **1934 I**, 565.

BASCH: Jb. Kinderheilk. **68**, 668 (1908). — BIEDL u. REDLICH: Med. Klin. **21**, 1371 (1925). — BIRCHER: (1) Schweiz. Arch. Neur. **8**, 208 (1921). — (2) Dtsch. Z. Chir. **182** (1923). — BLACKFORD and FRELIGH: Coll. Papers Mayo-Clin. **8**, 507 (1916). — BOMSKOV: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 589. — BOMSKOV u. MILNER: Dtsch. Z. Chir. **254**, 99 (1940). — BOMSKOV u. SLADOVIĆ: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 589.

CRILE: J. amer. med. Assoc. **77**, 1325 (1921). — CURSCHMANN: Münch. med. Wschr. **1924 II**, 1135.

EGGERS: Z. Röntgenkunde **15** (1913).

GUDERNATSCH: Amer. J. Anat. **15**, 431 (1914).

HABERER, v.: Dtsch. Z. Chir. **242**, 77 (1934). — HAMMAR: (1) Anat. Anz. **27**, 23 (1905). — (2) Endocrinology **11**, 18 (1927). — (3) Klin. Wschr. **1929 II**, 1385. — (4) Die normal-morphologische Thymusforschung. Leipzig 1936. — HART: Arch. klin. Chir. **104** (1914). — HEDINGER: Zit. nach ZONDEK. — HEWER: (1) J. of Physiol. **47**, 479 (1914). — (2) J. of Physiol. **50**, 434 (1917). — HILDEBRAND: Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 338. — HOLST: Verh. 2. internat. Kropfkongr. Bern **1933**, 62.

JAFFÉ: J. of exper. Med. **40**, H. 6 (1924).

KESSEL: Erg. inn. Med. **50**, 620 (1937). — KLOSE: Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 44, S. 352 (1929). — KLOSE u. VOGT: (1) Beitr. klin. Chir. **69**, 1 (1910). — (2) Beitr. klin. Chir. **92**, 1125 (1910).

LEYTON, O.: Lancet **1934 II**, 1221. — LEYTON, TURNBULL and BRATTON: J. of Path. **34**, 635 (1931). — LÖWENTHAL: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 1, S. 709. Leipzig 1932.

MARINE, MANLEY and BAUMANN: J. of exper. Med. **40**, H. 4 (1924). — MELCHIOR: Zbl. Chir. **1931**, 717. — MORGAN and GRIERSON: Anat. Rec. **47**, 101 (1930).

NORDENHOFT u. BLUME: Strahlenther. **11**, 749 (1920). — NOWINSKI: Biochem. Z. **249**, 421 (1932).

PARK and McCLURE: Amer. J. Dis. Childr. **18**, 317 (1919).

REHN: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 593. — RLDDLE: (1) Amer. J. Physiol. **71**, 413 (1925). — (2) Amer. J. Physiol. **97**, 343 (1931). — ROMETS: Arch. mikrosk. Anat. **104**, 273 (1925). — ROTH: Endokrinol. **10**, 58 (1932). — ROWNTREE, CLARK and HANSON: (1) J. amer. med. Assoc. **103**, 1425 (1934). — (2) Arch. int. Med. **56**, 1 (1935). — (3) Amer. J. Physiol. **116**, 132 (1936).

SCHMINCKE: Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Berlin: Julius Springer 1926. — SCHRIDDE: ASCHOFFS Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 2, S. 176. 1923. — SCHUHMACHER u. ROTH: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25**, 746 (1913). — SIMPSON: N. Y. med. J. a. med. Rec. **114**, 36 (1921). — SUNDER-PLOSSMANN: Basedow-Studien. Berlin: Julius Springer 1941.

TIMME: Lectures in Endocrinology. New York: Hoeber 1923.

WALTERS, WILDER and KEPLER: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **9**, 400, 661 (1934). — WARTHEIM: Ann. int. Med. **2**, 553 (1928). — WEISE: Arch. klin. Chir. **196**, 624 (1939).

ZONDEK: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen, S. 318. Berlin: Julius Springer 1926.

Nebennieren.

M. Addison.

TH. ADDISON: Disease of the suprarenae capsules. London 1855. — ALLESSANDRINI: Mschr. Psychiatr. **23**, 411 (1910). — ALZONA: Arch. Pat. e Clin. med. **16**, 165 (1936). — ASCHOFF: Vorträge über Pathologie. Jena: Gustav Fischer 1925. — ARVAY, v. u. LENGYEL: Biochem. Z. **239**, 128 (1931).

BANTING and GAINES: Amer. J. Physiol. **77**, 100 (1926). — BARLOW: Brit. med. J. **1923**, 15. — BAUMANN: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1938**, 178. — BAUMANN and KURLAND: J. of biol. Chem. **71**, 281 (1926). — BERGMANN, v.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **50**, 161 (1938). — BERNSTEIN: Klin. Wschr. **1911 II**. — BIEDL: (1) Janus (Leyde) **15**, 193, 294 (1910). — (2) Innere Sekretion, 2. Aufl., Bd. 1, S. 313—534. 1913. — BIRCH-HIRSCHFELD: Kongr. inn. Med. **1892**, S. 28. — BITTORF: (1) Die Pathologie der Nebennieren und des Morbus Addison. Jena 1908. — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **136**, 314 (1921). — (3) Münch. med. Wschr. **1923 I**. — BOOTHBY and SANDIFORD: J. of biol. Chem. **54**, 783 (1922). — BRENTANO: Z. klin. Med. **120**, 249 (1932). — BRITTON: (1) Physiologic. Rev. **10**, 617 (1930). — (2) Amer. J. Physiol. **99**, 9 (1931). — (3) Amer. J. Physiol. **123**, 23 (1938). — BRITTON and SILVETTE: (1) Amer. J. Physiol. **99**, 15 (1931). — (2) Amer. J. Physiol. **100**, 694 (1932). — (3) Amer. J. Physiol. **107**, 190 (1934). — (4) Science (N. Y.) **82**, 230 (1935). — (5) Amer. J. Physiol. **116**, 15 (1936). — (6) Science (N. Y.) **85**, 262 (1937). — (7) Amer. J. Physiol. **118**, 21, 594 (1937). — BROWN-SÉQUARD: C. r. Acad. Sci. Paris **43**, 422, 542 (1856). — BROWNE: An anencephalic syndrom in its relation to apituitarism. Edinburgh med. J. **25**, 267 (1920).

CHAPMAN: Brit. med. J. **1**, 323 (1926). — CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGANT: Ann. Med. **8** (1920). — COGO e MIGLIORINI: Acad. Med. Genova **1936**, 2. — COREY and BRITTON: (1) Amer. J. Physiol. **99**, 33 (1931). — (2) Amer. J. Physiol. **102**, 699 (1932). — CRAMER: Fever, heatregulation, climate and the thyroid-adrenal apparatus. London: Longmans 1928. — CROHN: Klin. Wschr. **18**, 1512 (1922). — CSIK: (1) Arb. ung. biol. Forsch.-inst. Tihany **3**, 3 (1930). — (2) Arb. ung. biol. Forsch.-inst. Tihany **4**, 536 (1931). — (3) Arb. ung. biol. Forsch.-inst. Tihany **5**, 155 (1932). — (4) Arb. ung. biol. Forsch.-inst. Tihany **6**, 289 (1933). — CSIK u. LUDÁNY: Pflügers Arch. **232**, 187 (1933). — CZERNY: Zbl. Path. **10**, 281 (1899).

DEADERICK: Amer. J. Syph. **7**, 72 (1923). — DIETRICH u. SIEGMUND: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8. 1926. J. Springer.

ELLIOT and ARMOUR: J. of Path. April **1911**. — ELSÄSSER: Arb. path. Inst.-anat. Tübingen **5**, 45 (1906). — ENGEL: (1) Veröff. Berl. Akad. ärztl. Fortbild. **5**, 301 (1939). — (2) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 85. — (3) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1938**, 276. — (4) Klin. Wschr. **1937 I**, 775. — ENGEL u. BILLMANN: Dtsch. med. Wschr. **1941 I**, 230. — EVERSE en FREMERY: Acta neerl. Physiol. **2**, 152 (1932).

FAHR: Dtsch. med. Wschr. **1918 I**, 206. — FAHR u. REICHE: Frankf. Z. Path. **22**, 231 (1919). — FALTA: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4, S. 1035 (1927). — FANCONI: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 645. — FASSHAUER u. ÖTTEL: Klin. Wschr. **1938 I**, 620. — FEKETE: Zbl. Gynäk. **63**, 657 (1939). — FIGUERO: Zit. Endocrinology **7**, 597 (1923). — FREDERICHSEN: Jb. Kinderheilk. **87**, 109 (1918). — FREUND: Arch. f. exper. Path. **76**, 311 (1914). — FREUND u. MARCHAND: Dtsch. Arch. klin. Med. **110** (1913).

GIBROUD: Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. **1**, 105 (1938). — GOLDZIEHER: Endocrinology **18**, 177 (1934). — GRADINESCU: Pflügers Arch. **152**, 187 (1913). — GRAFE: Die pathologische

Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen, S. 523. München: J. F. Bergmann 1923. — GREENE, ROWNTREE, SWINGLE and PFIFFNER: Amer. J. med. Sci. **183**, 1 (1932). — GROLLMANN: The Adrenals. The Williams & Wilkins Company. Baltimore 1936. — GUTTMANN: Arch. of Path. **10**, 742—895 (1930). — GYOTOKU u. MOMOSE: Stoffwechseluntersuchung an 4 Fällen von Morbus Addison. Mitt. med. Fak. Tokyo **30**, 1 (1922).

HANSEN: Acta med. scand. (Stockh.) **89**, 426 (1936). — Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 849. — HARROP: Science (N. Y.) **73**, 683 (1933). — HARROP u. Mitarbeiter: (1) Münch. med. Wschr. **1932 I**, 171. — (2) J. of exper. Med. **58**, 1, 17 (1933). — (3) J. amer. med. Assoc. **100**, 1850 (1933). — (4) J. of exper. Med. **61**, 839 (1935). — HARROP, NICHOLSON and STRAUSS: (1) J. of exper. Med. **61**, 839 (1935). — (2) J. of exper. Med. **64**, 233 (1936). — HARROP, PFIFFNER, WEINSTEIN and SWINGLE: (1) Science (N. Y.) **73**, 683 (1931). — (2) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 449 (1932). — HARTMANN u. Mitarbeiter: (1) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 69 (1927). — (2) Amer. J. Physiol. **81**, 244, (1927). — (3) Amer. J. Physiol. **86**, 353, 360 (1928). — (4) Endocrinology **14**, 229 (1930). — (5) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 938 (1930). — (6) Ann. int. Med. **5**, 539 (1931). — (7) Amer. J. Physiol. **101**, 50 (1932). — (8) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 409 (1932). — (9) Endocrinology **16**, 521 (1932). — (10) J. amer. med. Assoc. **98**, 783 (1932). — (11) J. amer. med. Assoc. **99**, 1478 (1932). — (12) Amer. J. Physiol. **101**, 50 (1932). — (13) Amer. J. Physiol. **109**, 50 (1934). — (14) J. nerv. Dis. **77**, 1 (1933). — HEPNER: Arch. Kinderheilk. **90**, 10 (1930). — HERBRAND: Die Therapie mit Nebennierenrindenpräparaten. Fortschr. Ther. **13**, 1 (1937). — HERMAN et RICHARD: Métabolisme basal et troubles endocrines. Rev. franç. Endocrin. **1**, 455 (1923). — HOFF: (1) Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 741. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 129. — (3) Klin. Wschr. **1938 II**, 1535. — HOUSSAY et MARENZI: (1) C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1199 (1931). — (2) C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 822 (1932). — (3) C. r. Soc. Biol. Paris **124**, 383, 385 (1936). — (4) Rev. Soc. argent. Biol. **13**, 139 (1937). — (5) C. r. Soc. Biol. Paris **126**, 613 (1937). — HUECK: Verh. dtsch. path. Ges. **18** (1925).

ICHIKAWA: Fol. endocrin. jap. **5**, 87 (1929).

JAFFÉ u. TANNENBERG: (1) Handbuch der inneren Sekretion, S. 473. 1928. — (2) Bd. I, S. 473. 1932. — JARISCH: Pflügers Arch. **158**, 478 (1914). — JORES: (1) Z. exper. Med. **97**, 805 (1936). — (2) Z. exper. Med. **102**, 285 (1937). — (3) Klinische Endokrinologie. Berlin: Julius Springer 1939.

KARAKASCHEFF: (1) Beitr. path. Anat. **36**, 401 (1904). — (2) Beitr. path. Anat. **39**, 373 (1906). — KENDALL: (1) Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **2**, 245 (1934). — (2) J. amer. med. Assoc. **105**, 1486 (1935). — (3) Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **15**, 297 (1940). — KÜHL: Pflügers Arch. **215**, 277 (1927).

LABBÉ et STÉVINE: Le métabolisme basal, p. 190. Paris: Masson & Cie. 1929. — LANDAU: Die Nebennierenrinde. Jena: Gustav Fischer 1915. — LANG: (1) Pflügers Arch. **229**, 60 (1931). — (2) Veröff. Heeressan.wes. **105**, 243 (1938). — LAWRENCE and ROWE: Studies of the Endocrine Gland. V. The Adrenals. Endocrinology **13**, 1 (1929). — LEWIN: Über Morbus Addison. Charité-Ann. **1892**. — LOEB: (1) Science (N. Y.) **76**, 420 (1932). — (2) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 808 (1933). — LOEB, ATCHLEY, BENEDICT and LELAND: J. of exper. Med. **57**, 775 (1933). — LOEB, ATCHLEY, GUTMAN and PILLSON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 130 (1933). — LOEB, ATCHLEY and STAHL: (1) J. amer. med. Assoc. **104**, 2149 (1935). — (2) J. clin. Invest. **15**, 41 (1936). — LÖFFLER: (1) Z. klin. Med. **87**, 280 (1919). — (2) Z. klin. Med. **90** (1920). — LONG and LUKENS: (1) Science (N. Y.) **79**, 569 (1934). — (2) J. of exper. Med. **63**, 465 (1936). — (3) Amer. J. Physiol. **116**, 96—98 (1936). — LONG, LUKENS and DOHAN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **36**, 553 (1937). — LUCKE: (1) Z. klin. Med. **125**, 361 (1933). — (2) Nebennieren und Wachstum. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1934**, 341. — (3) Arch. f. exper. Path. **187**, 409, 416 (1937). — (4) Die Beziehungen der Nebennierenrinde zur Ca- und P-Bilanz des Körpers. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1938**, 240. — LUCKE u. HECKMANN: Arch. f. exper. Path. **189**, 87 (1938). — LUCKE u. WOLF: Arch. f. exper. Path. **189**, 628 (1938).

MAES: Arch. internat. Physiol. **45**, 135 (1937). — MARAÑÓN: Endocrinologia **5**, 185 (1929). — MARAÑÓN, COLLAZO, GAETEN and RODA: Endocrinology **18**, 393 (1934). — MARAÑÓN et CARRASCO: Ann. Méd. **13**, 124 (1923). — MARAÑÓN, SALA and ARGUELLES: Endocrinology **18**, 497 (1934). — MARINE and BAUMANN: (1) Amer. J. Physiol. **57**, 135 (1921). — (2) Amer. J. Physiol. **59**, 353 (1922). — (3) Amer. J. Physiol. **81**, 86 (1927). — MARSHALL and DAVIS: J. of Pharmacol. **8**, 525 (1916). — MARX: Der Wasserhaushalt der gesunden und kranken Menschen, S. 229. Berlin: Julius Springer 1935. — MASON: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **15**, 289 (1940). — MEDVEI: Z. klin. Med. **128**, 58 (1935). — MERCKEL: Krankheiten der Nebennieren. ZIESSSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 8/2, S. 281—314. 1875. — MÜNZER: Wien. klin. Wschr. **1910 I**, 38. — MUTHEAD: J. amer. med. Assoc. **76**, 652 (1921).

NEUSSER: Zur Diagnose des Status thymicolymphaticus. Klinische Symptome und Diagnose, H. 4. 1911. — NILSON: Amer. J. Physiol. **118**, 620—631 (1937).

OEFELIN u. TRAUTWEIN: (1) Arch. f. exper. Path. **165**, 121 (1932). — (2) Arch. f. exper. Path. **165**, 128, 138 (1932). — OESTERREICH: Z. klin. Med. **31**, 123 (1897).

PIFFNER and SWINGLE: Amer. J. Physiol. **96**, 180 (1931). — PFIFFNER, SWINGLE and VARS: J. of biol. Chem. **104**, 701 (1934). — PFIFFNER, VARS, BOTT and SWINGLE: J. of biol. Chem. **100** (1933). — PFIFFNER, VARS and TAYLOR: J. of biol. Chem. **106**, 625, 639, 645 (1934). — POLLACK: Wien. med. Wschr. **1910**. — PORGES: Z. klin. Med. **69**, 341 (1909). — PUTNAM, BENEDICT and TEEL: Arch. Surg. **18**, 1708 (1929).

RATNER: Z. klin. Med. **127**, 713 (1935). — REICHSTEIN: Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. **1**, 334 (1938). — REIN: Einführung in die Physiologie des Menschen, S. 101. Berlin: Julius Springer 1940. — REISS: (1) Endokrinol. **7**, 1 (1930). — (2) Die Hormonforschung. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1934. — RIETSCHEL: Schweiz. med. Wschr. **1937 I**, 933. — RIML: Klin. Wschr. **1939 I**, 265. — ROGOFF and STEWART: (1) Amer. J. Physiol. **78**, 683 (1926). — (2) Amer. J. Physiol. **84**, 660 (1928). — ROSENOW u. JAGUTTIS: Klin. Wschr. **1922 I**, 358. — ROWNTREE, BROWN and ROTH: Saunders Company 1929, p. 219. — ROWNTREE and SNELL: Saunders Company 1931, p. 317. — RÜHL u. THADDEA: Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 1 (1938). — RYNEARSON, SNELL u. HAUSNER: Z. klin. Med. **134**, 11 (1938).

SALMON: Vol. jubilaire MARINESCO 1933, p. 605. — SAMPAYO, LOPEZ, MORALES u. LAFUENTE: Endokrinol. **14**, 22 (1934). — SCHELLONG: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **10**, 62 (1937). — SCHMITZ u. KÜHNAU: Biochem. Z. **259**, 301 (1933). — SERGENT: (1) Étude clinique sur l'insuffisance surrénale. Paris 1920. — (2) L'insuffisance surrénale. Presse méd. **1921**, No 82. — SÉZARY: (1) These de Paris **41**, (1909). — (2) Gaz. Hôp. **1914**, 1317. — (3) Pathogenie et des melanodermis du type addisonien. Presse méd. **1921**, 281. — (4) Presse méd. **1922**, 79. — SIMPSON: (1) Lancet **225**, 1373 (1933). — (2) Proc. roy. Soc. Med. **27**, 383 (1934). — SNELL and ROWNTREE: Ann. int. Med. **3**, 6 (1929). — SNELL, WILDER and CRAIG: J. of Path. **43**, 473—478 (1936). — STEFFEN: Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 90. — STEIGER u. REICHSTEIN: Helvet. chim. Acta **20**, 817 (1937). — SWINGLE and PFIFFNER: (1) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 510 (1931). — (2) Amer. J. Physiol. **96**, 164 (1931).

THADDEA: Klin. Wschr. **1940 I**, 145. — THADDEA u. SARKANDER: Z. klin. Med. **136**, 267 (1939). — THORN, GROLLMANN and ENGEL: Proc. amer. physiol. Soc. **203** (1938). — THORN and NELSON: Endocrinology **22**, 155 (1938). — TIEMANN: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **46**, 360 (1934). — THORN: Amer. J. med. Sci. **197**, 718 (1939). — THORN u. Mitarbeiter: Bull. Hopkins Hosp. **64**, 155 (1939). — TOOKE, POWER and KEPLER: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **15** (1940). — TROPP u. KÖHLER: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1938**, 348.

VICTOR: Z. Kinderheilk. **30**, 44 (1921). — VÖLKER: Z. exper. Med. **37**, 17 (1923).

WATERHOUSE: Lancet **1911 I**, 577. — WILBRANDT u. LASZT: Biochem. Z. **259**, 398 (1933). — WILDER, R. M.: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **15**, 273 (1940). — WILKINS and RICHTER: J. amer. med. Assoc. **114**, 866 (1940).

ZANDER: Beitr. path. Anat. **7**, 439 (1890). — ZWEMER and LYONS: Amer. J. Physiol. **86**, 545 (1928). — ZWEMER and SULLIVAN: (1) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 723 (1931). — (2) Endocrinology **18**, 97 (1934).

Marktumoren.

L'ABBÉ, TINEL et DOUMER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **38** (1922). — L'ABBÉ, VIOLLE et AZÉRAD: Presse méd. **1930 I**, 553.

BIEBL u. WICHELS: Virchows Arch. **257**, 182 (1926). — BILLIGHEIMER: Klin. Wschr. **1922 I**, 256. — BÜCHNER, FRANZ: Klin. Wschr. **1934 I**, 617.

DONZELOT: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **2**, 1510, 1517 (1934). —

FALTA: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4, Teil 2, S. 1256. Berlin: Julius Springer 1927.

KALK, H.: Klin. Wschr. **1934 I**, 613. — KELLY, H. M., PIPER, WILDER and WALTERS: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **11**, 65 (1936).

MAYO, C. H.: J. amer. med. Assoc. **89**, 1047—1050 (1927). — MAYO, OBERLING et JUNG: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1927**, No 10. Zit nach VOLHARD.

PAUL: Virchows Arch. **282**, 256 (1931).

ROGERS: Amer. Heart J. **8**, 269 (1932). — ROWNTREE and BALL: Proc. Staff. Met. Mayo-Clin. **6**, 539 (1931).

VAQUEZ et DONZELOT: Presse méd. **1926**, No 85. — VOLHARD: (1) Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6, Teil 1, S. 388. Berlin: Julius Springer 1931. — (2) Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6, Teil 2, S. 1742, 1743. Berlin: Julius Springer 1931.

Adreno-genitales Syndrom.

APERT: Bull. Soc. Pédiatr. Paris 1910.

BAUER: Innere Sekretion, S. 154. Berlin: Julius Springer 1927. — BEEKMANN: Arch. of Pediatr. **32**, 4 (1915). — BERBLINGER: Z. Konstit.lehre **12**, 193 (1926). — BERLOTTI: Zit. nach BAUER. BITTORF: (1) Die Pathologie der Nebennieren und des Morbus Addison. Jena 1908. — (2) Nebennierentumor und Geschlechtsdrüsenausfall beim Mann. Berl. klin. Wschr. **1919** I, 776. — BOEMINGHAUS: Z. Urol. **28**, 798 (1934). — BOURNE: (1) Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **12**, 123 (1934). — (2) Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **13**, 133 (1935). — (3) J. of Physiol. **95**, 12 (1939). — BROSTER: Arch. Surg. **34**, 761 (1937). — BROSTER, CLIFFORD-ALLEN, VINES, PALTERSON, GREENWOOD, MARRION and BUTLER: The Adrenal Cortex and Intersexuality. London: Chapman & Hall 1938. — BROSTER and VINES: Brit. med. J. **1**, 663 (1937). — BULLOCH and SEQUEIRA: Trans. path. Soc. Lond. **56** (1905). — BURROWS, COOK and WARREN: Chem. and Ind. **55**, 1031 (1936).

CAHILL: (1) J. of Urol. **34**, 23 (1934). — (2) J. of Urol. **35**, 238 (1935). — CALLOW: Chem. a. Ind. **55**, 1030 (1936). — CARELLI: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **65**, 1409 (1921). — COLLETT: Amer. J. Dis. Childr. **27**, 204 (1924). — CRAMER and HORNING: Lancet **1937** I, 1330.

DAVIDSOHN: 13. Tagg path. Ges. 1909, S. 287. — DELILLE: L'hypophyse et la médication d'hypophyse. Paris 1909.

FISCHER, B.: Hypophyse, Akromegalie und Fettsucht. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1910. — FRANK u. Mitarbeiter: Endocrinology **10**, 260 (1926).

GALLAIS: Le syndrome génito-surrénal. Paris 1912. — GLYNN: Quart. J. Med. **5**, 157 (1912). — GOORMAGHTIGH: Le cortex surrénal humain Liège 1922. — GROLMANN: (1) The Adrenals. London 1936. — (2) Cold Spring Harbor Symposia, Vol. 5, p. 313. 1937.

HOAG: Amer. J. Dis. Childr. **25** (1923). — HODLER: (1) C. r. Soc. Biol. Paris **122**, 512 (1936). — (2) Arch. d'Anat. **24**, 1 (1937). — HOFFMANN: (1) Klin. Wschr. **1937** I, 79: — (2) Z. Geburtsh. **115**, 416 (1937). — (3) Endokrinol. **20**, 225 (1938). — HOLL: Dtsch. Z. Chir. **226**, 277 (1930). — HOLMES: Quart. J. Med. **18**, 143 (1925).

KEPLER, WALTER and PIPER: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **13**, 353, 362 (1938).

LACASSAGNE et RAYNAUD: C. r. Soc. Biol. Paris **124**, 1186 (1937). — LANDAU: Die Nebennierenrinde. Jena: Gustav Fischer 1915. — LANGERON: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 873 (1929). — LINSER: Bruns' Beitr. **37**, 282 (1903). — LONG and ZUCKERMANN: Nature (Lond.) **1937** I, 1106.

MARCHAND: Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Gland. carotis und der Nebennieren. Festschrift für Virchow 1891, S. 557. — MARRIAN and BUTLER: (1) J. of biol. Chem. **124**, 237 (1938). — (2) Nature (Lond.) **142**, 400 (1938). — MARTIN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 41 (1930). — MOSZKOWICZ: Erg. Path. **31**, 236 (1936).

NEUGEBAUER, v.: Hermaphroditismus beim Menschen, S. 688. Leipzig 1906. — NEURATH: (1) Erg. inn. Med. **1909**, Nr. 4. — (2) Wien. med. Wschr. **1909**.

PARKES-WEBER: Brit. J. Dermat. **38**, 1 (1926). — PARKINS, SWINGLE, TAYLOR and HAYS: (1) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **37**, 601, 675 (1938). — (2) Amer. J. Physiol. **123**, 668 (1938).

QUINBY: J. of Urol. **9**, 13 (1923).

ROOME: J. amer. med. Assoc. **1939**, 196.

SCHMIDT, H.: Virchows Arch. **251**, 8 (1924). — SCHWARZ: HALBAN-SEITZ, Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 5, S. 897. 1928. — SIMPSON: (1) Quart. J. Med. **1932** I, 99. — (2) Brit. med. J. **1932**, 625. — (3) Lancet **235**, 557 (1938). — SIMPSON, DE FREMERY and MACBETH: Endocrinology **20**, 363 (1936). — SIMPSON and JOLL: Endocrinology **22**, 205 (1938). — SWINGLE, PARKINS, TAYLOR and MORELL: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 94 (1936).

THORN u. ENGEL: (1) Internat. Physiol. Kongr. 1938, S. 70. — (2) J. of exper. Med. **68**, 299 (1938). — TOLENAAR: Acta neerl. Physiol. **9**, 54 (1939).

WALTERS, WILDER and KEPLER: (1) Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **9**, 400, 661 (1934). — (2) Ann. Surg. **100**, 670 (1934). — WESTPHAL: Die klinische Diagnose der GRAWITZ-Tumoren Inaug.-Diss. München 1910. — WIESEL: Handbuch der Physiologie, Bd. 16, S. 510. Berlin: Julius Springer 1930.

ZUCKERMANN: J. of Physiol. **94**, 3 P (1938). — ZUCKERMANN u. Mitarbeiter: Nature Lond. **143**, 521 (1939).

Keimdrüsen.

ABERLE and JENKINS: J. amer. med. Assoc. **103**, 314 (1934). — ALBRECHT: Münch. med. Wschr. **1938** II, 1557. — ALBRIGHT: Endocrinology **20**, 24 (1936). — ALLEN: (1) Amer. J. Physiol. **54**, 451 (1921). — (2) J. Morph. a. Physiol. **46**, 479 (1928). — ALLEN and STOCKES: J. amer. med. Assoc. **106**, 780 (1936). — ARNDT: Wien. med. Wschr. **1939** I, 222. — ARNOLD, HAMPERL, HOLTZ, JUNKMANN u. MARX: Arch. f. exper. Path. **186**, 1 (1937). — ASKANAZY: Frankf. Z. Path. **24**, 58 (1921). — ASKANAZY u. BRACK: Virchows Arch. **234**, 1 (1921).

- BARTELHEIMER: (1) *Klin. Wschr.* **1939 I**, 697. — (2) *Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**, 1129. —
 BAUER, J.: (1) *Innere Sekretion*. Berlin: Julius Springer 1927. — (2) *Wien. klin. Wschr.*
1927 I. — BAUER u. KOCH: *Wien. med. Wschr.* **1937 I**, 592. — BAYLEY and BREMER: *Arch.*
int. Med. **28**, 773 (1921). — BELKIN: *Virchows Arch.* **280** (1931). — BENDA: *Arch. Gynäk.*
157, 400 (1934). — BERBLINGER: (1) *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1956. — (2) *Erg. Med.*
14, 245 (1930). — (3) *Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung*, herausgegeben von
 RUZICKA und STEPP, Bd. 1. Leipzig: Akad. Verlagsges. 1938. — (4) *Endokrinol.* **20**, 305
 bis 325 (1938). — BERGMANN, v.: *Med. Klin.* **1935 I**, 869. — BERKELEY: *Med. Res.* **85**,
 513 (1914). — BERNER: *Hermaphroditismus und sexuelle Umstimmung*. Zwanglose Ab-
 handlungen aus dem Gebiet der inneren Sekretion, Bd. 5. Leipzig: Johann Ambrosius
 Barth 1938. — BERTHOLD: *Arch. f. Anat.* **42** (1849). — BIRCH: (1) *J. amer. med. Assoc.* **97**,
 244 (1931). — (2) *J. amer. med. Assoc.* **99**, 1566 (1932). — BIRKENFELD: *Arch. klin. Chir.*
151, (1928). — BISHOP: *The Endocrines in Theory and Practise*. Philadelphia: P. Blakiston's
 Son & Co. 1937. — BISHOP, BOYCOTT and ZUCKERMAN: *Lancet* **236**, 5 (1939). — BRAN,
 LEOPOLD: *J. amer. med. Assoc.* **102**, 200 (1934). — BROSIUS: *Endocrinology* **19**, 69 (1935). —
 BROWN-SEQUARD: *C. r. Soc. Biol. Paris* **415** (1889). — BUSCHBECK u. HAUSKNECHT: *Klin.*
Wschr. **1939 I**, 10. — BUTENANDT, A.: (1) *Arch. f. exper. Path.* **190**, 74 (1928). — (2) *Dtsch.*
med. Wschr. **1935 I**, 781, 823. — BUTENANDT u. TSCHERNING: *Z. physiol. Chem.* **229**, 167
 (1934).
 CAMUS et ROUSSY: *C. r. Soc. Biol. Paris* **83**, 901 (1920). — VAN CAPELLEN: *Dtsch. med.*
Wschr. **1933 I**, 726. — CENI: (1) *Arch. Entw.mechan.* **38**, 8 (1914). — (2) *Arch. Entw.mechan.*
39, 46 (1914). — (3) *Arch. Entw.mechan.* **51**, 504 (1922). — CHAMPY: *Presse méd.* **1935**, 56. —
 CLAUBERG: (1) *STOECKELS Handbuch der Gynäkologie*, 3. Aufl. 1936. — (2) *Innere Sekre-
 tion der Ovarien und der Placenta*. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiete der inneren
 Sekretion, Bd. 2. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1937. — COBET u. RATSCHOW: *Klin.*
Wschr. **1939 I**, 347. — COBET, RATSCHOW u. STECKNER: *Klin. Wschr.* **1939 I**, 278. — COHN:
J. amer. med. Assoc. **103**, 103 (1934). — CURSCHMANN: *Fortschr. Ther.* **1932**, 33.
 DENK: *Klin. Wschr.* **1936 I**, 214. — DEREGA: *J. Méd. Paris* **1937**, No 28/29. — DES-
 MAREST et CAPITAIN: *Presse méd.* **42**, 777 (1937). — DODDS: *Lancet* **1934 I**, 931, 987, 1048. —
 DODDS, COLBERG, LAWSON and ROBINSON: *Nature (Lond.)* **141**, 247 (1938). — DODDS,
 LAWSON and NOBLE: *Lancet* **234**, 1389 (1939). — DOMENICI: *Arch. Ist. biochim. ital.* **7**
 (1925). — DONALD: *Brit. med. J.* Nr 4630, 727 (1938). — DORFF: *J. Dis. Childr.* **50**, 649,
 1429 (1935). — DOWLING: *Brit. med. J.* **1938**, 94. — DRIGALSKI, v.: *Klin. Wschr.* **1937 I**,
 628. — DRIGGS u. SPATZ: *Virchows Arch.* **305**, 567 (1939). — DURLACHER: *Dtsch. med.*
Wschr. **1912 II**.
 EVANS and BISHOP: *J. metabol. Res.* **1**, 319 (1922).
 FALTA: (1) *Handbuch der inneren Medizin*, 2. Aufl. 1927. — (2) *Münch. med. Wschr.*
1938 II, 1425. — FOA, C.: *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **57**, 233 (1912). — FORD and GUILD:
Hopkins Hosp. Bull. **60**, 192 (1937). — FOSS: *Lancet* **1938 I**, 992. — FRANK, E.: *Z. exper.*
Path. **18**, 112 (1916). — FRÄNKEL: *Virchows Arch.* **215** (1914). — FRANKL-HOCHWART:
 (1) *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **20**, 455 (1909). — (2) *Jb. Psychiatr.* **35**, 159 (1914). — FURNO:
Riv. Pat. nerv. **26** (1921).
 GARDINER-HILL: *Brit. med. J.* **1937 I**, 1241. — GESSLER: *Arch. internat. Pharmaco-
 dynamie* **54**, 263 (1936). — GOLDSCHMIDT: *Die sexuelle Zwischenstufen*. Berlin: Julius
 Springer 1931. — GOLDSCHMIDT u. STREBER: *Klin. Wschr.* **1937 I**, 998. — GRAB: *Münch. med.*
Wschr. **1939 I**, 436. — GREENHILL and FRED: *J. amer. med. Assoc.* **112**, 1573 (1939). —
 GRUMBRECHT u. LOESER: (2) *Arch. f. exper. Path.* **189**, 345 (1938). — *Arch. Gynäk.* **167**, 199
 (1938). — (3) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **189**, 3, 384 (1938). — GULBERT, Goss: *J.*
Nutrit. **5**, 251 (1932). — GULDBERG: *Zbl. Gynäk.* **47**, 2584 (1938).
 HALDEMANN: *Arch. of Neur.* **18**, 734 (1927). — HALL: *New England J. Med.* **219**, 26,
 1015 (1938). — HAMBLÉN and ROSS: *Endocrinology* **21**, 6, 722 (1937). — HAMILTON: *Endo-
 crinology* **21**, 744 (1937). — HAMILTON and HUBERT: *Endocrinology* **21**, 645 (1937). —
 HEILMANN u. RÜCKERT: *Beitr. path. Anat.* **89**, 247 (1932). — HELLNER: *Med. Klin.* **1936 II**,
 1619. — HEMJE: *Med. Klin.* **1932 I**, 36. — HEUYER u. HERMITTE, DE MARTEL et VOGT:
Revue Neur. **2**, 194 (1931). — HIRSCH-HOFFMANN: *Arch. Gynäk.* **161**, 304 (1936). — HITZEN-
 BERGER: *Med. Klinik.* **1937 I**, 947. — HOFF: (1) *Med. Klin.* **1938 I**. — (2) *Münch. med.*
Wschr. **1938 I**, 245. — HOFFMANN: *Z. exper. Med.* **104**, 721 (1939). — HOHLWEG: *Klin.*
Wschr. **1937 I**, 586. — HORRAX: *Arch. int. Med.* **17**, 607 (1916). — HORRAX and BAILEY:
Arch. of Neur. **19**, 394 (1928). — HOFSTÄTTER: *Mtschr. Geburtsh.* **45**, 220 (1917).
 IOHÁSZ-SCHÄFFER: *Erg. inn. Med.* **45**, 129 (1933). — ISENSHMIDT u. SCHNITZLER:
Arch. f. exper. Path. **76**, 202 (1911). — ISRAEL: *Virchows Arch.* **83**, 181 (1881).
 JADASSOHN: *Schweiz. med. Wschr.* **1939 I**, 313. — JAFFÉ: *Schweiz. med. Wschr.* **1937 I**,
 447. — JANSON: (1) *Dermat. Wschr.* **1934 I**, 114. — (2) *Med. Klin.* **1934 II**, 1597. — JOHNSON:
 (1) *Amer. J. Obstet.* **29**, 120 (1935). — (2) *J. amer. med. Assoc.* **113**, 25 (1939). — JONASS
 u. MERKALOUS: *Zbl. Gynäk.* **1936**, 2614. — JUNG: *Die Beziehungen der Psychotherapie
 zur Seelsorge*. Zürich: Rascher 1932.

KAUDERS: Keimdrüse, Sexualität und Zentralnervensystem. Berlin 1928. — KAUFMANN: (2) *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1557. — (2) *Arch. Gynäk.* **166** (1938). — (3) *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **1939**, H. 5. — KEHRER: Endokrinologie für den Frauenarzt in ihrer Beziehung zur Ovarialfunktion und insbesondere zur Amenorrhoe. Stuttgart 1937. — KEMP: Handbuch der Erbpathologie des Menschen, Bd. 2, S. 930. 1940. — KIRSCH: *Prag. med. Wschr.* **1914 I**. — KLEIN u. RISCHAWY: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **148** (1925). — KNIERER: *Münch. med. Wschr.* **1934 I**. — KRABBE: (1) *Endocrinology* **7**, 379 (1923). — (2) *Encéphale* **17** (1923). — KRAINER: *Z. exper. Med.* **94**, 329 (1934). — KÜSTNER: *Zbl. Gynäk.* **1922**, Nr 30. — KUNDE: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 122 (1930). — KUNDSTADTER and ROBINS: *J. of Pediatr.* **4**, 774 (1934). — KUP: (1) *Franf. Z. Path.* **50**, 152 (1936). — (2) *Frankf. Z. Path.* **51**, 12 (1937).

LACASSAGNE: (1) *C. r. Acad. Sci. Paris* **195**, 630 (1932). — (2) *Erg. Hormon- u. Vitaminforsch.* **2**, 258 (1939). — LANG: *Z. Neur.* **155** (1936). — LANGE: Die Folgen der Entmannung Erwachsener. Leipzig: Georg Thieme 1934. — LAQUEUR: *Schweiz. med. Wschr.* **1934 II**, 1116. — LAROCHE: *La puberté*. Paris: Masson & Cie. 1938. — LEWIS: *Amer. J. Obstetr.* **26**, 593 (1933). — LIAN: In „*La puberté*“. Paris: Masson & Cie. 1938. — LICHTENSTERN: Die Überpflanzung der männlichen Keimdrüse. Wien: Julius Springer 1924. — LOEB: (1) *J. med. Res.* **40**, 477 (1919). — (2) *Estrogenic hormones and carcinogenesis. Glandular Physiology and Therapy*, 1936. — LOESER: (1) *Wechselbeziehungen zwischen Uterus und Ovarium. Kongreßber. II. Zürich 1938*. — (2) *Lancet* **1933 I**, 373. — (3) *Klin. Wschr.* **1939 I**, 10. — LUCE: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **75**, 356 (1921).

MACGRATH: *Arch. inn. Med.* **1935**, 942. — MARAÑON: (1) *L'âge critique*. Paris: Alcan 1934. — (2) In „*La puberté*“. Paris: Masson & Cie. 1938. — MARBURG: *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 6, S. 493. Berlin: Julius Springer 1930. — MARCHIONINI: *Fortschr. Neur.* **6**, 219 (1936). — MARX: *Z. ärztl. Fortbild.* **22**, 650 (1937). — MAY, ET.: In „*La puberté*“. Paris: Masson & Cie. 1938. — MCCORD: *J. amer. med. Assoc.* **63**, 232 (1914). — MEYER: *Z. Geburtsh.* **98**, 149 (1930). — MEYER, HISAW and MARTIN: *Endocrinology* **16**, 655 (1932). — MONCORPS: *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 1845. — MOORE: *Glandular Physiology and Therapy. A. M. A.* 1935, p. 276. — MORICARD, BIZE et SAULNIER: *Presse méd.* **74**, 1314 (1937). — MOSZKOWICZ: (1) *Wien. klin. Wschr.* **1927 II**. — (2) *Erg. Path.* **31**, 236 (1936). — MUNK: (1) *Med. Klin.* **1935 II**, 1257. — (2) *Med. Klin.* **1937 II**, 1192.

NEBEL: *Zbl. Gynäk.* **1888**, 499. — NOORDEN u. ISAAK: *Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung*. Berlin: Julius Springer 1927.

O'CONNOR and CORBUS: *Surg. etc.* **34** (1922). — ORAL: *Z. Konstit. Lehre* **13**, 694 (1927/28). — OVERHOLZER and ALLEN: *Surg. etc.* **60**, 129 (1935).

PELLIZZI: *Riv. Neuropat. ecc.* **3** (1910). — PETRI: *Z. Morph. u. Antrop.* **33**, 43 (1935). — POLLAK: *Med. Klin.* **1938 I**, 123. — PORGES: *Dtsch. med. Wschr.* **1912 II**, 1868. — PREISECKER: *Wien. klin. Wschr.* **1938 I**, 679. — PULAY: *Med. Wschr.* **1932 I**, 307.

RAAB: *Wien. Arch. inn. Med.* **7**, 443 (1924). — RANSON: (1) *Bull. N. Y. Acad. Med.* **13**, 241 (1937). — (2) *Erg. Physiol.* **41** (1938). — RATSCHOW: (1) *Zbl. inn. Med.* **60**, 378 (1939). — (2) *Dtsch. med. Wschr.* **1940 I**, 571. — (3) *Zbl. inn. Med.* **61**, 306 (1940). — RATSCHOW u. KLOSTERMANN: *Z. klin. Med.* **135**, 198 (1938). — RATSCHOW u. STECKNER: (1) *Z. klin. Med.* **136**, 140 (1939). — (2) *Z. klin. Med.* **137**, 576 (1940). — RECKNAGEL: (1) *Z. urol. Chir. u. Gynäk.* **43**, 370 (1937). — (2) *Ther. Gegenw.* **4**, 164 (1938). — RILTON: *Sv. Läkartidn.* **21**, 761 (1937). — ROBSON: *J. of Physiol.* **90**, 1 (1937). — RÖSSLE u. ROULET: *Maß und Zahl in der Pathologie*. Wien 1932. — RÖSSLE u. ZÄHLER: *Virchows Arch.* **302**, 251 (1938). — ROMEIS: *HIRSCHS Handbuch der inneren Sekretion*, Bd. 2, S. 1833. 1931. — ROUSSY et MOSINGER: (1) *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 1143 (1934). — (2) *Revue neur.* **63**, 1 (1935). — ROWE: *Endocrinology* **12** (1928). — RUBINSTEIN: (1) *Endocrinology* **18**, 475 (1934). — (2) *Endocrinology* **20**, 192 (1936). — RUCKENSTEIN: *Normale Entwicklung des Knochen-systems im Röntgenbild*. Leipzig 1931. — RÜCKART: (1) *Röntgenprax.* **4**, 718 (1932). — (2) *Krkh. Forsch.* **9**, 386 (1932). — RUSCH, PALMER and KUNDERT: *J. of Urol.* **38**, 316 (1937). — RUSH, BILDERBACK, SLOCUM and ROGERS: *Endocrinology* **21** (1937). — RUST: *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 1273.

SAAR: *Franf. Z. Path.* **50**, 451 (1937). — SAINTON: *Nouv. iconogr. Salpêtrière* **15** (1902). — SAND: *Nord. med. Tidskr.* **1937**, 881. — SANDERS: *Homosexuelle Zwillinge. Genetica ('s-Gravenhage)* **16** (1934). — SATO: *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **131**, 45 (1928). — SCHATIRO: (1) *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 5, 1605. — (2) *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 338. — SCHARREER: (1) *Z. vergl. Physiol.* **17**, 491 (1932). — (2) *Z. Neur.* **148**, 462, 766 (1933). — (3) *Zool. Anz.* **113**, 299 (1936). — (4) *Z. Neur.* **155**, 743 (1936). — SCHERF: *Klin. Wschr.* **1938 I**, 44. — SCHICKER: *Arch. Sprach- u. Stimmheilk.* **1938**, H. 1. — SCHILLER: *Arch. Entw.mechan.* **39**, 136 (1914). — SCHITTENHELM: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1937*. — SCHITTENHELM u. BÜCHLER: *Z. exper. Med.* **1935**, 197. — SCHMALZ: *Beitr. path. Anat.* **73**, 168 (1925). — SCHMIDT, P.: *Med. Welt* **1938 I**, 783. — SCHNEIDER: *Dermat. Wschr.* **1938 I**, 420. — SCHOELLER: (1) *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**. — (2) *Med. Klin.* **1934 II**.

(3) Dtsch. med. Wschr. 1934 I, 21. — SCHOELLER, DOHRN u. HOHLWEG: (1) Arch. Gynäk. 150, 125 (1932). — (2) Klin. Wschr. 1935 I, 826. — SCHOELLER u. GEHRKE: (1) Biochem. Z. 264, 352 (1933). — SCHONFELD: Endocrinology Soc. Vanderbilt Clinic New York, 1928. — SCHOTTMÜLLER: Dtsch. med. Wschr. 1932 II, 1436. — SEVRINGHAUS: J. amer. med. Assoc. 104, 624 (1935). — SEXTON: Endocrinology 18, 47 (1934). — SKERLI: (1) Arch. Frauenkde u. Konstit.forsch. 18, 16 (1932). — (2) Arch. Gynäk. 159, 12 (1935). — SMITH: Amer. J. Anat. 14, 205 (1930). — SOMMER: Klin. Wschr. 1939 I, 262. — SOMOGYI u. FENYES: Z. Neur. 137 (1931). — SPENCE: Lancet 1936 I, 970. — SPRINGER: Klin. Wschr. 1936 I, 663. — SYLLA: Klin. Wschr. 1938 II, 1511. — STÄHLER: Klin. Wschr. 1941 I, 356. — STEINACH: (1) Pflügers Arch. 24, 551 (1910). — (2) Pflügers Arch. 144, 71 (1912). — (3) Wien. klin. Wschr. 1938 I. — STEPP: Münch. med. Wschr. 1937 II, 1143. — STIER: Dtsch. med. Wschr. 1938 I. — STEVE: Klin. Wschr. 1940 I, 773. — STRAUB, W.: Klin. Wschr. 1940 I, 911.

TEITGE: Med. Klin. 1937 II, 1153. — THOMPSON: J. amer. med. Assoc. 113, 2124 (1939).

URBACH: Wien. dermat. Ges. 1936. — URBACH u. SCHILLER: Med. Klin. 1937 II, 1701.

VARANGOT: Geburtsh. u. Frauenheilk. 1939, 49. — VEIL u. LIPROSS: Klin. Wschr. 1938 I, 655. — VENZMER: Dtsch. med. Wschr. 1937 II, 1402. — VEST and HOWARD: J. amer. med. Assoc. 113, 1869 (1939). — VOGT: Fortschr. Ther. 3, 141 (1939). — VORONOFF: Organüberpflanzungen. Leipzig 1925.

WEBSTER: J. amer. med. Assoc. 104, 2157 (1935). — WEIL: Z. Sex.wiss. 8, 145 (1921). — WERNER, KELLING, ELLERSIEK and JOHNS: J. amer. med. Assoc. 106, 1541 (1936). — WISSLER: Mschr. Kinderheilk. 85, 172 (1941).

ZARDAY: Klin. Wschr. 1938 II, 981. — B. ZONDEK: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Wien: Julius Springer 1935. — ZUCKERMANN: Lancet 1937 II, 676, 1259.

Hypophysenzwischenhirnsystem.

ADOLPH: Physiologic. Rev. 13, 336 (1933). — ADRIAN: Dermat. Zbl. 192, 34 (1915). — AHLSTRÖM: (1) Klin. Wschr. 1935 II, 1456. — (2) Acta path. scand. (Stockh.) 12, 232—249 (1935). — ALLAN and L. G. ROWNTREE: Endocrinology 15, 97 (1931). — ALLAN and P. WILS: J. of Physiol. 75, 23 (1932). — ALLARIA: Riv. crit. Clin. med. Firenze 3, 80 (1902). — ALESSANDRI: Policlinico Roma 15, 913 (1908). — ALTMANN: (1) Endokrinol. 2, 265 (1928). — (2) Frankf. Z. Path. 36 (1928). — ALVAREZ: Gac. méd. Mexico 6, 202 (1911). — ANDERS and JAMESON: (1) Amer. J. med. Sci. 148, 323 (1914). — (2) Trans. Assoc. amer. Physicians 236, 314 (1921). — ANDERSON u. HAYMAKER: Kongreßzbl. inn. Med. 98, 43 (1939). — ANSELMINO: Schweiz. med. Wschr. 1937 I, 1061. — ANSELMINO u. HEROLD: (1) Klin. Wschr. 1934 I, 45 — (2) Klin. Wschr. 1935 II, 1944. — ANSELMINO, HEROLD u. HOFFMANN: Klin. Wschr. 1934 II, 1724. — ANSELMINO u. HOFFMANN: (1) Zbl. Gynäk. 54, 2061 (1930). — (2) Klin. Wschr. 1931 II, 1430. — (3) Klin. Wschr. 1933 II, 1245, 1435. — (4) Klin. Wschr. 1934 I, 44. — (5) Klin. Wschr. 1934 II, 1048, 1052. — (6) Endokrinol. 17, 1 (1936). — APFELBAUM: Kongreßzbl. inn. Med. 88, 125 (1937). — APITZ: Virchows Arch. 302, 555 (1938). — ARNOLD: (1) Beitr. path. Anat. 10, 1 (1894). — (2) Virchows Arch. 135, 1 (1894). — ARTAUD: Bull. Soc. Obstétr. Paris 22, 196 (1933). — ASCHNER: (1) Wien. klin. Wschr. 22, 1730 (1909). — (2) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 146, 1 (1912). — ASCOLI e FAGULI: Riforma med. 1920. — ASMUS: Graefes Arch. 39, 229 (1893). — ASSMANN: (1) Klin. Wschr. 1935 II, 1663. — (2) Klin. Wschr. 1937 I, 622. — ATKINSON: (1) Brit. med. J. 1, 1119 (1898). — (2) Indian med. Rec. 20, 308 (1901). — (3) Brit. med. J. 1, 1111 (1911). — (4) Brit. J. Childr. Dis. 28, 121 (1931). — (5) Akromegaly. London: Bale & Danielsson 1932. — (6) Endokrinol. 17, 308 (1936). — ATWELL: (1) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 24, 864 (1927). — (2) Endokrinol. 5, 1 (1929). — AUERBACH: Neur. Zbl. 26, 1015 (1907). — AUSCH: (1) Med. Klin. 1917 I, 111. — (2) Med. Klin. 1918 I, 131.

BAB: (1) Zbl. Gynäk. 38, 26 (1913). — (2) Münch. med. Wschr. 1913 II, 2541. — BABINSKI: Revue neur. 8, 531 (1900). — BABONNEIX et LHERMITTE: Ann. Méd. 13, 471 (1925). — BAGGIO: Riv. venet. Sci. med. 38, 97, 153, 215 (1903). — BAILEY: (1) Phil. med. J. 1, 789 (1898). — (2) Arch. of Neur. 11, 746 (1924). — (3) Amer. J. Path. 1, 185 (1925). — (4) Amer. J. Path. 4, 545 (1928). — (5) Arch. of Neur. 34, 896 (1935). — BAILEY and BREMER: Arch. int. Med. 23, 773 (1921). — BALEN, VAN: Anorexia nervosa und hypophysäre Magerkeit. Acta med. scand. (Stockh.) 101, 433 (1939). — BALLMANN u. HOCK: Z. Konstit. Lehre 12, 540 (1926). — BANAUDI: Pensiero med. (Milano) 11, 159 (1921). — BARNES and REGAN: (1) Endocrinology 17, 522 (1933). — (2) Amer. J. Physiol. 105, 83 (1933). — BARNES, REGAN and BUENO: Amer. J. Physiol. 105, 559 (1933). — BARR: N. Y. med. J. a. med. Rec. 111, 248 (1920). — BARROS: Des psychoses et des névroses au cours de l'acromégalie. Thèse de Paris 1908, No 440. — BARTELHEIMER: (1) Klin. Wschr. 1939 I, 647. — (2) Dtsch. med. Wschr. 1939 I, 1129. — BARTLETT: Arch. int. Med. 12, 201 (1913). — BASSOE: Med. Clin. N. Amer. 5, 85 (1921). — BAUER, J.: (1) Wien. klin. Wschr. 1930 I, 583. — (2) Dtsch. med. Wschr. 1933 I, 565. — (3) Wien. klin. Wschr. 1933 II, 1553. — (4) Klin. Wschr. 1935 I, 361. —

- (5) Wien. klin. Wschr. 1935 I, 809. — (6) Schweiz. med. Wschr. 1936 II, 938. — BAUER, T.: Wien. klin. Wschr. 1913 II, 1236. — BAUER u. MEDVEI: Dtsch. med. Wschr. 1932 II, 1594, 1636. — BAUMANN, MARINE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 1220 (1932). — BECK: Endocrinology 13, 375 (1929). — BECLÈRE: (1) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 19, 1060 (1902). — (2) Presse méd. 11, 845 (1903). — (3) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 27, 274 (1909). — (4) J. Radiol. et Électrol. 1, 133 (1914). — (5) J. Radiol. et Électrol. 1, 138 (1914). — BEHRENS and BARR: Endocrinology 16, 12 (1932). — BELL: The pituitary, p. 348. London: Baillière, Tindall a. Cox 1919. — BELTRAMETTI: Endokrinol. 16, 241 (1935). — BENDA: Berl. klin. Wschr. 1900 II, 1205. — BENDELL: (1) Jb. Neur. 19, 474 (1915). — Albany med. Ann. 36, 441 (1915). — BENEDETTO: C. r. Soc. Biol. Paris 107, 1193 (1931). — BENOIT: C. r. Soc. Biol. Paris 120, 133, 136, 905 (1935). — BERBLINGER: (1) Diabetes insipidus und Tumor in der Hypophyse. Verh. dtsch. path. Ges. Marburg 1913. — (2) Beitr. path. Anat. 87, 233 (1931). — (3) Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 1, S. 910. Leipzig: Curt Kabitzsch 1932. — (4) Klin. Wschr. 1932 II, 1329. — (5) Med. Klin. 1933 I, 831. — (6) Endokrinol. 14, 369 (1934). — (7) Endokrinol. 16, 19 (1935). — (8) Med. Klin. 1936 II, 889, 923, 964. — (9) Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 1, 191 (1937). — BERGFELD: Klin. Wschr. 1938 I, 363. — BERGMANN, VON: Dtsch. med. Wschr. 1934 I, 123, 159. — BERGSTRAND: Kongreßzbl. inn. Med. 80, 43 (1935). — BERINGER u. GYÖRGY: Klin. Wschr. 1923 II 1493. — BERKMAN: Amer. J. med. Sci. 80 (1930). — BERLINER: Klin. Wschr. 1923 I, 126. — BERNHARDT: Z. klin. Med. 99, 149 (1923). — BETTONI: Arch. Pat. e Clin. med. 12, 50 (1932). — BLASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris 115, 329 (1934). — BRASOTTI and HOUSSAY: J. of Physiol. 77, 81 (1932). — BIEDL: (1) Dtsch. med. Wschr. 1922 II, 1630. — (2) Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, S. 437. Berlin: Julius Springer 1930. — BIGGART: (1) Diabetes insipidus. Brain 58, 86 (1935). — (2) Edinburgh med. J. 43, 417 (1936). — (3) J. of Path. 44, 305 (1937). — BISCHOFF and LONG: Amer. J. Physiol. 97, 215 (1931). — BITTORF: Berl. klin. Wschr. 1912 I, 1172. — BLAIR: (1) Lancet 1899 I, 1172. — (2) J. ment. Sci. 45, 301 (1899). — BLEAKLEY: Proc. roy. Soc. Med. 31, 1062—1064 (1938). — BLEIBTREU: Münch. med. Wschr. 1905 II. — BLUM: C. r. Soc. Biol. Paris 89, 195 (1923). — BLUMGARTEN: Med. Clin. N. Amer. 4, 1437 (1921). — BÖHM: Über einen Fall von Diabetes insipidus. Diss. Marburg 1914. — BOENHEIM: Endokrinol. 4, 263 (1929). — BOETTIGER: Münch. med. Wschr. 1899 II, 1733. — BOGAERT et DELBEKE: J. de Neur. 25, 511 (1925). — BOLLINGER: Münch. med. Wschr. 1893 I, 391. — BONARDI: (1) Arch. ital. clin. med. Milano 32, 356 (1893). — (2) Morgagni 41, 541 (1899). — BONGSCH: Med. Klin. 1927 I, 81. — BONHOEFFER: Gegenwartsprobleme der psychiatrisch-neurologischen Forschung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1938. — BONIN: Quart. J. Med. Oxford 6, 125 (1912/13). — BOOM: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1936, 3336. — BORAK: Endokrinol. 5, 9 (1929). — BORCHARDT: Z. klin. Med. 66, 332 (1908). — BOURQUIN: (1) Amer. J. Physiol. 79, 362 (1926). — (2) Amer. J. Physiol. 83, 125 (1927). — (3) Amer. J. Physiol. 85, 354 (1928). — (4) Amer. J. Physiol. 88, 519 (1929). — BRAUER: C. r. Soc. Biol. Paris 108, 507 (1931). — BRAMWELL: (1) Atlas Clin. Med. Edinburgh 2, 104 (1892). — (2) Case of acromegaly. Edinburgh Hosp. Rep. 1, 120 (1893). — BRASLAVSKI: Russk. Vrach. St. Petersburg 2, 677 (1903). — BRAUN: Wien. klin. Wschr. 1933 I, 225. — BRAUN u. SAMET: Wien. klin. Wschr. 1934 I, 65, 134. — BREINIG: Ein Fall von Akromegalie und hypophysärer Fettsucht. Diss. Bonn 1921. — BRÉTON, et MIEHAUT: (1) Gaz. Hôp. 73, 1515 (1900). — (2) Bourgogne méd., Dijon 9, 11 (1901). — BRISSAUD: (1) Revue neur. 1, 55 (1893). — (2) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 13, 443 (1896). — (3) Semaine méd. 16, 196 (1896). — BRISSAUD et MEIGE: (1) J. Méd. et Chir. prat. 66, 49 (1895). — (2) Nouv. iconogr. Salpêtrière 10, 374 (1897). — (3) Revue neur. 1904, 1101. — BROERS: Arch. die Sci. biol. 18, 83 (1933). — BROMLEY: Kongreßzbl. inn. Med. 90, 109 (1937). — BROOKE and GOLDSTEIN: Surg. etc. 65, 644 (1937). — BROOKS: (1) N. Y. med. J. a. med. Rec. 65, 418 (1897). — (2) Arch. of Neur., Utica 1, 485 (1898). — BROWN: Brit. med. J. 1, 862 (1892). — BRUCKNER, WIES and LAVIETES: Amer. J. med. Sci. 196, 663 (1938). — BRUNET: Thèse de Paris 1897, 600. — BRYAN and UYEMATSU: Arch. of Neur., Chicago 5, 20 (1921). — BRÜCKER u. HABS: Z. exper. Med. 56, 640 (1927). — BUGBEE and KÄMM: Endocrinology 12, 671 (1928). — BURCHARD: (1) Berl. klin. Wschr. 1893 I, 580. — (2) St. Petersburg. med. Wschr. 1901 I, 481. — BURN: Quart. J. Pharmacol. 4, 517 (1931). — BURN and LING: (1) J. of Physiol. 65, 191 (1928). — (2) Quart. J. Pharmacol. 2, 1 (1929). — (3) J. of Physiol. 69, 19 (1930). — BURY: (1) Brit. med. J. 1, 1179 (1891). — (2) Lancet 1891 I, 1383.
- CAGNETTO: (1) Sper. Arch. di Biol. Firenze 57, 744 (1903). — (2) Riv. sper. Freniat. etc. Reggio-Emilia 30, 267 (1904). — (3) Virchows Arch. 176, 115 (1904). — (4) Virchows Arch. 187, 197 (1907). — CAHILL, GEORG F.: J. of Urol. 35, 238—243 (1935). — CAHILL, LOEB, KURZROCK, STOUT and SMITH: Surg. etc. 62, 287—313 (1936). — CALDER, ROYALI et PORRO: Bull. Hopkins Hosp. 57, 99—110 (1935). — CALDWELL, MARX and ROWNTREE: J. of Urol. 25, 351 (1931). — CAMERER: Arch. Rassenbiol. 28, H. 4 (1935). — CAMERER u. SCHLEICHER: Z. menschl. Vererbgslehre 19, 32 (1935). — CAMIDGE: Brit. med. J. 2, 738 (1928). — CAMUS et FITERRE: (1) C. r. Acad. Sci. Paris 177, 289 (1923). — (2) C. r. Acad. Sci. Paris 180, 172 (1925). — CAMUS et GOURNEY: (1) C. r. Soc. Biol. Paris 88, 694 (1923). —

- (2) C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 335 (1924). — (3) C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 1137 (1924). — CAMUS et ROUSSY: (1) C. r. Soc. Biol. Paris **75**, 483, 628 (1913). — (2) Presse méd. **22**, 517 (1914). — (3) C. r. Soc. Biol. Paris **76**, 121, 344, 773, 877 (1914). — (4) Endocrinology **4**, 507 (1920). — (5) C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 764, 901, 1578 (1920). — (6) J. Physiol. et Path. gén. **20**, 509, 535 (1922). — CAMUS, ROUSSY et LE GRAND: C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 719, 1070 (1922). — CANNAVO: Clin. med. ital. **68**, 23 (1937). — CANNAVO u. BENINATO: Endokrinol. **15**, 389 (1935). — CANTINEAU: J. méd. Brux. **13**, 20. (908). — CARNOT: Paris méd. **73**, 417 (1929). — CARNOT et BOUTTIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **54**, 392 (1930). — CARNOT, LAMBLING et TISSIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **53**, 505 (1929). — CARNOT, RATHERY et DUMONT: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **35**, 921 (1913). — CARR: Arch. of Neur. **35**, 982 (1936). — CASSIRER: Mschr. Psychiatr. **54**, 267 (1923). — CASSIRER u. LEWY: Mschr. Psychiatr. **54**, 267 (1923). — CATON: Liverpool med. chir. J. **13**, 369 (1893). — CATON and PAUL: Brit. med. J. **2**, 1421 (1893). — CATTLE: Brit. med. J. **1**, 780 (1903). — CERVERA and TORRES-CARRERAS: Endocrinology **13**, 181 (1929). — CESTAN, SENDRAIL et LETULLE: Revue neur. **33**, 1 (1926). — CHAMBERS: Canada Pract. a. Rev. Toronto **36**, 729 (1911). — CHAPPELL: J. Laryng. a. Otol. **10**, 142 (1896). — CHAUFFARD: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **12**, 542 (1895). — CHESTER: Virchows Arch. **279** (1930). — CHVOSTEK: Wien. klin. Wschr. **1899 I**, 1086. — CIMINATA: Fisiol. e Med. **2**, 641 (1931). — CIPRIANI e MORACCHINI: Boll. Soc. Biol. sper. **2**, 727 (1927). — CIPRIANI, MORACCHINI et ROTTA: Arch. Sci. med. **53**, 337 (1929). — CLARK: (1) J. of Physiol. **64**, 324 (1928). — (2) J. of Physiol. **66**, 274 (1928). — (3) J. of Physiol. **68**, 166 (1930). — (4) J. of Physiol. **70**, 53 (1930). — CLAUDE: (1) Leçons de physiol. exp., Tome 1. 1885. — (2) C. r. Soc. Biol. Paris **59**, 362 (1905). — (3) Encéphale **2**, 295 (1907). — (4) Presse méd. **25**, 417 (1917). — CLAUDE et BAUDOIN: C. r. Soc. Biol. Paris **71**, 75 (1911). — CLAY: Lancet **1889 I**, 1188. — CLOSE: (1) Lancet **1934 I**, 732. — (2) Brit. med. J. Nr. 3868, 356, 357 (1935). — COCKAYNE, KRESTIN and SORSBY: Quart. J. Med. **4**, 93 (1935). — COHEN and DIBLE: Brain **59**, 395 (1936). — CLUZET: Lyon méd. **131**, 292 (1922). — CLUZET, BONNAMOUR et TROSSAT: Présentation de la malade. Lyon méd. **131**, 157 (1922). — CLUZET, LESIEUR et GRAUD: Bull. Soc. méd. Hôp. Lyon **13**, 274 (1914). — CLUZET et LEVY: (1) Lyon méd. 266 (1914). — (2) Lyon méd. **122**, 835 (1914). — COLLIP: J. Mt. Sinai Hosp. **1**, 23 (1934). — M. Glandular Physiology, p. 85. 1935. — COLLIP, ANDERSON and THOMPSON: Lancet **1933 II**, 347. — CONSTANTIN: Dtsch. Arch. klin. Med. **132**, 351—368 (1938). — COSTELLO: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **10**, 449 (1935). — CRAIG u. CRAN: Kongreßzbl. inn. Med. **74**, 358 (1934). — CREGO: Med. Rec. **45**, 214 (1894). — CREUTZFELDT: Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Hypophysis cerebri des Menschen. Jb. Hamb. Staatskrk.anst. **13**, 273 (1908). — CRILE: Ann. Surg. **100**, 667 (1934). — CROOKE: J. of Path. **41**, 339 (1935). — CROUZON, MARQUEZY u. a.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **52**, 760 (1936). — CROWE, CUSHING and HOMANS: Quart. J. exper. Physiol. **2**, 389 (1909). — CULLINAN: St. Barth. Hosp. J. **38**, 22 (1930). — CUNNINGHAM: J. Anat. a. Physiol. **13**, 508 (1879). — CURREN: Maritime M. News, Vol. 7, p. 98. Halifax 1907. — CURSCHMANN: (1) Fortschr. Röntgenstr. **9**, 83 (1905). — (2) Med. Welt **1939 I**, 727. — (3) Mschr. Geburtsh. **86** (1930). — (4) Kongreßzbl. inn. Med. **98**, 419 (1939). — CURTIS: Arch. int. Med. **34**, 801 (1924). — CURTIUS: Dtsch. Arch. klin. Med. **147**, 313 (1925). — CUSHING: (1) Ann. Surg. **50**, 1002 (1909). — (2) The pituitary body and its disorders. Philadelphia a. London: J. B. Lippincott a. Co 1912. — (3) Concerning diabetes ins. and the polyurias of hypophyseal origin, Vol. 168, p. 901. Boston 1913. — (4) Transphenoidal exploration for acromegaly gigantism, with tumor. Rep. Peter Bent. Brigham Hosp. Boston, p. 99. 1916. (5) J. amer. med. Assoc. **76**, 1821 (1921). — (6) Brit. med. J. **2**, 1, 48 (1927). — (7) Lancet **2**, 119, 175 (1930). — (8) Papers relating to the pituitary body, hypothalamus and parasympathetic nervous system, Vol. 3. Springfield: Charles C. Thomas 1932. — (9) Bull. Hopkins Hosp. **50**, 137 (1932). — (10) J. amer. med. Assoc. **99**, 281 (1932). — (11) Amer. J. Path. **9**, 539 (1933). — (12) Arch. int. Med. **51**, 487 (1933). — CUSHING, CROW and HOMANS: Quart. J. exper. Physiol. **2**, 389 (1909). — CUSHING and DAVIDOFF: (1) Arch. int. Med. **39**, 673, 751 (1927). — (2) The pathological findings in four autopsied cases of acromegaly etc. Rockefeller Institute for Medical Research, Nr 22. New York 1927. — CUSHING and GOETSCH: Amer. J. Physiol. **27**, 60 (1910). — CUSHING and THOMPSON: Proc. roy. Soc. **115**, 88 (1934). — CUSHNY: The secretion of the urine. London: Longmans, Green & Co. Ltd. 1926.
- DAGGS and EATON: Amer. J. Physiol. **106**, 299 (1933). — DALLEMAGNE: Arch. Méd. expér. et Anat. path. **7**, 589 (1895). — DALTON: (1) Trans. path. Soc. Lond. **48**, 166 (1897). — (2) Trans. path. Soc. Lond. **49**, 242 (1898). — DANA: J. nerv. Dis. **18**, 725 (1893). — DANDY and REICHERT: Bull. Hopkins Hosp. **37**, 1 (1925). — DATNER: Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 809. — DAVIDOFF: Endocrinology **10**, 453, 461 (1926). — (2) Quart. Albany N Y. **2**, 163 (1928). — DAVIDOFF and CUSHING: Arch. int. Med. **39**, 751 (1927). — DAVIDSON and SELBY: Arch. of Neur. **33**, 570 (1935). — DE CANDIA: (1) Riforma med. **50**, 1335 (1934). — (2) Policlinico, sez. prat. **44**, 1108 (1937). — DE GAETANI e LANZA: Boll. Soc. med.-chir. **4**, 281 (1936). — DEL BUONO e REVOLTELLA: Radiol. med. **1929**, H. 5. — DEPISCH u. HÖGLER: Wien. Arch. inn. Med. **13**, 509 (1927). — DE SANTO: Arch. of Neur. **31**, 134 (1934). — DES-

CARPENTRES: (1) Echo méd. Nord. **12**, 14 (1908). — (2) Rev. de Neur. **16**, 743 (1908). — DICKER: C. r. Soc. Biol. Paris **124**, 303 (1936). — DIEFENBACH: Endokrinol. **12**, 250 (1933). — DIETEL: Klin. Wschr. **1933 II**, 1358. — DIETRICH: Verh. dtsh. path. Ges. Jena **13**, 78 (1909). — DINGEMANSE: Endokrinol. **17**, 292 (1936). — DINGEMANSE and KOBER: Endocrinology **17**, 149 (1933). — DODDS, HILLS, NOBLE and WILLIAMS: Lancet **1935 I**, 1099. — DOLIN: (1) Moskov. med. Ž. **8**, 32 (1928). — (2) Z. Nervenheilk. **110**, 166 (1929). — DOMAGK: Klin. Wschr. **1923 I**. — DOMANIG: Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 762. — DOMENICI: (1) Riv. med. Milano **19**, 17 (1911). — (2) Revue neur. **22**, 112 (1911). — (3) Med. prat. Napoli **1912**. — DRIGALSKI u. DIETHEIM: Klin. Wschr. **1937 I**, 628. — DUCATI: Gazz. Osp. **25**, 1535 (1904). — DUCHESNAU: (1) Thèse de Lyon **1891**. — (2) Thèse de Paris **1892**. — DUNN: (1) Amer. J. med. Sci. **148**, 214 (1914). — (2) Endocrinology **22**, 374 (1938). — DUVOIR: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **48**, 1444 (1932). — DZIERZYNSKI: Z. Neur. **166**, 81 (1939).

ECKER: Kongreßzbl. inn. Med. **98**, 608 (1939). — EDSALL and MILLER: Univ. Penn. M. Bull. Phil. **16**, 143 (1903/04). — EHRHARDT u. KITTEL: Z. klin. Med. **132**, 246 (1937). — EHRMANN u. DINKIN: (1) Klin. Wschr. **1922 II**, 2139. — (2) Fortschr. Röntgenstr. **30**, 431 (1923). — EISELSBERG: (1) Dtsch. Ges. Chir. Berl. **37**, 86 (1908). — (2) Ann. Surg. **48**, 783 (1908). — (3) Wien. klin. Wschr. **1912 I**, 183. — (4) Ann. int. Med. **6**, 201 (1932). — EISELSBERG u. FRANKL-HOCHWART: Neur. Zbl. **1907**, Nr 21. — ELIZALDE: Arch. argent. Pédiatr. **7**, 513 (1936). — ELLERMANN: Acta psychiatr. (Københ). **14** (1939). — ELLINGER: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4, S. 308. 1929. — ELMER, KEDJERSKI u. SCHEPS: Wien. klin. Wschr. **1928 I**, 591. — ELTESTER u. SCHROEDER: Med. Klin. **1914 II**, 1311. — ENFIELD: Radiology **3**, 492 (1924). — ENGEL: Dtsch. Z. Verdgs- u. Stoffw. krkh. **1**, 94 (1938). — ENGELBACH: Endocrinology **16**, 1 (1932). — ENGELBACH u. SCHAEFER: Endocrinology **18**, 387 (1934). — ENGELBACH, SCHAEFER u. BROSIUS: Endocrinology **17**, 250 (1933). — ERB: Dtsch. Arch. klin. Med. **42**, 295 (1888). — ESCHER: Ann. de Demat. **3**, 19 (1922). — EVANS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 1370 (1933). — EVANS, KORPI u. a.: Kongreßzbl. inn. Med. **90**, 687 (1937). — EVANS and LONG: Anat. Rec. **21**, 61 (1921). — EVANS, MEYER and SIMPSON: Amer. J. Physiol. **100**, 141 (1932). — EVANS, MEYER, SIMPSON and REICHERT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 857 (1932). — EVANS and SIMPSON: Amer. J. Physiol. **98**, 511 (1931).

FABER: (1) Ugeskr. Laeg. (dän.) **78**, 613 (1916). — (2) Ugeskr. Laeg. (dän.) **53**, 6 (1918). — FAHRIG: Klin. Wschr. **1932 I**, 886. — FALTA u. NOWACZYNSKI: (1) Berl. klin. Wschr. **1909 II**. (2) Berl. klin. Wschr. **1917 II**, 422. — (3) Münch. med. Wschr. **1923 II**, kong. 117. — FANCONI: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 645, 683. — FARINI: Gaz. Osp. **34**, 1135 (1913). — FARR, HARE and PHILLIPS: Amer. J. Physiol. **49** (1937). — FEE: J. of Physiol. **68**, 305 (1929). — FEE and PARKES: (1) J. of Physiol. **67**, 383 (1929). — (2) J. of Physiol. **70** (1930). — FINK: (1) Endocrinology **10**, 317 (1926). — (2) Arch. of Path. **6**, 102 (1928). — FINKELNBURG: Dtsch. Arch. klin. Med. **100**, 33 (1910). — FISCHER: (1) Münch. med. Wschr. **1905 I**, 622. — (2) Hypophysitis, Agromegalie und Fettsucht. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1910. — (3) Berl. klin. Wschr. **1910 II**, 2208. — (4) Frankf. Z. Path. **11**, 130 (1912). — (5) Zur Ätiologie und Therapie der Akromegalen. Diss. Köln 1924. — FISHER: Endocrinology **21**, 19 (1937). — FISHER and INGRAM: (1) Arch. int. Med. **20**, 762. — (2) Arch. int. Med. **58**, 117 bis 129 (1936). — FISHER, INGRAM, HARE and RANSON: Anat. Rec. **63**, 29 (1935). — FISHER, INGRAM and RANSON: (1) Arch. of Neur. **34**, 124 (1935). — (2) Diabetes insipidus. Ann. Arbor: Edwards Brothers Inc. 1938. — FISHER, MAGOUN and RANSON: Amer. J. Obstetr. **1938**. — FITZ: Arch. int. Med. **14**, 706 (1914). — FLAKS, HIMMEL et ZLOTNIK: Presse méd. **1937**, 1261. — FLECKSEDER: Wien. med. Wschr. **1916 I**, 231. — FLINKER: Dtsch. Z. Nervenheilk. **135** (1934). — FORCONI: Arch. ital. Anat. e Istol. pat. **6**, 169 (1935). — FORRO u. LANDVAI: Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 757. — FRAENKEL: Münch. med. Wschr. **1897 I**, 401. — FRAENKEL, STADELMANN u. BENDA: Dtsch. med. Wschr. **1901 I**, 513, 536, 564. — FRÄNKEL u. GELBER: Strahlenther. **25** (1927). — FRAIKIN: Bull. Soc. Anat. et Physiol. **19**, 196 (1898). — FRANCHINI: (1) Neur. iconogr. Salpêtrière **21**, 325 (1908). — (2) Riv. srit. di clin. med. **1909**, **10**, 397, 413. — FRANK: (1) Berl. klin. Wschr. **1910 II**, 1257. — (2) Berl. klin. Wschr. **1912 I**, 393. — (3) Berl. klin. Wschr. **1924 I**, 847. — (4) Med. Klin. **1929 I**, 699. — (5) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 1204—1206 (1934). — FRANKL: (1) Z. Konstit.lehre **11**, 166 (1925). — (2) Zbl. Neur. **41**, 899 (1925). — FREUDENTHAL: Endokrinol. **9**, 27 (1931). — FREUND: Klin. Wschr. **1922 II**, 1780. — FREY, E.: Schweiz. Arch. Neur. **39**, 40 (1937). — FREYBERG, BARKER u. a.: Arch. int. Med. **58**, 187, 213, 229 (1936). — FRIEDGOOD and G. PINIUS: Endocrinology **19**, 710 (1935). — FRIEDMAN and FRIEDMAN: Amer. J. Physiol. **101**, 35 (1932). — FRIEDMAN and PLAUT: Arch. of Neur. **33**, 1324 (1935). — FRÖHLICH: Wien. klin. Rdsch. **15**, 883 (1901). — FULLER: Lancet **1936 II**, 181. — FUTCHER: Amer. J. med. Sci. **178**, 837 (1929).

GÄBLER: (1) J. of biol. Chem. **81**, 41 (1929). — (2) J. of exper. Med. **57**, 349 (1933). — (3) Endocrinology **19**, 63 (1935). — (4) Amer. J. Physiol. **110**, 584 (1935). — GÄNSSLEN u. FRITZ: Klin. Wschr. **1924 I**, 22. — GAGEL u. MAHONEY: (1) Z. Neur. **148**, 272 (1933). — (2) Z. Neur. **156**, 594 (1936). — GAJKIEWICZ: (1) Neur. Zbl. **13**, 907 (1894). — (2) Neur.

- Zbl. **16**, 597 (1897). — GAMNA: Minerva med. (ital.) **1934 II**, 553, 593. — GAMNA e FORCONI: Minerva med. (ital.) **1936 II**, 201. — GARDNER and HILL: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1382 (1934). — GARNIER: Nouv. Tr. Méd. et Thé. de Gilbert et Thoinet **39** (1912). — GAUPP: (1) Klin. Wschr. **1934 II**. — (2) Dtsch. Z. Nervenheilk. **1935**, Nr 139. — (3) Z. Neur. **154** (1935). — (4) Z. Neur. **1937**, Nr 160. — (5) Fortschr. Neur. **1937**, 464—466. — (6) Z. Neur. **1939**, Nr 165. — (7) Z. Neur. **171**, 514 (1941). — GAUPP u. SCHARRER: Z. Neur. **153** (1935). — GAUSSEL: Nouv. icongr. Salpêtrière **19**, 391 (1906). — GAUTHIER: Progrès méd. **11**, 409 (1890). — GAVALAS: Allg. Wien. med. Ztg **44**, 423 (1904). — GAYLER: Mschr. Kinderheilk. **21**, 4, 356 (1921). — GEILING: (1) Bull. Hopkins Hosp. **57**, 123 (1935). — (2) J. amer. med. Assoc. **104**, 738 (1935). — GEILING and LEWIS: Amer. J. Physiol. **118**, 534 (1935). — GELBER: Inaug.-Diss. Breslau 1920. — GERSH: (1) J. of Pharmacol. **52**, 231 (1934). — (2) Anat. Rec. **63**, 231 (1935). — (3) Amer. J. Anat. **64** (1939). — GERSTEL u. NAGEL: Endokrinol. **16**, 41 (1935). — GILARDUCCI e NUVOLE: Abt. Assoc. Rom 1922. — GIBBS: J. of Pharmacol. **40**, 129 (1930). — GIBSON: (1) Edinburgh Med. J. **2**, 505 (1899). — (2) Trans. med. chir. Soc. Edinburgh **22**, 8 (1902/03). — (3) Endocrinology **11**, 341 (1927). — GIERKE: Hypophysis und Epiphysis bei Diabetes insipidus. Verh. dtsh. path. Ges. **17**, 200 (1914). — GILFORD: Disorders in postnatal growth. London 1911. — GILL: Kongreßzbl. inn. Med. **92**, 545 (1937). — GILL and MORTON: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **90**, 257—268 (1938). — GILMAN and GOODMAN: (1) Science (N. Y.) **84**, 24 (1936). — (2) Amer. J. Physiol. **90**, 113 (1937). — (3) Amer. J. Physiol. **118**, 241 (1937). — GIRAUD, MARGAROT et RIMBAUD: Presse méd. **43**, 841 (1935). — GLATZEL u. WOLF: Dtsch. Arch. klin. Med. **1938**, 243. — GOETSCH, CUSHING and JACOBSEN: Bull. Hopkins Hosp. **22**, 165—190 (1911). — GOLDSCHIEDER: Klin. Wschr. **1911 I**, 494. — GOLDSTEIN: (1) Dtsch. med. Wschr. **1913 I**, 43. — (2) Münch. med. Wschr. **1913 I**, 757. — (3) Amer. Physician **17**, 115 (1922). — GOLDZIEHER: Über Sektionsbefunde bei Diabetes. Verh. dtsh. path. Ges. **16**, 281 (1913). — GOLDZIEHER and GORDON: Endocrinology **17**, 569 (1933). — GOLDZIEHER u. KALDOR: Z. exper. med. **76**, 819 (1931). — GOLDZIEHER, SHERMAN and ALPERSTEIN: Endocrinology **18**, 505 (1934). — GOTSHALK and TILDEN: J. amer. med. Assoc. **14**, 33 (1940). — GOTTLIEB: Erg. Path. **19**, 575 (1921). — GRAEF: (1) Kongreßzbl. inn. Med. **96**, 461 (1938). — (2) Beitr. path. Anat. **101** (1938). — GRAEF, BUNIN and BOTTINO: Arch. int. Med. **57**, 1085 (1936). — GRAMEGNA: Revue neur. **17**, 15 (1909). — GRASSMANN: Frankf. Z. Path. **42** (1931). — GRAUBNER: Z. klin. Med. **101** (1925). — GRAVES: Mschr. Psychiatr. **16**, 18 (1904). — GREENE: (1) J. amer. med. Assoc. **37**, 887 (1901). — (2) N. Y. med. J. a. med. Rec. **82**, 846 (1905). — GRELLER: Thèse de Paris **1913/14**, No 441. — GREPPI: Rass. Méd. **14**, 75 (1934). — GREPPI e REDAELLI: Boll. Soc. med.-chir. Catania **2**, 500 (1934). — GREVING: (1) Beitrag zur Innervation der Hypophyse, Bd. 4, S. 2181. 1925. — (2) Dtsch. Z. Nervenheilk. **89**, 179 (1926). — (3) Das Zentralnervensystem. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 4/1. Berlin: Julius Springer 1927. — (4) Klin. Wschr. **1928 I**, 734. — (5) Die Fasersysteme des Hypothalamus. In MÜLLER: Lebensnerven und Lebenstrieb, S. 150. Berlin: Julius Springer 1931. — GRINSTEIN: (1) J. Neur. et Psychiatr. of G. S. KORSAKOFF, Moskau **14**, 783 (1914). — (2) Revue neur. **30**, 198 (1917). — GROLLMANN and GEILING: J. of Pharmacol. **46**, 447 (1932). — GROSS: 3 Fälle von Akromegalie mit radiographischem Nachweis von Veränderungen an der Sella Turcica. Königsberg 1911. — GRUMBRECHT, KELLER u. LOESER: Klin. Wschr. **1938 I**, 801. — GUASPARI: Riv. Clin. pediatri. **36**, 727, 749 (1938). — GÜNTHER: Dtsch. Arch. klin. Med. **165**, 41 (1929). — GUIZZETTI: Pathologia (Genova) **1933 I**. — GULL: Lancet **1874 I**, 171. — GÜNTHER and COURVILLE: J. nerv. Dis. **82**, 40 (1935).
- HABAN: Endokrinol. **15**, 158 (1935). — HACK: Dtsch. med. Wschr. **1918 I**, 997. — HAMMOND: Monographie Edinburgh 1925. — HANHART: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 4, S. 798. Berlin: Julius Springer 1940. — HANSEMANN: Klin. Wschr. **1897 I**, 417. — HANSSON: Acta med. scand. (Stockh.) **89**, 517 (1936). — HARE: (1) J. nerv. Dis. **17**, 250 (1892). — (2) Lancet **1935 II**, 118. — (3) Proc. Amer. physiol. Soc. **1937**, 70. — HART and VERNEY: Clin. Sci. **1**, 367 (1933). — HARTWICH: Ein Fall von Akromegalie. Inaug.-Diss. Leipzig 1907. — HANN, v.: Z. Path. **21**, 337 (1918). — HELLER: (1) Klin. Wschr. **1934 I**, 241. — (2) J. of Physiol. **89**, 81 (1937). — HELLER u. URBAN: J. of Physiol. **85**, 502 (1935). — HENDERSON: Endocrinology **15**, 111 (1931). — HENRIET: Rev. franç. Gynéc. **31**, 111 (1936). — HENSCHEN: Veröff. Konstit. u. Wehrpath. **9**, H. 2 (1937). — HENSCHEN u. NÄGER: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **49**, 1349 (1919). — HERRING: (1) Quart. J. exper. Physiol. **1**, 121 (1908). — (2) Quart. J. exper. Physiol. **6**, 1 (1913). — (3) Quart. J. exper. Physiol. **8**, 245 (1915). — HERTZ: Klin. Wschr. **1933 I**, 1144. — HERTZ and KRAUSE: Endocrinology **18**, 350 (1934). — HILDEBRAND: Klin. Wschr. **1935 I**, 951. — HILL and PARKES: J. of Physiol. **71**, 36, 40 (1931). — HIMRICH and HAGNES: Amer. J. Physiol. **96**, 640 (1931). — HINES and LEISE: Amer. J. Physiol. **81**, 27 (1927). — HINSDALE: (1) Medicine Detroit **4**, 441, 529, 627, 724, 813 (1898). — (2) Med. Century N. Y. a. Chicago **7**, 289 (1899). — HOCHENEGG: (1) Verh. dtsh. Ges. Chir. **37**, 80 (1908). — (2) Ann. Surg. **48**, 781 (1908). —

- HOEPLI: Über das Strukturbild der menschlichen Hypophyse bei Nierenerkrankungen. Frankf. Z. Path. 26 (1921). — HOERING: Z. klin. Med. 129, 627 (1936). — HOFF: (1) Klin. Wschr. 1932 II, 1751. — (2) Wien. klin. Wschr. 1934 I, 584. — HOFF u. WERNER: Klin. Wschr. 1927 I, 1180. — HOFFMANN u. ANSELMINO: (1) Klin. Wschr. 1931 II, 2383. — (2) Klin. Wschr. 1934 I, 44. — HOFMANN: Klin. Wschr. 1935 II, 1582. — HOGBEN, CHARLES: J. of exper. Biol. 9, 139 (1932). — HOGBEN and SLOME: J. of exper. Biol. 8, 345 (1931). — HOHLWEG: (1) Klin. Wschr. 1934 I, 92. — (2) Klin. Wschr. 1936 II, 1832. — HOHLWEG u. CHAMORRO: Klin. Wschr. 1937 I, 196. — HOHLWEG u. DOHRN: Klin. Wschr. 1932 I, 233. — HOHLWEG u. JUNKMANN: Klin. Wschr. 1932 I, 321. — HOLST: Acta med. scand. (Stockh.) 94, 511 (1938). — HOLST: Z. klin. Med. 20, 298 (1892). — HOLTZ: J. of Physiol. 76, 149 (1932). — HOMMES: Kongreßzbl. inn. Med. 88, 606 (1937). — HORNECK: (1) Klin. Wschr. 1936 I, 806. — (2) Med. Welt 1936 I, 1071. — HOTTMANN: Zbl. exper. Med. 99, 283 (1936). — HOUSSAY: (1) Endocrinology 2, 94 (1918). — (2) C. r. Soc. Biol. Paris 81, 381 (1918). — (3) Rev. franç. Endocrin. 9, 423 (1931). — (4) Rev. Soc. argent. Biol. 8, 469 (1932). — (5) Klin. Wschr. 1933 I, 773. — (6) Endocrinology 18, 409 (1934). — (7) Funktion der pituitary gland. Dunham Lecture at the Harward Medical school, 1935. — (8) New England J. Med. 214, 913, 961 (1936). — HOUSSAY, DI BENEDETTO et MAZZOCCO: C. r. Soc. Biol. Paris 113, 465, 469 (1933). — HOUSSAY, DI BENEDETTO et RIETTI: C. r. Soc. Biol. Paris 112, 497 (1932). — HOUSSAY and BIASOTTI: (1) Endocrinology 15, 511 (1931). — (2) Pflügers Arch. 227, 239, 644, 657 (1931). — (3) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 227, 664 (1931). — (4) J. of Physiol. 77, 81 (1932). — HOUSSAY, BIASOTTI et RIETTI: C. r. Soc. Biol. Paris 111, 479 (1932). — HOUSSAY, BIASOTTI, DI BENEDETTO et RIETTI: C. r. Soc. Biol. Paris 112, 494 (1933). — HOUSSAY, COULLA et ROMANA: C. r. Soc. Biol. Paris 83, 1250 (1920). — HOUSSAY, HUG et MALAMUD: C. r. Soc. Biol. Paris 86, 1115 (1922). — HOUSSAY et MAGENTA: C. r. Soc. Biol. Paris 102, 429 (1929). — HOUSSAY e POTICK: Rev. Soc. argent. Biol. 5, 66 (1929). — HOUSSAY et SAMMARTINO: C. r. Soc. Biol. Paris 114, 729 (1933). — HOWARD: (1) Amer. J. med. Sci. 158, 830 (1919). — (2) Kongreßzbl. inn. Med. 96, 350 (1938). — HUBER u. LIÈVRE: Ann. Méd. 38, 357 (1935). — HUCHARD: (1) J. des Prat. 2, 249 (1895). — (2) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 20, 1444 (1903). — HUISMANS: Ther. Gegenw. 5, 350 (1903). — HUMPHREY and DIXON: Brit. med. J. 2, 1047 (1910). — HUNNICUTT, JUN and RAYLE: (1) J. med. Assoc. Georgia (Atalanta) 15, 429 (1926). — (2) J. amer. med. Assoc. 88, 276 (1927). — HUTCHINSON: (1) Arch. Surg. 1, 141 (1889/90). — (2) Arch. Surg. 2, 296 (1890). — (3) Brit. med. J. 2, 849 (1893). — (4) Amer. J. med. Sci. 110, 190 (1895). — (5) Med. News 70, 86 (1897). — (6) N. Y. med. J. a. med. Rec. 67, 341, 450 (1898). — (7) N. Y. med. J. a. med. Rec. 1900. — (8) N. Y. med. J. a. med. Rec. 72, 89, 133 (1903).
- IMRIE: J. of Physiol. 67, 264 (1929). — INGRAM and BARRIS: Endocrinology 19, 432, 440 (1935). — INGRAM and CHARLES: Amer. J. Physiol. 122, 143—149 (1938). — INGRAM and FISHER: Anat. Rec. 66, 271 (1936). — Endocrinology 21, 273 (1937). — INGRAM, FISHER and RANSON: Arch. int. Med. 57, 1067 (1936). — INGRAM, HANNET and RANSON: J. comp. Neur. 55, 333 (1932).
- JACKSON: J. amer. med. Assoc. 71, 1787 (1918). — JACOBY: Dtsch. med. Wschr. 1920 I, 742. — JAMIN: Münch. med. Wschr. 1934 II, 1045, 1086. — JANSSEN: (1) Klin. Wschr. 1927 II, 1826. — (2) Klin. Wschr. 1928 II, 1680. — JAUGEAS: (1) Thèse de Paris 1909. — (2) Bull. Soc. Radiol. méd. Paris 2, 95 (1910). — JEDLICKE: Zit. nach BIEDL. Čas. lék. česk. 1924. — JERMULOWICZ: Pamiętnik. Klin. Szpitali. Warszawec 11, 36 (1928). — JEWSEBURY: (1) Med. Soc. Lond., Brit. med. J. 1, 884 (1913). — (2) Lancet 1913 I, 1169. — JOHN: Endocrinology 9, 397 (1925). — JOHNS, O'MULVENNY, POTTS and LANGHTON: Amer. J. Physiol. 80, 100 (1927). — JOHNS, W. S.: (1) J. amer. med. Assoc. 85, 1629 (1925). — (2) Arch. int. Med. 37, 489 (1926). — (3) Amer. J. Physiol. 80, 100 (1927). — JONAS: Kongreßzbl. inn. Med. 86, 454 (1936). — JORES: (1) Klin. Wschr. 1935 II, 1348. — (2) Untersuchungen über die Rolle der Hypophyse in der Genese des Hochdrucks. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1936. — (3) Klin. Wschr. 1936 I, 841. — (4) Klin. Wschr. 1937 II, 1777. — (5) Fortschr. Ther. 13, 337 (1937). — (6) Klin. Wschr. 1938 I, 689. — (7) Klinische Endocrinologie. Berlin: Julius Springer 1939. — JORGE: (1) Torino e Roma 20, 412 (1894). — (2) Neur. Zbl. 14, 318 (1895). — JOSEFSON: (1) Schmidts Jb. Leip. 280, 179 (1903). — (2) Neur. Zbl. 23, 727 (1904). — JOSEPHSON u. BERGSTRAND: Kongreßzbl. inn. Med. 76, 556 (1935). — JOSEPHY: Virchows Arch. 254, 439 (1925). — JUNGMANN: Klin. Wschr. 1922 II, 1546. — JUNGMANN u. BERNHARDT: Z. klin. Med. 99, 84 (1923). — JUNGMANN u. E. MEYER: Arch. f. exper. Path. 73, 49 (1913).
- KABELITZ: Klin. Wschr. 1939 I, 849. — KALBFLEISCH: Kongreßzbl. inn. Med. 86, 455 (1936). — KALLEDEY: (1) Zbl. Gynäk. 37, 1030 (1913). — (2) Orv. Hetil. (ung.) 57, 558 (1913). — KAMM: J. amer. chem. Soc. 50, 573 (1931). — KAMM, ALDRICH, GROTE, ROWE and BUGBEN: J. amer. chem. Soc. 50, 573 (1928). — KANKELEIT: Arch. f. Psychiatr. 58 (1917). — KARLIK: Z. exper. Med. 61, 5 (1928). — KARLIK u. ROBINSON: Pflügers Arch. 227, 480 (1931). — KARLSON och NORBERG: Acta med. scand. (Stockh.) 88, 585 (1936). — KARY: Virchows Arch. 252, 734 (1924). — KEHRER: (1) Münch. med. Wschr. 1936 I, 749. —

(2) *Erg. inn. Med.* **55**, 178 (1938). — KEITH: (1) *Lancet* **1911 I**, 993. — (2) *Med. Soc. Trans.* **34**, 90 (1911). — KELLER: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **36**, 787 (1937). — KELLER and HAMILTON: *Proc. amer. physiol. Soc.* **1937**, 92. — KELLER, NOBLE and HAMILTON: *Amer. J. Physiol.* **117**, 467 (1936). — KEMP, T.: *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Bd. 2, S. 507. Berlin: Julius Springer 1940. — KEMPF u. WEDLER: *Z. exper. Med.* **107**, 488 (1940). — KESSEL: *Erg. inn. Med.* **50**, 620 (1936). — KING: *South California Pract.* Los Angeles **20**, 410 (1905). — KIRKLIN and WILDER: *Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin.* **11**, 121 (1936). — KIYONO: *Virchows Arch.* **257**, 477 (1925). — KLEEBLATT: *Med. Klin.* **1915 I**, 915. — KLEIKAMP: Ein Fall von Akromegalie. Diss. Greifswald 1893. — KLEIN u. HOLZER: (1) *Z. exper. Med.* **58**, 471 (1927). — (2) *Arch. klin. Med.* **156**, 112 (1927). — KLIPPEL: *Presse méd.* **11**, 245 (1903). — KLISHECKE, PICKFORD, ROTHSCHILD and VERNEY: *Proc. roy. Soc. Lond.* **112**, 496, 521 (1932). — KLODT: *Arch. f. exper. Path.* **186**, 281 (1937). — KNIP-PING: (1) *Klin. Wschr.* **1925 II**, 2047. — (2) *Dtsch. med. Wschr.* **1935**. — KOCH: (1) *Verh. dtsh. path. Ges. Freiburg 1927*. — (2) *Beitr. path. Anat.* **101** (1938). — KONSCHEGG: (1) *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1452. — (2) *Kongreßzbl. inn. Med.* **84**, 273 (1936). — KOSTER u. GEESINK: *Pflügers Arch.* **222**, 293 (1929). — KRAUS: (1) *Beitr. path. Anat.* **58**, 159 (1914). (2) *Prag. med. Wschr.* **1920 I**, 932. — (3) *Med. Klin.* **1924 II**, 1290, 1328. — (4) *Med. Klin.* **1933 I**, 449. — (5) *Klin. Wschr.* **1934 I**, 487. — (6) *Med. Klin.* **1935 II**, 1641. — (7) *Klin. Wschr.* **1937 I**, 533. — (8) *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1528. — (9) *Frankf. Z. Path.* **50**, 429 (1937). — (10) *Klin. Wschr.* **1938 I**, 320. — KRAUSE u. FELLENEBECK: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **169**, H. 3/4 (1930). — KRAUSS: *Klin. Wschr.* **1926 I**, 700. — KRÖNKE: *Kongreßzbl. inn. Med.* **98**, 422 (1939). — KRUMBHAR: (1) *Bull. Clin. Labor. Penn. Hosp. Philad.* **5**, 32 (1908). — (2) *Proc. path. Soc. Philad.* **12**, 158 (1909). — (3) *Proc. path. Soc. Philad.* **23**, 83 (1920). — (4) *Med. Clin. N. Amer.* **5**, 927 (1921). — (5) *Arch. Diag. N. Y.* **14**, 213 (1922). — (6) *Zbl. Neur.* **29**, 292 (1922). — KÜMMEL: *Dtsch. med. Wschr.* **1911 I**, 189. — KUGELMEIER: *Z. klin. Med.* **132**, 521 (1937). — KUH: (1) *J. amer. med. Assoc.* **38**, 295 (1902). — (2) *Dublin J. med. Sci.* **114**, 219 (1902). — KUNSTMANN: *Arch. f. exper. Path.* **170**, 701 (1933). — KUP: *Münch. med. Wschr.* **1937 II**, 1542. — KURZROCK, BATES, RIDDLE and MILLER: *Endocrinology* **18**, 18 (1934). — KUTZ, SELYE, BACHMANN, THOMPSON and COLLIP: *Amer. J. Physiol.* **109**, 66 (1934). — KYLIN: (1) *Erg. inn. Med.* **49**, 1 (1935). — (2) *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1756. — (3) *Acta med. scand. (Stockh.)* **91**, 428 (1937). — (4) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **180**, H. 2 (1937).

LABADIE-LAGRAVE et DEGUY: *Arch. gén. Méd.* **183**, 129 (1899). — LABBÉ: (1) *Paris méd.* **31**, 343 (1919). — (2) *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **35**, 229 (1919). — (3) *C. r. Soc. Biol. Paris* **88**, 1283 (1923). — (4) *Ann. Méd.* **17**, 258 (1925). — LABBÉ, MARCEL et BOULIN: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III* **50**, 75—82 (1934). — LACOMBE: *J. Méd. et Chir.* **7**, 305, 323, 339 (1841). — LANGE: *Endocrinol.* **4** (1929). — LAIGNEL-LAVASTINE et MORLANS: *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **22**, 142 (1924). — LANCEREAUX: (1) *Traité d'anatomie pathologique*, Tome 3, p. 27. Paris 1888. — (2) *Semaine méd.* **15**, 61 (1895). — LANDESMANN: *Wien. klin. Wschr.* **1908 II**, 1282. — LANGER, v.: *Denkschr. Akad. Wiss.* **31** (1872). — LAQUEUR u. DEELEN: *Kongreßzbl. inn. Med.* **86**, 186 (1936). — LAWRENCE: *Kongreßzbl. inn. Med.* **94**, 243 (1938). — LAWRENCE and MOON: *Brit. ophthal. Rev.* **2**, 32 (1866). — LAWRENCE and ZIMMERMANN: *Arch. int. Med.* **55**, 745 (1935). — LEARY u. ZIMMERMANN: *Kongreßzbl. inn. Med.* **92**, 107 (1937). — LECLERC et MAGDINIER: *Lyon. méd.* **116**, 262 (1911). — LEE and GAGNON: *Endocrinology* **14**, 89, 233 (1930). — LEGRAIN: *Rev. méd. Afrique N. Alger* **6**, 2103—2110 (1903). — LENDVAI: *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 749. — LEOTTE: *Ann. Ist. clin.-chir. Roma* **4**, 417 (1912). — Policlinico Roma **19**, 205, 318, 352, 423, 468 (1912). — LEREBoullet et BERNARD: *Arch. Méd. Enf.* **39**, 421 (1936). — LESCHKE: (1) *Z. klin. Med.* **87**, 201 (1919). — (2) *Ann. Méd.* **33**, 261 (1933). — LEVA: (1) *Dtsch. med. Wschr.* **1914 I**, 929. — (2) *Med. Klin.* **1915 II**, 1266. — LEVI: *Minerva med. (ital.)* **1938 I**, 556. — LEWY: (1) *Klin. Wschr.* **1922 II**, 2500. — (2) *Z. Neur.* **37**, 397 (1924). — LEYTON: *Lancet* **1934 I**, 1221. — LEYTON, TURNBULL and BRATTON: *J. of Path.* **34**, 635 (1931). — LHERMITTE: (1) *C. r. Soc. Biol. Paris* **86**, 579 (1922). — (2) *Ann. Méd.* **33**, 272 (1933). — LICHTWITZ: (1) *Arch. f. exper. Path.* **65**, 128 (1911). — (2) *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1877. — (3) *Pathologie der Regulationen und Funktionen*. Leiden: Sijthoff 1936. — LICHTWITZ u. STROMEYER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **116**, 127 (1914). — LIEBESNY: *Biochem. Z.* **144**, 308 (1924). — LINSMAYER: *Wien. klin. Wschr.* **1894 I**, 294. — LISSER: *Endocrinology* **13**, 533 (1929). — LODGE: (1) *Brit. med. J.* **2**, 221 (1900). — (2) *Brit. med. J.* **1**, 592 (1912). — LOEB: *Zbl. inn. Med.* **19**, 893 (1898). — LOEWENBERG: *Internat. Clin. Philad.* **28**, 154 (1918). — LOMBROSO: (1) *Giorn. ital. Mal. vener. e pelle* **1868**. — (2) *Virchows Arch.* **46**, 253 (1869). — LONG: *Amer. med. Sci.* **103**, 323 (1892). — LUCKE: (1) *Z. Konstit.lehre* **14**, 430 (1929). — (2) *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1678, 1988. — (3) *Z. klin. Med.* **122**, 23 (1932). — (4) *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **45**, 164 (1933). — (5) *Z. exper. Path.* **100**, 73 (1936). — (6) *Arch. f. exper. Path.* **187**, 409, 416 (1937). — (7) *Med. Klin.* **1938 I**. — LUCKE, HEYDEMANN u. BERGER: *Z. exper. Med.* **92**, 711 (1934). — LUCKE, HEYDEMANN u. HECHLER: (1) *Z. exper. Med.* **87**, 103 (1933). — (2) *Z. exper. Med.* **88**, 65 (1933). — LUCKE, HEYDEMANN u. DUENSING: *Z. exper. Med.* **91**,

106 (1933). — LUCKE u. HÖHNEL: Z. exper. Med. **91**, 689 (1938). — LUCKE u. KINDLER: Z. exper. Med. **86**, 130 (1938). — LUCKE u. KRÖGER: Z. exper. Med. **100**, 69 (1936). — LUCKENS: Kongreßzbl. inn. Med. **92**, 239 (1937).

MACMAHON: Kongreßzbl. inn. Med. **76**, 418 (1934). — MACHWITZ: Münch. med. Wschr. **1920 I**, 198. — MAGISTRIS: (1) Endokrinol. **11**, 176 (1932). — (2) Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 908. — MAGNUS-LEVY: Münch. med. Wschr. **1897 I**, 400. — MAGNUS u. SCHÄFER: J. of Physiol. **27**, 9 (1901). — MAGUIRE: Brit. med. J. **1**, 535 (1909). — MAHONEY and SHEEHAN: Amer. J. Physiol. **112**, 250 (1935). — MAINZER: Wien. Arch. inn. Med. **26**, 101 (1934). — MALAGUZZI-VALERI: Riunione Soc. ital. Pediatr. Bologna **1935**. — MANN: Beitr. Anat. usw. **10**, 361 (1918). — MARAÑON: Endocrinology **5**, 159 (1921). — MARAÑON and BOVILLA: Endocrinology **9**, 467 (1925). — MARAÑON, RICHTER, SOURDEL et NETTER: Presse méd. **1937 II**, 1883. — MARBURG: Kongreßzbl. inn. Med. **74**, 525 (1934). — MARCANO: Klin. Wschr. **1935 II**, 1525. — MAREK: (1) Zbl. Gynäk. **35**, 1612 (1911). — (2) Zbl. Gynäk. **38**, 265 (1914). — MARENDUZZO, LUIGI: Fol. med. (Napoli) **21**, 339—360 (1935). — MARESCH: Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 33. — MARGITAY-BECHT: Endokrinol. **15**, 153 (1935). — MARIE, P.: (1) Rev. Méd. **6**, 297 (1886). — (2) Nouv. iconogr. Salpêtrière **1**, 80, 173, 229 (1888). — (3) Nouv. iconogr. Salpêtrière **2**, 45, 96 (1889). — (4) Anatomie pathologique de l'acromégalie, p. 139, 188, 224, 327 Paris. — (5) Progrès méd. **9**, 189 (1889). — (6) Brain **12**, 59 (1889). — (7) Rev. Méd. **10**, 1 (1890). — (8) Arch. Méd. expér. et Anat. path. **3**, 539 (1891). — (9) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **10**, 136 (1893). — (10) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **13**, 413 (1896). — (11) Leçons de clinique méd. Paris 1896, p. 51. — (12) Semaine méd. **16**, 102 (1896). — (13) J. méd. int. Paris **7**, 217 (1903). — (14) Travaux et Mémoires. Paris: Masson & Cie. 1926. — MARINESCO: Endokrinol. **20**, 203 (1938). — MARK: (1) Acromegaly, a personal experience, p. 160. London: Baillière Tindall a. Co. 1912. — (2) Lancet **2**, 1412 (1914). — (3) Med. Press a. Circ. **2**, 281, 304 (1927). — MARSOVSKY: (1) Budapesti Orv. Ujsag. **4**, 449 (1906). — (2) Orv. Hetil. (ung.) **50**, 654 (1906). — (3) Pest. med.-chir. Presse **47**, 110 (1907). — MARTINI u. PIERACH: Klin. Wschr. **1926 II**, 1809. — MARX: (1) Klin. Wschr. **1927 II**, 1750. — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **158**, 149 (1928). — (3) Klin. Wschr. **1930 II**, 2384. — (4) J. of Pharmacol. **41**, 483 (1931). — (5) Amer. J. Physiol. **96**, 356 (1931). — (6) Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen. Berlin: Julius Springer 1935. — (7) Klin. Wschr. **1935 I**, 367. — (8) Nervenarzt **9**, 297 (1936). — MARX u. BECK: Z. Laryng. usw. **1932**, 243. — MARX, BENTZ, SCHNEIDER u. WEINBERG: (1) Arch. f. exper. Path. **173**, 526 (1933). — (2) Arch. f. exper. Path. **175**, 165 (1934). — (3) Arch. f. exper. Path. **176**, 24, 291 (1934). — MARX u. DENZLER: Nervenarzt **7**, 112 (1934). — MARX u. HEFKE: Klin. Wschr. **1933 I**, 1318. — MARX u. KRAUSE: Z. klin. Med. **125**, 341 (1933). — MARX u. SCHNEIDER: Arch. f. exper. Path. **176**, 24 (1934). — MARX u. WEBER: Nervenarzt **1934**, 183. — MATHIEU: Presse méd. **1931 I**, 681. — MAYERS: Endocrinology **14**, 319 (1930). — MCGOWERN: Endocrinology **16**, 402 (1932). — MCLEAN: Endocrinology **12**, 467 (1928). — MEDVEI: Klin. Wschr. **1932 I**, 414. — MEDVEI u. WERMER: Med. Klin. **1934 I**, 992. — MEIER, W.: Konstitution und Durst. Veröff. a. d. Geb. d. Volksgesdh.dienstes **1938**. — MELVILLE: J. of exper. Med. **65**, 415 (1937). — MENDEL: (1) Berl. klin. Wschr. **1895 II**, 1129. — (2) Berl. klin. Wschr. **1900**, 1031. — MENZEL: Klin. Wschr. **1937 II**, 1622. — METZGER, HOERNER et MAURER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **52**, 1316 (1936). Ref. Zbl. inn. Med. **89**, 182 (1937). — MEYENBURG: (1) Beitr. path. Anat. **61** (1915). — (2) Beitr. path. Anat. **61**, 550 (1916). — MEYER, A.: Worcester State Hosp. Papers 1912/13. — MEYER, E.: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **82**, 1 (1905). — (2) Über den gegenwärtigen Stand der Pathologie und Therapie des Diabetes insipidus. Slg. Abh. Verdgskrkh. **1914**. — (3) Zur Pathologie des Durstes. Schr. wiss. Ges. Straßburg i. Els. **33** (1918). — MEYER, E. u. BISCH: Dtsch. Arch. klin. Med. **137**, 225 (1921). — MEYER, H.: Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1400. — MEYER, O., STEWART u. a.: Fol. haemat. (Lpz.) **57**, 99 (1937). — MEYER, W. C.: Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 351 (1938). — MEYER, LEONARD, HISAW and MARTIN: Endocrinology **16**, 655 (1932). — MEYER-NOBEL: Münch. med. Wschr. **1930 II**, 1844. — MEYTHALER u. SCHROFF: Klin. Wschr. **1935 I**, 893. — MICHEJEW: Arch. f. Psychiatr. **89**, 271 (1930). — MICHEJEW u. PAWLJUTSCHENKO: Arch. f. Psychiatr. **89**, 271 (1930). — MIBREMET: Geneesk. Bl. (holl.) **23**, 235 (1922). — MILLIONI: Riforma med. **29**, 1078, 1107, 1132 (1913). — MINCIOTTI: Fisiol. e Med. **6**, 685 (1935). — MODENA: (1) Riv. sper. Freniat. Reggio-Emilia **29**, 659, 629, 843 (1903). — (2) Revue neur. **13**, 302 (1905). — MOEHLIG: (1) Endocrinology **13**, 529 (1929). — (2) Endocrinology **14**, 337 (1930). — (3) Endocrinology **20**, 155 (1936). — (4) J. amer. med. Assoc. **99**, 1498 (1932). — (5) Arch. int. Med. **51**, 207 (1933). — MOFFAT: Amer. J. med. Sci. **186**, 854 (1933). — MOHR: (1) Mitteilungen für neuropathische Studien. Schmidts Jb. **30**, 335 (1841). — (2) Der Diabetes insipidus. v. NOORDENS Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Bd. 2. 1907. — MOLITCH, GLADEN and PIGOTT: Endocrinology **19**, 682 (1935). — MOLITOR u. PICK: (1) Arch. f. exper. Path. **101**, 169 (1924). — (2) Arch. f. exper. Path. **107**, 180 (1925). — (3) Arch. f. exper. Path. **108**, 185 (1925). — (4) Arch. f. exper. Path. **112**, 113 (1926). — MOORE: (1) Surg. etc. **61**, 345 (1935). — (2) Amer. J. Roentgenol. **35**, 30 (1936). — (3) Arch. of Neurol.

35, 975 (1936). — MOORE and PRICE: Amer. J. Anat. **50**, 13 (1932). — MOORHEAD: Med. Press a. Circ. **94**, 426 (1912). — MORACZEWSKI, v.: (1) Gaz. lek. Warszawa **21**, 540 (1901). — (2) Z. klin. Med. **43**, 336 (1901). — MORGAGNI: De sedibus et causis morborum. Venezia 1761, Lib. II, Ep. 27. — MOSLER: Über die sog. Akromegalie. Festschrift für R. VIRCHOW, gewidmet zur Vollendung seines 70. Lebensjahres, Bd. 2, S. 101. Berlin 1891. — MOSSE: (1) C. r. Soc. Biol. Paris **2**, 105 (1895). — (2) Semaine méd. **15**, 468 (1895). — MOSSE et DAUNIC: Bull. Soc. Anat. Paris **70**, 633 (1895). — MOTAIS: (1) Congrès franç. d'Ophthalm. 1891. — (2) Progrès méd. **13**, 413 (1891). — MÜLLER, M.: (1) Endokrinol. **18**, 114 (1936). — (2) Über Adenome im Hypophysenvorderlappen, insbesondere bei Fettsucht. Inaug.-Diss. Berlin 1937. — MULZER: Dtsch. med. Wschr. **1925 I**, 1177. — MURRAY, F. W.: Ann. Surg. **17**, 700 (1893). — MURRAY, G.: Med. J. S. Africa **13**, 60 (1917). — Edinburgh med. J. **1**, 170 (1897).

NAPIER: (1) Brit. med. J. **1**, 889 (1898). — (2) Glasgow med. J. **62**, 118 (1904). — NATHAN: (1) Presse méd. **36**, 1604 (1928). — (2) Presse méd. **1931 I**, 403. — NEUBERGER: Klin. Wschr. **1927 I**, 168. — NEUBERGER: Klin. Wschr. **1920 I**, 10. — NEUFELD: Z. klin. Med. **64**, 400 (1907). — NEUMANN: Dtsch. med. Wschr. **1916 II**, 1209. — NICOLAS et FAVRE: (1) Bull. Soc. méd. Hôp. Lyon **9**, 88 (1910). — (2) Lyon méd. **114**, 786 (1910). — NOBECOURT et BOULANGER-PILET: Bull. Soc. Pédiatr. Paris **24**, 167 (1926). — NOBLE and SMITH: Lancet **1934 I**, 918. — NONNE: (1) Dtsch. med. Wschr. **1896 I**. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1916 II**, 1369. — Dtsch. Z. Nervenheilk. **55**, 1 (1916). — NOVAK: M. Glandular, Physiol. a. Therapy 1936, p. 119.

OCHS: Zit. nach JORES. — OEHME: Med. Klin. **1919 II**. — OEHME, C. u. H. OEHME: Dtsch. Arch. klin. Med. **127**, 261 (1918). — OKABE: (1) Trans. jap. path. Soc. Kioto **12**, 146 (1922). — (2) Zbl. Neur. **35**, 414 (1924). — OLDHAM: Anat. Rec. **72** (1933). — OLIVER and SCHAEFER: J. of Physiol. **18**, 277 (1895). — OPPENHEIMER: Klin. Wschr. **1930 I**, 17. — OPPENHEIMER and FISHER: Arch. int. Med. **34**, 631 (1924). — ORMOND: Proc. roy. Soc. Med. **13**, dermat. Sect. 124 (1919/20). — ORZECZOWSKI: Lwowski Tygodnik. lek. Warszawa **1911**. — OSBORNE: (1) Yale med. J. New Haven **4**, 1, 85 (1897). — (2) Trans. Assoc. amer. Physicians **12**, 262 (1897).

PACKARD: (1) Amer. J. med. Sci. **103**, 657 (1892). — (2) J. nerv. Dis. **27**, 453 (1900). — PAGE, ROBERTS and BIGGART: Lancet **1937 II**, 625. — PAGNIEZ: Bull. Soc. Anat. Paris **74**, 942 (1899). — PALLASSE et MURARD: Nouv. iconogr. Salpêtrière **25**, 454 (1912). — PARDEE: Arch. of Neur. **31**, 1007 (1934). — Kongreßzbl. inn. Med. **94**, 44 (1938). — PARHON: (1) Schmidts Jb. **283**, 245 (1904). — (2) Revue neur. **16**, 598 (1908). — (3) Schmidts Jb. **29**, 561 (1909). — (4) Schmidts Jb. **30**, 94 (1910). — PARHON, MILCOV and TOMORUG: Rev. franç. Endocrin. **15**, 273 (1937). — PARHON and STOCKER: Revue neur. **26**, 573 (1919). — PARKES-WEBER: (1) Brit. J. Dermat. **38**, 1 (1926). — (2) Brit. med. J. **1932**, 935. — PAULESCO: J. Physiol. et Path. gén. **9**, 441 (1907). — PEL: (1) Klin. Wschr. **1891 I**, 53. — (2) Klin. Wschr. **1911 I**, 519. — (3) Klin. Wschr. **1905 I**, 25. — PENCHARZ, HOFFER and RYNEARSON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **4**, 14 (1936). — PENDE: (1) Endocrinologia Vallardi **1934**. — (2) Rass. Méd. **15**, 7 (1935). — PERO: Riv. Pat. nerv. **47**, 183 (1936). — PESCHKE: Klin. Wschr. **1938 I**, 37. — PESERICO: Atti Soc. med.-chir. Padova **12**, 139 (1934). — PFAUNDLER: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **2**, 336 (1902). — PIGHINI: Endocrinology **19**, 293 (1935). — PINCHERLE u. MAGNI: Arch. Path. e Clin. Med. **3**, 261 (1924). — PINELES: (1) Neur. Zbl. **14**, 702 (1895). — (2) Über die Beziehungen der Akromegalie zum Diabetes mellitus. Jb. Wien. k. k. Krankanst. **4**, 27 (1895/97). — (3) Slg klin. Vortr. **72**, 242 (1899). — PINES: (1) J. Psychol. u. Neur. **32**, 80 (1925). — (2) Pflügers Arch. **228**, 373 (1931). — (3) Z. Neur. **100**, 123 (1926). — PLAUT: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 285 (1922). — (2) Arch. f. path. Anat. **237**, 165 (1922). — (3) Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 266 (1923). — PLEASANTS: Lancet **1901 I**, 443. — POINDECKER: Wien. klin. Wschr. **1913 I**, 745. — POLJASCHUK: Strahlenther. **24** (1927). — PONCET et LERICHE: Ann. Méd. et Chir. inf. **15**, 465 (1911). — POPA and FIELDING: (1) J. of Anat. **65**, 88 (1930). — (2) J. of Anat. **67**, 27 (1933). — POPE and CLARKE: Brit. med. J. **2**, 1563 (1900). — POULSSON: Z. exper. Med. **72**, 232 (1930). — PRIBRAM: Verh. dtsch. Kongr. inn. Med. **34**, 361 (1922). — PRIESEL: Beitr. path. Anat. **67**, 220 (1920). — PUTNAM: (1) Arch. Surg. **18**, 1699 (1929). — (2) Amer. J. Roentgenol. **23**, 612 (1930). — (3) Klin. Wschr. **1932 I**, 969. — PUTNAM, BENEDICT and TEEL: (1) Amer. J. Physiol. **84**, 157 (1928). — (2) Arch. Surg. **18**, 1708 (1929). — (3) Amer. med. Sci. **179**, 489 (1930).

RAAB: (1) Wien. Arch. inn. Med. **7**, 443 (1924). — (2) Z. exper. Med. **89**, 588 (1933). — (3) Klin. Wschr. **1934 I**, 281. — (4) Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 1034, 1284. — (5) Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 112. — (6) Erg. inn. Med. **46**, 452 (1934). — RANSON: (1) Trans. College physic. Philad. **2**, 222 (1934). — (2) Psychiatr. Bl. (holl.) (Feestbl. C. U. Ariens Kappers) **38**, 534 (1934). — RANSON, FISHER and IAGRAM: Proc. Assoc. Res. nerv. a. ment. Dis., Dec. **1936**. — RASMUSSEN: Kongreßzbl. inn. Med. **88**, 477 (1937). — RATNER: (1) Dtsch. Z. Nervenheilk. **104**, 146 (1928). — (2) Klin. Wschr. **1936 II**, 1817. — RAUTMANN: Veröff. Kriegs- u. Konstit. path. **2** (1921). — RAVAUT: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **17**, 352 (1900). —

- RE: C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 323 (1932). — REGNIER: Z. exper. Path. u. Ther. **18**, 2 (1916). — REICHERT: (1) Endocrinology **12**, 451 (1928). — (2) Amer. J. Physiol. **100**, 157 (1932). — REILLY and LISSER: Endocrinology **16**, 337 (1932). — REINHARD: Klin. Wschr. **1922**. — REINHARDT: Münch. med. Wschr. **1912 II**, 1246. — REINHARDT u. CREUTZFELDT: Beitr. path. Anat. **56**, 465 (1913). — REISS, EPSTEIN u. GOTHE: Kongreßzbl. inn. Med. **92**, 103 (1937). — REISS, HOCHWALD u. DRUCKREY: Endokrinol. **13**, 1 (1933). — REISS u. LANGENDORF: Endokrinol. **3**, 161 (1929). — REYE: (1) Med. Klin. **1920 I**, 51. — (2) Münch. med. Wschr. **1926 I**, 902. — (3) Zbl. inn. Med. **41**, 946 (1931). — RICHARDSON: Arch. int. Med. **61**, 1 (1939). — RICHTER: (1) Experimental diabetes insipidus. Brain **53**, 76 (1930). — (2) Amer. J. Physiol. **106**, 80 (1933). — (3) Amer. J. Physiol. **110**, 439 (1934). — (4) Amer. J. Physiol. **112**, 481 (1935). — RICHTER and BENJAMIN: Arch. of Neur. **31**, 1026 (1934). — RICHTER and ECKERT: (1) Amer. J. Physiol. **113**, 578 (1935). — (2) Endocrinology **21**, 298 (1937). — RICHTER and WISLOCKI: Amer. J. Physiol. **95**, 481 (1930). — RIDDLE, BATES and DYKSHORN: (1) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1211 (1932). — (2) M. Glandular Physiology 1935, p. 81. — RIDDLE and FLEMION: Endocrinology **12**, 203 (1928). — RIETTI: J. of Physiol. **77**, 92 (1932). — RISCHEL: Kongreßzbl. inn. Med. **81**, 187 (1935). — RITTER: Kongreßzbl. inn. Med. **97**, 26 (1939). — ROGER: Fol. neuropath. eston. **15/16**, 27—46 (1936). ROLLESTON: Brit. med. J. **2**, 957 (1890). — ROMEIS: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6. Berlin: Julius Springer 1940. — ROSENSTERN: Endokrinol. **2**, 269 (1928). — ROSENTHAL: Z. Neur. **97**, 148 (1925). — ROSS: Internat. Clin. Philad. **1**, 1 (1891). — RÖSSLE: (1) Erg. Path. **18** (1917). — (2) Erg. Path. **20**, 369 (1923). — ROSSYSKY: Fortschr. Med. **43**, 307 (1925). — ROTH: Klin. Wschr. **1918 I**, 305. — ROTKY: (1) Fortschr. Röntgenther. **14**, 323 (1910). — (2) Neur. Zbl. **29**, 985 (1910). — ROUSSY et MOSINGER: (1) Ann. Méd. **33**, 193, 301 (1933). — (2) Soc. C. r. Biol. Paris **112**, 557 (1933). — (3) Revue neur. **62**, 651 (1934). — (4) Revue neur. **63**, 1 (1935). — ROWE: Endocrinology **12**, 663 (1928). — ROWE and LAWRENCE: Endocrinology **12**, 245, 321 (1928). — ROWE and MORTIMER: Endocrinology **18**, 20 (1934). — RÜDER u. WOLF: Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1696. — RUGGIERL: Erg. inn. Med. **49**, 262 (1935). — RUMMERT: Fortschr. Röntgenstr. **49**, 85—90 (1934). — RUSSEL, EVANS and CROOKE: Lancet **1934 II**, 240. — RUTISHAUSER: Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 640 (1933).
- SABRAZÈS et BONNES: C. r. Soc. Biol. Paris **58**, 80 (1905). — SABRAZÈS et PIÈCHAUD: Bull. Soc. Méd. et Chir. Bordeaux **1927**, 377. — SAINTON: Revue neur. **8**, 302 (1900). — SAKAMOTO, SAITO: Z. exper. Med. **88**, 601 (1932). — SALIS-COHEN and WEISS: Amer. J. med. Sci. **169**, 489 (1925). — SALLE, V.: Jb. Kinderheilk. **75**, 540 (1912). — SALUS: (1) Z. Neur. **148**, 574 (1933). — (2) Med. Klin. **1934 II**, 1160, 1161. — SANTO: Z. exper. Med. **102**, 390. (1938). — SATO: Arch. f. exper. Path. **131**, 45 (1928). — SCHÄFER: Die Funktionen des Gehirnanhanges. Bern: Drechsel 1911. — SCHÄFER and HERRING: Proc. roy. Soc. Lond. **77**, 571 (1905). — SCHÄFFER: Neur. Zbl. **22**, 296 (1903). — SCHARRER: (1) Z. Neur. **145**, 462 (1933). — (2) Zool. Anz. **7**, 23 (1934). — (3) Frankf. Z. Path. **47**, 134, 152 (1934). — (4) Z. Anat. **106**, 169 (1936). — (5) Naturwiss. **1937**, 131. — (6) Klin. Wschr. **1937 II**, 1521. SCHARRER u. GAUPP: (1) Z. Neurol. **148**, 766 (1933). — (2) Klin. Wschr. **1935**, 2, 1651. — (3) Z. Neur. **153**, 327 (1935). — SCHAUMANN: Wirkstoffe des Hinterlappens der Hypophyse. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, S. 61. 1937. — SCHELLONG: Klin. Wschr. **1931 I**, 106. — SCHERESCHEWSKY: (1) Zbl. Neur. **42**, 434 (1925). — (2) Endocrinology **10**, 17 (1926). — (3) Rev. franç. Endocrin. **16**, 29 (1933). — SCHERF: Wien. Arch. inn. Med. **22**, 457 (1932). — SCHERRER: Riforma med. **37**, 18, 412 (1921). — SCHIFF: (1) Wien. klin. Wschr. **1897 I**, 277. — (2) Z. klin. Med. **32**, H. 284 (1897). — SCHILLING: Med. Welt **183**, 219, 259 (1936). — SCHILLING u. SCHMITZ: Med. Welt **1936 I**, 1067. — SCHIMMELPFENG: Med. Klin. **1937 II**, 1506. — SCHLESINGER: (1) Wien. klin. Wschr. **1897 I**, 445. — (2) Wien. klin. Rdsch. **14**, 15 (1900). — (3) Schmidts Jb. **267**, 232 (1900). — (4) Schmidts Jb. **274**, 134. — (5) Mitt. Ges. inn. Med. Wien **11**, 44 (1912). — (6) Wien. med. Wschr. **1913 II**, 2535. — (7) Mitt. Ges. inn. Med. Wien **13**, 29 (1914). — (8) Mitt. Ges. inn. Med. Wien **29**, 21 (1930). — SCHLOTT-HAUER: J. amer. vet.-med. Assoc. **39**, 673 (1935). — SCHMIDT: (1) Erg. Path. **5**, 914 (1898). — (2) Klin. Wschr. **1936 II**, 1437. — SCHMINCKE: Pathologie der Thymus. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von HENKE-LUBARSCH. Berlin: Julius Springer 1926. — SCHMORL u. MOLINEUS: Münch. med. Wschr. **1912 II**, 2891. — SCHNEIDER: Sellabrücke und Konstitution. Leipzig: Georg Thieme 1939. — SCHOELLER u. DOHRN: Klin. Wschr. **1932 I**, 233. — SCHOEN: (1) (1) Münch. med. Wschr. **1935 I**, 440. — (2) Dtsch. Z. Nervenheilk. **137**, 177 (1935). — SCHÜLLER: Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 810. — SCHULTZE, F.: Dtsch. med. Wschr. **1889 I**, 981. — SCHULTZE u. FISCHER: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **24**, 607 (1912). — SCHULTZE, F. u. JORES: Dtsch. Z. Nervenheilk. **11**, 31 (1897). — SCHULTZE, K. W.: Arch. Gynäk. **158**, 555 (1934). — SCHULTZE-RHONHOF, NIEDERTHAL, SALI, LUCIEN u. PARISOT: Zit nach TESSERAUX. — SCHULZ: Ein neuer Fall von Akromegalie mit Sektionsbefund. Königsberg: Karg & Manneck 1905. — SCHUR u. MEDVEI: Wien. Arch. inn. Med. **31**, 67 (1937). — SCHÜRMAN: Dtsch. med. Wschr. **1934**. — SCHWENKENBECHER: Münch. med. Wschr. **1909 II**, 2564. — SCHWONER: Z. klin. Med. **32**, 202 (1897). — SCRIBA:

Klin. Wschr. 1935 II, 1589. — SEARS: Boston med. J. 135, 16 (1896). — SEKIGUCKI: Ann. Surg. 63, 297 (1916). — SELLE and WESTRA: Endocrinology 19, 97 (1935). — SENATOR: (1) Diabetes insipidus. ZIEMSSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 13. Leipzig: F. C. W. Vogel 1876. — (2) Klin. Wschr. 1907 I, 966. — (3) Klin. Wschr. 1908 II, 2205. — SESSA: Riv. insubra Sci. med. Mil. 3, 191 (1913). — SHALLCROSS: (1) J. nerv. Dis. 27, 554 (1900). — (2) Philad. med. J. 7, 771 (1901). — SHAPIRO: Endocrinology 13, 144 (1929). — SHEEHAN: J. of Path. 45, 189 (1937). — SHELTON: Amer. J. Dis. Childr. 47, 719 (1934). — SIGURINI e CAPORIACCO: Riforma med. 2, 376 (1895). — SILVER: Arch. int. Med. 51, 175 (1933). — SILVETTE and BRITTON: Amer. J. Physiol. 104, 399 (1933). — SIMON and RYDER: J. amer. med. Assoc. 106, 512 (1936). — SIMMONDS: (1) Münch. med. Wschr. 1913 I, 127. — (2) Münch. med. Wschr. 1914 I, 180. — (3) Dtsch. med. Wschr. 1914 I, 322. — (4) Virchows Arch. 217, 226 (1914). — (5) Dtsch. med. Wschr. 1916 I, 190. — (6) Endocrinology 9, 117 (1925). — SJÖVALL: Acta med. scand (Stockh.) 59, 406 (1923). — SMITH: (1) Amer. Anat. Mem. 1920, 11. — (2) Amer. J. Physiol. 81, 20 (1927). — (3) J. amer. med. Assoc. 88, 158 (1927). — (4) Amer. Anat. Mem. 45, 205 (1930). — (5) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 1254 (1932). — (6) Amer. J. Physiol. 99, 345 (1932). — SNOW and WHITEHEAD: Endocrinology 19, 88 (1935). — SOMERS: Occidental med. Times Sacramento 5, 537 (1891). — SOMMER: Klin. Wschr. 1937 II, 1589. — SOSMAN: J. amer. med. Assoc. 113, 1282 (1939). — SOTTI e SARTESCHI: (1) Arch. Sci. med. 35, 188 (1911). — (2) Arch. ital. biol. Torino 57, 22 (1912). — SPANIERMANN: Wien. klin. Wschr. 1936 I, 210. — SPENCE: Brit. med. J. 1937 I, 338. — SPITZ: Kongreßzbl. inn. Med. 94, 637 (1938). — SPRENZELS: Wien. klin. Wschr. 1912 I. — STAEMMLER: (1) Klin. Wschr. 1924 II, 1799. — (2) Erg. Path. 26, 59 (1932). — STARLING and VERNEY: Proc. roy. Soc. Lond. 97, 321 (1925). — STEFAN: Münch. med. Wschr. 1934 II, 1608. — STEFANUTTI: Fol. med. (Napoli) 22, 7 (1936). — STEHLE: Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 1, 114 (1937). — STEIGER: Z. klin. Med. 84, 269 (1917). — STEIN: (1) Endocrinology 17, 187 (1933). — (2) Endocrinology 18, 721 (1934). — STEINER: Erbarzt 7, 89 (1939). — STERLINGER: Psychiatr.-neur. Wschr. 1933 I, 575. — STERNBERG: (1) Z. klin. Med. 27, 86 (1895). — (2) Akromelgaie. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 7. 1897. — STEVENS: Brit. med. J. 1, 778 (1903). — STEWART: J. of Neur. 8, 321 (1928). — STODTMEISTER: Dtsch. med. Wschr. 1936 II, 2010. — STOCKINGER u. BERCHTOLD: Z. exper. Med. 75, 827 (1931). — STONE: Trans. N. Hampshire med. Soc. Concord. 1905, 100. — STRANDELL: Sv. Läkartidn. 27, 1250 (1930). — STRAUCH: Dtsch. med. Wschr. 1939 II, 1715. — STRAUSS: (1) Z. exper. Path. 1. — (2) Fol. urol. 5, 452. — (3) Fol. urol. 6, 398. — STRECKER: Med. Clin. N. Amer. 14, 835 (1931). — STRINGER: Yale J. Biol. a. Med. 6, 375 (1934). — STROEBE: (1) Münch. med. Wschr. 1935 II, 1177. — (2) Med. Klin. 1936 II, 1784. STRÜMPPELL: (1) Münch. med. Wschr. 1889 I, 571. — (2) Neur. Zbl. 17, 612 (1898). — (3) Dtsch. med. Wschr. 1914 I, 732. — STÜBER: Ein Fall von Akromegalie mit schwerem Diabetes und Katarakt. Jena 1903. — SWAN and STEPHENSON: Lancet 1935 I, 372. — SWEENEY: Endocrinology 13, 477 (1929).

TAKAO: Virchows Arch. 262, 124 (1926). — TALLQUIST: Z. klin. Med. 49, 181 (1903). — TAMBURINI: (1) Riforma med. 2, 392 (1894). — (2) Zbl. Nervenheilk. 5, 625 (1894). — (3) Riv. sper. Freniatr. Reggio-Emilia 20, 559 (1894). — (4) Riv. sper. Freniatr. Reggio-Emilia 21, 414 (1895). — (5) Congr. internat. Neur. et Psychiatr. 1897. — (6) Brux. med. 1, 27 (1898). — (7) Riv. sper. Freniatr. Reggio-Emilia 27, 844 (1911). — TEACHERON: West. J. Surg. etc. 43, 127 (1935). — TEEL: (1) Endocrinology 13, 521 (1929). — (2) J. amer. med. Assoc. 93, 760 (1929). — TEEL and CUSHING: Endocrinology 14, 157 (1930). — TEEL and WATKINS: Amer. J. Physiol. 89, 662 (1929). — TESSERAUX: (1) Klin. Wschr. 1936 II, 1118. — (2) Endokrinol. 18, 379 (1937). — THANNHAUSER u. CURTIUS: Dtsch. Arch. klin. Med. 143, 287 (1924). — THEOBALD: J. of Physiol. 81, 243 (1934). — THEOBALD and VERNEY: J. of Physiol. 83, 341—351 (1934). — THIERNY: Med. Clin. N. Amer. 4, 775 (1920). — THOMSON: J. Anat. a. Physiol. 24, 475 (1890). — TOENNISSEN: Erg. inn. Med. 23, 141 (1923). — TRENDLENBURG: Klin. Wschr. 1928 II, 1679. — TROISIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 48, 1451 (1932). — TROUSSEAU: (1) Med. Klin. des Hôtel Dieu zu Paris 1868. — (2) Lectures on clinical medicine London. New Sydenham Soc. 48, 1451 (1870). — TURNER: Endocrinology 19, 275 (1935).

UTHOFF: Klin. Wschr. 1897 I, 461, 501, 537. — UMBER: Der Diabetes insipidus. KRAUSS BRUGSCH' Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 1. Wien 1913. — URBAN: Wien. klin. Wschr. 1937 II, 1122.

VALAT: Gaz. Hôp. 66, 1209 (1893). — VALDÈS: (1) Presse méd. 2, 174 (1897). — (2) Zbl. inn. Med. 19, 987 (1898). — (3) Rev. méd. Cuba, Havana 9, 15 (1906). — (4) Revue neur. 14, 1046 (1906). — VASALE e SACCHI: Arch. ital. biol. Pisa 18, 385 (1893). — VAUGHAN: Amer. J. Roentgenol. 40, 660 (1938). — VEIL: (1) Biochem. Z. 91, 317 (1916). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 119, 376 (1916). — (3) Biochem. Z. 91 (1918). — (4) Erg. inn. Med. 23, 648 (1923). — VEIT: Frankf. Z. Path. 23, 1 (1922). — VERGA: Caso singolare di prosopectasia. Rend. Inst. Sci. lombardo e Lettle Milano 3 (1864). — VERNESCO and ZWILLINGER:

(1) Rev. Stântelos méd. Bucarest 1906, No 5/6. — (2) Revue neur. **15**, 1184 (1907). — VERNEY: (1) Proc. roy. Soc. Lond. **99**, 487 (1926). — (2) Lancet **216**, 539 (1929). — (3) Arch. f. exper. Path. **181**, 24 (1936). — VERRON: Zbl. Path. **31**, 521 (1921). — VERSÉ: Münch. med. Wschr. **1915 I**, 269. — VERSTRAETEN: Rev. Méd. **9**, 377, 493 (1889). — VILLA: Klin. Wschr. **1927 I**, 926. — VISCHIA: Zit. nach CAMAVÒ. — VOIGT: Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1693. — VELDEN, VON DEN: Klin. Wschr. **1913 II**, 2083. — VARELA: Rev. méd. lat.-amer. **17**, 967 (1932). — VOSS: (1) Die endokrinen Drüsen in einem Fall von Akromegalie. Fol. neuropath. estion. Dorpat **3/4**, 349 (1925). — (2) Klin. Wschr. **1937 I**, 695.

WALDORP: C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 492 (1926). — WEBER, E. P.: (1) Trans. med. Soc. Lond. **27**, 295 (1905). — (2) Brit. J. Dermat. **40**, 1 (1928). — (3) Lancet **1935 II**, 1347. — WEIL, J.: Arch. klin. Med. **93**, 180 (1908). — WEIL, S.: Virchows Arch. **95**, 70 (1884). — WEILL and GUNSETT: Revue neur. **29**, 492 (1922). — WEIR, LARSON and ROWNTREE: Arch. int. Med. **29**, 306 (1922). — WEISS: Endocrinology **15**, 435 (1931). — v. WEIZSÄCKER: (1) Studien zur Pathogenese. Leipzig: Georg Thieme 1935. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 253. — WERMER: Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 1405. — WERNER: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 4, S. 893 (1940). — WESTEDT: Z. Anat. **14**, 356 (1928). — WHITE: Amer. J. Physiol. **119**, 5 (1937). — WHITE and HEINBECKER: Amer. J. Physiol. **118**, 276 (1937). — WHITEHEAD and DARLEY: Endocrinology **15**, 286 (1931). — WIDAL: (1) J. Méd. interne **9**, 222 (1905). — (2) J. Méd. et Chir. prat. **76**, 887 (1905). — WIDAL et BOIDIN: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **22**, 740 (1905). — WIDAL, ROY et FROIN: Rev. Méd. **26**, 313 (1906). — WILDER: (1) Dtsch. Z. Nervenheilk. **112**, 250 (1930). — (2) Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 810. — WITTE: (1) Dtsch. med. Wschr. **1906 I**, 324. — (2) Arch. f. Psychiatr. **47**, 256 (1911). — WOHL, MOORE u. YOUNG: Kongreßzbl. inn. Med. **81**, 328 (1935). — WOLF, F.: Diabetes der Akromegalen. Diss. Berlin 1922. — WOLF, K.: Beitr. path. Anat. **13**, 629 (1893). — WOLFF: Dtsch. Z. Nervenheilk. **146**, 213 (1938). — WORCESTER: Boston med. J. **134**, 413 (1896).

YAMADA: Mitt. med. Fak. Tokyo **18**, 411 (1917). — YOUNG: Lancet **1937 II**, 372.

ZADEK: Z. klin. Med. **105**, 602 (1927). — ZONDEK: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin 1923. — ZONDEK u. KOEHLER: Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 2025. — ZUCKER: Wien. klin. Wschr. **1929 II**, 1045.

Fettsucht und Magersucht.

Von

H. GLATZEL-Kiel.

Mit 25 Abbildungen.

I. Einleitung.

Fettsucht ist die Tendenz zu übermäßigem Fettansatz, Fettleibigkeit der daraus entstehende Zustand übermäßiger Fettablagerung im Fettgewebe und an Körperstellen, die normalerweise frei oder doch praktisch frei von Fett sind.

Magersucht ist die Tendenz zu Einschmelzung des Fettgewebes und anderer Gewebe, Magerkeit der daraus entstehende Zustand von Verarmung an Fett, Muskulatur, Bindegewebe und Organgewebe. Wie Fettsucht ohne Fettleibigkeit, so kann auch Magersucht bestehen ohne Magerkeit.

Fettsucht und Magersucht bezeichnen gegensinnige Tendenzen, Fettleibigkeit und Magerkeit gegensätzliche klinische Zustandsbilder. Die Polarität der Fettsucht und Magersucht als Entwicklungstendenzen und die klinische Gegensätzlichkeit der Folgezustände lassen es sinnvoll erscheinen, Fettsucht und Magersucht, Fettleibigkeit und Magerkeit in einem gemeinsamen Rahmen zu betrachten. Auf *Wesensverwandtschaft von Fettsucht und Magersucht* deuten auch andere klinische Tatsachen. Es gibt nicht ganz wenige Menschen, die in ihrer Jugend übermäßig mager, in späteren Jahren übermäßig fett sind und umgekehrt. Die Fettsucht bei Zirbeltumoren, M. Cushing, Dystrophia adiposogenitalis, Tumoren und Encephalitis im Hypothalamusgebiet kann in Magersucht umschlagen; der extremen Magersucht des SIMMONDS-Kranken geht nicht ganz selten ein Fettleibigkeitsstadium voran. Es gibt Hypogenitalismus und Hyperthyreoidismus mit Fettsucht und Hypogenitalismus und Hyperthyreoidismus mit Magersucht. Die Klinik kennt außerdem Krankheitszustände, in denen bei ein und demselben Menschen ein Teil des Körpers übermäßig fett, ein anderer Teil übermäßig mager ist. Und schließlich treten Fettleibigkeit und Magerkeit nicht ganz selten in ein und derselben Familie gehäuft auf.

Die eben gegebene Umgrenzung der Begriffe läßt die räumliche *Ausdehnung der Fettsuchts- und Magersuchtstendenz* unberücksichtigt. Aus den Erfahrungen der Klinik entstand das Bedürfnis nach einer Scheidung der Fettleibigkeits- und Magerkeitszustände nach ihrer Ausdehnung. Wir trennen daher örtlich mehr oder minder eng umschriebene, auf bestimmte Körperteile *begrenzte Fettsuchten und Magersuchten* von jenen, die das *Fettgewebe im ganzen oder doch in großer Ausdehnung (Allgemeine Fettsucht und Magersucht)* erfassen. Eine scharfe Grenze läßt sich naturgemäß nicht ziehen.

Die klinische Erfahrung zeigte, daß zwischen den Kranken mit allgemeiner Fettsucht und Magersucht hinsichtlich Symptomatologie, Verlauf, Ätiologie und therapeutischer Ansprechbarkeit erhebliche Unterschiede bestehen und daß

sich gewisse Symptome und Verlaufskombinationen wiederholen, daß es — mit anderen Worten — verschiedene *Typen allgemeiner Fettleibigkeit und Magerkeit* gibt. Es zeigte sich aber weiter, daß gleiche *klinische* Typen durchaus nicht immer *ätiologisch* gleichartig zu sein brauchen; andererseits braucht gleiche Ätiologie nicht immer zum gleichen klinischen Fettleibigkeits- oder Magerkeitstypus zu führen. Von Ausnahmen abgesehen erfaßt unsere heutige klinische Diagnostik in einem Typus also nicht *nur* wesensmäßig zusammengehörige Krankheitseinheiten und nicht *alle* wesensmäßig zusammengehörigen Krankheiten einer Art.

Die vergangenen 20 Jahre haben in der Therapie der Fettsucht und Magersucht nichts Neues von durchschlagender Bedeutung gebracht. Dagegen hat die experimentelle Biologie und die klinische Forschung unsere Kenntnisse vom Fettstoffwechsel und seinen hormonalen und nervösen Bedingtheiten wesentlich bereichert und damit der Klinik in diagnostischer und therapeutischer Richtung wenigstens neue Ausblicke eröffnet. Nachdem die rein klinische Empirie der letztvergangenen Zeit therapeutisch nicht sehr viel weitergeführt hat, können wir vertieftes pathogenetisches Verständnis und noch bessere therapeutische Möglichkeiten nur von der weiteren klinischen Auswertung jener Forschungsergebnisse erwarten. Im Rahmen einer Darstellung der Fettsucht und Magersucht glauben wir deshalb auf eine Darstellung des heutigen Wissens vom Fettstoffwechsel nicht verzichten zu dürfen, wenn auch manches davon noch keine unmittelbare praktisch-klinische Bedeutung besitzen mag.

Um Wiederholungen zu vermeiden, werden *Pathogenese* von Fettsucht und Magersucht zusammenfassend besprochen. Wo Fragen der *inneren Sekretion* und Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen berührt werden, wird im Hinblick auf den Beitrag von MARX in diesem Band nur das zum Verständnis Notwendigste erwähnt. Endlich erschien es zweckmäßig, die Bedeutung der *Vererbung* für die Entstehung von Fettsucht und Magersucht im Zusammenhang zu betrachten.

II. Fettgewebe und Fettstoffwechsel.

1. Das Fettgewebe.

Wenn die heranwachsende Frucht aus den Mesodermblättern Mesenchym und aus dem Mesenchym Bindegewebe gebildet hat, dann entstehen schon während des 4. Embryonalmonats im Plasma vieler Bindegewebszellen kleine Fettkörnchen. Die Fettkörnchen werden größer, fließen zu einem einzigen Tropfen zusammen, der Zellkern wandert an die Peripherie der Zelle und die *Fettzelle* ist fertig. Von jetzt an bezeichnen wir das aus solchen spezialisierten Zellen gebildete Bindegewebe als Fettgewebe.

Das *Fettgewebe* ist reich an ruhenden Wanderzellen. Die Fettgewebszelle nimmt nur an den späteren, produktiven Stadien der Entzündung teil und auch das nur bei einigen wenigen Infektionen (besonders bei Kala-Azar; CIONI). Transplantiertes, praktisch fettfreies Fettgewebe (Fettkörper der Ratte) bildet am neuen Ort — auf der Bauchwand mehr, unter der Kopfhaut weniger — lipomartige Fettanhäufungen oder geschwulstartige bindegewebige Gebilde, die bis zu 500mal so groß werden wie das ursprüngliche Transplantat (HAUSBERGER). Während des postembryonalen Lebens treten in *ausdifferenzierten* Bindegewebs-epithelzellen nur gelegentlich bei sehr starker Überfütterung *Fetttröpfchen* auf. Kleine Mengen von Neutralfett enthalten indes alle Drüsenzellen, unter Umständen auch Muskelzellen, Knorpelzellen und weiße Blutkörperchen. Lipoide

(von denen hier nicht die Rede sein soll) sind lebensnotwendige Bausteine jeder Zelle.

Das *Fettgewebe* baut sich aus Fettläppchen auf, jedes Läppchen aus kugeligen Fettzellen mit stark lichtbrechendem, homogenem weißlichem Inhalt. Die vollentwickelte Fettzelle wird begrenzt von einer Oberflächenmembran und umzogen von Capillarschlingen. Dieses „*weiße Fett*“ macht die Hauptmasse des Fettgewebes aus. Wir finden es als Unterhautfett, als Fettpolster in den Augenhöhlen, zwischen den Wangen und um die Nieren, wir finden es im Netz und Gekröse (Appendices epiploicae), in der Zunge, im Mediastinum an Stelle der rückgebildeten Thymus, auf der Dura, unter den serösen Häuten, als intramuskuläres, subfasciales und Knochenmarksfett. Daneben gibt es noch mehrfach gekammerte Fettzellen mit bräunlichem Inhalt. Sie bilden schärfer abgegrenzte Läppchen und in ihrer Gesamtheit das „*braune Fett*“ im Bereich des Magen-Darmkanals, im Gefäßgebiet der Arteria subclavia, der Arteria suprarenalis und an einigen wenigen anderen Stellen des Körpers.

Der *Schwund des Fettes* der Fettgewebszellen verläuft nicht immer unter den gleichen morphologischen Erscheinungen. Man sieht einfache Verkleinerung der Zelle mit allmählichem Verschwinden des Fetttropfens. In anderen Fällen wird das langsam dahinschmelzende Fett durch seröse Flüssigkeit ersetzt, so daß die Zelle ihren Umfang behält. Schließlich kann es innerhalb der Zellmembran zur Neubildung kleiner, später auseinanderfallender Zellen kommen („*Wucheratrophie*“, „*entzündliche Atrophie*“). Die besondere Bedeutung der verschiedenen Rückbildungsformen kennen wir noch nicht. An dieser Stelle mag eine vereinzelt stehende Beobachtung von SABRAZEZ-BIDEAU erwähnt werden: Nach *Röntgenbestrahlung* fanden die Autoren bei Kaninchen Fettgewebsschwund unter Ödem und Zerfall der Zellen. Einen Monat nach Aufhören der Bestrahlung erschienen neue Fettzellen. Ähnliche Wirkungen wurden an einem bestrahlten Lipom festgestellt.

Erst im 6. *Embryonalmonat* etwa treten die subcutanen Fettzellanhäufungen makroskopisch in Erscheinung. Vom 7. Monat ab beginnt die subcutane Fettschicht zu wachsen. Die Hautrunzeln des Embryos verschwinden immer mehr, bis er schließlich die weichen runden Formen des gesunden ausgetragenen Neugeborenen erreicht. Ihn kennzeichnen runde Arme und Beine mit Wülsten an den Innenseiten der Oberschenkel, in den Leistenbeugen und an den Hand- und Fußgelenken und das runde Gesicht (BICHATS „*boule graisseuse*“). Die Hauptmasse des Fettgewebes liegt beim Neugeborenen subcutan und subfascial, ein großer Teil auch retroperitoneal.

In der *Periode der ersten Fülle* (2.—4. Lebensjahr) bleibt das Kind zwar immer noch rund und dick. Es verschwinden jedoch in dieser Zeit die Fettpolster des Säuglings, die Fettwülste und Furchen. Die Hauptmenge des Fettes sitzt nun am Rumpf und an den Oberschenkeln. Mit der *ersten Streckung* im 5.—7. Lebensjahr magert das Kind ab. In der darauffolgenden *Periode der 2. Fülle* nimmt es wieder zu. Beim Mädchen macht sich schon in dieser Zeit, d. h. im 8.—11. Jahr, eine stärkere Fettentwicklung an den Oberschenkeln, den Hüften und am Gesäß bemerkbar, die sich in der Periode der 3. Fülle (12.—15. Lebensjahr) noch verstärkt. Zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr neigt der Organismus in der Regel wenig zu Fettansatz. GRAUHAN glaubt, daß das 19. Lebensjahr bei Frauen eine Ausnahme mache. In dieser Zeit soll eine ausgeprägte Neigung zu Fettleibigkeit in Erscheinung treten, die sich mit fortschreitendem Alter meist von selbst wieder ausgleicht. Individuelle Unterschiede treten mit zunehmendem Alter immer deutlicher hervor. Die charakteristischen *Geschlechtsunterschiede* sind am Ende der Pubertät fertig ausgebildet. Reichliches Fettpolster im ganzen (Vorrats- und Polstergewebe im Dienste der

Fortpflanzung?), stärkere Fettablagerungen an Oberschenkeln, Gesäß, Hüften, Mons veneris, Brust, Schlüsselbeingruben, Rücken, Hals und Schultern sind die bekannten Zeichen der Weiblichkeit. Die Frau neigt mehr zu Fettspeicherung und Fettleibigkeit als der Mann (GRAUHAN). Bei der gesunden Frau ist auch das Fettpolster im Gesicht (das Kinn ausgenommen?) stärker entwickelt (CZEKANOWSKY). Das männliche Fettpolster erreicht seine größte Dicke am Bauch (REED). Es erscheint sehr zweckmäßig, daß sich stärkere Fettablagerungen vor allem am Stamm befinden, wo sie die Motorik weniger behindern als an den Gliedmaßen. Genaue Messungen der Fettpolsterdicke haben CZEKANOWSKY und RICHEL durchgeführt; mit der zahlenmäßigen Erfassung der Fettgewebsverteilung auf verschiedene Körpergegenden befaßten sich TRAUT und MERSELS-TEXLER. Geschlechtsunterschiede der Fettablagerung im Innern des Körpers sind nicht nachgewiesen.

Stärke und Verteilung des Hautfettes, des intramuskulären und des subfascialen Fettes schwanken von Individuum zu Individuum. Nach einer Schätzung von VOIT macht das Fett beim gesunden „wohlgebildeten“ Menschen bis zu 18% des Körpergewichts aus, nach Schätzungen von BISCHOFF 14—28%. Genauere Angaben lassen sich kaum machen, da einmal die Begriffe „gesund“ und „wohlgebildet“ zeit- und persönlichkeitsgebunden sind und auf der anderen Seite die Bestimmung stets mit großen Fehlern behaftet ist und nur eine Schätzung sein kann. Nach dem spezifischen Gewicht läßt sich, entgegen einer wiederholt geäußerten Ansicht, der Fettreichtum des Körpers nicht beurteilen; dafür spielt das im Einzelfall unbekannte Gewicht der Knochen eine zu große Rolle (PFLIEDERER). Beträgt doch das spezifische Gewicht des Knochens 2,0, das des Fettgewebes aber 0,94. Nur grobe Näherungswerte ergibt die Schätzung des Körperfettes mit Hilfe der Bestimmung des Körperwassers oder des Körperchlors (WEIR, GREGERSEN-PAINTER). Der Wassergehalt des Gesamtorganismus liegt (bei Hunden) zwischen 60 und 69%, der Wassergehalt, bezogen auf fettfreies Körpergewebe zwischen 72,5 und 75,5%. Durch (direkte oder indirekte) Bestimmung des Körperwassers läßt sich damit der Fettgehalt des Körpers näherungsweise ermitteln. Ähnlich ist das Verfahren, das sich darauf gründet, daß das fettreiche Körpergewebe je Kilogramm 1,35—1,48 g Chlor enthält (der Chlorgehalt des Tierkörpers einschließlich seines Fettes liegt zwischen 1,15 und 1,32 g je Kilogramm. Bestimmungen des Gesamtchlors und Gesamtwassers am Lebenden sind aber noch nicht mit der wünschenswerten Genauigkeit möglich. Bei Masttieren erreicht das Fettgewebe 30—40% des Lebensgewichts.

Rassische Unterschiede hinsichtlich Stärke und Verteilung des Fettgewebes bestehen (MARTIN), doch sind sie noch nicht systematisch untersucht. Die Naturvölker scheinen im Vergleich zum Europäer wenig Unterhautfett zu besitzen, unter günstigen Bedingungen aber rasch zuzunehmen; Buschmänner mit ihrer fettarmen und runzeligen Haut können in kurzer Zeit „ganz rund und fett“ werden (PASSARGE). Fettanhäufungen in den oberen Augenlidern findet man bei Japanern, unter Umständen auch bei Hottentotten (E. FISCHER).

Bekannt ist der Fettsteiß, die *Steatopygie*. In Europa selten, tritt sie besonders ausgeprägt bei Hottentotten-, Koranna- und Buschmannfrauen auf, gelegentlich auch bei Kaffern- und Somalifrauen, sehr selten jedoch bei Frauen anderer Negerstämme. Der Fettsteiß gilt als Schönheitszeichen. Die Entwicklung der Steatopygie beginnt schon beim jungen Mädchen, nimmt mit der Geschlechtsreife beträchtlich zu und wird durch Schwangerschaften noch gesteigert. Der Vorsprung der Gesäßwölbung über eine die Lendenraute und die Gesäßfalte am Oberschenkel verbindende Senkrechte beträgt bei der Französin und Italienerin etwa 3,4% der Körpergröße, bei der Buschmannfrau aber 8,5% und bei der Hottentottin 7,9% bis maximal 10% (MARTIN). Bei Männern scheint Steatopygie

sehr selten zu sein. Analoge Bildungen im Tierreich sind Fettschwanz und Fettsteiß, die Höcker des Kamels und die „Winterschlafrüse“ gewisser Nagetiere.

Frei oder so gut wie *frei von Fettgewebe* sind bei allen Rassen die konkave Fläche der Ohrmuschel, die Kopfschwarte, Nabelgegend, Penis und Scrotum. Im allgemeinen fehlt das subcutane Fett da, wo unter der Haut keine Muskeln, sondern Knochen, Knorpel und Ligamente liegen.

Die Verteilung und Mächtigkeit, die das Fettgewebe am Ende der Pubertät erreicht hat, bleibt nicht zeitlebens bestehen. Das Tier verändert *auf der Höhe des Lebens* seine Körperformen höchstens im Rhythmus der Jahreszeiten. Das *alternde Tier* verliert Fett und Muskulatur: Alte Hühner, alte Rehe und alte Pferde sind knochig, spitz und mager. Fett werden nur Möpfe und Mastvieh, d. h. domestizierte, besonders gezüchtete Tiere unter Lebensbedingungen, denen sie in der freien Natur niemals gegenüberständen. Teleologisch gesehen erscheint diese Altersabmagerung zur Entlastung nicht mehr voll leistungsfähiger Organe sehr zweckmäßig.

Und der Mensch? Manche werden im *Alter* mager, andere — und ihrer sind nicht weniger — werden im Alter dick. Am Bauch, am Gesäß und an den Oberschenkeln, an der Brust, im Nacken und im Gesicht schwillt das Fettpolster, ohne daß man immer schon von eigentlicher Fettsucht sprechen könnte. Nicht alle diese Menschen essen mehr als andere oder bewegen sich weniger. Übermäßige Fettanhäufung an einer Stelle, Abmagerung an einer anderen ist nicht selten. Wir sprechen später noch ausführlich davon. Ist es eine unangepaßte Ernährung oder eine anderswie „unnatürliche“, unzweckmäßige Lebensweise, ist es ein Mangel an Licht, an Luft, an Hautreizen, an Bewegung, an Freizeit oder ein Übermaß an Sorgen, an aufreibender Arbeit, an seelischen Spannungen, das hier beim Menschen, vor allem anscheinend beim zivilisierten Menschen (über vegetative Steuerungen), zu Stoffwechselstörungen führt? Unser Wissen über diese Dinge ist noch mehr als lückenhaft. Wenn Erbanlagen von wesentlicher Bedeutung sind, warum sind diese in den Ländern abendländischer Kultur so stark verbreitet? Jedenfalls scheint es Menschengruppen zu geben, bei denen das Dickwerden im fortgeschrittenen Alter ungemein selten ist (über geographische Verteilung der Körperfülle und Fettleibigkeit vgl. unter Vererbung der Fettsucht und Magersucht).

Seit je hat sich der Mensch bemüht, *aus dem Äußeren seines Nebenmenschen Schlüsse auf dessen Inneres zu ziehen*. In den unbefangenen Bemühungen des Einzelnen, in den Untersuchungen der Psychologen und Mediziner, in der künstlerischen Erfassung des Menschen — überall spielen Fettpolster und Fettverteilung eine Rolle. Der Gedanke von den wohlbeleibten Männern mit glatten Köpfen, die nachts gut schlafen, taucht zu allen Zeiten auf — hier primitiv und einseitig-oberflächlich, dort durchdacht und verarbeitet. Hexen und Teufel sind überall mager. Mager ist der von einer Idee „Besessene“, der sein ganzes Leben asketisch auf *ein* Ziel ausrichtet. Mager ist der Disziplinierte und Verhaltene, der Gestraffte, jener, der dem Vegetativen einen schmälere Raum in seinem Leben gönnt als der wohlbeleibte Beschauliche und der Lebensgenießer mit seinem Embonpoint. Nicht zufällig ist in der Vorstellung des Volkes der alte Adel mager und ein Korn Wahrheit steckt in den groben Worten: „Den Hunger spürt nur die Kanaille und nur der Pöbel frißt sich satt. Der wahre Adel hält auf Taille...“ Der Spießier ist dick, undiszipliniert, nachgebend-triebhaft, nicht von Ideen gejagt und geplagt.

In seiner „Symbolik der menschlichen Gestalt“ schreibt CARUS:

„So wird doch der symbolische Sinn eines übermäßig ausgedehnten Leibesvolumens immer derselbe bleiben, d. h. er wird eben durch jenen Gegensatz stets eine ungünstige

Prognose für geistige Fähigkeiten gewähren, und wenn je eine vorzügliche Hirnbildung, selbst diesem Gewicht zum Trotz, eine lebhaftere Geistestätigkeit verkündigt, so ist doch zehn gegen eins zu wetten, daß dann eher die leichten Blüten des Verstandes und des Gemütes, wie sie als Witz, Humor (wer denkt hier nicht abermals an den unsterblichen Sir John Falstaff), schnelles Gedächtnis, musikalisches Talent und dergleichen herauf-tauchen, einer solchen Persönlichkeit eigen werden, als die schwereren aber freilich auch leuchtenderen Schätze der Seele, wie sie als Reichtum der Idee und Tiefe der Wissenschaft sich nur unter besonderen Konstellationen entwickeln. Zwar darf man daher also keineswegs eine gewisse feinere Magerkeit des Leibes an und für sich als positives Zeichen geistiger Begabung aufführen, wohl aber mag man sagen, daß, wenn durch andere Zeichen verkündigt, die letztere wirklich gegeben ist, gewiß eine ähnliche Leibesbeschaffenheit niemals fehlen werde.“

Es würde zu weit führen, auf alle Versuche einer systematischen Zuordnung von Körperbau und seelischen Verhaltensweisen einzugehen. Als klinisch besonders fruchtbar haben sich die KRETSCHMERSCHEN Konzeptionen erwiesen, bei denen Verteilung und Dicke des Fettpolsters immerhin auch eine Rolle spielen. Auf der einen Seite steht der Leptosome mit geringem Dickenwachstum bei unvermindertem Längenwachstum. Die spärliche Dickenentwicklung geht durch alle Körperteile und alle Gewebsformen: durch Haut, Muskeln, Knochen, Gefäßsystem und Fettgewebe. Der leptosome Körperbau scheint in naher Beziehung zu stehen zum schizothymen Temperament mit seinem Autismus. In seinen stärksten Ausprägungen wird der Schizothyme als Führer zum Idealisten und Moralisten, zum Despoten, Fanatiker und kalten Rechner; als Forscher wird er zum exakten, von seiner Idee besessenen Arbeiter. Auf der anderen Seite steht der zum Beschauen und Überschauen geneigte Zyklothyme. Seine Spitzen sind der wagemutige Draufgänger, der Organisator, der konziliante Vermittler, der vielseitige, anschaulich-empirisch arbeitende Forscher. Der Zyklothyme ist umgänglicher, in seinem Temperament ausgeglichener. Körperlich entspricht ihm der pyknische Körperbau: „Starke Umfangsentwicklung der Eingeweidehöhlen und die Neigung zum Fettansatz am Stamm, bei mehr graziler Ausbildung des Bewegungsapparates.“ „Die Fettablagerung erfolgt bei den Männern vorwiegend als kompakter Fettbauch. Alle übrigen Körperformen sind durch diffuse Fetteinlagerungen zwar weich und abgerundet, aber nicht verdeckt und entstellt“ (KRETSCHMER). Freilich *muß* der Pykniker, vor allem der jugendliche Pykniker, bei dem auch die zyklothymen Charakterzüge noch weniger ausgesprochen sind, nicht notwendig fett sein: „Zu betonen ist, daß es zu seiner Diagnose eines stärkeren Fettansatzes nicht bedarf. Die Neigung zum Fettansatz ist beim jungen Pykniker noch eine mehr diffuse, sie ist vor allem im Gesicht und an der weichen, wenig Muskelrelief zeigenden Modellierung von Stamm und Extremitäten zu erkennen“ (KRETSCHMER). Bei pyknischen Frauen konzentriert sich der Fettansatz stärker auf Brust und Hüften.

Kein anderer Nährstoff und kein anderer Baustoff des Körpers erreicht einen *Brennwert* von 9,3 Calorien je Gramm wie das Fett. Darin liegt die hervorragende Eignung des Fettgewebes als *Brennwertspeicher* und als *Vorrat für Notzeiten*. Vielleicht darf man einen stammesgeschichtlichen Fortschritt sehen in der Tatsache, daß der Speicherstoff der Pflanze Kohlehydrate sind mit einem Brennwert von 4,1 Calorien je Gramm, der Speicherstoff des Tieres aber die mehr als doppelt so brennwertreichen Fette. Wenn die Schätzung von Vorrat richtig ist, daß rund 18% des Gesamtkörpergewichts eines männlichen Körpers aus Fett bestehen — die Zahl scheint uns eher zu hoch gegriffen — und wenn von diesem Fett $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ in den Fettlagern liegen, dann würde dieser Reservovorrat einen Brennwert von rund 80000 Calorien besitzen, d. h. die Nahrungsmenge für fast einen Monat! Obwohl die Füllung der Fettspeicher mit der Nahrungsbilanz schwankt, so wird das Fett doch nicht an allen Stellen gleich

stark von diesen Schwankungen getroffen. Der eine wird mehr im Gesicht mager, wenn er zu wenig ißt, der andere mehr am Rumpf. Widerstandsfähiger als das Unterhautfett erweist sich das Orbital-, Temporal- und Wangenfett das Plantarkissen der Handflächen und Fußsohlen, das Fett um die Nieren und Gelenke, das Fett am Mons veneris und das Interscapularfett. Man hat da von „Dauerfett“ gesprochen, obwohl es sich natürlich auch bei diesem Fett nur um eine relative Dauer handelt.

Die Fettlager in den Körperhöhlen, die „Vakatwucherungen“ an Stelle geschwundener Muskulatur oder geschrumpfter Nierengebiete (YOUNG) und die starken Anhäufungen des Unterhautfettes an den Beugeseiten der Gelenke, in der Leistengegend und an Stellen, die stärkeren Drucken ausgesetzt sind (Fußsohlen, Handflächen, Gesäß), dienen gleichzeitig als *Stütz- und Polstergewebe*. Die Festigkeit des Fettgewebes und das niedere spezifische Gewicht des Fettes kommen hier dem Organismus zustatten. Wenn wir ein Krankheitsbild „Enteroptose“ im früher üblichen Sinn auch nicht mehr anerkennen, so kann doch das rasche Dahinschwinden umfangreicher Fettlager störende Beschwerden zur Folge haben. Und der Magere scheuert seine Haut an Füßen und Armen eher durch als der gut Gepolsterte.

Von größter Bedeutung ist schließlich die 3. Funktion des Unterhautfettes: *Der Wärmeschutz*. Das Unterhautfettgewebe umhüllt fast den ganzen Körper und schützt ihn vor Auskühlung. Der Organismus macht sich hier eine weitere Eigenschaft des Fettgewebes zunutze: Seine *schlechte Wärmeleitfähigkeit*. So viel wir sehen, ist die Wärmeleitfähigkeit des Fettgewebes noch nicht einwandfrei bestimmt worden; sie dürfte sich aber von der Leitfähigkeit des Glycerins und des Olivenöls nicht wesentlich unterscheiden. KAYE-HIGGINS geben die Wärmeleitfähigkeit des Glycerins bei 20° C mit $\lambda = 0,00068$ an, DAVIS die Wärmeleitfähigkeit des Olivenöls mit $\lambda = 0,00040$ bei 19° C. Wenn wir uns vor Augen halten, daß die Wärmeleitfähigkeit des Wassers bei 30° C 0,00144 beträgt (BRIDGMAN), bei 18° C 0,00126 (SCHMIDT-SELLSCHOPP) und die Wärmeleitfähigkeit der Luft bei 24° C 0,000060 (WILNER-BORELIUS), dann sehen wir, daß Wasser 3mal so gut leitet wie Fett. Wasserdurchtränktes Körpergewebe leitet also die Wärme sehr viel besser als Fettgewebe; es gibt seine Wärme viel leichter ab. Die Wärmeleitfähigkeit des Unterhautfettgewebes wird außerdem noch durch die Durchblutung bestimmt. Bei lebhafter Hautdurchblutung gewinnt die Wärmekonvektion einen ganz erheblichen Einfluß auf die Wärmeabgabe. „Gut durchblutete Haut hat also stets eine gute Wärmeleitung, gleichgültig wie dick die Unterhautfettschicht ist“ (PFLIEDERER). Mit anderen Worten: Nur wenn die Unterhautfettschicht schlecht durchblutet ist, kann sie als Isolierschicht wirken.

Wir sehen, daß Wasser 20—25mal so gut leitet wie Luft, und finden darin die sinnfällige Erklärung für die starke Entwicklung des Hautfettpolsters bei allen Wasservögeln und Wassersäugetern (HESSE-DOFLEIN). Auch Landtiere in kaltem Klima besitzen starke Fettpolster. Säugetiere können infolge ihrer vorzüglichen Wärmeschutzeinrichtungen am weitesten polwärts dringen. Als nächste folgen ihnen die dick mit Fett umpolsterten Pinguine. Im Hinblick auf die Möglichkeiten klimatischer Anpassung ist es interessant, daß die *spezifische Wärme* des Fettgewebes bei verschiedenen Tieren verschieden groß ist und auch beim Menschen keine Konstante darstellt; die spezifische Wärme des *Fettgewebes* ist größer als die spezifische Wärme des *reinen Fettes* (BALAKIREW).

Beim Menschen haben sich *klimatische Anpassungserscheinungen* des Fettpolsters nicht nachweisen lassen. Es scheint, als ob die „Naturvölker“ im Vergleich zum Europäer im allgemeinen weniger Unterhautfett besäßen, unter besonders guten, aber selten verwirklichten Ernährungsbedingungen jedoch rascher zunähmen (MARTIN). Von den Eskimos berichtet v. EICKSTEDT, sie hätten trotz ihres untersetzten Körperbaues keine Neigung zu stärkerem Fettansatz. Auf der anderen Seite sollen die Bantus im heißen Äquatorial-Afrika beträchtlich zu Fettleibigkeit neigen (v. EICKSTEDT). Selten sollen fettleibige Menschen unter den Äthiopiden sein, verhältnismäßig häufig unter den Turaniden der asiatischen Steppen. Systematische Vergleichsuntersuchungen an großen Menschengruppen liegen aber offenbar nicht vor.

Der Körper löst mit einer Gewebsart, dem Fettgewebe, *drei ganz verschiedenartige Aufgaben: Brennstoffspeicherung — Polsterung — Wärmeschutz*. Bei der Lösung dieser drei Aufgaben macht er sich einmal den Brennwert des Fettes zunutze, ein anderes Mal seine mechanische Beschaffenheit und sein spezifisches Gewicht und ein drittes Mal seine schlechte Wärmeleitfähigkeit.

2. Der Fettstoffwechsel.

a) Fettaufbau und Fettabbau.

Fettstoffe aller Art spielen im Tierkörper eine große Rolle. Ein Teil von ihnen — es sind vor allem Neutralfette — liegt als „weißes“ Fett in den weiträumigen Depots des Unterhautgewebes, im Bauchraum und an anderen Stellen (vgl. oben). Wir fassen diesen Teil der Fette, der bei reichlicher Nahrungszufuhr wächst und im Hunger einschmilzt, unter dem Namen *Depotfett* zusammen. Ihm steht das *Organfett* gegenüber, das sich überwiegend aus Lipoiden aufbaut und einen unentbehrlichen Bestandteil jeder Zelle bildet. Menge und Art der Nahrungsfette und Nahrungslipoiden beeinflussen das Depotfett und einen Teil des Organfettes. Der andere Teil des Organfettes ist von der Nahrung unabhängig und in hohem Maße art- und organspezifisch.

Fettsucht und Magersucht kennzeichnen sich durch Zunahme bzw. Schwund des Depotfettes. Im folgenden wird uns also ganz vorwiegend der Stoffwechsel des Depotfettes, d. h. der Neutralfette, beschäftigen. Da die Erforschung des Fettstoffwechsels aber immer deutlicher gezeigt hat, daß der Stoffwechsel der Neutralfette nur im Zusammenhang mit dem Stoffwechsel der Lipoiden richtig verstanden werden kann, werden gelegentliche Berührungen mit dem Lipoidstoffwechsel unvermeidbar sein.

Nach der *Aufspaltung der Neutralfette* in Glycerin und freie Fettsäuren und nach der Vereinigung der Fettsäuren mit Gallensäuren werden die Nahrungsfette resorbiert, in der Darmwand zu Neutralfetten resynthetisiert und als solche in die Lymphbahnen des Mesenteriums abgegeben. Es ist lange bekannt, daß Fette mit hohem Schmelzpunkt schlechter aufgespalten und resorbiert werden. Von 150 g gehärtetem Waltran resorbierten z. B. 6 Versuchspersonen bei sonst fettfreier Kost nur 52—80%; von dem gespaltenen Anteil wurden die Säuren mit kurzer C-Kette besser resorbiert als die mit langer (RENNKAMP). Bei der Resorption der Fette sowohl wie beim weiteren Transport spielen *Phosphorylierungen* eine Rolle. Die Fettresorption verläuft wie die Kohlehydratresorption über eine intermediäre Phosphatidsynthese (Bindung an Glycerinphosphorsäure?); während der Fettresorption steigt mit dem Fettspiegel — die Blutkörperchen nehmen mehr Fettsäuren auf als das Plasma (BODANSKY) — auch der Phosphat Spiegel des Blutes (VERZÁR, VERZÁR-LASZT,

SÜLLMANN-WILBRANDT, FARKAS-THANHOFFER, WENDT). Sehr viele Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß die Phosphatide (Lecithin, Cephalin) sowohl die Transportform der Fette wie auch die Vorstufe der Fettoxydation darstellen (JOST, dort Literatur, außerdem HAUSBERGER-NEUENSCHWANDER-LEMMER).

Zu Störungen der Fettresorption und abgeschwächter oder fehlender alimentärer Hyperlipämie kommt es bei Stauungen im Pfortadergebiet, bei Pankreasatrophie, vollständigem Galleabschluß, M. Basedow, Gärungsdyspepsie, Herzinsuffizienz, Amyloidose, Peritonealtuberkulose, Lebercirrhose und Sprue. Meist ist die Cholesterinresorption gleichzeitig (und stärker?) gestört (HIRSCH, PAOLETTI-PERINI, WENDT). Bei Jejunalsondenernährung, d. h. bei unvollkommener Durchmischung mit Galle erscheinen 13—43% der Nahrungsfette im Stuhl (KEPP). KLOOS hat ein sprueähnliches Krankheitsbild beschrieben, das er auf primäre Störung der Dünndarmepithelzellen bezieht. Vielleicht gehört auch ein von HENI beschriebener Krankheitsfall hierher. Pathogenetisch unklar ist ein von KREUTZFELD bei einer weiblichen Kranken beobachtetes Zustandsbild mit Fettdiarrhöe, Tetanie, erhöhtem Grundumsatz, Magersucht und Knochensprödigkeit; es besserte sich unter fettarmer Ernährung.

Selbst bei fettreicher Ernährung und ungestörter Verdauung enthält jedoch der Stuhl Fett. So fand z. B. neuerdings HEUPKE bei reiner Obstkost eine enterale Fettausscheidung von 3 g und mehr innerhalb von 24 Stunden. Die Herkunft dieses Darmfettes ist noch nicht eindeutig klar; KRAKOWER, NUÑEZ-BARGEN, WINTER u. a. nehmen eine Fettabcheidung des Dickdarmes an.

Die mesenterialen Lymphbahnen ergießen ihren Inhalt in den Ductus thoracicus und so gelangt das resorbierte Fett unter Umgehung der Leber (und nach vorübergehender Ablagerung in der Lunge?; HETÉNYI) ins Blut und in die Gewebe. Der *Fettgehalt des Blutes* schwankt weitgehend mit der Nahrungsaufnahme. Resorbiert werden auch intramuskulär, intraperitoneal und intrapleurale gegebene Neutralfett-Lecithinemulsionen (HOLTA). Nach sehr fettreicher Mahlzeit können feinste Fetttropfen das Serum milchig trüben. Die Fette sollen an die Globuline fester gebunden sein als an die Albumine (DELAGE). Der Gehalt des menschlichen Blutes — zwischen Venen- und Arterienblut besteht kein Unterschied — an Gesamtfettsäuren schwankt zwischen 0,25 und 0,47 mg-% (Durchschnittswert 0,38 mg-%), an Neutralfett zwischen 0,08 und 0,50 mg-% (Durchschnittswert 0,11 mg-%), an Lecithin zwischen 0,17 und 0,26 mg-% (LEHNARTZ). An der alimentären Hyperlipämie nehmen alle Fett- und Lipidfraktionen teil. Sie setzt etwa 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme ein, erreicht ihr Maximum nach 3—6 Stunden und klingt im Verlauf von 8 bis 24 Stunden wieder ab (RÜCKERT, CANTONI-FORSATI, HANSEN, WILSON-WILLIAMS, LEUN, INDOVINA-GRAZIANO, BÜRGER).

Nach fettreicher Mahlzeit steigen gleichzeitig Blutzucker (besonders deutlich bei Kindern?; HIRSCH-KAUFFMANN-KNAUER) und *Serumlipase* an (FRANZI; Leberlipase? BENEDICT), während die Serumlipase nach einer Kohlehydratmahlzeit absinkt. Der Bestätigung bedarf die Beobachtung von TOSI, wonach bei Lungentuberkulösen die Serumlipase mit klinischer Besserung ansteigt, bei Verschlechterung sinkt. Eher verständlich ist das Absinken der Serumlipase bei Ileus (DE VINCENTIIS). JOHNSON-BOCKUS und HANGLEITER-REUTER sehen in der Lipasebestimmung im Blut ein Hilfsmittel zur Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Sie fanden sie erniedrigt bei Magencarcinom, Leber- und Gallenkrankheiten, an der unteren Grenze der Norm bei Diabetes mellitus, unverändert bei Gastritis, Enteritis, Pneumonie, Infektionskrankheiten und multipler Sklerose.

Im Fettgewebe lösen Zellphosphatasen die Phosphatidbindungen der heranströmenden Fette und machen sie speicherfähig. Dabei könnte das Cholesterin in folgender Weise mitspielen: Das mit den Fettsäuren veresterte Cholesterin wird außen an die Zellwand angelagert, diffundiert hindurch und wird im Innern gespalten. Das in Freiheit gesetzte Cholesterin wandert wieder hinaus und wird an der Außenfläche erneut verestert. Nach dieser Auffassung (SCHRAMM-WOLFF) würde das Cholesterin als „Schleuse“ den Eintritt der höheren Fettsäuren ins Zellinnere regulieren.

Die Hauptmasse des *Depotfettes* des Fettgewebes besteht aus Mono-, Di- und Triglyceriden gesättigter und ungesättigter höherer Fettsäuren, und zwar so gut wie ausnahmslos aus Fettsäuren mit *gerader* Zahl von C-Atomen. Der Schmelzpunkt des Hautfettes liegt bei 17—18° C. „Die große Zahl der Fettsäuren, die zur Bildung der Fette herangezogen werden, sowie die Möglichkeit der Bildung einfacher und gemischter Triglyceride, das Vorkommen von Di- und Monoglyceriden machen es verständlich, daß die Zahl der verschiedenen Fette eine sehr große sein muß. Hierzu trägt weiterhin noch der Umstand bei, daß die Fette keineswegs einheitlich gebaut sind, also nur ein einziges Glycerid enthalten, sondern meist ein Gemisch mehrerer Glyceride sind“ (LEHNARTZ). An verschiedenen Stellen des Körpers ist das Depotfett verschieden reich an ge-

Fettsäuren des menschlichen Depotfettes
(nach KÜTER).

	Gesättigte Fettsäuren %	Ölsäure %	Linolsäure %
Subcutanfett . . .	34,4	56,0	9,4
Nierenfett	33,5	55,2	11,2
Netzfett	34,0	51,8	13,7
Mammafett	32,5	52,5	15,0

sättigten und ungesättigten Fettsäuren (vor allem an Palmitinsäure und Stearinsäure bzw. an Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure).

Fette mit viel ungesättigten Fettsäuren oder mit viel niedermolekularen gesättigten Fettsäuren haben niederen Schmelzpunkt.

Wärmere Körperstellen enthalten weniger ungesättigte Fettsäuren als kältere (DEAN-HILDITCH, CUTHBERTSON-TOMPSETT). Mit anderen Worten: Der Schmelzpunkt des Fettes liegt an wärmeren Stellen höher. Um so merkwürdiger ist die Angabe ZUMMOS, bei lang dauerndem Aufenthalt in heißer Umgebung steige der Gehalt des Depotfettes an ungesättigten Fettsäuren. Das Fett des Erwachsenen schmilzt schwerer als das Fett des Kindes, weil das Fett des jugendlichen Organismus mehr ungesättigte Fettsäuren, vor allem mehr Linolsäure besitzt (ANDERSON-MENDEL, ELLIS-ZELLER, HUECK). Die Unterschiede der Fettbeschaffenheit zwischen Jugendlichen und Erwachsenen machen sich vor allem bei fettfreier Ernährung geltend.

Die *Fettspeicherung außerhalb des Fettgewebes* fällt für den Energiebedarf des Körpers nicht wesentlich ins Gewicht. Der Fettgehalt der *Leber* steht unter normalen und krankhaften Bedingungen im umgekehrten Verhältnis zu ihrem Glykogengehalt; er scheint in der Kälte zuzunehmen (LANCZOS). Die glykogenreiche Leber nimmt kein Fett auf. So besteht die Leber von Gänsen bei frei gewähltem Futter zu 19% aus Glykogen, zu 5% aus Fettsäuren. Die Leber gemästeter Gänse enthält nur 0,2—9% Glykogen, dafür 30% Fettsäuren und 50% Gesamtfett (FLOCK-BOLEMAN-HESTER-MANN). Bei Hunden sollen Fettanreicherung und Glykogenverdrängung in der Leber fehlen, wenn man der fettreichen Kost Kohlehydrate zusetzt (MIYAZAKI). Wenig Fett nimmt die Milz in ihren Capillarahülsen auf (DUSTIN). Der *Herzmuskel* enthält Fett nur unter krankhaften Bedingungen, ebenso die übrige Muskulatur (JOST).

Zu den *Bausteinen jeder Fettzelle* gehören neben *Lipoiden* und *Fermenten* (Lipasen, Dehydrasen, Phosphatasen, glykolytische Fermente; QUAGLIARIELLO-SCOZ, CEDRANGOLO u. a.) auch *Carotinoide* (ZECHMEISTER). Am carotinärmsten ist das Hautfett; es folgen in aufsteigender Reihe Netzfett, Brust- und Bauchfett (THOMSON). Die Carotinoide des Säugetierfettes sind meist Carotine, d. h. Vorstufen des Vitamin A (ZECHMEISTER-TUZSON).

Die Glyceride der gesättigten Fettsäuren und der Ölsäure sind nicht lebensnotwendig, weil sie sich der Organismus selbst aufbauen kann. Man kann z. B. Ratten praktisch frei von diesen Stoffen ernähren (täglich 0,002 g je Tier), ohne daß nachteilige Einflüsse auf Allgemeinverhalten, Wachstum und Fortpflanzung der Tiere erkennbar werden — vorausgesetzt, daß man für die nötige Zufuhr hochungesättigter Fettsäuren sorgt, etwa in Gestalt von Methylinoleat (MACKENZIE-MACKENZIE-McCOLLUM). So unersetzlich wie Vitamin A sind nämlich gewisse *hochungesättigte Fettsäuren*. In Untersuchungen der neuesten Zeit hat es sich herausgestellt, daß das Fett in der Nahrung durch Glyceride der Palmitin-, Stearin- und Ölsäure nicht ersetzt werden kann. Unter solchen Bedingungen entwickelt sich beim Tier ein schweres, zum Tode führendes Krankheitsbild mit Wachstumsstillstand, Hautentzündung, Haarausfall, Abstoßung des Schwanzes, Polydipsie, Durchfällen, Hämaturie und Urämie. Nur durch Zugabe von hochungesättigten Fettsäuren, die der Körper offenbar nicht aufbauen kann — es sind in erster Linie Linol-, Linolen-, Arachidon- und Clupanodonsäure —, die aber in Butter, Leinöl und Speck enthalten sind, lassen sich die Krankheitserscheinungen beseitigen (BURR-BURR, EVANS-LEPKOVSKY, KÜHNAU, MARTIN, NUNN-SMEDLEY-McLEAN, dagegen GREGORY-DRUMMOND). Wieweit diese hochungesättigten Fettsäuren auch für den *Menschen* von Bedeutung sind, läßt sich noch nicht übersehen. Beobachtungen von BROWN-HANSEN-BURR-McQUARRIE sprechen für Empfindlichkeit des Kindes gegenüber Mangel an diesen Säuren.

Das braune Fettgewebe scheint in nahen Beziehungen zum *Vitamin D* zu stehen; möglicherweise dienen seine Plastosomen als Vitamin D-Speicher (TONUTTI).

Der *Wassergehalt* des Fettgewebes ist gering. Das Fettgewebe gehört mit seinen 29—32% Wasser zu den wasserärmsten Geweben des Körpers; nur der Knochen ist noch wasserärmer (22—34% Wasser); alle übrigen Organe enthalten mehr als 55—60%.

Während der Resorption im Dünndarm — und auch im Dickdarm? (CANAVERO) — und während ihrer Wanderung durch den Körper erfahren die Nahrungsfette keine tiefgreifenden Veränderungen (die Resorption oxydierter Fette scheinen Hunde schlecht zu vertragen; WHIPPLE). So kommt es, daß die chemische Zusammensetzung des *Depotfetts* bei einseitiger Zufuhr durch die Art des *Nahrungsfetts* beeinflußt werden kann — ganz im Gegensatz zum Nahrungseiweiß, das bis zu seinen einfachsten Bausteinen abgebaut und in körpereigene Eiweißkörper umgebaut wird. Schon 1882 zeigte LEBEDEFF, daß Hunde Leinöl und Hammeltalg ansetzen können und 1884 erwies MUNCK den Ansatz von Rüböl. Andere Untersucher haben diese Befunde bestätigt und erweitert (LEUBE, ROSENFELD, WINTERNITZ, WILSON-HANNER, LONGENECKER u. v. a.). Es beruht auf Anreicherung von Fischölfettsäuren, wenn der Speck von Schweinen, die mit Fischabfällen gefüttert wurden, nach Fisch schmeckt (BROWN-MORRIS).

Es ist nun allerdings nicht so, daß die Nahrungsfette unverändert und wahllos in den Depots gestapelt würden. Ein Wechsel des zugeführten Fettes führt im allgemeinen nur *langsam* zum entsprechenden *Wechsel des Depotfetts* (BANKS-HILDITH, BROWN-MORRIS, BHATTACHARYA-HILDITCH, ECKSTEIN, MENDEL,

ANDERSON). Sehr viel stärker ist der Einfluß des zugeführten Fettes, wenn die Fettdepots infolge vorangehenden Hungers leer sind (ANDERSON-MENDEL, LONGENECKER). Vermöge seiner Dehydrasen kann das Fettgewebe gesättigte Fettsäuren in ungesättigte umwandeln (LOVERN, LANG, QUAGLIARIELLO, QUAGLIARIELLO-SCOZ); ungesättigte Fette werden leichter abgelagert als gesättigte. Niedere Fettsäuren werden nicht als solche gespeichert sondern zu hochmolekularen Fettsäuren synthetisiert oder ausgeschieden (HASS, KÜHNAU). Die Rattenleber enthält nach Fütterung (äquicalorische Mengen!) mit Lebertran 7,18% Fett, mit Olivenöl 15,57%, mit Cocosnußöl 20,54%, mit Palmöl 26,35%, mit Rinderfett 27,05% und mit Butterfett 30,67% Fett — jeweils Glyceride, die (auffälligerweise!) nur hinsichtlich ihrer gesättigten, nicht aber hinsichtlich ihrer ungesättigten Fettsäuren den verfütterten Fettsäuren gleichen sollen (CHANNON-WILKINSON, CHANNON-JENKINS-SMITH).

Das *Fett der Hautabscheidung*, anders zusammengesetzt als das der Fettdepots, wird durch die Art des zugeführten Fettes wenig beeinflusst (KÜHNAU, LUSTIG-PERUTZ).

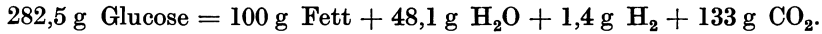
Die Nahrungsfette beeinflussen auch das *Fett der Milch*. Fettarme Kost vermindert die Milchproduktion, ohne den Fettgehalt der Milch zu verändern. Im übrigen weicht das MilCHFett in seiner Zusammensetzung vom Depot- und Organfett erheblich ab (KÜHNAU).

Nach *fettreicher* (kohlehydratarmer) *Ernährung* steigt der Blutzucker nach Glucosebelastung stärker an als nach gemischter Kost (ADLERSBERG-PORGES u. a.). Dauernde Fettkost soll eine Herabsetzung der bedingten Reflexe zur Folge haben (EDINOVA). Das Wachstum von Ratten verläuft aber ganz normal bei einem Futter, das calorisch zu 86% aus Fett besteht; die Fettausnützung beträgt dabei 98—99% (LEVINE-SMITH). Von einem Absinken des Wirkungsgrades der Muskelarbeit bei Fettkost (von 22,7 bzw. 23,4 auf 21,5 bzw. 22,6) haben MARSH-MURLIN berichtet. Für die behauptete zentrale Hemmung der Magensekretion durch Fette liegen überzeugende Beweise nicht vor (LA BARRE-CESPÉDÉS, LI). Nach BURR-BEBER ist der Grundumsatz *fettarm* ernährter Ratten hoch; sie synthetisieren mehr Fett. Vielleicht darf in diesem Zusammenhang daran gedacht werden, daß das Plasma der fettarmen Fettgewebszelle intensiver atmet als das Plasma der fetterfüllten Zelle (S. 494). Klinische Beobachtungen haben an Schädigung des Inselorgans durch fettreiche Ernährung denken lassen (s. S. 498), während das Fett andererseits Schilddrüsenstoffe zu binden und damit thyreotoxischen Erscheinungen entgegen zu wirken scheint (s. S. 500). Bezüglich der Auswirkungen fettreicher Ernährung auf andere Hormone siehe S. 500, 503, auf den Vitaminhaushalt siehe S. 495, auf den Wasserhaushalt siehe S. 494.

Erwiesen ist die Tatsache, daß der Organismus seinen Fettbestand auch durch *Fettbildung aus anderen Nährstoffen*, aus Kohlehydraten und Eiweiß ergänzen kann (vgl. JOST, KÜHNAU, RAPPORT). Der Abbau der Kohlehydrate, Eiweißkörper und Fette verläuft zum Teil über die gleichen Zwischenstufen, so daß der Übergang von Kohlehydraten und Eiweißkörpern in Fette dem chemischen Verständnis keine Schwierigkeiten bietet.

Da Kohlehydrate sehr viel O₂-reicher sind als Fette, wird bei der *Umwandlung von Kohlehydrat in Fett* O₂ frei. Die O₂-Aufnahme von außen kann bei gleichbleibender Umsatzhöhe herabgesetzt werden, der respiratorische Quotient CO₂/O₂ (R. Q.) steigt. Der Anstieg des R. Q. über 1 ist das wichtigste Zeichen der Fettbildung aus Kohlehydrat. Bei Tieren wurden R. Q. von 1,38 (BLEIBTREU) und 1,54 (WIERZUCHOWSKI-LING), beim Menschen R. Q. von 1,12 (BAUMGARDT-

STEUER) gefunden. Beim wachsenden Schwein können bis zu 125 g Fett täglich aus Kohlehydrat entstehen (WIERZUCHOWSKI-LING). Die Fettsynthese geht in langsamer Aneinanderreihung von Acetaldehydmolekülen (auch von Benzaldehyd- und Brenztraubensäuremolekülen?) vor sich. Auf Grund der Vorstellung, daß zur Synthese von 2 Molekülen Stearinsäure 9 Moleküle Glucose notwendig sind, hat MAGNUS-LEVY die Bruttoformel aufgestellt:



Direkte und indirekte Untersuchungen haben die Richtigkeit dieser Aufstellung bestätigt. Der Vorgang verläuft schwach exotherm (4,2% des Brennwertes der Kohlehydrate werden frei). Das stimmt zu der Erfahrung, daß fettüberschüssige Nahrung zu stärkerer Fettablagerung führt als äquicalorischer Kohlehydratüberschuß (MENDEL-ANDERSON u. a.). Nach CARPENTER-FOX und FEYDER soll aus Fructose und Saccharose leichter Fett entstehen als aus Glucose. HENLE-SZPINGIER fanden nach Glucosezusatz zum isolierten Fettgewebe Anstieg des R. Q. und Abnahme des Zuckers, nach Glykogenzusatz keinen wesentlich erhöhten R. Q. Auf der anderen Seite berichtet EGER von annähernd gleich großen R. Q.-Werten nach Zusatz von Glykogen, Glucose, Dioxyaceton, Glycerinaldehyd, Glycerin, Brenztraubensäure und Milchsäure; nach Acetaldehyd und Essigsäure fehlte der Anstieg des R. Q. EGER glaubt deshalb, aus den beiden letzten Stoffen werde kein Fett gebildet; auch eine Fettsynthese aus Dioxyaceton und Glycerinaldehyd sei (aus anderen Gründen) unsicher (FELIX-EGER). In allen Fällen besteht das aus Kohlehydraten neu gebildete Fett ausschließlich aus Glyceriden der Palmitin-, Stearin- und Ölsäure (ANDERSON-MENDEL, ELLIS-ISBELL).

Der *Umbau der Kohlehydratmoleküle* in Fettmoleküle geht unter dem Einfluß zelleigener Fermente *in der Fettgewebszelle* von statten. In Untersuchungen zahlreicher Autoren (WERTHEIMER-HOFFMANN, JUNKERSDORF, ARNDT, SCOZ, QUAGLIARIELLO-SCOZ, SCOZ-MICHELI, FELIX-EGER, SANO, SCHUR-LÖW, VANUCCI, OCCIPINTI, HAUSBERGER) hat sich übereinstimmend gezeigt, daß in den Fettzellen kohlehydratreich ernährter Tiere große Glykogenmengen auftreten können. Die höchsten Glykogenwerte fand man bei wiederaufgefütterten jungen Hungertieren. Die Abhängigkeit der Brennwertspeicherung von der Höhe der gewohnten Nahrungszufuhr geht auch aus Versuchen von TÜRKHEIM-KÜHNAU-LOGARAS hervor: Bei wiederholter Infusion großer Zuckermengen sank die renale Zuckerausscheidung von Versuch zu Versuch. Unter den Tieren gab es solche, die besser verbrannten („Umsatztyp“) und solche, die besser Fett bildeten („Ansatztyp“). Bei sehr fetten hungernden Tieren vermißt man zuweilen nach der Wiederauffütterung jede Glykogenbildung in den Fettzellen. Nach den Untersuchungen von SCOZ und Mitarbeiter steigt im Hunger das Lipolysevermögen der Fettzelle, ihr Fettgehalt und ihr Glykolysevermögen sinkt: Die Zelle gibt ihr Fett ab, neues Fett aus Zucker wird nicht mehr gebildet. Füttert man solche Hungertiere wieder auf, dann steigen R. Q., Glykogengehalt und Glykolysevermögen rasch an. WERTHEIMER-HOFFMANN fanden unter diesen Umständen neben Glykogen auch C₃-Körper (Brenztraubensäure, Acetaldehyd) in der Fettzelle. Sie glaubten, ebenso wie NÜRNBERGER und BAUR-WASSERMANN, die Fettbildung ginge in der Weise vor sich, daß nach kohlehydratreicher Kost zunächst der Zuckergehalt der Zelle anstiege, daß aus dem Zucker Glykogen und aus dem Glykogen Fett entstünde. Diese Anschauung hat sich indes als nicht ganz zutreffend herausgestellt.

Offenbar hängt die Glykogenbildung in der Fettzelle nicht allein von der Größe der Kohlehydratzufuhr, sondern auch von einer bestimmten *Organisation der Fettzelle* ab. HENLE-SZPINGIER und WETZEL-HEID haben unabhängig von einander mit verschiedenen Methoden diese Frage zu klären versucht. Sie sind

zu den gleichen Ergebnissen gelangt: Nach jeder Kohlehydratbelastung setzt ein erhöhter Zustrom von Kohlehydraten zu den Geweben ein. Im Fettgewebe äußert er sich als Zunahme der Gesamtkohlehydrate. In der normalen oder wenig entspeicherten Fettzelle nimmt bei steigendem Gewebszucker gebundener Zucker und niedermolekulares Kohlehydrat deutlich, Glykogen aber nur wenig zu. Im stärker entspeicherten Fettgewebe dagegen kommt es bei gleich stark steigendem Gewebszucker zu einem unverhältnismäßig starken Anstieg des Glykogens. Wo die zur Aufnahme des Kohlehydratzuflusses bereitstehende Plasmamenge groß genug ist, ist die Glykogenanhäufung unerheblich; der gebundene Zucker in der Zelle fällt hier *ohne* Glykogenbildung rasch ab. „Ist dagegen die Aufnahmefähigkeit des Plasmas beschränkt, wie bei den jüngeren Tieren, so versucht die Fettzelle durch extreme Bildung von Glykogen der Kohlehydratüberlastung zu begegnen. Wie aus den gleichzeitig hohen Werten des gebundenen Zuckers hervorgeht, ist das Plasma durch diesen schon fast völlig belegt, so daß das im Übermaß gebildete Glykogen außerhalb des Plasmas Platz finden muß. Die Glykogenstauung wird noch weiterhin dadurch vermehrt, daß durch die besondere Inanspruchnahme des Plasmas die Bedingungen für seine Weiterverarbeitung erschwert sind“ (WETZEL-HEID). Unter solchen Umständen könnte das Fettgewebe sogar als Glykogendepot neben der Leber in Betracht kommen. *Das Glykogen in der Fettzelle ist demnach nur Speicher-substanz und keine notwendige unmittelbare Vorstufe der Fettsynthese.*

Daß der Körper *aus Eiweiß Fett* bilden kann, darf heute auf Grund zahlreicher gleichlautender Beobachtungen als endgültig bewiesen gelten (Lit. bei JOST). Es scheint aber, daß nicht *alle* Aminosäuren in Fett übergehen können, sondern nur jene, die in nahen chemischen Beziehungen zu den Kohlehydraten und deren Spaltprodukten stehen (Glykokoll, Alanin, Cystein u. a.) und auch diese auf *direktem* Weg (Fettsäurebildung aus desaminierten Aminosäuren) nur dann, wenn die Kohlehydratspeicher gefüllt, d. h. wenn die Möglichkeit einer *Zucker*-bildung aus Eiweiß wegfällt. Der geläufigere Weg der Fettbildung aus Eiweiß führt nämlich über die Kohlehydrate. Im einzelnen sind die Umwandlungsvorgänge noch nicht bekannt. Für die andere Gruppe von Aminosäuren, die beim Abbau Acetessigsäure bilden, ist ein Übergang in Fett chemisch wohl denkbar, als tatsächlich vorkommend aber nicht erwiesen. Die Jodzahl des abgelagerten Fettes ist nach Kohlehydratfütterung dieselbe wie nach Eiweißfütterung (MENDEL-ANDERSON). Bei gleicher Phosphorzufuhr soll das Fett kohlehydrat- und fettreich ernährter Tiere phosphorfrei, das Fett eiweiß- und fettreich ernährter Tiere phosphorhaltig sein (MOSSE).

Bei den Vorgängen, die die Pathologie als „*fettige Degeneration*“ bezeichnet, handelt es sich nach ASCHOFF entweder um Fetteinwanderung in die Zelle von außen (Fettinfiltration), um ein Sichtbarwerden schon vorher vorhandenen Fettes (Fettphanerose) oder um Fettbildung aus Eiweiß oder Kohlehydrat in der geschädigten Zelle (Fettmetamorphose). Eine *Fettneubildung als Degenerationszeichen* ist nicht bewiesen.

Sind die Kohlehydratreserven aufgebraucht, dann greift der Organismus zur Deckung des Energiebedarfs auf seine Fettreserven zurück: das Depotfett wird mobil gemacht. Der *Mechanismus der Fettmobilisierung* ist noch nicht in allen Einzelheiten klar durchschaubar. Einen adäquaten Reiz darf man vielleicht in dem Absinken des Blutzuckers oder anderer mit diesem Absinken verknüpfter Blutveränderungen sehen. Von den Einflüssen des Nervensystems und der Hormone auf den Fettumsatz des Fettgewebes wird noch die Rede sein. Jedenfalls muß die Phosphatase der Fettgewebszelle in irgendeiner Weise aktiviert werden, weil ja erst die Phosphorylierung die Fette transportfähig macht.

Als erste erkennbare Folge einer Mobilmachung der Fettreserve steigt der Fettgehalt des Blutes (Zahlenwerte s. S. 485). Wir finden — wenn wir jetzt von der einfachen alimentären Hyperlipämie absehen — Hyperlipämie (eine Zusammenfassung des Schrifttums verdanken wir BÜRGER) im Hunger wie auch bei Mastzuständen, in der Schwangerschaft, beim Embryo, nach einem Aderlaß, bei Diabetes mellitus, Anämien, essentiellen Xanthomatosen, Nephrosen und Leberkrankheiten (bei mechanischem Ikterus stets, bei Ikterus simplex oft; bei Lebercirrhose niedriges Blutfett, STROEBE), im toxischen Fieber und bei Hyperthermie (CAHN-HOUGET, RAAB), bei Manganvergiftung (PIGNATARI) und schließlich nach Arbeit (PATTERSON). Der Anstieg des Blutfetts läuft der Schwere der Arbeit etwa parallel; das hohe Hungerblutfett sinkt nach körperlicher Arbeit (STEWART-GADDIE-DUNLOP). Im nichttoxischen Fieber steigt das Blutfett weniger stark (RAAB). Fraglich sind Einflüsse von Dunkelheit und Ultraviolettbestrahlung (GALLOW). HOLT-AYLWARD-TIMBRES haben ein 11jähriges Kind mit periodischer Hyperlipämie, Milz- und Leberschwellung, Hautausschlägen und Gewichtsabnahme beobachtet; Wesen und Ursachen dieser Erscheinungen konnten nicht aufgeklärt werden.

Hyperlipämie kann ebensowohl bedingt sein durch erhöhten Fettzustrom ins Blut wie durch erschwertem Abtransport aus dem Blut (z. B. bei essentiellen Xanthomatosen). Wieweit im Einzelfall erhöhter Zustrom oder erschwerter Abtransport ursächlich in Frage kommt, wieweit unzureichende Fettdurchlässigkeit der Capillaren oder verzögerter Fettabbau eine Rolle spielt, bedarf jeweils der Klärung (vgl. auch HIMWICH-SPIERS, WECHSLER). WERTHEIMER unterscheidet zwischen Fettwanderung infolge primärer Veränderungen im Kohlehydrathaushalt (Glykogenverarmung der Leber, Inkreteinflüsse) und Fettwanderung ohne Störungen im Kohlehydrathaushalt, die durch Insulin nicht beeinflussbar und wahrscheinlich durch Sauerstoffmangel bedingt sind. In Übereinstimmung damit erklärt STARUP die Aderlaßlipämie mit Sauerstoffmangel und MONASTERIO fand Zunahme des Leberfettes (Neutralfettes) und der Phosphatide bei Luftverdünnung, in einigen Fällen bei gleichzeitiger Abnahme des Depotfettes. Warum es bei Sauerstoffmangel zu einem Absinken von Fettsäuren und Lecithin im Blut kommt, ist noch ungeklärt (vgl. auch SURE-KIK-CHURCH; McLACHLAN fand vorübergehendes Absinken des Blutfettes im Unterdruck nur bei Kaninchen nach 3 Stunden bei 354 mm, nicht aber bei Hunden und Katzen). Anscheinend sinkt der Fettgehalt des Blutserums (bei gleichbleibendem Fettgehalt des Gesamtbluts!) mit steigender Alkalireserve (LEVINE-SOSKIN, DONELLY). Ob Veränderungen im Säurebasenhaushalt mit der Hyperlipämie in Zusammenhang stehen?

Zu einem Übertritt größerer Fettmengen in den Harn kommt es auch bei stark erhöhtem Blutfett nicht. Eine makroskopisch sichtbare Lipurie tritt nur dann in Erscheinung, wenn die Chylusgefäße mit den abführenden Harnwegen in Verbindung stehen (Chylurie).

Die mobilisierten Depotfette gelangen nun in die Leber. „Ob sie bereits dort zu körpereigenen Fetten und Lipoiden oder doch Bausteinen derselben umgewandelt werden, steht nicht fest“ (LEHNARTZ). Jedenfalls ist die Leber der Hauptort des Fettabbaues (AYLWARD-CHANNON-WILKINSON, KAPFFHAMMER). Daneben können Abbauprodukte der Fette auch in der Muskulatur, in der Magen- und Darmwand (nicht aber im Gehirn!) entstehen. Niere, Hoden, Leber und Muskulatur können die Ketonkörper weiter abbauen (JOST, KÜHNAU). Die Bedeutung der Lunge für den Fettabbau wird vor allem von französischen Autoren hervorgehoben. Es scheint jedoch, daß sie, wenn überhaupt, höchstens eine Rolle spielt als Durchgangsstation, in der wesentliche stoffliche Umsetzungen nicht stattfinden (BINET-AUBEL-MARQUIS, BINET-MARQUIS,

JEKKELN, HETÉNYI, HOPPE, MARKOWITZ-MANN, NITZESCU-BENETATO, PERETTI-REALE-CIOGLIA, ROGER-BINET-VERNE, RORDORF). Die sogenannten „*Fettneumonien*“ kommen durch Fettaspiration (Lebertran, Petroleum) zustande, verlaufen meist leicht, neigen aber zu Sekundärinfektionen und zeigen ganz charakteristische makro- und mikroskopische Bilder (GRAEF, GARVIN).

Die Tatsache, daß der Muskel nicht nur Kohlehydrate, sondern auch Fettsäuren abbauen kann, ist für die Energetik des Muskelstoffwechsels von größter Bedeutung. Sie ist von um so größerer Bedeutung, als bisher eine *Umwandlung von Fett*, d. h. von Fettsäuren in Kohlehydrat noch immer nicht mit voller Sicherheit erwiesen ist, wenn auch viele Beobachtungen in diesem Sinne gedeutet werden können (JOST, THANNHAUSER, LEHNARTZ, HENZE-STÖHR, GREGG, V. HATTINGBERG).

Der chemische Abbau der Fette — auch intravenös injiziertes Fett wird verwertet (BABA, KOHNO, NOMURA) — ist nicht in allen Phasen restlos geklärt (JOST, THANNHAUSER, LEHNARTZ, KÜHNAU, FLASCHENTRÄGER, VERKADEVAN DER LEE). Der Fettabbau geschieht (wie der Fettaufbau) unter dem Einfluß von einfachen Dehydrasen, Esterasen und Lipasen. Das zunächst abgespaltene *Glycerin* steht in naher Beziehung zu den Kohlehydraten. Es kann zu Glykogen synthetisiert oder, wie die Kohlehydrate, über Milchsäure und Acetaldehyd zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden. Der diabetische Organismus ist nachweislich in der Lage, aus Glycerin Glucose aufzubauen.

Die höheren *Fettsäuren mit einer geraden Zahl von C-Atomen* — alle normalerweise im Körper vorkommenden Fettsäuren besitzen, wie schon erwähnt, eine *gerade* Anzahl von C-Atomen — verbrennen nach dem *Prinzip der β -Oxydation* bis zu den Ketonkörpern (Acetessigsäure, β -Oxybuttersäure). Durch die fortlaufende Oxydation am β -C-Atom entsteht immer wieder eine um 2 C-Atome ärmere Fettsäure und ein Bruchstück mit 2 C-Atomen, vermutlich Essigsäure. „Es liegt im Bereich der Möglichkeit, daß daraus Bernsteinsäure, Fumar- oder Äpfelsäure entstehen, Substanzen, die jeder Zelle als Brennstoff dienen können, was die hochmolekulare Fette wohl nicht können“ (FLASCHENTRÄGER). Das Auftreten größerer Mengen von Ketonkörpern wird verhindert durch Glykogenreichtum der Leber, durch Glucose, durch Kohlehydratpaltprodukte — „antiketogene Wirkung“ der Kohlehydrate — durch Fettsäuren mit ungerader Zahl von C-Atomen und wohl auch durch Leberschädigung (in den letzten beiden Fällen verminderter Fettsäureabbau). Der Mechanismus dieser „antiketogenen“ Wirkung ist unbekannt (Theorien bei KÜHNAU).

KRAINICK fand nach intravenöser Zufuhr von Fettsäuren mit hoher (*gerader*) C-Zahl nach späterem Maximum ein langsames Absinken der Ketonensäuren als nach Fettsäuren mit niedriger C-Zahl. Nach intravenöser Zufuhr von Fettsäuren mit *ungerader* C-Zahl fand sich nur eine geringe Ketonämie und Ketonurie und auf diese nur bei *höheren* Fettsäuren. Leberpräparate sollen unter gleichzeitigem Absinken des Blutfettes das Blutketon erhöhen (LEITES-ODINOV-GOLBER). Die Neigung zur Bildung von Ketonkörpern ist nicht bei allen Tierarten gleich stark (TRIMBACH). Unter normalen Verhältnissen, d. h. wenn genügend Kohlehydratbausteine zur Verfügung stehen, werden die Ketonkörper in der Leber (BRENTANO meint in der Peripherie) wie Kohlehydrate über Acetaldehyd und Essigsäure verbrannt.

Eine Fettsäuredehydrase in Leber und Muskel — sie wurde, wenigstens bei Ratten, auch in Milz, Niere, Lunge, Darmschleimhaut und Fettgewebe gefunden (CREMER) — dehydriert die gesättigten höheren Fettsäuren mit gerader und ungerader C-Zahl und läßt Ölsäure entstehen. Da diese Dehydrase Öl- und Linolsäure praktisch nicht angreift, erwägt LANG, ob ihre Aufgabe nicht überhaupt allein in der Ölsäureherstellung bestehe. Im Einklang damit kommt

WINTER nach Versuchen an lebergeschädigten Hunden zu dem Schluß, daß das Ungesättigmachen der Fettsäuren vor allem in der Leber stattfindet. Auch verzweigte Fettsäuren werden in der Leber am besten, in Niere, Milz und Lunge aber gar nicht abgebaut (LANG-ADICKES, WINKLHOFFER). Die Herstellung ungesättigter Fettsäuren ist bedeutungsvoll, wenn es sich bestätigt, daß ungesättigte Fettsäuren die Abbaugeschwindigkeit der gesättigten bestimmen und daß in Gegenwart ungesättigter Fettsäuren auch die schwer verbrennlichen ungeradzahligen Fettsäuren im Organismus ausgenutzt werden. Untereinander sind die ungesättigten Fettsäuren kinetisch durchaus ungleichwertig (SKRAUP-STRIECK-SCHORN).

Aus diesen Zusammenhängen heraus ist der *Ketonkörperanstieg im Blut* im Hunger, bei kohlehydratarmer und fettreicher Ernährung und beim Diabetes mellitus verständlich. Normalerweise enthält das Blut 13—26 mg-% Ketonkörper, bei Diabetikern bis zu 2500 mg-% (v. SLYKE-FITZ). Fettzufuhr erhöht die Ketonämie für etwa 3 Stunden (MARKEES). Der leichtkranke Diabetiker erhöht bei kohlehydratarmer Kost zunächst seine Ketonkörperausscheidung, verliert sie aber nicht selten bei gleichbleibender Ernährung im Laufe von 1—2 Wochen fast völlig (v. NOORDEN-ISAAC); beim Gesunden dagegen bleibt die Ketonurie während der ganzen Dauer des Kohlehydratentzugs oder Hungers meist auf etwa gleicher Höhe stehen (BRUGSCH-HIRSCHFELD). Da die Leber der Hauptort dieser Umsetzungen ist, kann es bei Störungen der Leberfunktion (Schwangerschaft, acetonämisches Erbrechen, Chloroformnarkose) zu Ketonkörperanstieg im Blut kommen. Ob dabei mehr Ketonkörper gebildet oder die Ketonkörper langsamer abgebaut werden, steht dahin. In allen Fällen sinkt die CO_2 -Kapazität des Blutes mit steigender Ketonämie. Die Frage, ob Milzentfernung Abbaustörungen der ungesättigten Fettsäuren verursacht, ist noch unentschieden (LEITES, LEITES-KOSLOVA-JUSRIN, dagegen CANNAVERO-ARAGONA).

Ein kleiner Teil der Fettsäuren wird an der endständigen Methylgruppe oxydiert (*ω -Oxydation*; VERKADE-VAN DER LEE). Dabei handelt es sich um Fettsäuren mit schwer verbrennlichen oder ungünstig liegenden Resten. Wenige Prozent der so entstandenen schwer verbrennlichen Dikarbonsäuren erscheinen im Harn. *Fettsäuren mit ungerader Zahl von C-Atomen* treten beim Abbau gewisser Aminosäuren auf. Aus ihnen entsteht schließlich Propionsäure, deren weiterer Abbau noch unbekannt ist. Die Propionsäure ist ein gemeinsamer Bestandteil des Fettstoffwechsels und des Eiweißstoffwechsels, ähnlich wie Methylglyoxal, Brenztraubensäure, Acetaldehyd und Essigsäure gemeinsame Glieder des Fettstoffwechsels und Kohlehydratstoffwechsels sind.

Fettaufnahme, Fettspeicherung und Fettabgabe sind die Leistungen, die das Fettgewebe zu vollbringen hat. Eine andere Tätigkeit im Dienst des ganzen übt das Fettgewebe nicht aus. Einen *Aufwand an Energie* erfordern natürlich auch Fettaufnahme und Fettabgabe — einen geringen Aufwand, wenn Fettspeicherung und Fettabgabe gering sind, einen höheren, wenn der Umsatz steigt. Stets bleibt aber der Energieumsatz des Fettgewebes ungleich geringer als der Energieumsatz der Muskulatur oder der Drüsen (vergleichende Übersicht in *Tabulae biologicae* III, 463. 1926).

In Untersuchungen am isolierten Gewebe (RUSKA-OESTREICHER, RUSKA-QUAST, HENLE-SZPINGIER) hat sich gezeigt, daß der O_2 -Verbrauch des *Unterhautfettgewebes* gemischt und ausreichend ernährter Ratten 90% des O_2 -Verbrauchs der Leber erreicht, sofern man den O_2 -Verbrauch auf den Eiweißgehalt der Trockensubstanz bezieht. Da die Leber 65%, das Unterhautfettgewebe rund 0,70% Eiweiß enthält, so ergibt sich, daß der O_2 -Verbrauch der Leber etwa

103mal so groß ist wie der O_2 -Verbrauch des Unterhautfettgewebes, bezogen auf 100 g lebensfrisches Gewebe. Der O_2 -Verbrauch des Hodenfettes der Ratte ist noch geringer. Nach Analysen von RUSKA-OESTREICHER errechnet sich der O_2 -Verbrauch des ruhenden Muskels als etwa 354mal so groß, der O_2 -Verbrauch der Leberzelle als 542mal so groß wie der O_2 -Verbrauch des Hodenfettgewebes (jeweils auf Gewichtseinheit frischen Gewebes gerechnet).

Eine Beeinflussung des O_2 -Verbrauchs des Fettgewebes durch *verschiedene Ernährung* ließ sich nicht nachweisen. Nachweisen ließ sich jedoch, daß das Plasma der fettarmen Zelle intensiver atmet als das Plasma der fetterfüllten Zelle. Nach Wiederernährung von Hungertieren konnten RUSKA-QUAST im Gegensatz zu SCOZ und FELIX-EGER keine Atmungssteigerung nachweisen. Lebhaft atmendes Fettgewebe besitzen gesunde *wachsende* Tiere. Die Atmungswerte wachstumsgestörter Tiere (Tiere mit Ziegenmilchanämie, Vitamin A- und B_2 -Mangeltiere) liegen deutlich darunter.

Der „echte“ *R.Q. des normalen Fettgewebes* liegt um 0,75. Bei Glucosezusatz steigt er unter Glucoseschwund stark an (Fettbildung aus Kohlehydrat), an Tagen maximaler Atmung im Hungerzustand sinkt er ab (tiefer R.Q. bei reiner Fettverbrennung). „Im Hunger treten periodische Erhöhungen der Atmungsgrößen, des N- und Wassergehalts der Gewebe ein, die mit einem periodischen Abwandern des Fettes aus den Speicherorganen in Zusammenhang gebracht werden“ (RUSKA-OESTREICHER). Die Ergebnisse von SCOZ und Mitarbeiter fügen sich zwanglos in diesen Rahmen. FELIX-EGER berichten von R.Q. des weißen Fettes von über 1 bei Mästung mit Kohlehydrat, von R.Q. unter 1 bei Mästung mit Eiweiß und Fett; die höchsten R.Q.-Werte fanden sie 16 Stunden nach der Fütterung, den höchsten O_2 -Verbrauch 12 Stunden danach.

Der O_2 -Verbrauch des *braunen Fettgewebes* liegt höher als der O_2 -Verbrauch des weißen, sein R.Q. tiefer.

Fettspeicherung und Wasserspeicherung sind eng verknüpft. Reichliche Ernährung führt meist zu Stoff- und Wasseransatz (ZONDEK u. a.). Das Verhältnis des Fett- und Wasseransatzes schwankt in Abhängigkeit vom Zustand des Körpers und der Art der Nahrung (Eiweißgehalt, Säuerung u. a.). MARX fand in Hunderversuchen mit isokalorischen Kohlehydrat- und Fettzulagen in beiden Fällen Wasserretention mit erhöhtem Durst und Einschränkung der Diurese und extrarenalen Wasserabgabe. Bei Fettzulagen war die Wasserretention weniger stark; es stieg dabei aber im Gegensatz zum Verhalten nach Kohlehydratzulage der Plasmatrockenrückstand, die zirkulierende Plasma- und Erythrocytenmenge und das Blutfett. Im Sinne einer stärkeren Wasserbindung durch den fettreicher gewordenen Organismus spricht gleichfalls die Beobachtung von v. MORACZEWSKI, daß die Diurese nach Zufuhr einer größeren Wassermenge nach vorangehenden Fettgaben geringer ausfällt als nach üblicher Ernährung. v. MORACZEWSKI denkt an vermehrte Kolloidquellung und organische Säuren als Ursache der stärkeren Wasserbindung. Fettkost soll auch nach BARBOUR-HUNTER-RICHEY den Transport, die Speicherung und die Ausscheidung des Wassers hemmen. Umgekehrt sieht man bei plötzlicher Unterbrechung der Nahrungszufuhr und gleichbleibender Wasserzufuhr einen erheblichen Diureseanstieg. Der Gesunde kann dabei 600—800 g, der Fettleibige 1000—1500 g Wasser verlieren. Schränkt man die Nahrungszufuhr langsamer ein, dann wird auch die Wirkung auf den Wasserhaushalt undeutlicher. Im Hunger steigt neben dem Blutfett die zirkulierende Plasmamenge; der Eiweißgehalt sinkt wenig. Es kann also nicht *jede* Hyperlipämie mit Diureseminde- rung verbunden sein, wie ELEK-ROTH meinen.

Der Wasseransatz bei langdauernder Unterernährung (Hungerödem) steht nicht mit dem Fettstoffwechsel in Zusammenhang; maßgebend ist hier der

Eiweißmangel. Wie unübersichtlich die Dinge noch sind, zeigt die Tatsache, daß nach GRAFE und v. HOESSLIN reichliche Kohlehydratzufuhr eher zu Wasser-*verlusten* als zu Wasserretention führt und daß im langfristigen Versuch bei streng isokalorisch ernährten Hunden nach Fettkost eine lebhaftere *Diurese* einsetzt. Cholesterin fördert bei intravenöser Zufuhr die *Wasserausscheidung*, bei peroraler Zufuhr die *Wasserretention* (DEGKWITZ).

Die *Mineralien* stehen in vielfachen Beziehungen zur Tätigkeit innersekretorischer Drüsen (GLATZEL) und können über diese den Fettumsatz beeinflussen. Ob die Gewichtsverminderung nach Kochsalzentzug über die Folge der Entwässerung hinausreicht, ob kochsalzreiche Ernährung den Fettansatz (durch Appetitsteigerung?) begünstigt, steht dahin. Von einer unmittelbaren Beteiligung des Chlor, des Natrium und Kalium, des Calcium, Magnesium und des Schwefels sowie der Spurenelemente am Umsatz der Fette wissen wir nichts sicheres. Leinöl soll bei Kaninchen das Blutkalium und das Blutcalcium zunächst erhöhen, später (nach 6 Wochen) unter den Ausgangswert absinken lassen (RIX-EHRHARDT). Der Phosphor ist ein wesentlicher Bestandteil der Phosphatide und in Gestalt der Phosphorsäure unentbehrlich für Fettsäureresorption und Fetttransport.

Die Vitaminforschung der vergangenen Jahre hat begonnen, Beziehungen zwischen *Vitamin- und Fettumsatz* aufzudecken (Lit. bei STEPP-KÜHNAU-SCHROEDER und ARON-KLINKE). Im Rahmen der Ansatzstörungen bei unzureichender *Vitamin-A*-Versorgung stockt auch der Fettansatz. Zur Fettbildung aus Kohlehydrat, zur Fettbildung aus Fettsäuren und Glycerin, zur Oxydation ungesättigter Fettsäuren soll Vitamin A notwendig sein. GREEN dagegen meint, es spiele höchstens im Stoffwechsel der *ungesättigten* Fettsäuren eine Rolle. Unklar ist die Ursache der Lipämie nach Vitamin-A-Zufuhr (Fettabbauhemmung?) und des erhöhten Blut-Vitamin A bei nephrotischer und diabetischer Lipämie. Mit Hemmung des Fettabbaues ließe sich die Verfettung der Endothelien und Reticuloendothelien von Leber und Milz, die Verfettung der Hodenzwischenzellen und die Lipoidspeicherung in den Plattenepithelzellen bei A-Hypervitaminose deuten.

Unentbehrlich zur Fettverwertung ist das *Vitamin B₁*. Es katalysiert die Resynthese der Brenztraubensäure zu Fettsäure sowie deren weiteren Abbau. Die Fettbildung aus Kohlehydrat unter B₁-Wirkung (s. auch BEST-RIDOUT) erklärt sich vermutlich damit. „Die durch Aneurin verstärkte Fettbildung und Fettablagerung in den Organen kommt aber außerdem auch noch auf indirektem Wege zustande; einmal durch Verbesserung der Fettresorption, weiter durch die vom Aneurin ausgehende Aktivierung des Insulins, endlich wohl auch noch durch die noch nicht ganz geklärten synergistischen Beziehungen des Aneurins zu der den Lipidstoffwechsel regulierenden Nebennierenrinde. Die Lipämie bei Beriberi ist im wesentlichen bedingt durch eine Störung dieser Wechselbeziehungen“ (STEPP-KÜHNAU-SCHROEDER). Die Ursache der gestörten Fettresorption bei B₁-Mangel liegt in einer herabgesetzten Aktivität der Pankreaslipase und -Esterase. TAKATA berichtete von Verminderung der Gesamtfettsäuren von Gehirn, Rückenmark und peripheren Nerven von Tauben infolge B₁-Mangels. Gleichzeitig findet sich erhöhtes Plasma-Cholesterin und erniedrigtes Plasmaphosphatid (verminderte Fähigkeit zur Phosphatidsynthese?). Angesichts dieser intensiven Beteiligung des Vitamin B₁ am Fettstoffwechsel muß es auffallen, daß reichliche Fettzufuhr die Entwicklung einer B₁-Avitaminose *verzögert* und Fettzulagen die Erscheinungen der B₁-Avitaminose so lange

bessern als Fett gegeben wird (Zufuhr von Fettsäuren anstatt von Fettsäuresynthese unter B₁-Wirkung?). Soviel wir sehen, liegt der Mechanismus der B₁-Einsparung durch Fett noch nicht klar (EVANS-LEPKOVSKY, WESTENBRINK).

Über Beziehungen des Fettstoffwechsels zu anderen Vitaminen gibt es kaum Beobachtungen. *Vitamin C* soll die Fettsäureoxydation in der Leber fördern (QUASTEL-WHEATLEY). Der Lipase- (und Katalase-) Gehalt des Körpers bleibt nach SUOMALAINEN bei C-Avitaminose derselbe, nach KRÜGER steigt die Lipase vor allem nach peroraler Zufuhr von Vitamin C bis um 100% an. — Bei *D-Hypervitaminose* kommt es aus noch nicht durchschaubaren Gründen zu Abmagerung und Lipoidinlagerungen in Leber, Arterienwand und innersekretorische Drüsen. — Die *Vitamin E*-Mangelzeichen sollen großenteils Wirkungen toxischer Fettstoffwechselabkömmlinge sein und mit dem Einfluß des Vitamin E auf die hypophysären Regulationsmechanismen in Zusammenhang stehen. In E-Avitaminose geborene Ratten sind untergewichtig, vor allem fettarm. BEZNAK sah aber auffallenderweise bei vitamin-E-frei ernährten Ratten in vielen Fällen Fettsucht entstehen! — Vom *Vitamin H* endlich kennt man nur die Tatsache, nicht die Ursache seiner Unentbehrlichkeit für regelrechte Fettverwertung.

b) Die hormonalen Regulationen des Fettstoffwechsels.

Brennwertverbrauch und Brennwertzufuhr bestimmen das Ausmaß von Fettansatz und Fettabbau. Artgleiche Individuen, gleiche Organe artgleicher Individuen benötigen indes für gleiche Leistung keineswegs immer gleiche Energiebeträge. Ja noch mehr: Dieselbe äußere Arbeit kann derselbe Organismus mit ganz verschiedenem stofflichem und sogar verschiedenem energetischen Aufwand bewältigen. Der Körper verfügt über Regulationsmechanismen, durch die er — im Dienste der dem ganzen gestellten Aufgaben — den Stoffwechsel seiner Gewebe den immer neuen Gegebenheiten immer wieder anpaßt. Die Gesamtheit dieser Regulationsmechanismen bildet das vegetative System. Seine Werkzeuge sind die Mineralstoffe, die Hormone und die vegetativen Nerven. Wie weit sich Hormone und Nervenimpulse über Mineralverschiebungen auswirken, läßt sich im Einzelfall meist nicht entscheiden.

Es regulieren aber nicht nur die Hormondrüsen den Stoffwechsel; auch der Stoffwechsel kann seinerseits die Funktion der Hormondrüsen beeinflussen. Wir werden also auch fragen, wie weit Art und die Größe der Fettzufuhr die Funktion der innersekretorischen Drüsen zu beeinflussen vermögen.

Insulin.

Trotz zahlreicher Untersuchungen besitzen wir noch kein widerspruchsfreies Bild vom Einfluß des Insulins auf den Fettstoffwechsel. Nach Insulin in großen Dosen, d. h. nach Insulin *ohne* gleichzeitige Nahrungszufuhr ändert sich der *Gesamtfettgehalt des Körpers* nicht (RAPER-SMITH, SATCH), gibt man aber Insulin mit Zucker oder Insulin mit Fett, dann nimmt er zu (OMURA, ONOHARA, SCHUR, WERTHEIMER u. a.). Insulin hemmt die Fettmobilisierung, schwächt die alimentäre Hyperlipämie ab (RONY-CHING) und erhöht den Wassergehalt des Fettgewebes (bei Ratten von 10—25 auf 60%, bei Hunden von 18 auf 55%). Bei fortgesetzter Insulin-Zucker- oder Insulin-Fettmast sinkt aber der Wassergehalt rasch wieder ab. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg des Glykogengehalts und der Jodzahl des Fettgewebes und zu Gewichtszunahme, offenbar also zu Fettbildung aus Kohlehydrat (WERTHEIMER, HOFFMANN-WERTHEIMER, SANO, SCOZ-BAER-BOERI). SCOZ-BAER-BOERI fanden in derartigen Versuchen bei Hunden Glykogenzunahmen von 0,6 auf 1,4, von 0,1

auf 0,7%, Jodzahlanstiege von 62 auf 65, von 61 auf 66, Gewichtszunahmen von 1,7, 2,2 und 2,5 kg bei fast fettfreier Ernährung. Von besonderem *klinischen* Interesse scheint uns die Tatsache zu sein, daß nach etwa 15tägiger Versuchsdauer *trotz* Fortsetzung derselben Behandlung das Körpergewicht *nicht* mehr anstieg; Glykogengehalt und Jodzahl des Fettgewebes kehrten zum Ausgangswert zurück! Man könnte sagen: Es hat sich auf einer höheren Ebene ein neues Gleichgewicht eingespielt. — In Übereinstimmung mit diesen chemischen Untersuchungen konnten in LUBLINS Respirationsversuchen am Gesunden „Anhaltspunkte dafür gewonnen werden, daß das Insulin die Fähigkeit zu besitzen scheint, die Fettbildung aus Kohlehydrat zu befördern“.

Das *Leberfett* nimmt unter den genannten Bedingungen um etwa dieselbe Menge ab, um die das Muskelfett zunimmt (SOPP-SELBACH, WERTHEIMER, OMURA-NITTA, TANZI-AGOSTINI). Nach Entfernung der Leber ändert sich das Muskelfett nicht mehr (RAPER-SMITH). Es scheint also, daß unter Insulin aus dem Kohlehydrat der Nahrung in der Leber Fett gebildet wird und daß dieses Fett von der Leber nach der Peripherie abströmt. Sehr hohe Insulindosen können anscheinend eine so reichliche Fettbildung in der Leber bewirken, daß es neben einem Anstieg des Blutfetts auch zu einem Anstieg des Leberfetts kommt. Vielleicht muß in diesem Sinn die Beobachtung verstanden werden, daß bei postmortaler Autolyse die Leber sehr fettreich ist, wenn man dem Tier zuvor *große* Insulindosen verabfolgt hat; nach *kleinen* Insulindosen enthält die Leber nur wenig Fett (GENTILE, HEPNER-WAGNER, LOMBROSO). Die Fettleber bei Pankreasdiabetes, bei Phlorizin- und Phosphorvergiftung gibt nach Zufuhr von Insulin *ohne* gleichzeitige Nahrungszufuhr ihr Fett ab und bildet Glykogen (HOTTA, MÖBIUS, WERTHEIMER, ARNDT-GREILING); die pankreasdiabetische Ketose, die Ketonurie bei Phlorizinvergiftung und die Hungerketonurie geht dabei zurück (CHAIKOFF, SORKIN-CAMPBELL, KLEIN, PUCSKO, MAIGNON, SALOMONSEN), unter Umständen nach vorübergehendem Anstieg (BURN, LOEW). Der Fettgehalt normaler Lebern wurde nach Insulin *ohne* gleichzeitige Nahrungszufuhr unverändert, erhöht oder erniedrigt gefunden (SATO, RAPER-SMITH, OMURA). Die Ursache solcher Unterschiede ist ungeklärt (Unterschiede des Zustromes aus dem Darm, der Füllung der Fett- und Kohlehydratspeicher, des Verbrauchs?).

Wenn man außerdem sieht, daß derartige widerspruchsvolle Ergebnisse auch hinsichtlich des *Blutfetts* nach Insulin gefunden worden sind: Absinken (CHRISTOMANOS, RAAB), Anstieg (vor allem bei toxischen Dosen; RAPER-SMITH, WHITE, TANGL), keine Veränderung (NISSEN, MILLER, FESTEN, KATSURA) — dann geht daraus die Abhängigkeit der Insulinwirkung von anderen Stoffwechselgegebenheiten deutlich hervor. — LEWIN fand bei Hunden verminderte alimentäre Hypercholesterinämie nach Insulininjektion.

Bei länger dauernder *Insulin-Kohlehydratmast* tritt zunächst eine Hyperlipämie auf. Man hat sie als *Transportlipämie* aufgefaßt und auf die Fettbildung aus Kohlehydrat in der Leber bezogen (SOPP-SELBACH); im weiteren Verlauf sinkt das Blutfett wieder ab, wie ja auch Glykogengehalt und Jodzahl des Fettgewebes wieder zum Ausgangswert zurückkehren (vgl. oben). Im experimentellen Pankreasdiabetes und im Diabetes mellitus des Menschen ist das Blutfett erhöht, die peripheren Fettlager schmelzen zusammen, die Leber wird fettreicher (THANNHAUSER u. a.). Die diabetische Hyperlipämie (MORIMOTO, CHRISTOMANOS, TANGL, DONOMAE), die Hyperlipämie bei Cyankalivergiftung (KUBO), bei Narkose (MAHLER), bei Nephrosen (SHI-HAO-MILLS) und nach Ölgaben (RONY) sinkt unter Insulin ab, weil das Insulin die Verbrennung der Kohlehydrate erleichtert und damit jene Stoffwechselbedingungen beseitigt, die zur Entstehung der Lipämie geführt haben. Jene Lipämie, die unter Insulin *absinkt*, ist Ausdruck einer Fettwanderung von der Peripherie nach der Leber,

jene dagegen, die unter Insulin ansteigt (z. B. bei Insulin-Kohlehydratmast) ist Ausdruck einer Fettwanderung von der Leber nach der Peripherie. Vielleicht erklären solche Verschiedenheiten der Stoffwechsellage die widerspruchsvollen Befunde der Insulinwirkungen auf Blutfett und Leberfett.

Der Rückgang der Diabeteshäufigkeit bei *fett- und brennwertarmer Ernährung* und die Fettempfindlichkeit mancher Diabetiker läßt an Schädigung der Insulinerzeugung oder Hemmung der Insulinwirkung durch reichliche Fettzufuhr denken (BERTRAM, HIMSWORTH). Das letzte Wort ist hier noch nicht gesprochen; eher als an die Neutralfette wäre wohl an die Lipide zu denken. Experimentelle Beweise für Schädigung der Insulinerzeugung oder Insulinwirkung durch fettreiche Ernährung liegen bisher nicht vor.

Adrenalin und Nebennierenrindenhormon.

Von *unmittelbaren* Auswirkungen des *Adrenalins* auf den Fettstoffwechsel ist nichts bekannt. Merkwürdig ist der von HILL-KOEHLER mitgeteilte Befund einer vermehrten enteralen Fettausscheidung unter Adrenalinwirkung.

Mittelbar wird der Fettstoffwechsel durch die Stoffwechselsteigerung und den *Abbau des Muskel- und Leberglykogens nach Adrenalinzufuhr* beeinflusst (REISS, LEHNARTZ). Dabei schwindet das Leberfett sehr rasch. Die Zuckerausscheidung im Harn ist oft größer als der gesamte Kohlehydratvorrat des Organismus. Höchstwahrscheinlich beruht das auf Neubildung von Zucker aus Fett. SANO berichtet von Hemmung der Glykogenanlagerung im isolierten Fettgewebe durch Adrenalin. Die nach Adrenalin gefundene Fettinfiltration der Leber bei erniedrigtem Blutfett und der Anstieg der Ketonkörper (LOEW, RAAB, STÖRRING, PAGE) könnte auf eine abnorm starke „Fettgier“ der Leber im Dienste der Zuckerneubildung bezogen werden. Auch beim Diabetiker sinkt das Blutfett nach Adrenalin (SULLIVAN-CANNERON). Anscheinend kommt es aber nur in gewissen Phasen der Adrenalinwirkung zu einer Fettanhäufung in der Leber.

Dem *Corticosteron* kommt eine ausschlaggebende Bedeutung für alle Phosphorylierungsvorgänge zu. Da die Phosphorylierung eine Vorbedingung ist für die Resorption der Fette, ihre Wanderung innerhalb des Organismus und ihre Abbaufähigkeit, werden Fettresorption und Fettwanderung durch Nebennierenrindenentfernung gehemmt. Unter diesen Umständen kommt es zum Absinken des Blutcholesterins (REISS), Fettschwund (KUBO) und (bei stark aktiver Schilddrüse; BOMSKOV-SCHNEIDER) zu Kachexie. Bei Corticosteronmangel fehlt die Entwicklung einer Hungerfettleber und einer Phosphorvergiftungsfettleber (LASZT-VERZÁR). Umgekehrt wächst nach Nebennierenrindenzufuhr der Fettgehalt der Organe (KÖHLER) und der Serumlipoidspiegel (JORES, dort Literatur, WESTERLUND), ein hyperthyreotisch bedingter Fettverlust wird aufgehoben (OMURA) und Tiere mit Nebennierenrindenhypertrophie werden zu fetten Riesentieren (Nebennierenrindenfettsucht; BOMSKOV-SCHNEIDER). Ob sich die Störungen des Kohlehydrathaushalts bei Nebennierenrindenausfall (Neigung zu Hypoglykämie und Schwund von Muskel- und Leberglykogen) auf den Fettstoffwechsel auswirken können, bedarf noch der Klärung. Der Ketonkörperanstieg im Blut nach Nebennierenentfernung und in der ADDISON-Krise könnte eine einfache Hungerketose sein. — Schließlich fördert die Nebennierenrinde die Cholesterinablagerung im Gewebe (REISS, GROLLMAN, THADDEA).

Fettfreie Ernährung von Ratten soll zu Atrophie der gesamten Nebennieren führen und durch Zufütterung von Fettsäuren nicht behebbar sein (BLUMEN-

FELD). Im übrigen ist von Beeinflussungen der Nebennierenfunktionen durch Fettzufuhr und Fettumsatz nichts bekannt.

Schilddrüsenhormon.

MÜLLER und MAGNUS-LEVY zeigten als erste, daß bei Hyperthyreosen infolge krankhafter Schilddrüsenfunktion oder infolge längerer Darreichung von Schilddrüsenpräparaten die Abbauvorgänge des Körpers gesteigert sind. Wird die Nahrungszufuhr dabei nicht entsprechend erhöht, dann greift der Organismus seine Brennstoffvorräte an, um den laufenden Bedarf zu decken. Der sinkende R. Q. zeigt eine lebhaftere Fettverbrennung an. Das Depotfett, das Fett in Herz- und Körpermuskulatur schwindet, Blutfett und Blutcholesterin sinken (TRENDELENBURG, THANNHAUSER, REISS, BOYD-CONNEL, WESTRA-KUNDE, PASTERNAK-PAGE, SAKURAI). Wenn das hohe Brennwertbedürfnis durch Kohlehydrate und Fette abgedeckt wird, liegt der Stickstoffbedarf des hyperthyreotischen Körpers im Bereich der Norm (LAUTER, KRAUSS). An Gesamtfett und Fettsäuren verarmt auch die Muskulatur; Phosphatidgehalt und Jodzahl steigen (PASTERNAK-PAGE). Daneben bestehen offenbar Störungen der Fettsynthese. Schilddrüsenzufuhr hemmt die Hyperlipämie und Hyperlipoidämie, die nach der Resorption im Dickdarm entstandener Eiweißspaltstoffe auftritt (MITANI); entsprechend erhöht Schilddrüsen- (und Nebenschilddrüsen)-Entfernung die Fettsäuren, die Gesamtlipide und das Eiweiß im Blutserum (PARHON-ORNSTEIN, SAKURAI). Beim gesunden Hund steigt im Verlauf langfristiger Schilddrüsenfütterung das abgesunkene Blutfett und Blutcholesterin allmählich wieder an (HEPLER). Es scheint sich wie beim Insulin ein neues Gleichgewicht herzustellen.

Bei *Myxödem* bleibt das Blutfett nach Fettbelastung länger erhöht als beim Gesunden (LEITES-SORKIN-AGALETZKAJA). Schilddrüsenmangel erhöht den Fettreichtum des Körpers und den Fett- und Cholesteringehalt des Bluts, vermindert die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung und erhöht den respiratorischen Quotienten (REISS, PARHON-ORNSTEIN, NAKAZAWA, HECKSCHER, TURNER-KHAYAT). Das Fettgewebe solcher Tiere ist besonders glykogenreich. Die Befunde KANAUCHIS von einer Neigung des schilddrüsenlosen Tieres zu einem Absinken des Fettgehalts in allen Organen bei übermäßig hoher oder übermäßig niedriger Außentemperatur bedürfen noch der Bestätigung.

Aus Tierversuchen erschlossen ABELIN und Mitarbeiter einen *spezifischen* Einfluß der Schilddrüse auf den Fettstoffwechsel. Es traten in ihren Versuchen schon zu einer Zeit, da die Gesamtverbrennungen „nur unwesentlich“ erhöht sind, bereits deutliche Fettverluste in den Organen auf. In vitro fand KEESER Hemmung der Lipase durch Thyroxin und andere Schilddrüsenstoffe.

Spezifische Hormonwirkungen lassen sich oft am *isolierten Organ* deutlich erkennen. Nach SCOZ soll Thyroxin die Fettsäuresynthese im Fettgewebe hemmen. Bei einem Wassergehalt des Fettgewebes unter 10% führt Thyroxin zu einer begrenzten Mobilisierung von Fett; wassereiches Fettgewebe dagegen (mehr als 20% Wasser) verliert unter Thyroxin nur Wasser (SCOZ, SCOZ-MICHELI). Nach längerer Thyroxinbehandlung der Tiere atmet ihr Fettgewebe etwa doppelt so intensiv wie das Fettgewebe von Normaltieren. Es schien hierin die allgemeine umsatz erhöhende Wirkung des Thyroxins zum Ausdruck zu kommen. Setzte man aber Schilddrüsenstoffe (frische Schilddrüse, Thyroxin, Elityran) dem isolierten Fettgewebe und *nicht* dem lebenden Organismus zu, dann fehlt jene Atmungssteigerung (OESTREICHER). Das ist sehr auffallend. Liegt das an der langsam eintretenden Wirkung der Schilddrüsenstoffe oder an einer zu hohen Dosierung? „Schilddrüsenstoffe greifen also nicht sicher am Fettgewebe an“ (OESTREICHER). Der niedere Eigenumsatz des Fettgewebes wird durch Schilddrüsenentfernung nicht weiter gesenkt (OESTREICHER).

Der Basedow-Kranke zeigt nach *Fettzufuhr* denselben Blutfettanstieg wie der Gesunde. Stärker als beim Gesunden ist jedoch der Anstieg der Ketonkörper im Blut — möglicherweise eine Folge der Glykogenverarmung der Leber (LEITES-SORKIN-AGALETZKAJA). Die Glykogenverarmung der Leber nach Schilddrüsenzufuhr läßt sich durch gleichzeitige Fett- und Kohlehydratgaben verhindern. Gibt man Fett und Schilddrüsenstoffe gleichzeitig, dann nimmt die grundumsatzsteigernde Wirkung der Schilddrüse zunächst ab, später aber stark zu (ABELIN und Mitarbeiter). Nach BERGFELD ergibt bei Ratten die Fütterung mit Schweinefett Strumen mit geringem Jodgehalt und hohe Jodausscheidung, die Fütterung mit Kokosfett normale Schilddrüsen mit hohem Jodgehalt und niedrige Jodausscheidung. Offensichtlich wird also unter geeigneten Bedingungen auch die Funktion der Schilddrüse durch den Fettreichtum der Nahrung (das tierische Fett?) beeinflußt. Histologische Schilddrüsenveränderungen bei fettreicher Ernährung wurden vermißt (Versuche von ROGERS-ECKSTEIN an weißen Ratten). Fettleibige Menschen sollen mehr Thyroxin binden können als normalgewichtige (HYKESOVA-KRIZENECKY). So kam man dazu, in den Fettdepots eine Art Auffangvorrichtung für Thyroxin zu sehen und den Verlust des Depotfettes nicht als Folge sondern als *Ursache* der Hyperthyreose aufzufassen.

Hormone der Keimdrüsen, Thymus, Epithelkörperchen und Epiphyse.

Diese Hormone scheinen den Fettumsatz nur dann zu beeinflussen, wenn sie die Funktionen der übrigen innersekretorischen Drüsen in andere Bahnen lenken.

Die Ursache der erhöhten Blutfettwerte der Schwangeren, ihre höheren Blutfettanstiege nach Fettbelastung (BOYD, SCHMIDT v. ELMENDORF-EFFKE-MANN) ist noch nicht eindeutig geklärt. Die meisten männlichen Sexualhormone üben solche Wirkungen nicht aus; einige fördern den Fettansatz (KORENCHEVSKY). Follikelhormon erhöht das Blutcholesterin. Eine Neigung zu Fettansatz im Unterhautgewebe mit gleichzeitigem Schwund des Leberfetts bedingt häufig die Kastration. Der Gesamtfettgehalt junger kastrierter Ratten war indes nach 7—14 Wochen gegenüber Normaltieren nicht verändert (REED, SCHULTZE). Neben der Rückwirkung auf andere innersekretorische Drüsen spielt bei der Fettanreicherung nach Kastration sicher auch die Verminderung der Muskelaktivität eine Rolle (Tierversuche von WANG und Mitarbeiter, GANS, MILEY). — Auffällig sind Befunde, die für *erhöhte* Fettverbrennung des kastrierten Hundes zu sprechen scheinen (geringere alimentäre Hyperlipämie, erhöhte Ketonämie; LIETES).

Thymektomierte junge Hunde werden fett (KLOSE-VOGT).

Klinisch und theoretisch bedeutsam erscheint uns die Tatsache, daß Gänse, die *zur Zeit der Geschlechtsruhe gemästet* werden, *keine Spermien* bilden. Gleichzeitig bleiben die Geschlechtsorgane auf jugendlicher Entwicklungsstufe stehen, die Hodenzwischenzellen wachsen. Auch Eifollikel sollen sich zurückbilden. Beginnt die *Mast erst während der Brunst*, dann beschleunigt sie Hodenwachstum und Samenreifung (STIEVE). Vielleicht darf man auch beim Menschen unter ähnlichen Bedingungen mit einer Beeinträchtigung der Keimdrüsenfunktion rechnen. Gewisse klinische Beobachtungen ließen sich damit in Einklang bringen: Durch Entfettung kann nicht selten die Impotenz Fettleibiger behoben werden (KISCH, FÜRBRINGER, v. NOORDEN) und Menstruationsstörungen fettleibiger Frauen können nach Entfettung verschwinden. Es muß aber betont werden, daß diese klinischen Erscheinungen nicht durch Hemmung der Keimdrüsenfunktion infolge überreicher Ernährung bedingt sein *müssen*, und daß die ganze Frage heute noch keineswegs spruchreif ist.

Hypophysenhormone.

Zusammen mit dem Zwischenhirn bildet die Hypophyse eine funktionelle Einheit.

Nach *Entfernung der Hypophyse* hat man bei einem kleinen Teil der Versuchstiere Fettsucht entstehen sehen; bei unvollständiger Entfernung der Hypophyse häufiger als bei vollständiger. So sprechen, im Gegensatz zu den neueren, vor allem ältere Arbeiten stets von Fettsucht nach Hypophysektomie, und zwar schon nach Zerstörung des Hypophysenvorderlappens (CROWE-CUSHING-HOMANS, BELL, DANDY-REICHERT, MAHONEY-SHEEHAN). Nach technisch einwandfreier Hypophysektomie kommt es indes offenbar überhaupt nicht zu einer Fettsucht. Die Fettsucht in Fällen von *unvollkommener Hypophysektomie* wird von SMITH u. a. auf Verletzung des Hypophysenstiels oder der Hirnbasis, d. h. auf Verletzung des Zentralnervensystems bezogen (s. S. 505). REISS-EPSTEIN-GOTHE denken an die Möglichkeit einer kompensatorischen Hypertrophie von Hypophysenresten mit gesteigerter Bildung und Ausschüttung corticotropen Hormons. Die hypophysäre Fettsucht bei *unvollkommener Hypophysektomie* wäre also in Wirklichkeit eine Nebennierenrindenfettsucht.

Der Gehalt des Bluts und der Leber an Gesamtfettsäuren und Lipoiden erfährt (nach CHAIKOFF-GIBBS-HOLTOM) bei hypophysenlosen Hunden keine nennenswerten Veränderungen. Dagegen bekommen hungernde hypophysenlose Ratten (im Gegensatz zu Normaltieren) keine Leberverfettung, obwohl sie an Gewicht ebenso stark abgenommen haben wie die Normaltiere. Kann die Leber der hypophysenlosen Tiere das Fett nicht festhalten (BERTRAM)? Es wird bei hypophysenlosen, mit Tetrachlorkohlenstoff oder Phosphor vergifteten Ratten auch die Fettleber vermißt, die sich bei Normaltieren unter diesen Umständen herauszubilden pflegt. Fehlt dagegen, bei unvollkommener Hypophysenexstirpation etwa, die nach restloser Hypophysenentfernung regelmäßig auftretende Nebennierenatrophie oder gibt man den hypophysenlosen Tieren Nebennierenrinde, dann kommt es zu Fettleberentwicklung wie beim Normaltier (ISSEKUTZ-VERZAR). *Vollkommene Hypophysenentfernung* wirkt sich also in einer *Unterfunktion* der Nebennierenrinde aus.

Nach *Zufuhr von Hypophysenvorderlappen* konnten ROTHSCHILD-STAUß beim normalen Kaninchen keine Änderung der Gesamtpetrolätherfraktion, des freien und des Estercholesterins im Blut feststellen; bei lange fortgesetzten Hormongaben stieg die Estercholesterinfraktion und die Jodzahl des Depotfetts. Die Leber nimmt an Fett und Wasser zu (BEST-CAMPBELL) und BURN-LING sahen nach alkalischen Hypophysenvorderlappenextrakten bei fettgefütterten Tieren erhöhte Acetonkörperausscheidung (Anstieg der Fettverbrennung und verstärkte Fettmobilisierung?). Andererseits stellten EVANS-LING bei jungen Ratten nach intraperitonealer Injektion im Hypophysenvorderlappensubstanz die Entwicklung von Fettsucht fest. Die Gesamtheit der Ergebnisse läßt sich nicht zusammenfassend deuten, weil die Extrakte, mit denen gearbeitet wurde, ein wechselndes, in seiner Zusammensetzung nicht näher bekanntes Hormongemisch darstellten.

RAAB, der schon 1925 gefunden hatte, daß die Injektion von Vorderlappen- (und Hinterlappen-) Auszügen den Fettgehalt der Leber erhöht und den Fettgehalt des Blutes senkt, schloß daraus auf die Existenz eines Fettstoffwechselhormons der Hypophyse. Er hat es *Lipoitrin* genannt. Intraventrikuläre Injektion verstärkt seine Wirkung, Durchschneidung von Tuber cinereum und Halsmark hebt sie auf; ein zentraler Angriffspunkt des Hormons wird dadurch nahegelegt (RAAB, BLIX-OLHIN, NITZESCU-BENETATO). Eine Reihe von Beobachtungen — die

Aufhebung der alimentären Hyperlipämie, das Absinken des erhöhten Fettsäure- und Phosphatidspiegels im Blut hypophysenloser Hunde nach Vorder- und Hinterlappenextrakt (FUKUSHIMA) u. a. m. — machen es jedoch wahrscheinlich, daß das Lipoitrin identisch ist mit dem corticotropen Hormon (REISS). Kleine Mengen corticotropen Hormons enthält ja auch der Hinterlappen.

Noch auf andere Weise haben sich Beziehungen zwischen Hypophyse, Nebennierenrinde und Fettstoffwechsel ergeben in dem Sinn, daß Hypophysenentfernung die Rindenfunktion der Nebenniere und dadurch die Fähigkeit des Organismus, in seinen Geweben Fett zu bilden, nachhaltig hemmt. So sinkt der Gesamtfettgehalt hypophysenloser Ratten nach der Hypophysenentfernung zunächst ab, unter Umständen bis auf 60% des Ausgangswerts. Injektion von *corticotropem Hormon* läßt den Fettgehalt der hypophysenlosen Tiere sehr viel rascher wieder ansteigen. Verabfolgt man corticotropes Hormon an normale Ratten, dann steigt ihr Fettreichtum innerhalb von 1—3 Wochen um 20—50%. Nach corticotropem Hormon mit Olivenöl werden die Tiere fetter als nach Olivenöl allein. Dementsprechend muß man in der Abnahme des Blutfetts und der Lipide nach corticotropem Hormon — dasselbe sieht man nach Nebennierenrindenhormon — einen Ausdruck *beschleunigter Fettabwanderung in die Gewebe* sehen (REISS-EPSTEIN-GOTHE).

Eine indirekte Wirkung auf den Fettstoffwechsel entfaltet auch das *thyreotrope Hormon*: Intraperitoneal in hohen Dosen injiziert, verursacht es bei Ratten eine Abnahme des Leberglykogens und eine Steigerung der Blutketonkörper (EITEL-LÖHR-LOESER). Ob es sich bei der Feststellung OESTREICHERS, daß thyreotroper Vorderlappenstoff den O_2 -Verbrauch des isolierten Fettgewebes der Ratte *in vitro* erhöht, um eine *spezifische* Wirkung dieses Hormons handelt, bedarf noch der Untersuchung. Zusatz des Vorderlappen-Fettstoffwechselhormons von ANSELMINO-HOFFMANN (vgl. unten) hatte dieselbe Wirkung; Präphyson und Hypophysin waren wirkungslos. OESTREICHER fand außerdem einen vermehrten O_2 -Verbrauch des Unterhautfetts (*nicht* des Hodenfettes) *in vitro*, wenn die Tiere mit thyreotropem Hormon vorbehandelt waren. Bei den so vorbehandelten Tieren fand sich des weiteren eine lokale Einschmelzung des Unterhautfettgewebes in der Nähe der Injektionsstellen und — in beiden Fettgewebsarten — eine erhebliche Steigerung der anaeroben Glykolyse. Nach OESTREICHER bewirkt das auch im thyreotropen Hormon enthaltene „Fettstoffwechselhormon“ unmittelbar in den Fettagern einen vermehrten O_2 -Verbrauch des Gewebes und damit einen gesteigerten Fettabbau, sei es durch Umwandlung in Kohlehydrate, sei es durch Mobilisation bzw. Verbrennung. Diese Möglichkeit liegt besonders nahe, da diese Hormone eine Steigerung des Fettgehalts und der Ketonkörper des Blutes und eine Abschwächung der alimentären Hyperlipämie bewirken (SILBERSTEIN-GOTTENKER-GEIGER).

Das „*Fettstoffwechselhormon*“ von ANSELMINO-HOFFMANN erhöht die Ketonkörperausscheidung im Harn, den Ketonkörpergehalt des Blutes, den Gehalt der Leber an ungesättigten Fettsäuren und die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Ratte, Hund und Mensch; der Grundumsatz sinkt. Bei Fettverbrennung und besonders nach einer fettreichen Mahlzeit, aber auch im Hunger ist das Hormon in Blut und Harn nachweisbar. Dieses „ketogene Hormon“ soll außerdem das Blutfett und das Leberglykogen erhöhen (MAGISTRIS). Man wird an verminderte Wirksamkeit dieses Hormons denken, wenn bei Kranken mit „hypophysärer Insuffizienz“ der Anstieg der Blutketonkörper nach Fettmahlzeit fehlt und in vielen Fällen gleichzeitig die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung erniedrigt ist (GOLDZIEHER-SHERMAN-ALPERSTEIN). Möglicherweise ist das Fettstoffwechselhormon identisch mit dem (ebenfalls ketonämie- und umsatzsteigernden) thyreotropen Hormon (REISS). Übrigens wurden nicht alle Befunde

VON ANSELMINO und HOFFMANN von den Nachuntersuchern bestätigt (JUNKMANN-SCHOELLER, RAAB).

EVANS und Mitarbeiter beobachteten bei gesunden männlichen Hunden nach Behandlung mit *Wachstumshormon* das Auftreten einer Fettsucht; bei weiblichen Tieren hingegen kam es zu Akromegalie und Diabetes mellitus.

Oestrogene Hypophysenhormone machen nach Beobachtungen von ZONDEK-MARX wohl bei Hühnern, nicht aber bei Säugetieren schwere Hyperlipämie.

BURN versuchte zu zeigen, daß nicht allein die Hypophyse den Fettstoffwechsel steuert sondern daß auch der *Fettumsatz die Hypophysenfunktionen beeinflusst*. Fettreiche Ernährung soll vielfach gleiche Wirkungen haben wie Injektion von Hypophysenvorderlappen: Acetonkörperausscheidung im Harn, verminderte Zuckertoleranz, verminderte Insulinwirkung, Zunahme des Leberfetts, Zunahme des Leberglykogens. BURN glaubt, die Wirkungen fettreicher Ernährung beruhen vor allem auf der Ausschüttung von Hypophysenhormonen. Von einer Lösung dieser Frage kann vorläufig jedoch noch keine Rede sein.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Auswirkungen und das Ineinandergreifen der vielfältigen hormonalen Regulationsmechanismen des Fettstoffwechsels noch nicht klar überschaubar sind. Bedeutungsvoll sind in erster Linie die Hormone des Pankreas, der Nebennierenrinde und der Schilddrüse. Ob die Hypophyse nur vermittelt ihrer glandotropen Hormone in den Fettstoffwechsel eingreift oder ob sie außerdem gewisse Fettstoffwechselhormone bildet, ist eine unentschiedene Frage.

c) Die nervösen Regulationen des Fettstoffwechsels.

Mit den Blutgefäßen treten in das Fettgewebe feinste *Nervenstämme*. Ein Teil von ihnen endet frei an den Gefäßen und Zellen (BOEKE, REISER, STÖHR). Auf Grund histologischer Untersuchungen hält BOEKE diese nervösen Endigungen und den Grundplexus für Teile des parasymphatischen Systems. Für eine Versorgung des Fettgewebes mit spinal-sensiblen Nerven gibt es keine Anhaltspunkte.

Untersuchungen der neuesten Zeit verdanken wir unsere Kenntnisse von der *Funktion dieser Nerven*. Trennt man das Fettgewebe von seinen Nervenverbindungen — am symmetrisch angelegten Skapularfettkörper der Maus läßt sich das einseitig durchführen — dann fängt es schon nach einem halben Tag zu wachsen an. In der Regel hört das Wachstum nach 2—4 Wochen auf und der vergrößerte Fettkörper behält seinen Umfang bei. Die durchschnittlichen Nerven sind dabei weder regeneriert noch durch nervöse Organe der Nachbarschaft ersetzt (HAUSBERGER). Im Hungerzustand gibt das entnervte Organ seine Fettreserven erst ab, wenn die übrigen Fettlager des Körpers schon weitgehend aufgebraucht sind. Vielleicht kann es bis zu einer gewissen Grenze sogar noch im Hungerzustand Fett speichern. Im äußersten Hungerzustand schwinden jedoch die Fettbestände des nervös nicht mehr versorgten Gewebes so gut wie die des nervös unversehrten. Bei der Wiederauffütterung fettarmer Hungertiere füllt sich der seiner Nervenverbindungen beraubte Fettkörper rascher wieder auf (HAUSBERGER). Das letzte wird allerdings von KURÉ-OKINAKA bestritten. Diese fanden *langsamere* Wiederauffüllung des entnervten Fettkörpers und meinen, das entnervte Fettgewebe stehe „unter verlangsamterem Stoffwechsel“.

Wie bei jeder Fettbildung kommt es im Skapularfettkörper nach der Nerven-durchschneidung zunächst zu einem starken Anstieg des Wassergehalts und

geringer Fettvermehrung: Trotz vermehrter Fettaufnahme aus dem Blut sinkt infolgedessen zunächst der Fettgehalt. Dann setzt jedoch eine lebhaft Glykogenanreicherung der Fettzelle ein; der Fett- und (vorübergehend) der Diastasegehalt des Gewebes steigt an (SCOZ, HAUSBERGER-NEUENSCHWANDER-LEMMER), Wassergehalt und Fettaufnahme aus dem Blut sinken. Hat das Fettorgan schließlich seinen endgültigen Umfang erreicht, dann ist es erheblich *größer* geworden als vorher, seine ursprüngliche *stoffliche Zusammensetzung* hat es aber im wesentlichen beibehalten. Die Fettzunahme der entnervten Fettkörper der Maus schwankt zwischen 14 und 105% (CEDRANGOLO), und betrifft fast nur die Neutralfette, in einigen Fällen auch die Cholesterinester (BARGI-POLITZER). Merkwürdig ist die Feststellung von ADLER-MÖNNICH-TIBERI, daß entnervtes Fettgewebe aus einer zuckerhaltigen Tyrodelösung *weniger* Zucker entnimmt. Im ganzen steht fest, daß entnervtes Fettgewebe zu wachsen anfängt, mit größerer Gier Fett aus dem Blut entnimmt, mit größerer Gier aus Kohlehydraten Fett bildet und mit größerer Gier Fett speichert als normal innerviertes Gewebe (ADLER-MÖNNICH-TIBERI, BAUR-WASSERMANN, GIERCKE, HAUSBERGER, HAUSBERGER-GUYOT, NÜRNBERGER, WERTHEIMER). Ob die Fetteinlagerung nach Nervdurchtrennung mit Ischämie verbunden ist, steht dahin. Daß sie eine wesentliche *Ursache* der Fettbildung aus Kohlehydrat und der Fetteinlagerung darstellt (NORDMANN), ist unwahrscheinlich.

Welcher Art sind nun die vegetativen Nerven, die zum Fettgewebe ziehen? Woher bekommen sie ihre Impulse? Ältere Befunde: Zunahme des Fettpolsters der Extremitäten nach Entfernung der unteren Rückenmarksteile und nach Schädigung des N. ischiadicus (MÜLLER, MANSFELD-MÜLLER, LOSTAT-VITRY) führten nicht viel weiter. Weiter führte die Beobachtung, daß bei phlorizinvergifteten Hunden die sonst regelmäßig eintretende Fettmobilisierung (Hyperlipämie, Fettleber) ausbleibt, wenn man ihnen das Rückenmark oberhalb des 7. Brustwirbels durchschneidet; gleichzeitig erlischt auch die Ketonkörperbildung (ROSENFELD, WERTHEIMER, ERBEN-V. HASSELBACH, NORDMANN, dagegen FRANK). Durchtrennung der sympathischen Nerven, die mit der A. hepatica zur Leber ziehen, hat denselben Erfolg: Anstatt mit Fett reichert sich jetzt die Leber mit Glykogen an (WERTHEIMER). Dazu paßt gut, daß nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung — einseitige Durchschneidung bleibt wirkungslos — starke Hyperlipämie auftritt und die Leber doppelt so fettreich wird als vorher (USUELLI). Die Blutfettsteigerung nach Blutverlusten bleibt aus, wenn man das Rückenmark in Höhe des 4. Brustwirbels (MILL), die Blutfettsteigerung nach Veronal, wenn man es in Höhe des 3. Brustwirbels (LANGEN) durchtrennt.

Die blutfettsenkende Wirkung des Lipoitrins fehlt nach mechanischer Zerstörung des Infundibulum und des Tuber cinereum, nach Rückenmarksdurchschneidung in Höhe des 5.—6. Halswirbels, vorübergehend nach Splanchnicusdurchtrennung und Störung der Leberfunktion durch Phosphorvergiftung. Sie tritt nach Injektion in die Hirnventrikel schon bei viel kleineren Dosen ein als nach subcutaner Zufuhr. Die blutfettsenkende Wirkung des Lipoitrins scheint demnach durch Beeinflussung gewisser Zwischenhirnteile zustande zu kommen. Von hier aus gelangen die Impulse durch Halsmark und periphere vegetative Nerven zur Leber, wo sie wahrscheinlich eine Steigerung der Fettverbrennung auslösen (RAAB).

KURÉ-OI-OKINAKA und OI haben den Einfluß der Vorder- und Hinterwurzeln getrennt untersucht. Die sympathischen Verbindungsfasern des Grenzstrangs erreichen das Rückenmark über die Vorderwurzeln, die parasympathischen über die Hinterwurzeln. Es stellte sich heraus, daß das Fettgewebe nach Durchschneidung sowohl der Vorderwurzeln als auch nach einseitiger Entfernung des Bauchsympathicus auf der betroffenen Seite an Umfang

zunahm. Umgekehrt ließ Reizung der Vorderwurzeln (Quetschung, Injektion von Kantharidentinktur) das Fettpolster auf der betroffenen Seite schwinden. Zu demselben Ergebnis wie die Reizung sympathischer Fasern führte die Ausschaltung parasymphathischer Fasern durch Hinterwurzel durchschneidung oder Entfernung des Spinalganglions. Ischiadicus durchschneidung „verlangsamte“ den Fettstoffwechsel. Noch in anderer Weise zeigten SAHARA und KURÉ-SAHARA-OKINAKA die Bedeutung der sympathischen Innervation. Sie entfernten den Bauchgrenzstrang junger Hunde und behandelten den einen Teil der Tiere mit Pilocarpin, den anderen mit Acetylcholin. Nach 4—29 Wochen wurden die Tiere getötet. Bei allen traten zunächst innerhalb der Muskelfasern Fettkörperchen, in weiterem Verlauf auch im bindegewebigen Interstitium Fettablagerungen auf. Diese Entwicklung setzte etwa 4 Wochen nach Beginn der Injektionsbehandlung ein sobald eine Muskeldystrophie (infolge Ausschaltung des sympathischen Systems) deutlich geworden war. KURÉ-SAHARA-OKINAKA beziehen die Entstehung der „Lipomatose bei dystrophischer Muskulatur“ auf den Ausfall des sympathischen bzw. auf Steigerung des parasymphathischen Tonus. — Anscheinend unabhängig von den japanischen Forschern kam HAUSBERGER zu demselben Ergebnis. Er fand, daß das Wachstum und die (durch Hyperämie und Fettabgabe gekennzeichnete) Entzündungsbereitschaft des Fettkörpers der Maus durch sympathische Fasern gehemmt wird. Die einzelnen segmentären Innervationsgebiete überlagern sich; die sympathischen Fasern schließen sich den spinalen Fasern an. Nach hoher Durchtrennung des Bauchsympathicus traten Denervierungserscheinungen im Leistenfett auf. Die sympathischen Fasern für dieses Gebiet verlassen das Rückenmark also anscheinend schon sehr hoch. Über Zunahme der Fettdepots nach einseitiger Sympathektomie bei Katzen, Kaninchen und weißen Ratten berichteten auch BEZNAK-HASCH. Sie glauben, auf der sympathektomierten Seite seien Fettabbau und Fettanlagerung vermindert, jene aber stärker als diese und so komme es zu einem Anwachsen der Depots. LANCZOS berichtet von Verminderung des Leberfetts durch Pilocarpin, BRUHN-HIMWICH von Senkung von Blutfett und Blutzucker nach Injektion von Acetylcholin in die A. pancreatico-duodenalis des Hundes.

Aus diesen Ergebnissen darf man schließen, daß die Auswirkungen dieser nervösen Impulse auf das Leberfett den Auswirkungen auf das Depotfett entgegengerichtet sind. *Sympathicus überwiegen wirkt in Richtung einer Verschiebung des Fetts von den Depots nach der Leber, Parasymphathicus überwiegen gegensinnig.* Die zentrifugalen (parasymphathischen und sympathischen) Bahnen verlassen das Rückenmark teils im Halsteil, teils im oberen oder mittleren Brustteil. Durch sympathische Fasern scheinen auch zentripetale Reize vermittelt zu werden (fehlende Fettmobilisierung nach Ausfall der Lebernerven).

Die cerebralen Steuerungsmechanismen des Fettstoffwechsels sind äußerst verwickelt. Seit ERDHEIM steht fest, daß sich der Fettstoffwechsel von verschiedenen Stellen des Gehirns aus beeinflussen läßt. Man hat Fettsucht entstehen sehen bei künstlichen Gewächsen am Boden des Zwischenhirns (ASCHNER), nach Schädigungen am Zwischenhirnboden durch Bromsäure (SMITH), nach Argentinum nitricum-Injektionen in das Höhlengrau des 3. Ventrikels (GRAFE-GRÜNTHAL, GRÜNTHAL-MULLHOLLAND-STRIECK, STRIECK) und nach vielen Eingriffen ähnlicher Art (CAMUS-ROUSSY, ROUSSY-MOSINGER, STEWART, BAILY-BREMER, BIANCARDI, HOESCH, BERLIN; Allgemeines über Stoffwechselzentren bei KARPLUS). In vielen von diesen Versuchen läßt sich allerdings nicht mit Sicherheit entscheiden, ob die Fettsucht rein zentralnervös oder zentralnervös-hypophysär bedingt war. Die histologische Unversehrtheit der Hypophyse

ist noch kein Beweis für fehlende Hypophysenbeteiligung, denn wir sind noch nicht in der Lage, in solchen Fällen funktionelle Störungen der Hypophyse mit Sicherheit auszuschließen. Interessant ist in dieser Hinsicht eine Beobachtung von RANSON-FISHER-INGRAM: Nach experimenteller Verletzung der Hypothalamusgegend von 50 Affen und 300 Katzen trat nur bei *einem* Affen Fettsucht auf. Das Tier hatte nach 3 Monaten sein Gewicht verdreifacht. Nach 9 Monaten kam ein Diabetes mellitus hinzu, der Descensus testicularum fand abnorm früh statt — beides Zeichen hypophysärer Störung. Histologisch waren jedoch Hypophyse, Nebenniere und Schilddrüse des Tieres völlig normal.

Im *Zwischenhirn* liegen wichtige Schaltstellen für den Fettstoffwechsel Gerade im Zwischenhirn greifen aber hormonale und nervöse Mechanismen eng ineinander. Eine scharfe Begrenzung einzelner Stoffwechselzentren auf gewisse Zellgruppen ist nicht möglich und bei der engen Verknüpfung der verschiedensten Stoffwechselforgänge miteinander auch nicht zu erwarten. „Über das Wesen der Vorgänge in den Regulationszentren wissen wir kaum etwas“ (KARPLUS).

Fraglich bleibt auch, *welche stofflichen Veränderungen die adäquaten Reize* für diese Steuerungscentren darstellen. Von Stoffen, durch die die zentralen Regulationsmechanismen des Fettstoffwechsels in Gang gesetzt werden, kennen wir erst einige wenige: Das Lipoitrin, das Phlorizin, das Veronal und bei Anämie entstehende unbekannte Stoffe. MOLNAR-V. MARSOVSZKY berichten von vermindertem Fettgehalt von Leber, Nieren und Muskulatur nach Injektion einer Caolinaufschwemmung in die Cisterna cerebello-medularis (Folge der Druckerhöhung?). Ist die nephrotische Hyperlipämie ein Ausdruck geänderter Steuermechanismen? Möglicherweise wirkt als adäquater Reiz für die Fettstoffwechselzentren der Blutfettspiegel, der für jede Tierart ziemlich konstant ist. Daneben gibt es sicher noch andere humorale Reize und afferente Bahnen von höheren Hirnteilen und von der Peripherie her. Nach elektrischer Reizung der Pfote steigt bei Katzen, nach seelischer Erregung steigt bei Hunden und Katzen das Blutfett erheblich an (FAZIKAS-SPIERS-FOULTON, HIMWICH-FOULTON). Ob die gleichen nervösen Regulationsorgane den Kohlehydrat- und den Fettstoffwechsel steuern?

Die *Nebeneinander- und Hintereinanderschaltung hormonaler und nervöser Steuerungen* tritt mit fortschreitender Kenntnis immer deutlicher in Erscheinung. Hormone können gleichartige Wirkungen hervorbringen wie nervöse Reize, und der Impuls zu einem bestimmten Stoffwechselablauf geht nicht selten, streckenweise abwechselnd, auf hormonalen und nervösen Wegen. Anwachsen subcutaner Fettlager läßt sich mit Insulin erzielen, aber auch durch Verstärkung des Tonus parasympathischer Nerven. Durchschneidung des oberen Brustmarks oder der sympathischen Gefäßnerven der A. hepatica hemmt die Fettleberentstehung bei Phlorizinvergiftung. Insulin wirkt im gleichen Sinn, wenn auch mit anderem primärem Angriffspunkt. Nach Zwischenhirnschädigung bleibt die zur Phlorizinvergiftung und zum Diabetes mellitus gehörige Fettwanderung von der Peripherie nach der Leber aus; gibt man Hypophysenstoffe (Fettstoffwechselhormon von ANSELMINO-HOFFMANN?), dann setzt die Fettwanderung trotzdem ein (HOESCH). Das Hypophysenhormon Lipoitrin entfaltet seine Wirkungen über Zwischenhirn, Halsmark und vegetative Nerven; ähnliches scheint für andere Hypophysenhormone zu gelten. Bei jeder Reizung sympathischer Nervenfasern wird ein Stoff frei, der dem Adrenalin mindestens sehr nahe steht. Das sind wenige Beispiele für viele. Die Klinik der Fettsucht und Magersucht wird die Existenz engster, unlösbarer hormonal-nervöser Verbindungen nicht außer acht lassen dürfen.

III. Fettsucht und Fettleibigkeit.

1. Fettansatz und Fettleibigkeit.

Die Grenze zwischen normalem Fettansatz und Fettleibigkeit läßt sich nicht allgemein verbindlich festlegen. Sie ist landschaftlich gebunden und zeitgebunden. Der Orientale empfindet seine Frau nur dann als richtig und normal, wenn sie für unser Empfinden viel zu fett ist. „Was für einen mecklenburgischen Gutsherrn als völlig normaler Fettbestand zu bezeichnen wäre, könnte bei einem Kelten oder Romanen schon als erheblicher Grad von Fettleibigkeit zu deuten sein“ (v. NOORDEN). Unser Schönheitsideal ist schlanker als das Schönheitsideal unserer Großväter. Die „stattlichen Männer“ der Jahrhundertwende sind für uns unschön und fett.

Eine allseits und allzeit befriedigende zahlenmäßige Festlegung der Grenze der Fettleibigkeit kann es also nicht geben. Daß man eine näherungsweise Grenzziehung mit Hilfe von Gewichts- und Umfangsmessungen immer wieder versucht hat, ist verständlich. Wenn keine großen Gewächse oder Wasseransammlungen vorliegen, dann darf man eine Zunahme des Körpergewichts auch unbedenklich auf Zunahme des Fettgewebes und des in ihm enthaltenen Wassers beziehen. „Schwer“ und „Fettleibig“ sind Begriffe, die sich meist decken. Als Beispiele höchstgradiger Fettleibigkeit erwähnt KISCH zwei Männer von (angeblich!) 304,5 und 490,0 kg. v. NOORDENS schwerster Kranker wog 171 kg bei 171 cm Größe. Im allgemeinen sieht man Kranke von mehr als 100—120 kg Gewicht selten.

SEIFERT-MÜLLER, HASSING, GÄRTNER und QUETELET (s. bei VIERORDT) gaben Tabellen für Normalgröße und Normalgewichten. v. NOORDEN, der sie ausführlich wiedergibt, bemerkt dazu vorsichtig: „Wenn das Körpergewicht die durchschnittlichen Normalwerte der Tabelle um mehr als 30—35% überbietet, so macht das Individuum fast immer beim ersten Augenschein den Eindruck der Fettleibigkeit, und die nähere Untersuchung, die Besichtigung der Körperformen und die messende Betastung der Fettpolster wird den allgemeinen Eindruck bekräftigen.“ Nach SEIFERT-MÜLLER ist z. B. ein normaler 30jähriger Mann 1,72 m groß und 68,90 kg schwer. Wir Heutigen empfinden einen 30jährigen dieser Größe schon als viel zu fett, wenn er 82,7 kg, d. h. nur 20% über Tabellenwert wiegt. Es zeigt die Wandlung des Schönheitsideals, wenn THANNHAUSER 20 Jahre nach v. NOORDEN zu denselben Tabellen meint: „Finden wir Werte, die 10—15% über den errechneten Normalbedarf hinausgehen, so kann man von einer Fettleibigkeit sprechen.“

v. NOORDEN empfahl, die Körperlänge mit 430 und 480 zu multiplizieren; die beiden Werte in Gramm ergeben den Rahmen der Norm. Für 176 cm Größe erhält man damit als Grenzwerte 75,68 und 84,48 kg. Heute bezeichnen wir einen 176 cm großen, 20—30jährigen Mann dieses Gewichts ohne Bedenken als fettleibig. Am einfachsten und gebräuchlichsten ist die vor allem von MORITZ in die Klinik eingeführte BROCASche Formel: Normalgewicht in Kilogramm = Anzahl der über 100 liegenden Zentimeter der Körperlänge. Nach unseren Erfahrungen erhält man damit für den über 30—35 Jahre Alten brauchbare, für den Jüngeren aber zu hohe Richtzahlen. OEDER bezeichnet die doppelte Scheitel-Symphysenlänge als „proportionale Länge“ und benutzt sie in der Art wie MORITZ die natürliche Länge. Da die proportionale Länge in der Regel größer ist als die natürliche, ergibt das OEDERSche Verfahren noch höhere Normalgewichtswerte als das MORITZsche. Der „Normalwert“ des KAUPschen Index

$\left(\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right)$ wird mit 2,3 angegeben, der des ROHRERSchen Index $\left(100 \times \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right)$ mit 1,22—1,35. Ein „normaler“ 176 cm großer Mann wiegt somit nach KAUF 71,4 kg, nach ROHRER 66,5—73,6 kg. KRETSCHMER benützt den PIGNETSchen Konstitutionsindex: Körpergröße — (Brustumfang + Körpergewicht); er ist bei Pyknikern meist kleiner als 10.

TALBOT-BROUGHTON setzen in ihrem Kreatininindex K die Muskelmasse — ein Ausdruck der Muskelmasse ist die Höhe der Kreatininausscheidung — in Beziehung zum Körpergewicht: $K = \frac{\text{mg Kreatinin in 24 Stunden}}{\text{Gewicht in kg}}$. Der Index liegt bei Normalen um 20, bei Fettleibigen (relativ geringerer Muskelanteil am Körpergewicht) um 14. Größere Erfahrungen mit diesem Index scheinen bisher nicht vorzuliegen.

Wir können es uns ersparen, alle jemals angegebenen Verfahren aufzuführen. Mögen sie noch so ausgedacht sein — es liegt in der Natur der Sache, daß sie nicht mehr als grobe Richtwerte geben können. Für den klinischen Alltagsgebrauch genügt das Verfahren von MORITZ.

Im gleichen Land und zur gleichen Zeit können gleich große, gleich alte und gleichgeschlechtliche Menschen ganz verschieden schwer sein, ohne daß man deshalb den einen als abnorm mager, den andern als abnorm fett bezeichnen könnte. Beschaffenheit und Masse von Muskulatur und Knochen bestimmen das Gewicht mit. *Im Zweifelsfall muß der klinische Blick, nicht die Waage die Frage: fettleibig oder nicht? beantworten.* Von Fettleibigkeit reden wir, wenn wir Fettwülste am Kinn, am Hals und am Rumpf, wenn wir Grübchen, Dellen und Furchen an Wangen, Kinn, Hals und Kreuzbein finden — selbst wenn die Waage keinen eindeutigen Ausschlag gibt und selbst wenn die mit 2 Fingern hochgehobene Nabelhaut weniger als 3 cm breit ist (3 cm ist nach OEDER die Grenze der Dicke der Nabelhaut des Normalgewichtigen). Geräte zur Messung der Fettpolsterdicke der Haut braucht der Kliniker im allgemeinen nicht.

Nach rein *morphologischen* Gesichtspunkten beantworten wir also die Frage: *Liegt Fettleibigkeit vor?* Was die Dicke seines Fettpolsters für den einzelnen Menschen *bedeutet*, das ist eine zweite Frage. Die Antwort hängt ab von der Funktionstüchtigkeit seiner Organe. v. NOORDEN hat den Begriff der „*relativen Fettleibigkeit*“ entwickelt. „Ich spreche von ihr, wenn der Fettreichtum des Körpers zwar, nach allgemeinen Begriffen, nicht übermäßig, für die besonderen Verhältnisse, unter denen sich der Körper befindet, aber zu groß ist.“ Herzkranken, Lungenkranken, Gelähmte, Kranke mit chronischen Gelenkerkrankungen und venösen Stauungen der unteren Gliedmaßen können, allein nach ihrem Aussehen beurteilt, nicht übermäßig fett, mit Rücksicht auf ihr Leiden jedoch „relativ fettleibig“ sein. Die Diagnose „relative Fettleibigkeit“ kann also immer nur auf Grund der Kenntnis des Gesamtorganismus und seiner Leistungsfähigkeit gestellt werden. In therapeutischer Hinsicht ist die Feststellung einer relativen Fettleibigkeit natürlich von großer Bedeutung.

2. Allgemeines Krankheitsbild und Prognose.

Im Volke gilt nur *hochgradige* Fettleibigkeit — sie ist bei Frauen häufiger als bei Männern — als eigentliche Krankheit — nicht ganz zu Unrecht, denn trotz ausgesprochener Fettleibigkeit fühlen sich viele Menschen ganz gesund und leistungsfähig. Die Regel ist das aber nicht. Die meisten stark Fettleibigen sind durch ihr Leiden körperlich und geistig doch recht behindert.

Leistungen des Intellekts, des Willens und des Gefühls sind im praktischen Leben ohne körperliche Betätigung oft gar nicht zu vollbringen. Die *Fettleibig-*

keit stellt daher an die Energie des Menschen schon im Alltäglichen *höhere Anforderungen*. Viele Fettleibige verzichten aus Scheu vor körperlicher Anstrengung auf die Umsetzung des Gedankens in die Tat. Ihre *Willensimpulse und Affekte* brauchen dabei gar nicht weniger stark zu sein als die anderer Menschen. Man hat die Fettsucht einen Prüfstein genannt und darauf hingewiesen, daß schwache Naturen ihr erliegen und versumpfen, daß starke sich an ihr um so besser bewähren. Allerdings sind die Affekte vieler Fettleibigen weniger intensiv, ihre Willensimpulse im ganzen schwach oder doch mehr explosiv und weniger nachhaltig und ausdauernd. Die geringe *Spontaneität* besteht vielfach schon *vor* der Entwicklung der Fettleibigkeit. Sie hat — zu Unrecht — dazu geführt, in dem langsamen persönlichen Tempo die *Ursache* und nicht einen *Ausdruck* der Fettsucht zu sehen. Die Mimik des Fettleibigen ist weniger differenziert als die Mimik des Gesunden, und zwar nicht nur, weil das Gesicht ein stärkeres Fettpolster besitzt. Man trifft die Schwäche der Spontaneität allerdings nicht bei *allen* Fettleibigen. Wohlbekannt sind jene geistig und körperlich beweglichen, lebendigen Pykner vom Typ TOBIAS KNOPP, der Schöpfung WILHELM BUSCHS. Sie sind alles andere als stumpf und träge, sind stets tätig, meist ausgeglichener Stimmung und haben immer etwas vor.

Eine „*Psychologie des Fettleibigen*“ gibt es also nicht. Es *kann* sie nicht geben, weil Fettleibigkeit ein zu heterogener Symptomenkomplex ist und weil neben den gemeinsamen, durch die Fettleibigkeit als solche bedingten seelischen Eigenheiten das seelische Zustandsbild durch die psychologisch in ganz verschiedenen Richtungen sich auswirkenden Erkrankungen, die zur Fettleibigkeit geführt haben, maßgebend bestimmt wird. Man muß also bei jedem Fettleibigen zwei Gruppen seelischer Erscheinungen auseinander halten. Einerseits bestimmen *Art und Lokalisation der der Fettleibigkeit zugrunde liegenden* (innersekretorischen, cerebralen u. a.) *Krankheitsvorgänge* die seelischen Verhaltensweisen. Auf der anderen Seite hat der *Zustand der Fettleibigkeit als solcher* — und dieser interessiert uns hier in erster Linie — gewisse Folgen. Wie andere Kranke mit auffallenden Leiden zieht der Fettleibige die allgemeine Aufmerksamkeit auf sich. Er kann aber, selbst wenn er Beschwerden von seinem Zustand hat, nicht im gleichen Maße wie andere Kranke auf Mitgefühl und Rücksicht rechnen. Man belächelt, verspottet, beschimpft ihn als Faulpelz und Vielfraß, man staunt und spottet über sein Aussehen. So wird der Fettleibige bald stumpf und gleichgültig, bald mißtrauisch und ablehnend, bald scheu und zurückgezogen, bald rüpelhaft und aggressiv, sobald sein Zustand irgendwie berührt wird. Nur wenigen von den auffallend Fettleibigen gelingt es, sich mit ihrem Aussehen und den Bemerkungen der Mitmenschen abzufinden, ohne in Überkompensierungen und Verkrampfung oder Resignation und Weltschmerz zu geraten. Besonders leiden Kinder unter ihrer Fettleibigkeit. Das Kind ist gegen ein Anders-als-die-andern-Sein äußerst empfindlich und Kinder untereinander kennen wenig Rücksicht auf die Empfindungen des anderen.

Fettleibigkeit hemmt die körperliche Leistungsfähigkeit. Mehr Masse muß bewegt werden und das Gewicht ist viel ungünstiger verteilt als etwa bei einem Mann mit einem Rucksack gleicher Schwere. Streckungen und Beugungen werden durch das Fettpolster gehemmt. Druckempfindlichkeit des Fettgewebes ist nicht selten. Mühsam und schwerfällig kommt der Fettleibige daher. Wenn ein großer Fetthauch nach vorne zieht, muß er seinen Oberkörper nach rückwärts verlegen, um das Gleichgewicht halten zu können. Bei geringer Anstrengung fängt er heftig an zu schwitzen. Atmung, Kreislauf und Stützgewebe werden stärker beansprucht als beim Normalgewichtigen. Der Kranke sucht deshalb jede Anstrengung zu vermeiden und begünstigt mit dieser Untätigkeit wieder den Fettansatz. Jede Krankheit, die an die ohnehin *überlasteten*

Organe neue Anforderungen stellt, bedeutet eine ernste Gefahr. Gefürchtet sind beim Fettleibigen Erkrankungen der Kreislauforgane, Bronchitiden und Pneumonien, aber auch Diabetes mellitus und Infektionskrankheiten aller Art. Fettleibige neigen mehr als andere zu Infekten, Katarrhen der oberen Luftwege, Thrombosen und Embolien. Die Lungentuberkulose des Fettleibigen hat keineswegs eine bessere Prognose als die Lungentuberkulose des Normalgewichtigen oder Mageren (CURSCHMANN). Es sind schließlich nicht allein seine überlasteten Kreislauforgane, die den Fettleibigen chirurgische Eingriffe so schlecht vertragen lassen; es ist auch eine allgemeine, nicht näher faßbare Widerstandslosigkeit.

Die *Entwicklung der Fettleibigkeit* kann schon im frühen Kindesalter, aber auch erst in der 2. Lebenshälfte einsetzen. Sie kann — beim *M. Fröhlich* z. B. — langsam, kaum merkbar entstehen und stärker werden und sie kann, wie es von der Fettsucht des *M. Cushing* bekannt ist, unter gleichzeitiger Wasserretention in wenigen Wochen einen Gewichtsanstieg von 10—20 kg bewirken. Auch da gibt es keine allgemeingültigen Gesetzmäßigkeiten. Zeit und Tempo der Entwicklung bestimmen die zugrunde liegenden Störungen, d. h. die individuelle neuro-endokrine Konstellation.

Brauchbare Zahlen über die *Häufigkeit von Fettsucht und Fettleibigkeit* liegen nicht vor. Es müßte dazu auch jeweils angegeben werden, wo die Grenze zwischen normal und fettleibig gezogen wurde. In nahrungsknappen Zeiten gibt es weniger Fettleibige; zahlenmäßige Unterlagen fehlen auch hier.

In der Heterogenität des Syndroms Fettleibigkeit liegt es begründet, daß von einer *Prognose der Fettleibigkeit* nicht gesprochen werden und daß der Kliniker mit Zahlen, die sich auf *den* Fettleibigen beziehen, nicht viel anfangen kann. Nur die genaueste Kenntnis des Einzelfalles, seines Befundes und seiner Vorgeschichte, ermöglichen es, eine Prognose und eben nur die Prognose dieses *einen* Kranken zu stellen. Die wenigen Fälle spezieller Fettleibigkeitsformen, bei denen schon die Diagnose weitgehend die Prognose festlegt — *M. Cushing*, LAURENCE-MOON-BIEDLSche Krankheit, Nebennierenrindenfettsucht — fallen zahlenmäßig kaum ins Gewicht neben jenen anderen, in denen keine *Art*-, sondern nur eine *Individualprognose* möglich ist. Entscheidend wird die Prognose jedes Fettleibigen durch Lebensbedingungen und Beruf bestimmt. Für einen Büroangestellten bedeutet Fettsucht eine viel weniger einschneidende Erkrankung als für einen Rennreiter und einen Soldaten.

Eine Prognostik *der* Fettleibigkeit kann also nur ganz allgemeine Vorstellungen vermitteln. Nach RICHTER betrug die Lebenserwartung *sämtlicher* Versicherter einer Gesellschaft 50 Jahre, die Lebenserwartung der *fettleibigen* Versicherten (Gewicht mindestens 10 kg über den BROCASchen Normalwerten) 47 Jahre und 10 Monate. Auf Grund von Versicherungsstatistiken kommt FLORSCHÜTZ zu dem Ergebnis, daß die Sterblichkeit Fettleibiger um 26% größer ist als die Sterblichkeit Normalgewichtiger. An Nieren- und Leberkrankheiten und an Diabetes mellitus, vor allem aber an Kreislaufversagen, gehen Fettleibige häufiger zugrunde als Normalgewichtige. Die Aufstellung der amerikanischen Medico-Actuarial Mortality Investigation stützt sich auf Beobachtungen an 221819 Menschen. Die Aufstellung (vgl. Tabelle 1) zeigt jenseits des 35. Lebensjahres eine überdurchschnittlich hohe Sterblichkeit der Übergewichtigen; je größer das Übergewicht, desto höher die Sterblichkeit! Der Höchstwert ist eine Sterblichkeit von 181% des Mittelwerts bei Übergewichtigen von 28—41 kg im Alter von 40—44 Jahren. Bei Untergewichtigen über 35 Jahren liegt die Sterblichkeit stets *unter* den erwarteten Werten. In jungen Jahren ist die Sterblichkeit im allgemeinen umso höher, je stärker das Körpergewicht vom *Mittelwert* abweicht.

Tabelle 1. Lebenserwartung und Körpergewicht.
(Durchschnittssterblichkeit = 100 gesetzt.)
(Aus NOLEN - HYMANS V. D. BERGH - SIEGENBEEK VAN HEUKELOM,
Lebensversicherungsmedizin. Berlin 1925.)

Lebensalter bei Abschluß der Ver- sicherung Jahre	Abweichung von dem Durchschnittsgewicht in kg												
	-15 bis -21	-10 bis -15	-6 bis -10	-3 bis -6	-1 bis -3	+1 bis -1	+1 bis +3	+3 bis +6	+6 bis +10	+10 bis +15	+15 bis +21	+21 bis +28	+28 bis +41
20—24	135	127	115,5	107	105,5	104	102	99	97	102	104	110	125
25—29	122	116	108,5	102	101	100	99	97,5	96,5	104	108	116	132
30—34	112,5	108	102,5	98	97,5	97	96,5	96	97	109	118,5	131	149
35—39	105	101	97,5	94,5	95	95	96	96,5	101	112,5	133	151	172
40—44	99	95,5	93	91,5	93	94	96,5	97	108	115	141	157	181
45—49	93,5	91	89,5	89,5	91,5	93,5	97,5	100	112	116,5	139	155	178
50—53	88,5	88	87	88,5	90,5	94,5	99	102	112,5	116,5	132	150,5	172
54—56	86	86	86	88	90,5	95,5	99,5	102,5	112	116	122	142	162
57—59	86	86	86	88	90,5	95,5	99,5	102	111,5	114,5	117,5	134	153
60—62	86	86	86	88	90	95	98,5	101	110,5	112,5	114	130	148

Von landschaftlich, rassisch und völkisch verschiedener Fettleibigkeitshäufigkeit wird im Abschnitt „Vererbung der Fettsucht und Magersucht“ die Rede sein.

Die Prognose des Fettleibigen wird schließlich nicht zum wenigsten bestimmt durch das Ob und Wie der *Behandlung*. Die Fettleibigkeitsbehandlung stellt an Einsicht und Entsagungskraft des Kranken hohe Anforderungen, denen nicht jeder gewachsen ist. Trotzdem scheint uns das Urteil von GRAFE hart, wenn er meint: „Fettsüchtige sind im allgemeinen denkfaul und optimistisch“ und dem Kranken allein die Schuld gibt, wenn die Behandlung nicht zum Ziel führt: „Theoretisch ist die Fettsucht eine restlos heilbare Krankheit . . . Was für zwangsläufiges Schicksal gehalten wird, ist meist Schuld, d. h. Versagen der Persönlichkeit gegenüber den besonderen Aufgaben der Gesundheit.“ Wir glauben doch, daß es Fettleibigkeitsformen gibt — sie mögen seltener sein als im allgemeinen angenommen wird —, bei denen auch durch strengst durchgeführter Behandlung auf die Dauer das Gewicht nicht wesentlich vermindert werden kann.

3. Die Fettleibigkeitstypen.

Die klinische Erfahrung zeigt, daß Fettsucht nicht gleich Fettsucht ist, weder symptomatologisch noch therapeutisch. Man hat sich deshalb seit langem bemüht, die Fettleibigen nach klinischen Gesichtspunkten zu gruppieren. Diese Bemühungen um eine sinnvolle Gruppierung der tausendfach wechselnden Erscheinungsformen sind mehr als bloße Spielerei und Lust am Systematisieren. Scheidung des Wesensverschiedenen und Zusammenfassung des Wesensgleichen sind Vorbedingung der Erkenntnis und, speziell für den Kliniker, Vorbedingung rationaler Behandlung.

Die *Aufteilung der Fettleibigkeit in einzelne Fettleibigkeitsformen* hat mit besonderen Schwierigkeiten zu kämpfen. Es heben sich zwar nach der Art der Fettablagerung und der Begleitsymptome gewisse sich wiederholende Formen immer wieder heraus. Die weitaus überwiegende Mehrzahl aller Fettleibigen ist aber gerade durch die ausgesprochen *individuelle* Ausprägung ihrer Fettablagerungen gekennzeichnet. Dieses Primat des Individuellen zeigt, daß *unmittelbare* Umweltwirkungen an der Gestaltung der Fettleibigkeit nur beschränkt mitwirken. Wo nämlich *unmittelbare* Umwelteize ein Krankheitsbild bestimmen, wo die (im Zusammenspiel von Erbanlagen und Umwelt-

gewordene) Individualität des Organismus an Bedeutung zurücktritt, da finden wir weitgehend *gleichartige* Zustandsbilder und Verläufe. Lungenpest, Masern, Ruhr verlaufen bei allen Menschen sehr ähnlich, Typhus und Tuberkulose schon viel weniger. Bei jenen Krankheiten aber, die Funktionsabläufe betreffen, durch die zu einem guten Teil das Einmalige des Individuums bestimmt wird, eben z. B. bei den neuro-endokrinen Krankheiten, finden wir alle nur denkbaren Stärkeabstufungen, Kombinationen, Schwankungen und Übergänge. Jeder Einzelfall — und das gilt für die neuro-endokrinen Krankheiten im allgemeinen, wie für die Fettleibigkeit im besonderen — muß in seiner einmaligen Kombination von Fehl- und Ausgleichsregulationen erforscht werden, um daraus Anhaltspunkte zu gewinnen für den Sitz der Primärstörung und die Möglichkeiten der Therapie. Selbst bei klinisch gleichen Fettleibigkeitstypen mit gleichem *Sitz* der primären Regulationsstörungen ist jedoch diese Primärstörung keineswegs immer durch *gleichartige* Krankheitsvorgänge bedingt. Blutungen, Gewächse, Entzündungen, Erweichungsherde u. a. m. können zu gleichen klinischen Zustandsbildern führen, sofern sie den gleichen Organbereich befallen. Fassen wir als Krankheitseinheit alle Krankheitsgeschehen gleichen Verlaufes *und* gleicher Ursache zusammen, dann müssen wir die Fettleibigkeit folgerichtig nicht als Krankheit sondern als (heterogenen) Symptomenkomplex bezeichnen. Die klinische Systematik geht hier freilich nicht einheitlich vor. Sie bezeichnet herkömmlicherweise als Krankheiten sowohl Störungen gleicher Ursache und gleichen Verlaufes (Masern, Diphtherie) als auch Störungen gleicher Ursache und verschiedenen Verlaufes (Lues) und Störungen verschiedener Ursache und gleichen Verlaufes (Neuritis, Gastroenteritis).

Die fließenden *Übergänge zwischen krankhafter Fettleibigkeit und normaler Fettverteilung* machen es zu einer Frage der Konvention, von wann ab Fettleibigkeit als Krankheit aufgefaßt und mit dem entsprechenden Namen belegt werden soll. Es gibt alle Übergänge vom schweren *M. Cushing* zur „normalen“ Fettleibigkeit des älteren Mannes, von der *Dystrophia adiposogenitalis* zum wohlgenährten halbwüchsigen Jungen, vom *M. Morgagni* zur klimakterischen Fettleibigkeit. Unsere runden, wohlbeleibten Mitmenschen erinnern bald an dieses, bald an jenes mit Fettleibigkeit einhergehende Krankheitsbild. Der *locus minoris resistentiae* für den Ansatz der Fettleibigkeitstendenzen — wenn man so sagen darf — prägt sich schon im Fettverteilungstypus des Gesunden aus. Es ist bei der individuellen Gestaltung des Fettpolsters (und bei seinem Negativum, der individuellen Gestaltung der Magerkeit) genau so wie bei der Gestaltung des Charakters: Die Pathologie zeigt die extremen Gestaltungsmöglichkeiten, die, grundsätzlich gleich und nur in schwächerer quantitativer Ausprägung, in jedem Individuum liegen. Die „endokrinen Abortivformen“, wie man sie genannt hat, überwiegen bei weitem die vollentwickelten Bilder neuro-endokriner Regulationsstörungen. Es handelt sich da „um die Fülle körperlicher und temperamentsmäßiger Abwandlungen, die ... durch ein geringes Überwiegen oder Zurückbleiben der Leistung einer oder mehrerer Drüsen entstehen“ (KRETSCHMER). Wie die „reinen“ Charaktertypen aus der Wirklichkeit abgeleitete Idealbilder sind — gleichgültig, nach welchen Gesichtspunkten man die Typen aufstellt —, so sind es die „reinen“ Fettleibigkeits- und Magerkeitstypen. Wie jeder Mensch „seinen“ Charakter hat, hat er „seine“ Fettleibigkeits- bzw. Magerkeitstendenzen und es ist mehr als Zufall, daß es die neuro-endokrinen Regulationen sind, die sowohl an der Gestaltung des Charakters als an der Gestaltung der äußeren Körperform maßgebend beteiligt sind.

Nachdem wir uns so über die grundsätzlichen Möglichkeiten und die Bedeutung der Typenabgrenzung klar geworden sind, versuchen wir, aus der verwirrenden Fülle der Erscheinungen *nach Maßgabe der Fettverteilung und der*

die *Fettleibigkeit begleitenden Symptome*, gewisse wiederkehrende Formen, *Typen, auszusondern*. Die *quantitative Ausprägung* eines jeden dieser Typen entscheidet, ob der Einzelfall in den *Kreis der Norm oder des Pathologischen* gehört. Der Typus selbst umgreift, wie gesagt, das Normale *und* das Pathologische. Wie die KRETSCHMERSchen Konzeptionen von der Klinik, vom Pathologischen, als der überspitzten Ausprägung des im Normalen Angedeuteten ausgingen, so hat uns auch die klinische Beobachtung das Auge geschärft für die Erkennung und Abgrenzung der normalen Ausprägungsgrade der Fettleibigkeitstypen.

Wenn wir im folgenden 6 *Fettleibigkeitstypen* aufstellen, so sind wir uns dabei bewußt, daß es eigentlich nur 5 sind, die aus der Gesamtheit aller Fettleibigen ausgesondert werden. Der 6. Typus, der cerebrale Typus, umfaßt all das, was nicht zu den übrigen 5 Typen gehört. Er stellt den „unsortierten Rest“ dar, den die Forschung in weitere Typen aufteilen muß, so wie es in jüngstvergangener Zeit gelang, den Typus *Cushing* als selbständigen Typus „herauszusortieren“. Wir haben die Bezeichnung „cerebraler Typus“ gewählt, nicht weil wir glauben, daß das Cerebrum an der Gestaltung der übrigen Typen unbeteiligt ist, sondern weil an der Entstehung des cerebralen Fettleibigkeitstypus das Hypophysen-Zwischenhirnsystem sicher maßgebend beteiligt ist und weil, so verstanden, mit dieser Bezeichnung über das Wesen dieses Typus möglichst wenig vorweg genommen wird. Eine noch unverbindlichere Bezeichnung, etwa mit einem Autorennamen, wäre vorzuziehen, steht aber nicht zur Verfügung. Es soll im übrigen — und nach dem oben ausgeführten ist das nun selbstverständlich — nur die äußere Gleichheit des Typus, nicht schon irgend etwas Krankhaftes ausdrücken, wenn in den Bezeichnungen unserer Fettleibigkeitstypen Krankheitszustände anklingen.

Im Streben nach Abgrenzung einheitlicher Krankheitsbilder wurde von verschiedenen Autoren die *Fettleibigkeit nach ätiologischen Gesichtspunkten* unterteilt und nach der vermutlichen Primärstörung benannt: hypophysäre, ovariogene, adrenogene usw. Fettleibigkeit. Derartige Abgrenzungen sind klinisch wenig brauchbar, weil wir weder klinisch noch anatomisch-histologisch noch chemisch die spezielle Konstellation des neuro-endokrinen Gleichgewichtes des Einzelfalles, geschweige denn den Ort der Primärstörung — mit ihm steht und fällt die Richtigkeit der Typenbenennung — eindeutig und überzeugend nachweisen können. Außerdem gibt es z. B. nicht nur *eine* Form der hypophysären Fettleibigkeit. Wenn uns weiterhin klinisch etwa vor allem Nebennierenrindensymptome in die Augen fallen, so heißt das noch nicht, daß die Nebenniere im vorliegenden Fall das primär erkrankte Organ ist; das Wesen des Krankheitszustandes kann in anderen, viel weniger augenfälligen Symptomen seinen Ausdruck finden. Selbst wenn diese (an sich wohl ideale) ätiologische Aufteilung der Fettleibigkeit möglich wäre, hätte sie praktisch-klinisch so lange nur beschränkte Bedeutung, als eine gezielte Behandlung innersekretorischer Störungen noch nicht möglich ist. Die Behandlungsmöglichkeiten innersekretorischer Störungen sind ja nicht entfernt im gleichen Maß gewachsen wie die Kenntnisse der neuro-endokrinen Regulationen und Regulationsstörungen.

Und nun die Fettleibigkeitstypen selbst. Wir wollen hier zunächst drei Typeneinteilungen anderer Autoren wiedergeben, weil sie im klinischen Schrifttum häufig erwähnt werden: Die Einteilung v. NOORDENS, die 20 Jahre jüngere THANNHAUSERS und die wiederum 10 Jahre jüngere FELLINGERS. Die zahllosen im Laufe der Jahrzehnte immer wieder angegebenen anderen Einteilungen bieten gegenüber den 3 genannten nichts Neues und klinisch Brauchbareres.

v. NOORDEN (1910) unterscheidet 1. die *exogene Fettsucht oder Mastfettsucht* und 2. die „*endogene* (konstitutionelle, thyreogene) *Fettsucht*“ und 3. die „*Kombination exogener und endogener Fettsucht*“; wahrscheinlich ziemlich häufig. Konstitutionelle Faktoren bereiten den Boden vor, so daß äußere Faktoren leichter als bei Personen mit normalem Energieumsatz zur Fettsucht führen“. Zur Mastfettsucht gehören „Überfütterungsfettsucht (im engeren Sinn). Faulheitsfettsucht. Kombination von Überfütterungs- und Faulheitsfettsucht“.

Für die endogene Fettsucht gibt v. NOORDEN die folgende Unterteilung: „A. Primäre, thyreogene Fettsucht (beruhend auf selbständigen Zustandsänderungen der Schilddrüse, wie Atrophie, Degeneration, funktionelle Schwäche usw.). B. Sekundäre, thyreogene Fettsucht, d. h. die Funktionsschwäche der Schilddrüse wird ausgelöst durch Fernwirkungen von Seiten anderer Organe; 1. vom Pankreas; 2. von den Keimdrüsen (Minderwertigkeit bzw. Ausfall der Zwischensubstanz). Besonderheit dieser Form: eunuchoider Typus; 3. von der Hypophysis cerebri (Minderwertigkeit), gleichfalls eunuchoider Typus; 4. von der Zirbeldrüse (?), Überfunktion derselben, gleichfalls eunuchoider Typus; 5. von der Thymus (?) — noch nicht diskussionsreif“. Die v. NOORDENSchen Einteilung beruht auf der Annahme, daß Überfütterung und Faulheit *allein* zu Fettsucht führen können, und sie beruht auf der zweiten Annahme, daß bei *jeder* Nicht-Mastfettsucht die Schilddrüse am Krankheitsgeschehen wesentlich beteiligt sei, daß *jede* innersekretorische Drüse die Schilddrüsenfunktion schwächen und damit zu Fettsucht führen könne. Diese Annahmen sind unbewiesen bzw. unzutreffend (s. unter Pathogenese). Wir haben außerdem nicht genügend Anhaltspunkte, um die verschiedenen Formen v. NOORDENS klinisch als solche erkennen zu können. Für eine *klinisch* brauchbare Typeneinteilung ist das jedoch unerlässlich.

THANNHAUSER (1929) „scheint eine Gruppierung nach dem visuellen Eindruck der fettleibigen Person, nach dem Ort der Fettablagerung und nach den gleichzeitig begleitenden formativen, endokrin verursachten Erscheinungskomplexen der gangbarste Weg, um zur Unterscheidung der ätiologisch verschiedenen Arten der Fettleibigkeit zu kommen“. Nach der visuellen Erscheinungsform unterscheidet THANNHAUSER folgende Typen der Fettleibigkeit: Die *Mastfettsucht* (dicker Rumpf auf dünnen Beinen), den *thyreogenen Typus* der Fettleibigkeit (gleichmäßige Fettverteilung, Zeichen von Hypothyreoidismus), den *hypophysären Typ* (M. FRÖHLICH), den *primär genitalen Typ* oder den *Typus des Klimakterium praecox* (Fett vor allem am Beckengürtel, an Oberarmen und an der Innenseite der Oberschenkel), den *cerebralen Typ* (wenn angeboren dem hypophysären Typ gleichend, jedoch verbunden mit „Mißbildungen und degenerativen Stigmatas“; wenn durch Encephalitis und cerebrale Blutungen entstanden, „ist die Fettverteilung am ganzen Körper und gleichmäßig“), den „*Typ der sog. regionären Fettsucht*“ (d. h. die progressive Lipodystrophie) und endlich die *Adipositas dolorosa*. Diese Abgrenzung kommt vor allem den Bedürfnissen des Klinikern entgegen. Unbewiesen ist jedoch das Vorkommen eines ganz bestimmten Fettleibigkeitstyps durch Mast, das Vorkommen eines hypothyreotisch bedingten, klinisch als solchen erkennbaren Fettleibigkeitstypus und eines klinisch eindeutig charakterisierten Typs „Klimakterium praecox“.

Die Fettsuchteinteilung FELLINGERS ist weniger auf die Bedürfnisse der Klinik zugeschnitten. Unterschieden werden zunächst die „*Mastfettleibigkeit*“ und die „echte Fettsucht“. Zur *echten Fettsucht* gehören 1. *dysregulatorische Formen*: a) konstitutionelle Fettsucht; b) zentral-nervöse Störungen (einschließlich cerebrohypophysärer Fettsucht). 2. *primär-periphere Störungen*: a) primäre endokrine Formen (thyreogene, gonadogene, epirenale, epiphysäre, insuläre Formen); b) seltene Formen (Adipositas dolorosa, Lipodystrophia progressiva, Makrosomia adiposo-congenita, osteoporotische Fettsucht, Narkolepsie mit Fettsucht, Matronismus praecox, Hyperostosis front. int.). Der FELLINGERSchen Einteilung liegt wieder die — nicht ausdrücklich ausgesprochene — Hypothese zugrunde, daß Überernährung ohne weiteres bei jedem Menschen zu Fettleibigkeit führen kann. Unklar ist die „konstitutionelle Fettsucht“: „Bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ... wird auch die sorgfältigste klinische Durchuntersuchung, ebensowenig eine gegebenenfalls durchgeführte anatomische Untersuchung, keine ätiologisch in Frage kommende Störung erheben lassen. Dies und ebenso das familiäre Auftreten der Fettleibigkeit war schon den ältesten Autoren wohlbekannt und hat seit jeher die Bezeichnung ‚konstitutionelle‘ Fettsucht in den Vordergrund gerückt.“ Nach FELLINGER liegt also eine konstitutionelle Fettsucht vor, wenn wir die Ursache der Krankheit nicht finden können. Besondere, nur ihr eigene klinische Kennzeichen besitzt diese „konstitutionelle Fettsucht“ offenbar nicht. Man denkt unwillkürlich daran, daß in vergangenen Jahrzehnten auch Diabetes mellitus und Syphilis zu den „konstitutionellen Krankheiten“ gehörten. Die Gleichsetzung von „konstitutionell“ und „unbekannt“, das andeutungsweise Hereinnehmen erbbiologischer Gesichtspunkte und die Zusammenfassung heterogener Krankheitszustände nach dem alleinigen Gesichtspunkt ihrer Häufigkeit als „seltene Formen“, erscheint nicht sehr glücklich.

Die 3 genannten Einleitungsversuche können also nicht befriedigen. Wenn wir nach den oben dargelegten Grundsätzen eine klinisch brauchbare Einteilung versuchen, dann müssen wir *alles Hypothetische zunächst ganz beiseite lassen*. Wir müssen, den Blick geschärft durch die Kenntnis experimentell-biologischer Befunde, *nach klinischen Symptomen und Verläufen gewisse Typen herauszuschälen versuchen*.

Nicht bei allen „allgemein“ Fettleibigen ist das Unterhautfett des *gesamten* Körpers gleichmäßig überentwickelt. Die Fettgewebsvermehrung kann sich an gewissen Körperteilen stärker ausprägen als an anderen. Gegenüber den Stellen stärkster Fettanhäufung wirkt der übrige Körper oft mager, ja er ist unter Umständen tatsächlich so fettarm, daß man im Zweifel ist, ob man den Kranken eigentlich als fettleibig bezeichnen darf. So bestehen fließende Übergänge von „*allgemeiner*“ Fettleibigkeit zu „*örtlicher*“ Fettleibigkeit. Die örtlich verschiedene starke Vermehrung des Fettpolsters liegt auch unserer Einteilung der Fettsucht zugrunde. Sie kann als ein eindeutig feststellbares klinisches Symptom ohne Bedenken herangezogen werden. Genau dasselbe gilt für jene klinischen Begleiterscheinungen der Fettleibigkeit, die nicht das Fettpolster selbst betreffen. Das gehäufte Auftreten klinisch nachweisbarer Veränderungen gewisser Organe und Funktionen kann ohne Bedenken zur Abgrenzung von Fettleibigkeitstypen herangezogen werden.

1. Typus Cushing (vgl. die Abb. 94, 95, 96, 98, 99, 100, 109, 110 bei MARX in diesem Band). Der stark hervorspringende gewölbte Bauch und die Fettanhäufungen im Gesicht und am Nacken — man hat von einem „Büffeltyp“ gesprochen — bestimmt das Erscheinungsbild vieler Fettleibiger. Gesäß und Gliedmaßen sind nicht übermäßig fettreich. Männer der 30er und 40er Jahre mit plethorischem Aussehen zeigen diesen Typus am deutlichsten. Auch die Pykniker KRETSCHMERS gehören dazu. Diese sind gekennzeichnet durch „die starke Umfangsentwicklung der Eingeweidehöhlen und die Neigung zum Fettansatz am Stamm bei mehr graziler Ausbildung des Bewegungsapparates“; die Beine können „bei älteren pyknischen Männern erstaunlich dünn sein“ (KRETSCHMER). An anderer Stelle ist von dem „weichen breiten Gesicht“ und dem „stattlichen Fettbauch“ die Rede. Im Hinblick auf die schnelle Entwicklung der Fettleibigkeit beim CUSHING-Kranken ist die Angabe KRETSCHMERS beachtlich, daß es beim Pykniker im Zusammenhang mit den Lebensphasen (und dem psychotischen Phasenwechsel) zu „tiefen und zum Teil abrupten Schwankungen des Körpergewichtes“ kommen kann. Bei der Frau sind Arme und Beine an und für sich schon fettreicher als beim Mann. Das Mißverhältnis zwischen Rumpf und Gliedmaßen tritt deshalb bei der pyknischen Frau nicht so auffallend in Erscheinung. Bei ihr konzentriert sich der Fettansatz auf Brust und Hüften. Wenn mit fortschreitendem Alter die Gliedmaßen fettärmer werden, dann wird diese Art der Fettverteilung in der Regel noch deutlicher. Man kann den CUSHING-Typus deshalb auch den Typus der Altmännerfettleibigkeit nennen. Und KRETSCHMER betont, daß der typische pyknische Fettansatz erst in fortgeschrittenen Jahren in Erscheinung tritt. Den Übergang zur Norm bilden jene nicht eigentlich fettleibigen Menschen mit schlanken Armen und Beinen, bei denen sich der Embonpoint zu wölben beginnt und der Kragen eng, das Gesicht voll wird.

Die stärkste, die pathologische Ausprägung jenes Fettsuchtstypus ist der *M. Cushing* (vgl. die Darstellung von MARX auf S. 368 in diesem Band). In der Regel entwickelt sich der stark vorspringende Bauch, die fette Brust, der dicke Hals, der breite Nacken und das runde „Vollmondgesicht“ in kurzer Zeit. Die Kranken sehen vollblütig aus, Erythrocytenwerte und Blutdruck sind erhöht. Gelegentlich finden sich psychische Störungen (geistige Schwerfälligkeit, depressive und manische Phasen), Glykosurie, nicht selten Diabetes mellitus. Ob bei den nicht *Cushingkranken* Fettleibigen vom Typus *Cushing* Glykosurie und Diabetes mellitus überdurchschnittlich häufig sind, steht noch nicht fest (vgl. S. 527).

THANNHAUSER hat diesen Fettleibigkeitstypus als *Mastfettsucht* beschrieben. „Das Charakteristische der Mastfettsucht ist, daß der Stamm und der Bauch

und ganz besonders die Magengrube, der Rücken und das Genick die bevorzugten Stellen des Fettansatzes sind. Die Extremitäten bleiben relativ frei ... Es kommt ein Typ zustande, den man mit dem Namen FALSTAFF-Typ charakterisieren könnte.“ Eine besondere Neigung von Fleischern, Bierbauern, Bäckern und Gastwirten zu diesem Fettleibigkeitstypus wird von THANNHAUSER behauptet, von BAUER bestritten. Statistische Feststellungen fehlen. Im Hinblick auf die Auswirkungen fettreicher Ernährung auf vegetative Funktionsabläufe (s. S. 496ff.) muß die Möglichkeit solcher Zusammenhänge immerhin zugegeben werden. Klinische Beobachtungen legten auch immer wieder die Frage nach einer Mitwirkung des Alkohols bei der Entstehung der Fettleibigkeit nahe. Ob und wie weit der Alkohol zu Dauerverschiebungen der neuro-endokrinen Regulationen führen kann, scheint nicht bekannt zu sein. Seine Bedeutung als Brennwertträger ist davon ganz unabhängig. Da der *Morbus Cushing* auf Erkrankung der Hypophyse beruht, ist man wohl zu der Annahme berechtigt, daß es auch Besonderheiten der Hypophysenfunktionen sind, die im Rahmen der Norm diesen Fettverteilungstypus bedingen.

2. Typus Fröhlich (Abb. 1 und 2; vgl. die Abb. 113, 114, 115, 116 bei MARX in diesem Band). Annähernd gleichmäßig über den Körper verteiltes überreichliches Fettpolster — in die Augen fallen bei Jungen vor allem die dicke Brust, die dicken Oberschenkel, der dicke Bauch und das dicke Gesäß — mit Erhaltung frühkindlicher Formen kommt bei Kindern und Jugendlichen vor. Wie beim Typus *Cushing* fällt die Besonderheit der Fettverteilung beim männlichen Individuum mehr auf, weil die Verteilung des weiblichen Fettpolsters an sich schon dem Typus *Fröhlich* näher steht als die des männlichen. In diese Fettleibigkeitsgruppe gehören viele „wohlgenährte“ Kinder und jene — bei genauer Beobachtung gar nicht so seltenen — Jungen und Mädchen, die in den Pubertätsjahren oder auch schon in den Jahren vorher wegen ihrer Dicke allgemein auffallen und gehänselt werden („Pubertätsspeck“, „Pubertätsfettleibigkeit“). Die Geschlechtsentwicklung setzt bei vielen fettleibigen Mädchen früher, bei vielen fettleibigen Jungen später ein als bei normalgewichtigen. Es gibt indes auch ebenso stark fettleibige Kinder mit ganz normaler Pubertätsentwicklung (NOBÉCOURT und viele andere). Als eigentliche Krankheit kann man solche Zustände noch nicht bezeichnen.

Die krankhafte Ausprägung dieses Fettleibigkeitstypus ist als *Dystrophia adiposogenitalis* oder *M. Fröhlich* bekannt (vgl. die Darstellung von MARX in diesem Band). Neben einer langsam zunehmenden Fettleibigkeit, die an Bauch und Hüften, Gesäß, Oberschenkel und Brust besonders ausgeprägt ist, findet man hier Zeichen hypophysärer Störung und Veränderungen der Sella. Es gehört zum vollentwickelten Zustandsbild, daß die äußeren Geschlechtsorgane und die sekundären Geschlechtsmerkmale in ihrer Entwicklung zurückbleiben. Die „klassische“ *Dystrophia adiposogenitalis* ist selten. Viel häufiger sind die Fälle, in denen trotz beträchtlicher Fettleibigkeit eine geschlechtliche Unterentwicklung fehlt oder bei oberflächlicher Untersuchung nur vorgetäuscht ist.

PRIESEL-FREY wollen „von einer *Dystrophia adiposogenitalis* nur dann sprechen, wenn eindeutige hypophysär-cerebrale Symptome nachweisbar sind, d. h. Symptome eines Hypophysentumors (Kopfschmerzen, Brechanfälle, Sehstörungen, Zeichen intrakranieller Drucksteigerung oder einwandfreie Veränderungen der Sella im Röntgenbild) vorhanden sind, ein Diabetes insipidus besteht oder wenn die Anamnese eindeutig ergibt, daß eine encephalitische Erkrankung durchgemacht worden ist, in deren Gefolge sich das Bild einer *Dystrophia adiposogenitalis* entwickelt hat“. Damit ist eine klare Abgrenzung der *Dystrophia adiposogenitalis* gegeben. Es wäre nur zu bemerken, daß unsere heutige Hypophysendiagnostik nur ganz grobe Symptome hypophysärer Erkrankung zu erfassen gestattet. Wir können

auch bei negativem Ausfall aller Untersuchungsmethoden eine Erkrankung des Hypophysensystems niemals mit voller Sicherheit ausschließen. Bei Anwendung neuer Hypophysenfunktionsprüfungen könnten sich also doch noch manche Krankheitsfälle als Dystrophia adiposogenitalis im Sinne von PRIESEL-FREY herausstellen, die bisher nicht als solche gedeutet wurden.

Ob man die Grenze so eng zieht wie PRIESEL-FREY, oder — wie viele andere — die *Diagnose nicht von solchen Voraussetzungen abhängig macht*, ist eine Frage der Konvention, sofern man sich nur darüber einig ist, daß „Pubertätsspeck“ und Dystrophia adiposogenitalis *wesensgleiche Zustandsbilder* darstellen. Im Sinne dieser Auffassung muß die von

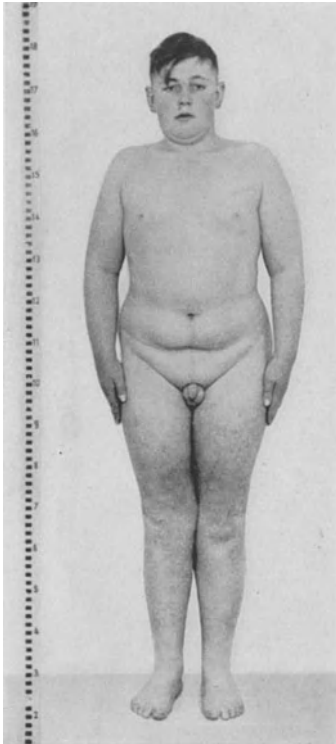


Abb. 1.

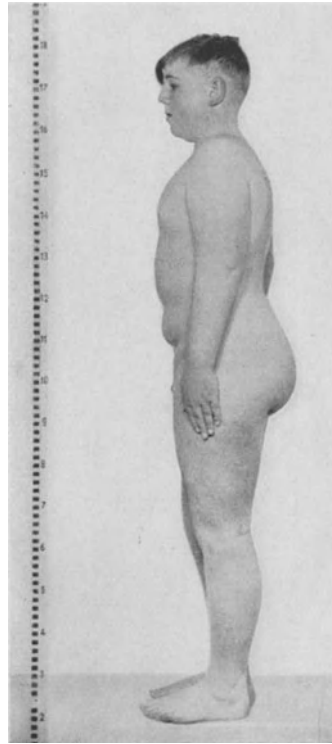


Abb. 2.

Abb. 1 und 2. Fettleibigkeit vom Typus *Fröhlich*. O. Sch. 14 Jahre, Standhöhe 150 cm, Gewicht 73,8 kg. Mutter Diabetes mellitus. Seit 6. Lebensjahr dick, in letzten Monaten zeitweise Kopfschmerzen, sonst keine Beschwerden. Genitale dem Alter entsprechend, Grundumsatz und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung o. B., keine Störungen der Wasserausscheidung, auch sonst keine nachweisbaren innersekretorischen Störungen. Sella röntgenologisch o. B. (Beob. Med. Klinik, Kiel.)

Kinderärzten geäußerte Bemerkung verstanden werden, Dystrophia adiposogenitalis sei in der Pubertätszeit häufig „vorgetäuscht“, „echte“ Dystrophia adiposogenitalis sei sehr selten (BEUMER, CATEL u. a.). Demgegenüber ziehen andere die Grenzen offenbar viel weiter. So SHAPIRO, wenn er unter 1850 12—19jährigen Jungen höherer Schulen 48 (2,6%) mit Dystrophia adiposogenitalis findet. BENVENUTO-CATTANEI-COPELLO fanden unter 5633 Jungen im Alter von 7—16 Jahren 46 (0,8%) mit „klassischer Dystrophia adiposogenitalis“. Die „unechten“ Dystrophia adiposogenitalis-Zustände (und viele „echten“) sind so gut wie immer vorübergehende Zustände, die sich ohne alle Therapie im Laufe der Jahre ausgleichen (GLANZMANN, HOTTINGER, KELLER, MESSER, PRIESEL-FREY, ROSENSTERN, SHAPIRO, BORNHARDT).

„Rein exogene“ Fettleibigkeit entsteht auch im Kindesalter nur bei innerer Bereitschaft zu Fettansatz bei gegebenem Überangebot (s. unter „Pathogenese der Fettsucht und Magersucht“). Die Besonderheit der inneren Bereitschaft bestimmt über Ausmaß und Örtlichkeit des Fettansatzes. Wenn TÜRK meint, es sei „ein weit verbreiteter Irrglaube, daß die Ansammlung von Fett besonders im Bereich von Brust, Bauch, Hüften

und Oberschenkeln typisch z. B. für *Dystrophia adiposogenitalis* sei. Genau die gleiche Fettverteilung finden wir auch bei den rein exogenen Fettsuchtsformen“ — so hat er sicher recht, wenn er damit die *Dystrophia adiposo-genitalis* im engeren Sinn (im Sinn von PRIESEL-FREY) meint. Dieser von TÜRK umrissene Typus der Fettleibigkeit kennzeichnet vielmehr den ganzen Kreis jener mit der *Dystrophia adiposogenitalis* im engeren Sinn wesensverwandten Zustände, die fließend in die Norm übergehen. Wenn TÜRK aber von diesem Typus als von „rein exogenen Fettsuchtsformen“ spricht, dann kommt darin nicht deutlich genug

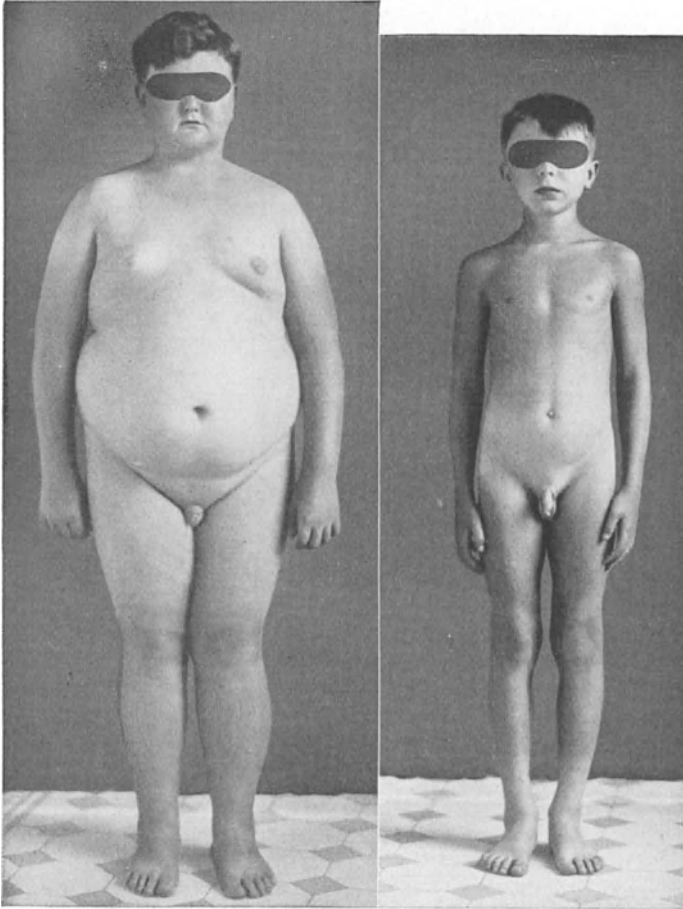


Abb. 3.

Abb. 4.

Abb. 3 und 4. Adipositas-Gigantismus. Gleichalte Knaben. Standhöhe des fettleibigen Knaben 146 (+20) cm, Körpergewicht 70,8 (+32,8) kg. (Aus PRIESEL-FREY: Die Fettsucht im Kindesalter, 1938.)

zum Ausdruck, daß auch das „rein Exogene“ auf einen *Organismus* trifft und sich immer mit dem „Endogenen“ eines Organismus auseinandersetzen muß. Wenn dieses „Endogene“ unter der Einwirkung des Exogenen zu *Dystrophia adiposo-genitalis*-ähnlichen Fettablagerungen führt, dann ist es eben verwandt mit dem „Endogenen“ der *Dystrophia adiposogenitalis*. Fettleibige Kinder haben oft auffallend grobe Knochen; andererseits lassen sich nach CZERNY-KELLER und ORITZ Kinder mit grazilem Knochenbau überhaupt nicht mästen — ein erneuter Hinweis auf die endogene Bedingtheit auch der „rein exogenen“ kindlichen Fettleibigkeit.

Der *Adipositas-Gigantismus* (Abb. 3 und 4) gehört nach seiner klinischen Symptomatologie in den Rahmen des Typus *Fröhlich*. Diese Kinder sind schon bei der Geburt übermäßig groß und fett und nehmen nach der Geburt noch

weiter zu. Im Verlauf des Lebens kann sich die Störung ohne jede Therapie ganz verlieren; die Entwicklung verläuft dann in normalen Bahnen (OREL). Der Adipositas-Gigantismus kommt dem Arzt oft erst bei 10—13jährigen zu Gesicht. Wir rechnen dieses Zustandsbild mit um so größerer Berechtigung zum Typus *Fröhlich*, als sich die *Dystrophia adiposogenitalis* als Hypophysenstörung ja mit den verschiedenartigsten anderen hypophysären Störungen — hier also einer Wachstumsstörung — kombinieren kann. Daß die Grenzen gegenüber dem Gesunden fließend sind, braucht nicht noch einmal ausdrücklich betont zu werden. Ihre Festlegung ist Sache der klinischen Zweckmäßigkeit und Konvention. Im Hinblick auf den herrschenden klinischen Sprachgebrauch erscheint es jedoch nicht sehr zweckmäßig, jeden Fettleibigen, der auch nur 5 cm größer ist als die statistische Norm, als Adipositas-Giganten zu bezeichnen und dem Adipositas-Gigantismus in diesem Sinne die *Dystrophia adiposogenitalis* gegenüberzustellen, deren Prognose „fast immer infaust ist“ (LAURENTIUS).

3. Typus Laurence-Moon-Biedl und 4. adrenaler Typus. Zwei seltene Fettleibigkeitsformen, die hinsichtlich ihrer *Fettverteilung* dem Typus *Fröhlich* gleichen, lassen sich auf Grund kennzeichnender *Begleitsymptome* im Rahmen dieses Typus abgrenzen: Der LAURENCE-MOON-BIEDLSche *Typus* und der *adrenale Fettleibigkeitstypus* (vgl. die Abb. 120, 121, 122, 123, 124, 125 von MARX in diesem Bande).

BIEDL hat von der *Dystrophia adiposogenitalis* ein Zustandsbild abgegrenzt, dessen Symptome schon 1866 von LAURENCE und MOON beschrieben waren. Die LAURENCE-MOON-BIEDLSche *Krankheit* hat mit der *Dystrophia adiposogenitalis* die Art der Fettablagerungen und die Genitalhypoplasie gemeinsam. Hinzu kommen Augenstörungen (Retinitis pigmentosa, Macula- und Opticus-Atrophie, schlechtes Sehvermögen, Nachtblindheit), Polydactylie, Atresia ani und Intelligenzstörungen bis zur Idiotie. Von Übergangsformen zum Normalen ist bei der Seltenheit der Erkrankung wenig bekannt.

Fettleibigkeit vom FRÖHLICHschen Typus der Fettablagerung zusammen mit Pubertas praecox, d. h. auffallend kräftiger Muskulatur, tiefer Stimme, starker Behaarung und beschleunigtem Wachstum, aber ohne reife Spermatozoen und ohne psychische Frühreife kommt bei Knaben vor. Bei Mädchen vermännlicht sich Aussehen und Stimme. Man hat diesen seltenen Typus kindlicher Fettleibigkeit als *Fettleibigkeit vom adrenalen Typus* bezeichnet, da die am meisten in die Augen fallenden Erscheinungen als Zeichen von Nebennierenüberfunktion erkannt wurden und in einer Reihe von Fällen Nebennierenrindentumoren nachweisbar waren. Zwischen ausgesprochener Krankheit und dahingehenden Entwicklungsrichtungen im Rahmen des Gesunden gibt es alle Übergänge. Von der Fettleibigkeit der *M. Cushing*-Kranken läßt sich diese mit Vermännlichung einhergehenden Fettleibigkeit der Frau oft nicht unterscheiden.

5. Typus Morgagni. In der Verteilung der Fettablagerungen (vgl. die Darstellung von MARX auf S. 388 dieses Bandes) gleichen auch diese Kranken dem Typus *Fröhlich*. Was den MORGAGNischen Typus (HENSCHEN, BARTELHEIMER, FELLINGER), den man fast ausschließlich bei Frauen antrifft, vom FRÖHLICHschen unterscheidet, das sind seine Begleitsymptome: der Virilismus und die Hyperostose der Stirnbeine. Frauen vom Typus *Morgagni* haben grobe Gesichtszüge, große plumpe Hände und Füße und männliche Behaarung an Oberlippe, Kinn, Brust und Bauch; auch die Stimme vermännlicht sich. Im ganzen ist der MORGAGNische Typus der Typus der klimakterischen Fettleibigkeit. Er ist

auch in ausgeprägten Fällen nicht eigentlich eine *Krankheit*, sondern eine „nicht sehr stark pathologisch betonte Variante“ des Postklimakteriums. Wir finden ihn, schwach ausgeprägt, bei vielen klimakterischen Frauen, die wir noch als durchaus normal empfinden. Männer vom Typus *Morgagni* erinnern in Fettverteilung und Behaarungstypus an weibliche Formen. Sie sind sehr selten — vielleicht entsprechend der Tatsache, daß es beim Mann ein Klimakterium wie bei der Frau nicht gibt.

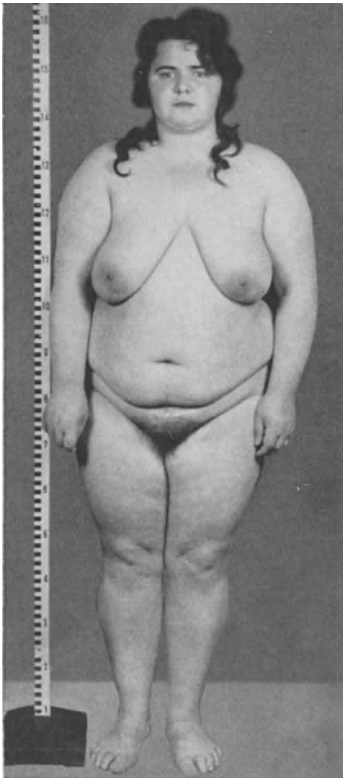


Abb. 5. Cerebraler Fettleibigkeitstypus. B. H., 21 Jahre alt, Standhöhe 159 cm, Gewicht 111,9 kg. Normaler Verlauf der Entwicklung bis zum 20. Lebensjahr, dann Aufhören der Menses, starker Durst, Gewichtszunahme trotz gleichbleibender Ernährung. (Beob. Med. Klinik Kiel.)

6. Cerebraler Typus. (Abb. 5, 6, 7). Der cerebrale Typus, ein sicher nicht einheitliches Gemisch (s. S. 513), kennzeichnet sich durch Fettansammlung im Bereich von Stamm und Gliedmaßen, wobei die Betonung bald mehr hier bald mehr dort liegen kann, ohne daß auf Grund unseres heutigen Wissens eindeutige, eigene Benennungen rechtfertigende Abgrenzungen möglich wären. Die symptomatologische Durcharbeitung dieser Fettleibigkeitsgruppe, das Suchen nach gemeinsamen Kennzeichen von Untergruppen ist eine dringende klinische Aufgabe.

Der Fettleibige vom cerebralen Typus ist *im ganzen fettleibig*, an Stamm, Gliedmaßen und Gesicht, doch so, daß — im Gegensatz zum *FRÖHLICH*schen Typus — nicht die weichen, kindlich-rundlichen Formen entstehen. Diese Gruppe von Fettleibigen hat schon *IMMERMANN* in zwei Untergruppen geschieden, die sich dem Kliniker immer wieder aufdrängen. *IMMERMANN* sprach von *plethorischer und anämischer Fettsucht*. Die plethorischen sind die vitalen, kräftigen Typen mit lebhaft durchbluteter Haut, frischem und gesundem Aussehen, gutem Appetit und gutem Allgemeinbefinden. Die „stattlichen“ Männer, die „statiösen“ Frauen gehören hierher. „Diesem plethorischen oder zur Plethora geneigten Fettleibigen, der arbeiten und genießen kann, gegenüber steht der blasse, schwammige Fettleibige, der müde und kraftlos den nächsten Sessel sucht und die lange Litanei seiner Beschwerden herunterbetet. Kopfschmerzen,

Schwindel, Müdigkeit, Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Neigung zu Erkältungen, Stuhlträgheit u. a. m. quälen und zwingen ihn zu einem untätigen Leben“ (*LICHTWITZ*). Die Herausstellung der beiden Typen ist den Klinikern immer wieder fruchtbar erschienen und vielleicht bedeutet sie doch mehr als die Tatsache, „daß die Fettleibigkeit sowohl bei kräftigen, muskelstarken Individuen wie auch bei kraftlosen und muskelschwachen Leuten vorkommt“ (*V. NOORDEN*). Die klinische Forschung muß zeigen, ob es sich hier um zwei ihrem *Wesen* nach verschiedene Krankheitsbilder handelt.

Der *cerebrale Typus* der Fettleibigkeit kann groteske Ausmaße erreichen. Der Bauch wird unwahrscheinlich groß und hängt oft als schwere Schürze auf die Oberschenkel hinab. Die Beine werden zu unförmigen gewaltigen

Säulen, an denen sich nur einige tiefe Querwülste abzeichnen. Die fettreichen Mammae sinken auch beim Mann breit nach außen. Der Kopf steckt, kaum beweglich, in einem Fettkragen, breit hängen die Wangen nach unten, wulstig quillt das Nackenfett. Die Fettleibigkeit im Klimakterium läßt sich aus dem Rahmen des cerebralen Typus symptomatologisch nicht immer klar heraus-

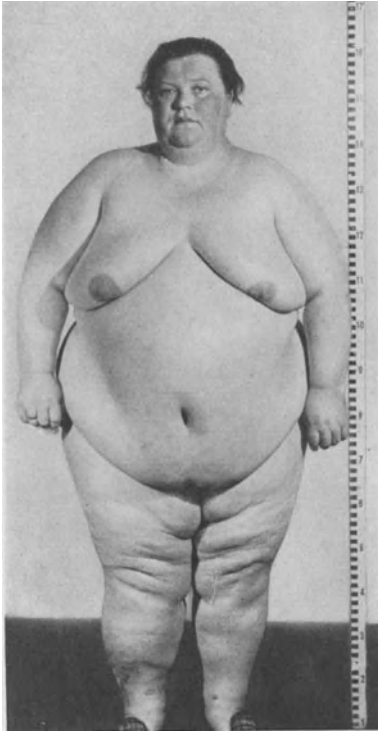


Abb. 6.

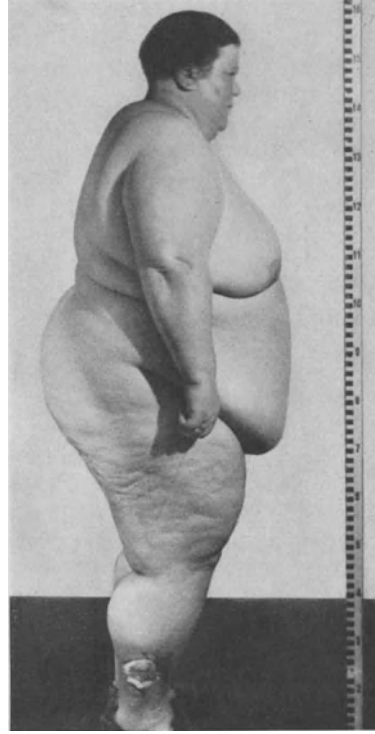


Abb. 7.

Abb. 6 und 7. Cerebraler Fettleibigkeitstypus. K. K., 42 Jahre alt. (Beob. Med. Klinik Kiel.)

heben (vgl. Typus *Morgani*). Die Geschlechtsfunktionen schwinden bei Fettleibigen vom cerebralen Typus oft lange vor der Zeit des Klimakteriums und nicht selten mit dem Beginn des Gewichtsanstiegs.

4. Organ- und Stoffwechselstörungen.

(Spezielle Symptomatologie.)

a) Kreislauforgane.

Die Fettleibigkeit stellt an die Kreislauforgane hohe Anforderungen. „Fett-herz“ und „Herzverfettung“ spielen in den Überlegungen des Klinikers heute zwar nicht mehr die Rolle wie in vergangenen Jahrzehnten (KISCH, EDENS, LUBARSCH, WEGELIN u. a.). Die Leistungsbehinderung des Herzens durch *Fettumwachsung* und *Fettdurchwachsung* ist früher überschätzt worden, wenn auch das Einwachsen von Fettgewebe unter das Pericard und zwischen die Muskelfasern die Kraft des Herzens sicherlich beeinträchtigt. Am Lebenden läßt sich eine Fettdurchwachsung („Mastfetterz“ von KISCH) nicht sicher nachweisen. Große

Herzen von Fettleibigen sieht man unter der Behandlung nicht selten kleiner werden (STOKE, SCHARPFF, FELLINGER u. a.) — ein Zeichen, daß die Vergrößerung mindestens nicht *nur* durch Fettgewebe bedingt ist.

Vom *Kreislauf* hängt aber zu einem guten Teil das Schicksal des Fettleibigen ab (BULMER, HEYMANN-HATRY, DOUTHWAITE u. a.). Die Übergewichtigkeit, der Zwang, ständig eine gewaltige Gepäcklast mitzuschleppen, die mechanische Erschwerung der Motorik durch das dicke Fettpolster und die durch die Gewebszunahme bedingte Ausweitung des Kreislaufes bringen eine erhebliche zusätzliche Belastung für die Kreislauforgane des Fettleibigen. Es ist aber nicht allein das größere Gewicht, das bewegt werden muß. Das Bauchfett drängt das Zwerchfell nach oben (Querlagerung und Achsendrehung des Herzens, Stauchung der Aorta) und erschwert damit die Atmung und den venösen Rückfluß. Da die Herzgröße wesentlich durch den Umfang der *Muskulatur* des Körpers, nicht durch die *Körpermasse im ganzen* bestimmt wird (ROMBERG), kommt es leicht zu Überlastung des Herzens, vor allen Dingen des linken Herzens. Von elektrokardiographisch nachweisbaren Myokardschäden bei kompensierten (hypertonischen) Fettleibigen berichten GEILL u. a. HOCHREIN findet bei kreislaufkompensierten Fettleibigen ohne Blutdruckerhöhung „nicht selten die deutlichen Zeichen einer rechtsseitigen Coronarinsuffizienz“. Die Deutung derartiger Elektrokardiogrammbefunde ist freilich noch sehr umstritten; weitere Erfahrungen bleiben abzuwarten.

Das Blotalbumin des Fettleibigen und sein Gesamteiweiß im Blut (LABBÉ-BOULIN) wurde erhöht, die Alkalireserve (WALINSKY-HERZFELD) bei fehlender Kreislaufdekompensation normal gefunden. Im Verhältnis zum Körpergewicht ist die Blutmenge des Fettleibigen vermindert (GRIESBACH, HOLBØLL). Das Minutenvolumen liegt hoch, vielleicht infolge erhöhten Schlagvolumens (LAUTER-BAUMANN, dagegen GROSSCURTH und PRODGER-DENNIG, die gleiches Schlagvolumen bei Fettleibigen und Stoffwechselgesunden fanden). Im Blut des Fettleibigen mit seiner geringeren Vitalkapazität steigt bei Arbeit die Milchsäure doppelt so stark an wie beim Gesunden (PRODGER-DENNIG). Trotz alledem kann das Anpassungsvermögen des Kreislaufs so vollkommen sein, daß der Fettleibige seine Fettleibigkeit zunächst gar nicht als Last empfindet.

HOCHREIN fand bei 80% seiner Fettleibigen Arbeitsdyspnoe, bei 75% leichte Ermüdbarkeit, bei 65% Herzklopfen, Beklemmung und Stenokardie und bei 30% Schwindel und Kopfschmerzen. Kollapsähnliche Erscheinungen bei geringfügigen Anstrengungen sind nicht selten. Wenn nach großen Statistiken (v. ZARDAY, HEIMANN-HATRY) 80% aller Fettleibigen objektive Kreislaufanomalien aufweisen, so müßte man freilich wissen, wo hier die Grenzen zur Norm gezogen sind.

In vielen Fällen *versagt der Kreislauf* früher oder später. Mit zunehmender Dekompensation steigen Ruhepuls und Venendruck; Blutdruck, Vitalkapazität und Blutumlaufgeschwindigkeit (MATTHES) sinken. Der Puls wird klein, da dem linken Herzen nur ungenügend Blut zugeführt wird. Das Herz dilatiert und hyperthrophiert. Die Stauung führt zu Ödemen, Varicen (Hämorrhoiden), Thrombose und Thrombophlebitis, zu langsamer Resorption der Verdauungsgase, Meteorismus und zu Coronarinsuffizienz und Lungenstauung.

Die Beziehungen zwischen *Fettleibigkeit und Gefäßsystem* sind oft erörtert worden, ohne daß eine endgültige Klärung erzielt worden wäre. Blutdruckerhöhung und Fettleibigkeit findet man oft zusammen und so lange man Blutdrucksteigerung und stenokardische Beschwerden mit Arteriosklerose gleichsetzte, mußte man häufig Arteriosklerose bei Fettleibigen finden. Nach MASTER-OPPENHEIMER sind 67% aller Fettleibigen Hypertoniker; in gleichem Sinn sprechen Befunde ASCHNERS. HOCHREIN fand bei 100 von 200 Fettleibigen im Alter von

20—55 Jahren Blutdruckwerte über 150 mm Hg, bei 38 von ihnen 200 mm Hg und mehr. Die Ursachen dieser „außerordentlich interessanten Erscheinung“ sind „noch wenig geklärt“ (HOCHREIN). Man wird sich erinnern, daß der Hochdruck ein Symptom des *M. Cushing* ist; PEDDRAZINI denkt an reflektorischen Hochdruck durch Drucksteigerung im Duralsack infolge Elastizitätsverlustes im fettreich gewordenen periduralen Raum. v. NOORDEN sieht in der stärkeren „Belastung des ganzen Gefäßsystems die natürliche Ursache beschleunigter Abnutzung“, ohne freilich sich darüber zu äußern, wie nun diese Abnutzung zu Blutdruckerhöhung führt. Die Gefäßveränderungen bei begleitender Lues oder starkem Nicotin- und Alkoholverbrauch können nicht der Fettsucht zur Last gelegt werden. Die Ursache der Hypertonie des Fettleibigen kennen wir also nicht. Entgegen der Meinung vergangener Jahrzehnte kommt Schrumpfniere beim Fettleibigen nicht überdurchschnittlich häufig vor. Für enge Zusammenhänge mit der Fettleibigkeit als solcher spricht vielleicht das häufig beobachtete Absinken des Drucks bei erfolgreicher Entfettung. Nach WOOD-CASH geht (beim Hund!) der Anstieg des Gewichts mit einem Anstieg des systolischen Blutdrucks nur dann einher, wenn die Gewichtszunahme auf überreichliche *Fettzufuhr* zurückzuführen ist; nach überreichlicher *Eiweißzufuhr* steigt der *diastolische* Druck.

Auch die Bedeutung des Zusammentreffens von Diabetes mellitus und Fettleibigkeit für die Blutgefäße ist noch nicht widerspruchsfrei geklärt. Nach v. NOORDEN begünstigt „von den häufigen Komplikationen der Fettleibigkeit . . . jedenfalls der Diabetes mellitus am meisten die Entwicklung der Arteriosklerose“. BECK-FOWLER-KOENIG-BOWEN fanden dagegen bei fettleibigen Diabetikern seltener röntgenologisch nachweisbare Gefäßveränderungen als bei nicht fettleibigen und keine Beziehung zwischen Hochdruck und Arteriosklerose einerseits, Fettleibigkeit und Zuckertoleranz andererseits.

b) Atmungsorgane.

Die Atmungsorgane leiden unter der mechanischen Behinderung der Atemtätigkeit, bei Hinzutreten einer Kreislaufinsuffizienz, außerdem durch die Stauung. Es kommt zu Lufthunger, verminderter Vitalkapazität, sehr lästigen, hartnäckigen chronischen Bronchitiden, Emphysem und Pneumonie. Fettleibige neigen zu Katarrhen und überhaupt zu Erkrankungen der oberen Luftwege.

c) Verdauungsorgane.

Die Beschwerden und Störungen von Seiten der Verdauungsorgane sind in erster Linie Folgen kardialer Stauung und machen sich dementsprechend erst bei beginnender Kreislaufinsuffizienz geltend. Die rein mechanische Raumbehinderung spielt im Bauchraum nicht die Rolle wie im Brustraum, der ja nur nach *einer* Seite, nach unten hin, ausdehnungsfähig ist. Stauungserscheinungen im Bereich des Magens (Stauungsgastritis, Sekretionsstörungen; neuerdings ANDREUCCI) und des Darms (Meteorismus, Hämorrhoiden) findet man bei Fettleibigen sehr häufig.

BRUGSCH findet 5%, FELLINGER 14% seiner Fettleibigen *chronisch verstopft*. Sind diese Zahlen tatsächlich höher als beim Durchschnitt der Nichtfettleibigen? Der Beweis ist noch nicht geliefert. Wenn Fettleibige wirklich ungewöhnlich häufig verstopft sind, dann sind Fettdurchwachsung der Bauchmuskeln, Raumbeengung im Bauchraum und geringe körperliche Bewegung noch keine sehr überzeugenden Erklärungen. v. NOORDEN meint, die Ursache der Darmträgheit liege oft genug darin, daß „an berühmten Trinkquellen der Darm maltrahiert wird“.

Ebenso lästig wie häufig sind *Hämorrhoiden*. Ihre Entstehung verdanken sie den Kreislaufverhältnissen im Bauchraum, zu denen die Einflüsse kardialer Stauung, vielen Sitzens und geringer Bewegung hinzutreten.

Die *Leber* des Fettleibigen ist groß und fettreich. Fettreichtum der Leber und Fettreichtum des Unterhautgewebes zeigen keine strenge Parallelität. Die *Leberfunktion* leidet erst nachweisbar, wenn es zu Kreislaufinsuffizienz kommt (vgl. DE RENZI). Häufig wurde auf die ganz allgemeine Neigung Fettleibiger zu Gallenstauung und Erkrankung der Gallenwege, insonderheit zu Steinerkrankung, hingewiesen (neuerdings von anatomischer Seite durch TERBRÜGGEN). Der überzeugende zahlenmäßige Nachweis scheint uns auch hier noch zu fehlen. Erfahrene Kliniker wie NAUNYN haben solche Zusammenhänge abgelehnt!

Die *Pankreasfettgewebsnekrose* befällt Fettleibige mit besonderer Vorliebe. GARETTO stellte bei 15 von 16 Kranken mit *Dystrophia adiposo-genitalis* eine „lipolytische Insuffizienz“ des Pankreas fest.

Die Dehnung der Bauchwandungen, die intraabdominale Druckerhöhung und das Durchwachsen der Muskulatur mit Fettgewebe schafft einen geeigneten Boden für die Entstehung von *Hernien*. Die Häufigkeit von Nabelhernien bei Fettleibigen ist verständlich. Die Beschwerden werden oft genug verkannt und für Gallen- oder Darmkoliken gehalten, weil Nabelhernien ja oft schwer nachweisbar sind. Im Anschluß an schnelle Entfettungskuren treten *Hernien* besonders leicht auf; die Gefahr der Einklemmung ist hier am größten. Die *Hernienbehandlung* mit Bandagen ist durch die Verletzlichkeit und Empfindlichkeit der Haut des Fettleibigen sehr erschwert. Ähnliche Erscheinungen wie *Hernien* machen gelegentlich präperitoneale Lipome.

d) Harn- und Geschlechtsorgane.

Kreislaufinsuffizienz und Hochdruck können bei Fettleibigen wie bei jedem anderen Menschen auch zu sekundärer Nierenschädigung führen. Eine überdurchschnittliche Häufigkeit von Konkrementbildungen in den ableitenden Harnwegen ist, soviel wir sehen, nicht erwiesen.

Ob es gesetzmäßige, mit der Fettleibigkeit als solcher in ursächlichem Zusammenhang stehende Veränderung der Geschlechtsorgane gibt, ist fraglich und schwierig zu entscheiden. Bei erfolgreicher Behandlung verschiedenster Fettsuchtsformen scheint es mit sinkendem Körpergewicht häufig zu Wiedererstarren einer geschwächten Potenz zu kommen. Fettleibige Frauen sollen schwerer konzipieren und häufiger an Menstruationsanomalien leiden. Infolge der auch der Fettleibigkeit zugrunde liegenden krankhaften neuroendokrinen Vorgänge kommt es nicht selten zu Störungen der sexuellen Funktionen.

e) Skelet.

Die *Überlastung der Stützorgane* bleibt auf die Dauer nicht ohne Folgen. Senkung der Fußgewölbe, Knickung der Fußgelenke mit den bekannten Folgeerscheinungen der Ermüdung und der Schmerzen in Füßen, Waden, Oberschenkeln, Kreuzgegend und Rücken sind bei Fettleibigen gewohnte Erscheinungen. Je mehr man darauf achtet, desto häufiger findet man Gelenkveränderungen. Manche unklaren Schmerzen rühren daher. KERR-LAGEN sehen in der Lordose der Hals- und Lendenwirbelsäule (Schwerpunktsverlagerung durch Fettansammlung im Bauchraum) und dem dadurch bedingten Zusammenrücken der Wirbelkörper die Ursache für schlechtere Beweglichkeit der Wirbelsäule und die Entwicklung von Spondylosis deformans und Neuralgien.

Die Deutung der *Gelenkveränderungen* als statische Überbeanspruchung genügt indes nicht immer. Die Forschungen der vergangenen Jahre haben uns auf die Bedeutung hormonaler Störungen für die Pathogenese von Gelenkerkrankungen hingewiesen. Die Gelenkerkrankungen der Fettleibigen sind also sicher

nicht immer (oder überhaupt nie?) Folgen einer statischen Überlastung, sondern der Fettleibigkeit gleichgeordnete Ausdrucksformen der Grundkrankheit. FELLINGER hat neuerdings auf Fälle hingewiesen, „bei denen Beginn der Erkrankung gleichzeitig an mehreren Gelenken oder überhaupt nur im Schultergelenk, Handgelenk u. dgl. die Annahme einer statisch bedingten Arthrose von vornherein ablehnen läßt“. Diese Fälle sind in der Tat gar nicht selten. Daß die Gleichung: Übermäßige statische Beanspruchung = degenerative Gelenkerkrankung beim Fettleibigen nicht ganz aufgeht, ist schon lange empfunden worden. Die französische Klinik des 19. Jahrhunderts hat den Begriff des „Arthritismus“ geschaffen und in diesen Kreis Gelenkerkrankungen, Gicht, Migräne, Asthma, Ekzem, Psoriasis, Konkrementbildungen, Diabetes mellitus und Fettsucht einbezogen. Die moderne Klinik zeigte dann, daß cerebrale und humorale Steuerungen nicht nur die Entwicklung von Fettleibigkeit sondern auch die Entwicklung von Gelenkerkrankungen maßgebend bestimmen können. Gelenkerkrankungen und Fettsucht können *gleichgeordnete Ausdrucksformen eines Krankheitsvorgangs* sein, wobei die Gelenkveränderungen selbst nicht irgendwie spezifisch sind. Wir denken da auch an die Gelenkerkrankungen in der Menopause, nach therapeutischer Ausschaltung der Ovarien, nach Mesencephalitis und allgemein an den „endokrinen Rheumatismus“.

Primäre Knochenerkrankungen bei Fettsucht sind selten. Zum Krankheitsbild des *M. Cushing* gehört die *Osteoporose*.

f) Morphologisches Blutbild.

Trotz ihres plethorischen Aussehens und ihrer erweiterten Hautgefäße im Gesicht und auf der Brust zeigen vollblütige Fettleibige nur selten erhöhte Hämoglobin- und Erythrocytenwerte. Ob alle Kranken mit den erhöhten Hämoglobin- und Erythrocytenwerten in den Formenkreis des *M. Cushing* gehören? Hier finden sich jedenfalls mit einiger Regelmäßigkeit erhöhte Werte. Der pathogenetischen Erklärung dieser Erscheinung scheinen sich neue Wege zu eröffnen, nachdem die Erklärung der Polycythämie als Hypoxämiefolge nicht voll befriedigen konnte. Es hat sich nämlich gezeigt, daß bei Krankheitsvorgängen im Zwischenhirn, bei Akromegalie, basophilem Adenom des Hypophysenvorderlappens, Mesencephalitis, Tumoren des 3. Ventrikels, nicht selten Polycythämie auftritt: „Cerebrale Polyglobulie“ von GÜNTHER (s. auch MODELWOLF, LITZNER, GOUILLAIN-LACHELLE-GARCIA, ENGELKING, DOLL-ROTHSCHILD, LICHTWITZ). GINZBERG-HEILMEYER berichteten von Veränderungen des Reticulo-cytenbildes nach Lumbal- und Ventrikelpunktionen. Es ist danach nicht ausgeschlossen, daß Fettleibigkeit und Polyglobulie in manchen Fällen einander gleichgeordnet sind wie Fettleibigkeit und Gelenkerkrankung.

Von kennzeichnenden Veränderungen des weißen Blutbilds bei Fettleibigkeit ist nichts bekannt.

g) Haut.

Die lebhaftete Hautsekretion und die starke mechanische Beanspruchung der Haut durch Dehnung, schlecht sitzende Bruchbänder und Bandagen und aufeinander scheuernde Hautfalten erfordert beim Fettleibigen besondere Schutzmaßnahmen. Leichter als beim Normalgewichtigen kommt es zu Hautentzündungen, zu Ekzemen, zu Staphylokokken- und Pilzkrankungen, die sich bei fortbestehender Fettleibigkeit nur schwer endgültig beseitigen lassen. An den Unterschenkeln entstehen, vor allem bei Hinzutreten kardialer Stauung, sehr schlecht heilende *Ulcer cruris*. Schon um den unangenehmen Geruch seiner starken Ausdünstungen zu bekämpfen, muß der Fettleibige der Reinhaltung seiner Haut ständig besondere Aufmerksamkeit widmen.

h) Gesamtumsatz.

Der Gesamtumsatz des Fettleibigen wird im Rahmen der Pathogene der Fettsucht und Magersucht besprochen werden.

i) Wärmeregulation und Wasserstoffwechsel.

Die größere Arbeit, die der Fettleibige infolge seiner größeren Körpermasse zu leisten hat, macht eine stärkere Wärmeabgabe nötig. Die Perspirationsbereitschaft des Fettleibigen ist größer.

Der fettleibige Körper ist auch bei voll leistungsfähigem Kreislauf wasserreicher, insbesondere reicher an leicht beweglichem Wasser, als der Körper des Normalgewichtigen (Lit. bei SIEBECK, außerdem EPPINGER-KISCH, BARTELS-BLUM, BRETSCHNEIDER, KAHLMEYER, MARX, WOHL-ETTELSON). Ob der Fettleibige — anders als der Normale — auch Wasser *ohne* gleichzeitige Kochsalzspeicherung zurückhalten kann, ist fraglich (JAGUTTIS u. a.). Auf veränderte Regulationen des Wasserhaushalts weisen die plötzlichen „Harnstöße“ (MARX), die beim Fettleibigen als Folge körperlicher Arbeit und vasomotorischer Reize auftreten können und die „zentrale Oligurie“, die LICHTWITZ beschrieben hat. Es können in kurzer Zeit erhebliche Wassermengen retiniert werden. Kranke mit Dystrophia adiposogenitalis, selten andere Fettleibige, können in wenigen Tagen bis zu 8 kg Wasser speichern und in der gleichen Zeit wieder abgeben (MARX). Gelegentlich sieht man dabei rasch vorübergehende Ödeme. Diuretische Medikamente wirken bei Fettleibigen viel unregelmäßiger als bei anderen Kranken. Die Diurese setzt meist verspätet, oft stoßweise ein, nicht in einer einzigen Welle wie beim Gesunden. „Wir glauben aus diesem Verhalten auf eine Verzögerung des Flüssigkeitseinstroms aus den Geweben in die Blutbahn schließen zu können“ (MARX). LICHTWITZ meint, das Unterhautgewebe gewisser Fettleibiger (das Fettgewebe selbst ist wasserarm) halte eine gewisse Menge Wasser zurück; auf die weitere Zufuhr reagiere der Fettleibige aber wie ein Normaler. Beim hypophysär Fettleibigen kommt es nach einer mehrtägigen erhöhten Wasserzufuhr zu Wasserretention und Anstieg des Körpergewichts und im anschließenden Trinkversuch zu verminderter Ausscheidung. Der Gesunde hält unter gleichen Bedingungen sein Gewicht konstant und scheidet im Trinkversuch überschießend aus (MARX). Ein charakteristisches Kennzeichen der hypophysären Wasserwechselstörung ist die Hyposthenurie, die sich sonst nur bei Nierenkrankheiten findet. Mit Anstieg der Harnmenge steigt oft (nicht immer!) das spezifische Gewicht. MARX hat auch auf die paradoxe (in ihre Bedeutung unklare) Bluteindickung bei Hypophysenkranken nach dem Trinken hingewiesen.

Die Fähigkeit, durch Haut und Nieren rasch und leicht Wasser abzugeben, unterscheidet den wasserreichen Fettleibigen vom wasserreichen Kreislaufkranken. Diese Bereitschaft ist der Klinik seit langem bekannt (RUBNER, SCHATTENFROH, BRODIEN-WOLPERT, SCHWENKENBECHER). In der Ruhe und bei Zimmertemperatur unterscheiden sich Fettleibige und Magere kaum. Deutlich werden die Unterschiede bei höherer Umgebungstemperatur und Arbeit. Ein Beispiel:

Wasserabgabe je Stunde bei 30° und Ruhe eines Mageren 65 g, eines Fettleibigen 134 bzw. 201 g;

Wasserabgabe je Stunde bei 30° und Arbeit eines Mageren 110 g, eines Fettleibigen 169 bzw. 178 g

v. NOORDEN berichtet von einem Fettleibigen, der bei ruhiger Arbeit am Stehpult „pro Stunde 550 g durch Schweiß und Transpiratio insensibilis verloren“ hatte. Im Schwitzbad und bei Nahrungsentzug verliert der Fettleibige unter gleichen Bedingungen viel mehr Wasser als der Stoffwechselgesunde

(Gewichtsstürze zu Beginn von Entfettungskuren). In der erleichterten Bereitschaft zu Wasserabgabe durch die Haut darf eine sehr zweckmäßige, den angespannten Kreislauf des Fettleibigen schonende Anpassung der physikalischen Wärmeregulation gesehen werden. Wenn die Perspiration nicht mehr ausreicht, muß die periphere Blutbahn erweitert und die Geschwindigkeit des peripheren Blutstroms gesteigert werden. Das stellt aber an den ohnehin überlasteten Kreislauf des Fettleibigen erhebliche Zusatzforderungen. Bei Wassermangel und Kreislaufversagen droht deshalb dem Fettleibigen die Gefahr der Wärmestauung viel früher als dem Normalgewichtigen.

Die gelegentlich immer wiederkehrenden Angaben, der Fettleibige nehme Wasserdampf aus der Luft auf, hat sich dort, wo die Kranken genauestens überwacht wurden, niemals bestätigen lassen. Wenn ein Kranker nach Novuritinjektion und der Verordnung, jede Nahrungs- und Wasseraufnahme zu unterlassen, über Nacht 788 g (!) zunimmt (NEURATH) und der Arzt daraus auf Wasseraufnahme aus der Luft schließt, dann zeigt das nur, daß der Arzt ein Opfer der Täuschungsversuche des Kranken geworden ist.

k) Eiweißstoffwechsel.

Von Besonderheit des Eiweißstoffwechsels Fettleibiger ist wenig bekannt. Nach LABBÉ-BOULIN ist das Gesamteiweiß im Blut im allgemeinen erhöht, das Albumin-Globulinverhältnis, ähnlich wie beim Diabetiker, zugunsten des Albumins verschoben.

Die Frage des Eiweißumsatzes bei Entfettungskuren, früher viel diskutiert (s. bei v. NOORDEN), kann heute dahingehend als geklärt gelten, daß Eiweißverluste auftreten *können*, aber nicht aufzutreten *brauchen*. Langsamer Übergang zu brennwertarmer Kost, nicht zu knappe Eiweißzufuhr und Überwiegen der Kohlehydrate über die Fette schützt den Eiweißbestand. Manches spricht dafür, daß Fettleibige ihren Eiweißbestand zäher festhalten als Stoffwechselgesunde. KEETON-DICKENS z. B. fanden bei Fettleibigen positive Eiweißbilanzen selbst wenn der Gesamtbrennwertgehalt der täglichen Nahrung 40—50% unter dem durch Grundumsatzbestimmung ermittelten Bedarf lag und täglich nur 50—90 g Eiweiß gegeben wurden. Nach STRANG können Fettleibige noch bei 400 Calorien täglicher Zufuhr mit 1 g Eiweiß je Kilogramm im *Stickstoffgleichgewicht* — das bedeutet allerdings nicht notwendig so viel wie: im *Eiweißgleichgewicht* — gehalten werden!

l) Fettstoffwechsel.

Der Fettstoffwechsel des Fettleibigen wird im Rahmen der Pathogenese der Fettsucht und Magersucht besprochen werden.

m) Kohlehydratstoffwechsel.

Nach alter klinischer Erfahrung erkranken viele Fettleibige an *Diabetes* und unter den älteren Diabetikern gibt es viele *Fettleibige*. KISCH sah bei der Hälfte seiner jugendlichen, bei 15% seiner „erworbenen“ Fettleibigen Diabetes. Unter 100 *Diabetikern* hatte FERICHS 15, LICHTWITZ 15, BOUCHARD 45, v. NOORDEN 21 Fettleibige. JOSLIN findet bei 75% seiner Diabetiker *vor* Beginn der Erkrankung Zeichen von Fettsucht. Von 200 Diabetikern UHLENBRUCKS hatten (nach der von BRUGSCH modifizierten BROCASchen Formel) 34% ein Übergewicht von 1—10 kg, 24% ein Übergewicht von 10—20 kg, 16,5% ein Übergewicht von 20—30 kg und 8% ein Übergewicht von mehr als 30 kg. Zum Vergleich gibt UHLENBRUCK die Zahlen anderer Krankheitsgruppen: Hypertoniker 24—26—24—16%, Basedowkranke 31—10—0—0% und Ulcusranke

21—5—0—0%. Wenn auch nicht alle Autoren die hohen Zahlen bestätigen konnten (Schwankungen des Begriffs „Fettleibigkeit“ mögen mitspielen), so bleibt doch das *überdurchschnittlich häufige Zusammentreffen von Diabetes mellitus und Fettleibigkeit beim gleichen Menschen* bestehen.

v. NOORDEN spricht von „*diabetogener Fettsucht*“. Er versucht eine Brücke zwischen Fettsucht und Diabetes zu schlagen und meint, es gäbe Fälle, „in denen zunächst nur die Fähigkeit der *Zuckerverbrennung* abgenommen hat, dagegen die *Synthese der Kohlehydrate zu Fett* noch vollzogen wird ... Solche Menschen sind eigentlich schon zuckerkrank, sie entleeren aber den Zucker nicht durch den Harn nach außen, sondern in das einer Beschickung noch willig zugängliche Fettpolster.“ In denselben Rahmen gehören nach v. NOORDEN jene Fettleibigen, bei denen Diabetes und Fettleibigkeit gleichzeitig entstehen und jene, die nach reichlicher Kohlehydratzufuhr vorübergehend Zucker ausscheiden. Nach der Entfettung bessert sich die Toleranz, die alimentäre Glykosurie verschwindet. Bei Rückkehr der Fettleibigkeit verschlechtert sich die Toleranz wieder (NEWBURGH-CONN).

Mit der Nahrungsverknappung während des Weltkrieges sank in Deutschland die Zahl der Fettleibigen und die Zahl der Diabetiker (HIMSWORTH u. a.). Es ist möglich, daß daran nicht so sehr die allgemeine Nahrungseinschränkung als vor allem der *verringerte Fettverzehr* die Schuld trug. BERTRAM u. a. meinen, fettreiche Ernährung leiste, auch ohne zu Fettleibigkeit zu führen, der Diabetesentstehung Vorschub. Der Beweis für alle derartigen Zusammenhänge steht noch aus; auch Tierversuche haben keine in dieser Richtung gehenden Ergebnisse gezeitigt.

Von der Erfahrung ausgehend, daß scheinbar harmlose Glykosurien Fettleibiger der Beginn schwerer Zuckerkrankheit sein können, hat man dem Kohlehydratstoffwechsel des Fettleibigen besondere Aufmerksamkeit zugewandt.

Bei elterlichem Diabetes sollen Fettleibige häufiger „Prädiabetes“ (genauer: verlängerte Belastungshyperglykämie) bekommen als Normalgewichtige und Magere, wie dieser „Prädiabetes“ überhaupt bei Übergewichtigen häufiger sein soll als bei Untergewichtigen (TYNER). Ob freilich diese „Prädiabetiker“ tatsächlich häufiger zu Diabetikern werden als Menschen mit normalem Verlauf der Belastungshyperglykämie ist noch nicht erwiesen. Mehr als die bloße *Möglichkeit* kann man bei kritischer Betrachtung des vorliegenden Beweismaterials nicht zugeben. Und in den letztgenannten Untersuchungen scheint zudem der Einfluß der Vorperiode auf den Verlauf der Belastungskurve nicht hinreichend in Rechnung gestellt worden zu sein. Aus Blutzuckeruntersuchungen schließen LANDABURE, GOLDBLATT-SMITH-HILL, ALLISON, HOLBOLL, HUBBARD-BECK, STOCKER, MEDVEI, OGILVIE und LEITES-AGALETZKAJA (diese nur bei „stabilen“ Fettsuchtsformen) auf *verringerte Kohlehydrattoleranz* des Fettleibigen. HAUSLEITER, ASCHNER und WANG-STROUSE schließen aus ähnlichen Versuchen auf *erhöhte Kohlehydrattoleranz*, TYNER, WOLMER und EMBLETON auf normales Verhalten. Bei Pyknikern fand HIRSCH hohen Anstieg, breiten Gipfel und langsamen Abfall des Blutzuckers nach Belastung; bei Leptosomen niederen Gipfel und raschen und tiefen Abfall. DEPISCH-HASENÖHRL fanden bei stationärer Fettleibigkeit normale Toleranzverhältnisse, bei Gewichtszunahme starke reaktive Hypoglykämie. Sie sehen darin eine erhöhte Ansprechbarkeit des Inselorgans im Sinne von FALTA. Im gleichen Sinn spricht die Feststellung von LABBÉ-BOULIN: Nach Insulin sinkt beim Fettleibigen — umgekehrt wie beim Diabetiker — der Blutzucker stärker ab als beim Stoffwechselgesunden, die Hypoglykämie hält länger an. Hierher gehören auch jene Fettleibigen, die an hypoglykämischen Zuständen leiden mit Flauheit und Müdigkeit, Gähnen, Schweißausbrüchen und Gier nach Süßigkeiten. Man findet bei ihnen öfters tiefe Nüchternblutzuckerwerte

und hypoglykämische Phasen nach körperlicher Arbeit. Manche Fettsucht, die bei oberflächlicher Betrachtung als „Freßfettsucht“ erscheint, ist vielleicht in Wirklichkeit eine solche Überinsulinfettsucht. — Die Glykosurie ist ein häufiges Begleitsymptom des *M. Cushing*, während der Blutzucker des Kranken mit *Dystrophia adiposogenitalis* in der Regel niedrig, seine Kohlehydrattoleranz hoch liegt. Die Adrenalinhyperglykämie der meisten Fettleibigen zeigt nichts Besonderes (PASCHKIS).

Im ganzen haben die Blutzuckerbestimmungen bei Fettleibigen wohl hin und wieder Abweichungen vom gewohnten Verhalten ergeben, bei der überwiegenden Mehrzahl aller Fettleibigen aber doch keine grundsätzlich anderen Kurvenverläufe als bei Stoffwechselgesunden. Das mag daran liegen, daß zwischen verschiedenen Fettleibigkeitstypen und vor allem auch zwischen verschiedenen Fettleibigkeitsstadien nicht unterschieden wurde. Außerdem hängt der Ausfall der Blutzuckerkurve so weitgehend von der Vorperiode und den Besonderheiten der Versuchsanordnung ab, daß Vergleiche nur bei genauester Beachtung all dieser Nebenumstände erlaubt sind. Es wird, schon im Hinblick auf das in seinem Wesen unerklärte überdurchschnittlich häufige Zusammentreffen von Diabetes mellitus und Fettleibigkeit, nötig sein, mehr als bisher das Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels mit Rücksicht auf die verschiedenen Formen und Phasen der Fettleibigkeit zu untersuchen.

n) Mineralstoffwechsel.

Kennzeichnende Veränderungen des Mineralstoffwechsels bei Fettleibigen sind nicht erwiesen. Zu nennenswerter Kochsalzretention kommt es offenbar nur bei Kreislaufversagen — nicht anders als bei jedem Kreislaufkranken. Ob es daneben eine „Salzwasserfettsucht“ gibt (ROWNTREE, ZONDEK u. a.), bei der sich die Kochsalz- und Wasserretention besonders deutlich ausgeprägt findet, ist fraglich. Der Befund einer Verschiebung des K : Ca-Verhältnisses im Blut Fettleibiger zugunsten des Ca (SOLOTAREWA-SCHAAL-GOLDMANN-ZWILICHOWSKAJA) hat noch keine Bestätigung gefunden. Normale Alkalireserve bei Fettleibigen fanden WALINSKI-HERZFELD.

5. Ätiologie der Fettsucht.

Fast alle Menschen werden dicker, wenn sie erheblich mehr essen als verbrauchen — *erheblich* mehr, denn der Körper verfügt über Regulationsmechanismen, die ihm in ziemlich engen Grenzen die Erhaltung des Gewichts mit reichlicher sowohl wie mit knapper Brennstoffzufuhr gestatten. Die meisten von uns halten ihr Gewicht über Jahre konstant, ohne sich im geringsten um Calorienbedarf und Calorienzufuhr zu kümmern. Sie halten es konstant, auch wenn sie heute über Bedarf, morgen unter Bedarf essen. Das Körpergewicht läßt sich nicht einfach berechnen in der Art: 5 g Fett mehr am Tag + unveränderte äußere Leistung = 500 g Fettansatz in 100 Tagen.

Wie kommt der Mensch dazu, ständig über seinen Bedarf zu essen? Zunächst paßt sich der Hungertrieb veränderten Bedingungen nicht schlagartig und oft genug überhaupt nur unvollkommen an. Sinkt die körperliche Beanspruchung der Muskulatur, zwingen Krankheiten zu lang dauernder Ruhe, dann wird die Nahrungsaufnahme nicht gleich entsprechend eingeschränkt und obwohl der Körper auch noch über andere Mechanismen zur Gewichtsregulation verfügt, setzt er unter diesen Bedingungen doch meist Fett an.

Hunger und Appetit werden nicht allein durch Stoffmangel der Gewebe sondern auch durch Impulse von höheren Hirngebieten, durch andere Triebe und

durch organische Störungen bestimmt. Wer ißt nicht mehr, wenn das Essen gut zubereitet und appetitlich angerichtet wird? Mancher dicke Bauch verdankt seine Entstehung der Freude seines Trägers am gedeckten Tisch. Aber durchaus nicht jeder Fettleibige hat einen übermäßigen Appetit. Die klinische Erfahrung zeigt übrigens, daß übermäßiger Appetit, spät auftretendes und geringes Sättigungsgefühl, nicht, wie SOHLERN glaubte, die notwendige Folge eines großen Bauchraums ist. An Vielesen gewöhnt man sich, so daß es schließlich zum wirklichen Bedürfnis wird. Erziehung und Gewohnheit spielen eine große Rolle. Meinung, Glaube und Zwangsvorstellungen bringen den Menschen nicht nur zum Fasten, sondern auch zum gewohnheitsmäßigen Vielessen. Schönheit und Fettleibigkeit sind vielerorts Synonyme; jede überflüssige Bewegung wird daher ängstlich vermieden. In Tirol wird die Wöchnerin bis zur äußersten Grenze ihrer Fassungskraft mit Nahrung vollgestopft („Kindbettfressereien“).

Die Freßgier (*Bulimie*) von Schwachsinnigen, Paralytikern, senil Dementen und Schizophrenen bezieht BOSTROEM auf Wegfall von Hemmungen. Ob der übermäßige Hunger in all diesen Zuständen rein seelisch bedingt ist oder, wie bei Hirnverletzungen und Hirntumoren, bei encephalitischer und arteriosklerotischer Zwischenhirnerkrankung bereits einen Ausdruck organischer Störung darstellt? Wachsendes Nahrungsbedürfnis erweckt den Verdacht auf Enteroparasiten und ist ein Frühzeichen des *M. Cushing*. Der sprichwörtlich hungrige Pneumonie- und Typhusrekonvaleszent wird in dieser Zeit (vorübergehend) nicht selten fetter als in gesunden Tagen. Der nur anfallsweise auftretende Hunger bei Ulcus ad pylorum und Hypoglykämie und das Mehressen bei gestörter Nährstoffverwertung oder pathologisch gesteigertem Umsatz (Störungen der äußeren Pankreassekretion, Diabetes mellitus, *M. Basedow* u. a.) führt begreiflicherweise nicht zu Fettleibigkeit. Der Hypoglykämiker wird nur fett, wenn die die Hypoglykämie auslösende Erkrankung gleichzeitig zu Stoffwechselveränderungen im Sinne der Fettsucht führt.

Alles in allem: Überernährung führt zu Fettleibigkeit nur im Rahmen der individuellen neuroendokrinen Gegebenheiten und sie sind es auch, die den Typus der entstehenden Fettleibigkeit bestimmen. Welches sind nun diese die Fettleibigkeit bestimmenden neuroendokrinen Gegebenheiten? (s. auch unter „Pathogenese“).

Beginnen wir mit der Fettleibigkeit vom Typus *Cushing*! Was wir beim Gesunden als mehr oder minder ausgesprochene Andeutungen finden, das sind beim Kranken die Kennzeichen seiner Krankheit. Alle Übergänge kommen vor. Wir dürfen annehmen, daß die Fettleibigkeit vom Typus *Cushing* durch grundsätzlich gleiche Veränderungen bedingt ist wie der *Morbus Cushing*. Die Ätiologie des *M. Cushing* ist in den vergangenen Jahren viel bearbeitet worden. CUSHING beschrieb seinerzeit das nach ihm benannte Krankheitsbild als „Pituitary Basophilism“ und bezog es auf basophile Adenome des Hypophysenvorderlappens. Nach neueren Untersuchungen finden sich indes in fast der Hälfte der Fälle Hauptzellenadenome, eosinophile Adenome oder Schwund der basophilen Zellen. Umgekehrt brauchen basophile Adenome keine CUSHING-Symptome zu machen: KRAUS, RITTER u. a. fanden bei 80% von Fettleibigen verschiedenster Typen eine Zunahme der basophilen Zellen und COSTELLO fand unter 1000 auslesefreien Hypophysen 225 mit typischem basophilem Adenom; SOMMANN'S Untersuchungen ergaben dasselbe. KRAUS, ZEYNEK u. a. sehen in der basophilen Zellvermehrung nicht die Ursache, sondern die Folge der Fettstoffwechselstörung. Spezifisch für den *M. Cushing* sind anscheinend Granulaverluste und Hyalinisierungen der basophilen Zellen (CROOKE). Die experimentelle Erzeugung *M. Cushing*-ähnlicher Zustandsbilder ist bisher nicht gelungen. Wenn

Fettleibigkeit vom Typus *Cushing* bei Schlächtern und Wirten wirklich, wie behauptet wurde, überdurchschnittlich häufig ist, dann erhebt sich im Hinblick auf die experimentell erwiesene Möglichkeit der Beeinflussung innersekretorischer Funktionen durch die Nahrung die (bisher unbeantwortbare) Frage nach der ätiologischen Bedeutung der Ernährung und des Alkohols.

Eine Reihe klinischer Zeichen des *M. Cushing* deuten auf *Überfunktion der Nebennierenrinde* und die Differentialdiagnose zwischen *M. Cushing* und Interrenalismus kann klinisch unmöglich sein. „Der Schluß, daß die Ursache für diese Hyperfunktion der Nebennierenrinde eine vermehrte Produktion des Hypophysenvorderlappens ist, ist naheliegend und berechtigt“ (JORES). Fettleibigkeit, zwar nicht ausgesprochen vom Typus *Cushing*, aber doch mit *Cushing*-Zeichen kommt bei Nebennierenrindentumoren (Adenomen, Carcinomen) und Nebennierenrindenhypertrophie vor. Ein auffallend großer Teil der Kinder mit Nebennierenrindentumoren ist fettleibig und Nebennierenrindenzufuhr kann am Tier zu Zunahme des Körperfetts führen. Auch bei Nebennierentumoren (und Thymustumoren) wurden im Hypophysenhinterlappen Granulaverlust und Hyalinisierung gefunden ähnlich wie bei *M. Cushing*. In fast allen Fällen von klinisch erkennbaren Nebennierenrindenüberfunktion fand VINES in den Rindenzellen fuchsino-phile Granula, die bei der Geschlechtsentwicklung eine Rolle spielen und in funktioneller Verbindung mit dem Hypophysenvorderlappen stehen. Da schließlich auch bekannt ist, daß nach *Thymektomie* bei Hunden Fettsucht auftritt (KLOSE-VOGT) und sich bei *Thymuscarcinom* das *Cushing*-Syndrom entwickeln kann, muß also damit gerechnet werden, daß *primäre Störungen in der Peripherie* (der Nebennieren, der Thymus) *über die Hypophyse zu Fettsucht führen können*.

In den hypophysär-adrenalen Rahmen — 73% der 400 Hypophysenkranken von ROWE-LAWRENCE zeigten erhebliche Abweichungen des Körpergewichts im Sinne von Fettleibigkeit oder Magerkeit! — gehört auch der *Typus* und *Morbus Morgagni*. Seine Pathogenese ist im einzelnen noch ungeklärt. Im Mittelpunkt stehen Fettsucht, Virilismus und Hyperostose des Schädeldachs; Schlaf- und Sehstörungen, epileptiforme Anfälle können dazu kommen.

Die *Dystrophia adiposogenitalis (M. Fröhlich)* ist die krankhafte Ausprägung der Fettleibigkeit vom Typus *Fröhlich*. Dem klinisch ziemlich einheitlichen Krankheitsbild der *Dystrophia adiposogenitalis* können verschiedene Krankheitsvorgänge zugrunde liegen, die nur hinsichtlich der Lokalisation in der Hypophysengegend übereinstimmen. An erster Stelle stehen Tumoren der Hypophyse selbst oder der Nachbarschaft (Carcinome, Sarkome, Gliome, Teratome, Tuberkel) und Blutungen. Verantwortlich gemacht werden außerdem Cysten, Schußverletzungen, Schädelbasisfrakturen, Encephalitis und akute Infektionskrankheiten wie Scharlach, Keuchhusten, Meningitis epidemica, Typhus, Angina, auch Denguefieber (*Caryophyllis*), vielleicht Poliomyelitis ant. acut. (SCHAEFER), entzündliche Sklerosierung der Hypophysenkapsel (HEINRICH) und Gelenkrheumatismus. RAAB hält die Entstehung einer *Dystrophia adiposogenitalis* als Folge eines plumpen, steilgestellten Dorsum sellae für möglich. Es ist aber ebensowohl denkbar, daß die Steilstellung des Dorsum als *Folge* verspäteter Verknöcherung zwischen Keilbein und Hinterhauptsbein bereits den Ausdruck hormonaler Fehlsteuerung darstellt (LANDGRAF, LICHTWITZ). Übrigens sind Größe und Gestalt der Sella röntgenologisch bekanntlich sehr schwierig zu beurteilen (BOKELMANN u. a.). In vielen Fällen von *Dystrophia adiposogenitalis* *fehlt jede nachweisbare pathologisch-anatomische Veränderung*. „Nach unserer heutigen Auffassung sind die genitale Dystrophie und die Wachstumsstörung überwiegend hormonal, die Störung des Fettstoffwechsels überwiegend zentral bedingt“ (JORES). So lange die zu hormonalen und zentralen Störungen im Sinne der

Dystrophia adiposogenitalis führenden Veränderungen nicht sicher bekannt sind, bleibt auch die Ätiologie der Fettleibigkeit der „wohlgenährten“ Kinder vom Typus *Fröhlich* und des „Pubertätsspecks“ unbekannt.

Der *Adipositas-Gigantismus* als Sonderform der Dystrophia adiposogenitalis zeigt die Wachstumsstörung besonders stark ausgeprägt. Im übrigen gilt für seine Ätiologie das gleiche wie für den Typus *Fröhlich* als ganzen. Die Ätiologie der zweiten Sonderform der Dystrophia adiposogenitalis, der LAURENCE-MOON-BIEDLSchen Krankheit ist noch ungeklärt. Pathologisch-anatomische Befunde in genügender Anzahl scheinen nicht vorzuliegen.

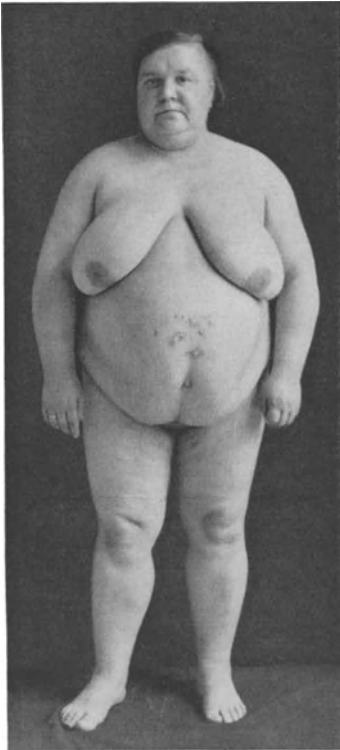


Abb. 8.

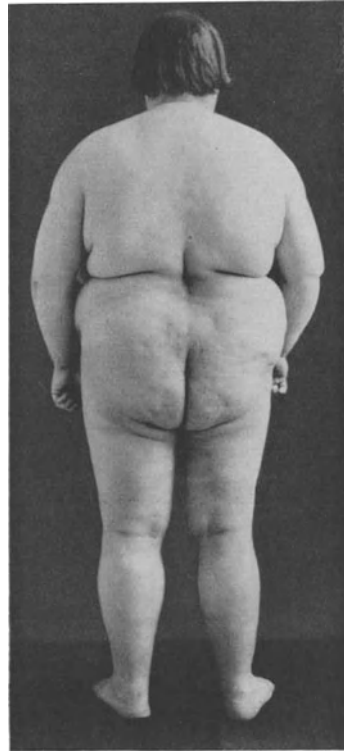


Abb. 9.

Abb. 8 und 9. Fettsucht bei einem Tumor des Thalamus, der auch auf den Hypothalamus übergriff.
(Aus GAGEL: Handbuch der Neurologie, Bd. V. 1936.)

Typus *Cushing* und Typus *Fröhlich* zeigen die vielfältige und enge Verflochtenheit des Fettstoffwechsels mit hypophysären und cerebralen Regulationen. Die Ätiologie des cerebralen Fettleibigkeitstypus wird nicht allein oder nicht überwiegend durch die Hypophyse sondern auch durch das Zentralnervensystem bestimmt. In Übereinstimmung mit experimentellen Befunden kennt die Klinik Fettleibigkeit dieses Typus bei Tumoren des Hypothalamus [supraselläre Craniopharyngeome, Gliome der Chiasmagegend, Medulloblastome, Gummen (Abb. 8 und 9)], die die Hypophyse unberührt lassen [Lit. bei GAGEL und RANSON-MAGOUN, außerdem BODECHTEL-KAUFMANN, DODD, RIDDOCH]. „Warum histologisch gleichartige Tumoren mit gleicher Lokalisation (Infundibularregion) bei dem einen Fall stärkste Fettsucht, bei dem anderen ausgesprochenste Magerkeit erzeugen, läßt sich zur Zeit nicht sagen“ (GAGEL). KUP fand

hochgradige Fettsucht dieses Typs bei einem mannsfaustgroßen, von den Schädelknochen ausgehenden Endotheliom, das die Hypophyse platt gedrückt und wohl auch auf den Hypothalamus gedrückt hatte. Auch andere *raumbegrenzende Prozesse* (Hydrocephalus internus u. a.) können starke Fettleibigkeit (oder stärkste Abmagerung!) bedingen. — Zu Fettsucht kommt es schließlich, wenn sich im Hypothalamus *encephalitishe Vorgänge* abspielen (GROSSMANN, NONNE, ROGER-AYMÈS, ROUGVIER-LACOMBE, SARTORELLI, STIEFLER, WALSH, DUNCAN, FEUDEL, HALL, INGLESSI, BARKMANN, LIVET, ROGER-MONTAGNIER, WIMMER, RAAB). In einer Beobachtung von SALUS ging postencephalitishe Fettsucht mit Diabetes insipidus und Narkolepsie in Magersucht *ohne* Diabetes insipidus über. EVANS hat aus dem englischen Schrifttum 11 Fälle von Fettsucht nach Chorea zusammengestellt und ihnen 2 Fälle eigener Beobachtung angefügt; im einen entwickelte sich die Fettleibigkeit nach dem zweiten choreatischen Schub. — Fettleibigkeit tritt in seltenen Fällen bei *progressiver Paralyse* auf, wenn die Erkrankung auf den Hypothalamus übergreift (GAGEL).

Was bei diesen verschiedenartigen cerebralen Krankheitsvorgängen für die Entwicklung der Fettleibigkeit letzten Endes den Ausschlag gibt, wissen wir nicht. Nach unseren heutigen Kenntnissen läßt sich ein bestimmtes Kerngebiet für die Entstehung der Fettleibigkeit nicht verantwortlich machen; in vielen Fällen fehlt jede anatomisch faßbare Veränderung. Eine Beteiligung der Hypophyse kann natürlich auch bei fehlendem histologischen Befund niemals mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Nachdem die experimentelle Biologie die funktionelle Einheit von Hypophyse und Zwischenhirn nachgewiesen hat, ist es wenig verwunderlich, daß es zwischen hypophysärer und cerebraler Fettsucht auch klinisch alle Übergänge gibt.

REISS meint, *hypophysäre* Fettsucht beruhe auf dem Fehlen eines Hormons, das durch den Hypophysenstiel zu einem im Tuber cinereum gelegenen Zentrum ziehe und dort die Regulation des Fettstoffwechsels überwache. *Cerebrale* Fettsucht entsteht nach REISS dadurch, daß zwar der für die normale Regulation des Fettstoffwechsels nötige Wirkstoff in normalem Ausmaß produziert wird, aber infolge einer Erkrankung des Fettstoffwechselzentrums nicht zur Wirkung gelangen kann. So bestehend diese Vorstellung sein mag, als tatsächlich zutreffend ist sie noch nicht erwiesen.

Fettleibigkeit vom *cerebralen Typus* kann auch durch *Rückwirkung peripherer Störungen* auf die zentralen Steuerungszentren entstehen. Die Fettsucht des Eunuchen und Kastraten, die Neigung frühreifer Mädchen zu übermäßigem Fettansatz, die Fettleibigkeit der männlichen Intersexe im Pubertätsalter, die klimakterische Fettsucht, die Fettleibigkeit der Schwangeren und die nach Geburten auftretende Fettsucht entsteht durch Rückwirkung peripherer Organe auf Hypophyse und Zwischenhirn. Gibt es eine Fettleibigkeit nach chronischer Unterernährung?, eine Fettleibigkeit „durch die bleibende Schädigung inkretorischer Drüsen“ (LICHTWITZ)? Auch sie würde zu den hypophysär-cerebralen, durch Rückwirkung peripherer Störungen ausgelöster Formen gehören. v. BERGMANN hat „akuten Fettansatz wiederholt nach Cholecystektomie beobachtet“.

Die Fettleibigkeit ist aber auch in solchen Fällen noch an andere Voraussetzungen geknüpft. Es gibt nicht nur fette, sondern auch lange und magere Kastraten, z. B. unter den Skopzen (TANDLER-GROSS). Nur ein Teil der Frauen wird im Klimakterium fettleibig, ein anderer Teil wird mager. WAGNER fand unter 500 kastrierten Frauen nur 200, die mindestens ein Jahr nach der Kastration um mehr als 5 kg zugenommen hatten. 25 hatten 25—40 kg zugenommen, 150 hatten ihr Gewicht gehalten und 50 waren magerer geworden. Welche Frauen im Klimakterium, nach Kastration, in der Schwangerschaft und nach der Geburt an Gewicht zunehmen werden, läßt sich von vornherein nicht sagen.

Fettleibigkeit findet sich (nach BAUER) bei Hypogenitalismus fast nur in solchen Familien, in denen Fettleibigkeit überhaupt zu Hause ist.

Die Fettleibigkeit bei *Tumoren der Zirbeldrüse* (Gliome, Pinealome, Teratome) gehört symptomatologisch gleichfalls in den Rahmen des *cerebralen Typus* (MARBURG, LÖWENTHAL u. a.). Ihr Entstehungsmechanismus ist nicht geklärt.

Ob *primäre Störungen der Pankreasfunktion* zu Fettsucht führen können, ist immer noch eine umstrittene Frage. FALTA hat mit Recht betont, daß zum Fettwerden ein funktionstüchtiges Pankreas gehört. Er schließt daraus — nicht unbedingt überzeugend — eine übermäßige Insulinabscheidung könne infolge erleichterter Mastbedingungen zu Fettleibigkeit führen. Unter gewissen Bedingungen fördert zwar Insulin die Fettbildung, aber doch nur bis zu einer gewissen Grenze (s. S. 497). Bei mageren Kranken erleichtert Insulin den Fettansatz trotz größter Dosen nicht unbegrenzt und längst nicht bei allen Kranken (s. S. 572). Zuckerbelastungen bei Fettleibigen haben keine sicheren Abweichungen von der Norm ergeben (s. S. 528). Wenn auch Fettleibige mit Erkrankung des Diencephalon, mit Parkinsonismus und postencephalitischen Zuständen gelegentlich eine ausgeprägte hypoglykämische Nachphase der Blutzuckerbelastungskurve erkennen lassen, so stehen doch auch in diesen Zuständen Dauer und Tiefe der Nachphase in keinem gesetzmäßigen Verhältnis zur Stärke der Fettleibigkeit. Gegen eine ausschlaggebende Bedeutung eines Hyperinsulinismus in der Pathogenese der Fettsucht spricht schließlich die Tatsache, daß Fettsucht keineswegs zum Zustandsbild der Spontanhypoglykämie gehört (MEYTHALER, PARHON-BRIESE u. a.). Die Berechtigung, eine pankreatogene Fettsucht abzugrenzen, kann auf Grund der bisher vorliegenden Tatsachen nicht anerkannt werden.

Ähnliches gilt für die *thyreogene Fettsucht*. Man bringt die Schilddrüse mit der Fettsucht in Zusammenhang, weil bei Schilddrüsenunterfunktion (Myxödem) in der Regel das Körpergewicht erhöht und der Grundumsatz erniedrigt ist, und weil man glaubte, erniedrigter Grundumsatz sei eine *conditio sine qua non* der Fettsucht. Das Übergewicht des Myxödematösen beruht jedoch vor allen Dingen auf der Wasserretention der myxödematösen Haut. Der Myxödemkranke ist *nicht* eigentlich fettleibig (BIEDL, BONORINO-SCHTEINGART, MÜLLER, FALTA, LAUTER, LICHTWITZ) und Grundumsatzsenkung und Übergewichtigkeit gehen bei ihm keineswegs parallel. Niedriger Grundumsatz andererseits ist kein wesentliches Kennzeichen der Fettsucht (s. S. 579). Es geht nicht an, thyreogene Fettsucht festzustellen, wenn ein Fettleibiger geistig schwer beweglich und seine Haut trocken ist, wenn sein Grundumsatz tief liegt, wenn er einen offenen Nabelring (THANNHAUSER) und dicke Gelenke hat oder wenn er nach Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten — deren *entwässernde* Wirkung ja bekannt ist! — abnimmt. Da endlich selbst bei stärkster Schilddrüsenunterfunktion Fettleibigkeit fehlen kann, können Fettleibigkeit und Schilddrüsenunterfunktion nicht in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden. Es fehlen auch Unterlagen dafür, daß Myxödemzeichen bei Fettleibigen überdurchschnittlich häufig sind.

Übermäßige Nahrungsaufnahme als exogener Faktor und *Fettsucht* als endogener Faktor lassen sich in ihrer ätiologischen Bedeutung für die *Fettleibigkeit* im Einzelfall oft schwer abgrenzen. Wenn ein Mensch anfängt, immer mehr und mehr zu essen (z. B. in der Beobachtung KUGELMANNs gleichzeitig einsetzende Depression und Eßsucht mit Gewichtszunahmen von 15—20 Pfund „in kurzer Zeit“) — wie weit ist da die gesteigerte Nahrungszufuhr als *solche* an der Fettleibigkeit schuld und wie weit äußern sich in Hunger- und Appetitsteigerung jene krankhaften (körperlichen) Störungen neuro-endokriner Regulationen, die die *wahren* Ursachen der Fettsucht und der daraus sich entwickelnden Fettleibigkeit sind? Die Frage ist meist unbeantwortbar.

Die Klinik versucht heute, die *Beziehungen zwischen Erlebnis und körperlicher Störung* therapeutisch nutzbar zu machen. Auf Grund klinischer Erfahrung erscheint die Entstehung körperlicher, als Fettsucht sich manifestierende Regulationsstörungen aus seelischer Veranlassung nicht erstaunlicher als die Entstehung körperlicher Krankheit aus seelischer Ursache überhaupt. Der überzeugende *Beweis* für die Entstehung von Fettsucht auf der Grundlage seelischer Veränderungen ist freilich schwer zu führen. Die langsame Entwicklung der Fettleibigkeit erschwert die Beurteilung der Zusammenhänge. Bei einer Krankheit, die sich, wie der *M. Basedow* in kurzer Zeit entwickelt, ist die Erkennung seelisch-körperlicher Verknüpfungen ungleich leichter.

Erfahrene Kliniker haben auf solche Zusammenhänge, die sich wohl jedem einmal aufdrängen, wiederholt hingewiesen, und der Volksmund spricht auf Grund gleicher Eindrücke vom „Kummerspeck“. Die systematische Durchforschung der Lebensgeschichte Fettleibiger, auf die man bisher vielleicht zu wenig Wert legte, könnte hier klarer sehen lassen. „Ich habe 1918 und 1919 einige Fälle gesehen, die diesen Zusammenhang wahrscheinlich machten. Es waren Frauen von Bauern und Handwerkern, deren Mann und Söhne im Feld waren, die neben allen Sorgen, die der Krieg bringt, die Verantwortung für Haus und Hof, Geschäft und Wirtschaft zu tragen hatten. Nicht in allen Fällen war der Fettsucht gleichzeitig Unterernährung vorangegangen, was vorkommt. Auf dieser psychischen Grundlage entwickelte sich die Fettleibigkeit sehr schnell“ (LICHTWITZ). *Wie es vom Großhirn aus zu solchen vegetativen Regulationsstörungen kommt, ist rätselhaft. Rätselhaft bleibt auch, warum anscheinend gleiche Erlebnisse — Kummer, Sorge, Trauer — im einen Fall zu Fettleibigkeit, im anderen Fall zu Magerkeit führen.*

Über *Fettleibigkeit nach Vergiftungen* ist kaum etwas Sicheres bekannt. Bei regelmäßiger Zufuhr kleiner *Arsenmengen* wurde Gewichtszunahme und verminderter Grundumsatz gefunden (Protoplasmagiftwirkung); die Ergebnisse scheinen nicht einheitlich zu sein (HEFFTER-KEESER, KEESER). Dem *Phosphor* wird eine günstige Wirkung auf Wachstum und Körpergewicht zugeschrieben. Der Fettverbrauch wird durch Phosphorgaben indes nicht herabgesetzt; eine Fettneubildung ist nicht nachgewiesen. Leber, Herz, vielleicht auch die Nieren werden fettreicher durch Einwanderung von Depotfett. HEFFTER nennt diese Fettinfiltration die letzte Hilfeleistung für die Zellen zum Schutz gegen die drohende Plasmaschädigung.

Eine letzte Frage muß hier noch gestreift werden. Wie kommt es, daß Krankheitsvorgänge in eng benachbarten Gebieten (Hypophyse, Zwischenhirn) zu solchen *Verschiedenheiten der peripheren Fettablagerung*, zu so *verschiedenen Fettsuchstypen* Anlaß geben? Offenbar ist die humorale Ansprechbarkeit des Fettgewebes nicht an allen Körperteilen gleich. Ob eine individuell verschiedene Ansprechbarkeit gleicher Körpergegenden durch die ontogenetische Entwicklung festgelegt wird? Dann würde jeder Fettsüchtige den Fettleibigkeitstypus bekommen, für den er „vorbereitet“ ist. Ob die zentrale Störung die Ansprechbarkeit des Fettgewebes auf dem Nervenwege örtlich beeinflußt? Dann wäre nicht die individuelle neuro-endokrine Steuerung, sondern die Art und die Lokalisation des Krankheitsprozesses ausschlaggebend. Die Tatsache, daß offenbar gleiche körperliche und seelische Krankheitsursachen ganz verschiedene klinische Zustandsbilder bei verschiedenen Menschen entstehen lassen, spricht für die erste Möglichkeit.

ROSENFELD glaubte, bei kohlehydratüberschüssiger Ernährung komme es vor allem an Gesicht, Gliedmaßen und Bauch zu Fettablagerungen, bei fettüberschüssiger Nahrung vor allem an Bauch und Gesäß und bei Alkoholismus zu Fettablagerung an Gesicht und Bauch und Abmagerung der Beine. Seine Auffassung hat sich nicht halten lassen.

6. Behandlung der Fettleibigkeit.

Ätiologie und Pathogenese der Fettleibigkeit sind voll von Rätseln. So muß die Behandlung der Fettleibigkeit von einer ätiologischen Behandlung in der Mehrzahl der Fälle absehen. Sofern eine solche doch möglich ist, tritt sie gegenüber jenen unspezifischen, allgemeinen Maßnahmen in den Hintergrund, die die heutige Therapie beherrschen. Für diese Allgemeinbehandlung konnte von den neueren Forschungsergebnissen auf dem Gebiete der inneren Sekretion nur wenige nutzbar gemacht werden. Nicht viel anders als vor 50 oder 100 Jahren legt die heutige Therapie bei jeder Fettleibigkeit größten Wert auf Verminderung der Nahrungsaufnahme und Vermehrung der körperlichen Betätigung, obwohl die Nahrungszufuhr bei den meisten Fettleibigen nicht größer, die von ihnen geleistete körperliche Arbeit nicht kleiner ist als bei zahllosen Normalgewichtigen. Den größten Schritt nach vorwärts bedeutet die Einführung der Schilddrüsenbehandlung. Im übrigen ist aber die Hormonbehandlung der Fettleibigkeit noch nicht über das Versuchsstadium hinausgelangt.

Das ältere Schrifttum über Behandlung der Fettleibigkeit findet zusammengefaßt sich in den Darstellungen von IMMERMANN, KISCH, v. NOORDEN und OERTEL, neueres Schrifttum bei ANDERSON, BAYER-GRAY, EVANS, FALTA, FELLINGER, FELLOWS, GALDI, HANSEN, HAMBURGER, JARLOV, KEETON-DICKSON, KEETON-BONE, MÖLLER, MÜLLER, NOBEL, PRIESEL-FREY, SCHLECHT, SCHMIDT, SELIGMANN, SEGESSER, STRANG-McCLUGAGE und STRASSER.

a) Anzeigen und Gegenanzeigen.

Entfettet werden sollen *nur* Fettleibige und nach Möglichkeit *alle* im übrigen gesunde Fettleibige bis zum 50. oder 60. Lebensjahr. Die Gefahren der Fettleibigkeit, die mit der Größe des Übergewichts wachsen und eine Entfettung erwünscht bzw. notwendig machen, sind an anderer Stelle geschildert (s. S. 509). Der Begriff Fettleibigkeit ist zwar dehnbar, es gibt aber doch eine untere Grenze, jenseits derer kein Arzt mehr von Fettleibigkeit spricht. Manche normalgewichtigen Menschen, meist Frauen, wollen aus kosmetischen Gründen oder aus Sorge vor drohender Fettleibigkeit magerer werden. So lange Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden nicht leiden, bestehen gegen knappe Ernährung keine Bedenken. Wenn es gelingt, auf diese Weise schon früh Gewohnheiten abzustellen, die im Laufe der Jahre fettleibig machen können — regelmäßige, umfangreiche Zwischenmahlzeiten, viel Süßigkeiten und Bier, körperliche Untätigkeit — ist das nur erwünscht. Im übrigen sind aber *gewaltsame Entfettungskuren* bei nicht-fettleibigen, vielleicht sogar fettarmen Menschen *gefährlich*, und zwar vor allen Dingen, wenn sie auf eigene Faust, ohne die notwendige Sachkenntnis und rigoros durchgeführt werden, um möglichst schnell und möglichst viel abzunehmen. Dabei sinkt die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit; Verstopfung, Hernien, vielerlei Bauchbeschwerden, schlechter Schlaf, Herzklopfen, allgemeine Übererregbarkeit und Kopfschmerzen sind die Folgen. Im Gesicht, am Hals, an Brust und Bauch wird die Haut welk und faltig, denn das Fett schwindet nicht immer gerade an den *erwünschten* Stellen am stärksten. Auch der kosmetische Erfolg der Entfettung wird auf diese Weise höchst fraglich, und wenn man dann, durch den unerwarteten „Erfolg“ erschreckt, später versucht, durch Mehressen diese Veränderungen rückgängig zu machen, dann gelingt das nur sehr schwer oder gar nicht. v. BERGMANN sah nach eingreifenden Entfettungskuren nicht selten die Entwicklung eines Cholesterinsolitärsteins, die er auf Dyscholie infolge rapider Einschmelzung des Körpergewebes zurückführt.

Wenn im allgemeinen *nur der Fettleibige* entfettet werden soll, so muß die Grenze der Fettleibigkeit enger gezogen werden, wenn gleichzeitig Erkrankungen

der Kreislauf-, Atmungs- und Bewegungsorgane bestehen („*relative Fettleibigkeit*“). Am eindringlichsten hat OERTEL auf die Gefahren hingewiesen, die dem *Kreislaufkranken* durch Hinzukommen von Fettleibigkeit drohen; überzeugend hat er die günstigen Wirkungen der Entfettung bei Herzkranken dargelegt. Mag es sich um Klappenfehler, Herzmuskelerkrankung, Myokardinfarkt oder dekompensierten Hypertonus handeln — jede Körperfülle muß verhindert bzw. bekämpft werden. Was beim *Kreislaufgesunden* noch erlaubt, das ist beim *Kreislaufkranken* schon zu viel. Ist es zu ausgeprägter *Kreislaufinsuffizienz* gekommen, dann sind anstrengende Entfettungskuren aber nicht mehr am Platz, weil die Kranken dabei zu sehr von Kräften kommen; ihr Allgemeinzustand kann sich als Folge des Entfettungsversuchs erheblich verschlechtern. Die erste Aufgabe ist hier die Beseitigung der *Kreislaufinsuffizienz*, für die dieselben Grundsätze gelten wie für die Behandlung des dekompensierten Stoffwechselgesunden. Mit Bettruhe, Aderlaß, Einschränkung der Wasser- und Salzzufuhr erreicht man oft Erstaunliches; es ist in vielen Fällen überflüssig, überhaupt oder doch von vornherein Digitalis oder andere Medikamente zu geben. Nachdem Kompensation erreicht ist, kann sich dann die Behandlung mehr gegen die Fettleibigkeit richten. Je schwerer die Grundkrankheit, desto länger wird die Erholungspause vor der planmäßigen Entfettung sein müssen.

Fettleibigkeit behindert die Tätigkeit der *Atmungsorgane* und erleichtert die Entstehung chronischer Bronchitiden. Jahrelang bestehende und trotz aller Behandlungsversuche wiederkehrende Bronchitiden werden durch Entfettung nicht selten entscheidend gebessert. v. NOORDEN klagte 1910, „daß man jetzt häufiger als früher Patienten zu sehen bekommt, die neben tuberkulöser Lungenkrankung erhebliche Grade von Fettleibigkeit darbieten“. Heute, da Fettleibigkeit und Gesundheit auch im Bewußtsein des Volkes nicht mehr gleichbedeutend sind, bekommt man Mastzustände als Ergebnisse der ärztlichen Behandlung von Lungentuberkulösen kaum mehr zu sehen. Daß die Kombination von Tuberkulose und Fettleibigkeit *unerwünscht* ist, bedarf keiner weiteren Begründung. Wenn die Entfettung einer Tuberkulösen unumgänglich wird, muß sie unter ständiger Überwachung des Allgemeinzustandes, des Lungenbefundes und der Blutsenkungsgeschwindigkeit durchgeführt werden.

Entgegen der alten Anschauung, daß sich *Diabetiker* besser befinden und gegen die Gefahren des Diabetes besser geschützt sind, wenn ihr Fettreichtum den normalen Durchschnitt übersteigt (v. NOORDEN), haben die Hungerjahre des Weltkrieges und neuere Erfahrungen die Unzweckmäßigkeit jeder Überernährung des Diabetikers und den Nutzen einer knappen Ernährung erwiesen. Keinesfalls bildet Diabetes mellitus eine Gegenindikation sachgemäßer Entfettung.

Nicht *alle Gelenkerkrankungen* Fettleibiger entstehen aus mechanischer Überbeanspruchung. Daß aber statische Störungen und Gelenkschäden durch Fettleibigkeit herbeigeführt und verschlimmert werden können, steht fest. Knochenerkrankungen, Lähmungen, Krampfadern, Unterschenkelgeschwüre können schon bei geringer Übergewichtigkeit stärkere Störungen bedingen und sich verschlimmern. v. NOORDEN verlangt, „daß man bei fettleibigen *Gichtikern* frühzeitig auf Reduktion des Fettbestandes hinarbeite“, denn bei ihnen „wird das Herz von zwei Seiten bedroht (toxische Schädigung durch die Gicht, mechanische durch die Fettleibigkeit)“.

Die *kindliche Fettleibigkeit*, auch eine ausgesprochene *Dystrophia adiposogenitalis*, verschwindet oft genug im Lauf der Entwicklung *ohne jede Therapie* (Abb. 10 und 11). Das Kind setzt bei reichlicher Nahrungszufuhr leichter Fett an als der Erwachsene, gibt sein Fett aber auch leichter wieder ab (der Greis verhält sich in jeder Hinsicht umgekehrt). Ärztliche Behandlung bedeutet für das Kind

ein ungleich stärkeres Erlebnis als für den Erwachsenen! Man soll deshalb nicht bei jedem dicken Jungen mit großem Aufwand eine Diätbehandlung anfangen, nicht ihn zum Zentrum vielfältiger ärztlicher und mütterlicher Bemühungen machen, nicht ihn vor sich selbst zum Kranken stempeln. In sehr vielen Fällen

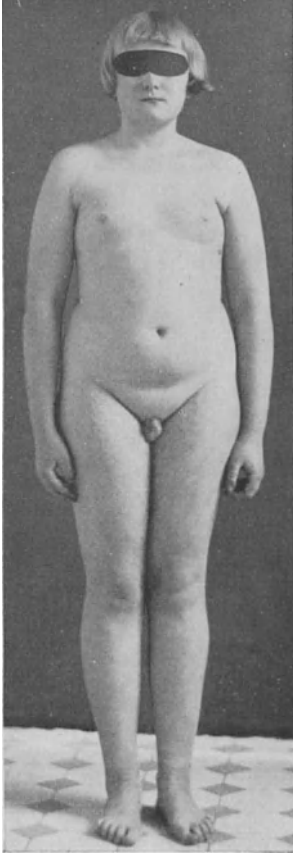


Abb. 10. 12³/₁₂ Jahre alter Knabe; seit einigen Jahren zunehmende Fettleibigkeit. Standhöhe 158 (+ 14) cm. Körpergewicht 58 (+ 12) kg. (Aus PRIESEL-FREY: Die Fettsucht im Kindesalter, 1938.)

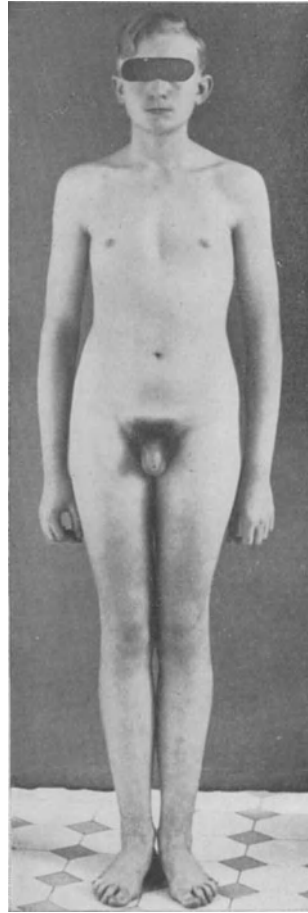


Abb. 11. Der Knabe von Abb. 10 im Alter von 14³/₁₂ Jahren. Spontane Rückbildung der Fettsucht während der Pubertätsstreckungsperiode. Standhöhe 173 (+ 15) cm, Körpergewicht 60,5 (— 3,5) kg. (Aus PRIESEL-FREY: Die Fettsucht im Kindesalter, 1938.)

genügt es, der Mutter ein paar Winke für die Ernährung zu geben, auf ausgiebige körperliche Betätigung zu dringen, das Gewicht zu überwachen und abzuwarten. Beim wachsenden Organismus bedeutet schon unverändertes Gewicht über eine Reihe von Monaten hin Gewichtsabnahme! Den Gefahren von Unterernährungsschäden durch „wilde“ Entfettungskuren ist das Kind naturgemäß leichter ausgesetzt als der Erwachsene. Gegenstand strenger planmäßiger Entfettungsbehandlung ist im Kindesalter nur hochgradige Fettleibigkeit — diese aber unter allen Umständen! Es gilt, die jugendlichen Kreislauf-, Atmungs- und Bewegungsorgane vor Überlastung zu schützen und das Kind aus dem

verhängnisvollen Kreislauf: Fettleibigkeit — Trägheit — erhöhte Fettleibigkeit herauszureißen.

Kostumstellungen aller Art verträgt der ältere und *alte Mensch* schlecht. Obwohl alternde Kranke, denen ihre Fettilast mit sinkender Leistungsfähigkeit immer unangenehmer zum Bewußtsein kommt, auf Entfettung drängen, muß man bei ihnen sehr vorsichtig zu Werke gehen. Der alte Organismus hält sein Fett zäher fest als der jugendliche und nach rigorosen Kuren sind die Kranken erschöpft und oft genug leistungsschwächer als zuvor.

Die Anzeigestellung und Durchführung einer Fettleibigkeitsbehandlung erfordert klinische Kenntnisse und überlegtes Urteil. *Selbstbehandlung und Laienbehandlung richten mehr Schaden an als Nutzen*. Wie man den einen Kranken oft erst mühsam von der Notwendigkeit einer Behandlung überzeugen muß, so muß man dem anderen, der aus Gründen der Schönheit, des Sports oder der „Gesundheit“ um jeden Preis magerer werden will, die Gefahren seines Vorhabens vor Augen halten.

b) Ernährung und Muskelarbeit.

Das *Ziel der Behandlung* jeder Fettleibigkeit ist die dauerhafte Verringerung des übermäßigen Fettpolsters, die Hebung der allgemeinen Leistungsfähigkeit und die Hebung des Wohlbefindens. Der Weg dahin geht über Einschränkung der Brennwertzufuhr und Steigerung des Verbrauchs. Die Kunst der Entfettung besteht darin, diesen Weg mit möglichst geringer Beeinträchtigung des Kranken zu gehen. Eine Fettleibigkeitsbehandlung ist niemals mit einer „Kur“ von 6 oder 8 Wochen abgetan. So wichtig eine solche „Kur“, d. h. eine Periode strenger Behandlung unter ärztlicher Aufsicht sein kann, so notwendig es unter Umständen ist, die Entsagungsbereitschaft des Kranken zur Durchführung auch strengster Nahrungseinschränkung für einen gewissen Zeitraum nicht ungenutzt zu lassen, so wichtig ist es, den Kranken *zu Lebens- und Eßgewohnheiten zu erziehen*, die das Erreichte dauerhaft erhalten und womöglich mehren.

Die *Methode der Entfettungsbehandlung* ist weniger wichtig als die ärztliche Leitung, die das Ziel nicht aus den Augen verliert und sich den Gegebenheiten des Einzelfalles anzupassen weiß. *Es gibt keine Behandlungsmethode der Fettleibigkeit, die allen anderen eindeutig überlegen wäre*. Allen gemeinsam ist das Bemühen um eine Kostform, die den Verbrauch nicht deckt, den Kräftezustand und die Lebensfreude des Kranken aber möglichst wenig beeinträchtigt. Eine Entfettungskur, die den Kranken schwächt, ist ein Kunstfehler.

Der Ruhe-Nüchtern-Umsatz des erwachsenen Mannes von 70 kg innerhalb von 24 Stunden beträgt 1600—1700 Calorien; das entspricht etwa 1 Calorie je Stunde und Kilogramm. Ganz grob gerechnet ergibt sich der Erhaltungsumsatz in Kalorien durch Multiplikation des Sollgewichts (s. S. 507) mit 35—40. Der Ruhe-Nüchtern-Umsatz steigt bei Bettruhe und ausreichender Nahrungszufuhr auf 1800—1850 Calorien, bei 8 Stunden Bettruhe und leichter körperlicher Arbeit auf 2000—2300 Calorien, bei 8 Stunden Bettruhe und mittlerer körperlicher Arbeit auf 2800—3500 Calorien und bei 8 Stunden Bettruhe und schwerer körperlicher Arbeit auf 3500—4000 Calorien. Der Energieumsatz der Frau liegt unter gleichen Bedingungen 10—15% tiefer.

Wie weit *muß*, wie weit *kann* die Brennwertzufuhr den Energieumsatz unterschreiten? Das hängt davon ab, *wie lange* die Kostform beibehalten werden soll, *wie stark* die Fettleibigkeit ist und *wie schnell* der Kranke entfettet werden soll. Grundumsatz, spezifisch-dynamische Nahrungswirkung und Arbeitsökonomie, vielleicht auch die Nahrungsausnutzung, schwanken von Individuum

zu Individuum und können deshalb nicht als exakte Größen, sondern nur als Näherungswerte in eine Bilanzberechnung eingesetzt werden.

Bei *Herabsetzung der Zufuhr auf 80% des in dieser Weise näherungsweise errechneten Bedarfs* genügt es, die gewohnten Speisen fettarm zuzubereiten, auf Süßspeisen und Süßigkeiten zu verzichten und die Butter zu streichen oder doch stark einzuschränken. Diese Ernährungsart stellt wenig Anforderungen an die Opferbereitschaft und kann monate- und jahrelang durchgehalten werden. *Einschränkung der Brennwertzufuhr auf 60% des Bedarfs* mag zu Anfang unangenehm sein, wird dann aber doch von den meisten Menschen monatelang durchgehalten. Es ist ein Verfahren, mit dem sich bei einsichtigen Kranken, die die vorgeschriebene Kost wirklich einhalten, oft überraschend gute und — was das Wesentliche ist — dauerhafte Erfolge erzielen lassen. Sie ist vor allem in Kombination mit regelmäßiger körperlicher Betätigung angezeigt bei jenen vielen, die im vorgerückten Alter ohne regelmäßige körperliche Bewegung dicker geworden sind und bei jenen stark Fettleibigen, bei denen anderweitige Erkrankungen strengere Behandlungsverfahren nicht erlauben.

Um starke Abmagerungswirkungen zu erzielen, muß der Brennwertgehalt der Kost einige Wochen lang auf 40—50% *des Bedarfs* sinken. In dieser Größenordnung bewegt sich der Brennwertgehalt der Entfettungs-„Kuren“, die in den letzten Jahrzehnten des vergangenen und zu Beginn dieses Jahrhunderts von verschiedenen Klinikern ausgearbeitet wurden. Sie spielen in der heutigen, der Schematisierung abgeneigten Fettleibigkeitsbehandlung keine große Rolle mehr. Einige von ihnen mögen trotzdem kurz erwähnt sein.

1. **BANTING-HARVEY-Kur** (BANTING war der erste von Dr. HARVEY in dieser Art behandelte Kranke): „Fleischkur“, eiweißreich (120—150, ja 170 g Eiweiß als Fleisch; spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes!), 80 g Kohlehydrate, nach Bedarf bis zu 75 g Alkohol, fast kein Fett. Brennwertgehalt 1100 Calorien, einschließlich des Alkohols 1600 Calorien.

2. **OERTEL-Kur**: Eiweißreich (160 g Eiweiß), 75—120 g Kohlehydrate, 25—45 g Fett, wasserarm. Brennwertgehalt 1200—1600 Calorien.

3. **EBSTEIN-Kur**: 60—80 g Eiweiß, 40—50 g Kohlehydrate, 85 g Fett. Brennwertgehalt 1200—1300 Calorien.

4. **ROSENFELDSche Kartoffelkur**: Täglich 1 kg Kartoffeln; insgesamt 60 g Eiweiß, etwa 20 g Fett, dazu 2 l Wasser von 10° C (Kartoffel-Kaltwasserkur). Brennwertgehalt 1200 Calorien.

BOLLER setzt sich neuerdings unermüdlich für seine „Zweinährstoffdiät“ ein, bei der sich „ein Turnus mit 5 Tagen Eiweiß-Fettkost und 3 Tagen Eiweiß-Kohlehydratkost am besten bewährt hat“; die Kost enthält 2000—2300 bzw. 1600—2400 Calorien täglich, wird schlecht ausgenutzt und soll kein Hungergefühl aufkommen lassen.

Man kann sich natürlich eine unbegrenzte Zahl von *Entfettungs-„Kuren“* ausdenken. Ausschlaggebend für den Erfolg ist indes, das sei noch einmal ausdrücklich betont, niemals die *Methode*, sondern ihre *Handhabung*. Jede Kur kann in falscher Hand völlig versagen, und sie kann auch versagen, weil viele Kranke gegen bestimmte Kostzusammenstellungen eine unüberwindliche Abneigung haben. Auf der anderen Seite hat KRÉHL recht, wenn er meint: „Es gibt auch Menschen, die ‚Kuren‘ brauchen, wenn ihnen geholfen werden soll.“

Wir ziehen eine *individuell zusammengestellte Kostform*, nach der sich der Kranke für Monate oder für dauernd richten kann, der schematischen Verordnung einer „Kur“ vor. Die Zusammenstellung einer den Gegebenheiten des Einzelfalls angepaßten Ernährung erfordert allerdings sehr viel mehr ernährungsphysiolo-

gisches und küchentechnisches Wissen des behandelnden Arztes als die Verordnung einer festgelegten „Kur“. Eine zur Entfettung bestimmte Kost muß *abwechslungsreich*, möglichst vollkommen *sättigend* und selbstverständlich *brennwertarm* sein. Das *Fett* tritt daher seines konzentrierten Brennwertes wegen zurück; eine geschickte Köchin kommt auch mit 20—30 g Fett täglich aus. Man muß sich nur darüber klar sein, daß fettarme Speisen auch weniger *sättigen*; das *Volumen* der Nahrung — es soll möglichst erhalten bleiben — ist für das Sättigungsgefühl nicht allein ausschlaggebend. — Die meisten *kohlehydratreichen Nahrungsmittel* eignen sich zur Erzielung des erwünschten großen Nahrungsvolumens und stellen für den Organismus einen besseren Eiweißschutz dar als das Fett. — Körperliche und geistige Leistungsfähigkeit und *Eiweißzufuhr* hängen eng zusammen. Der Eiweißgehalt der Dauerkost des Fettleibigen darf deshalb nicht knapper sein als der Eiweißgehalt der Kost eines ausreichend ernährten Gesunden, d. h. die tägliche Nahrung muß mindestens 60—80 g Eiweiß enthalten und davon die Hälfte als Eiweiß tierischer Herkunft. Das Eiweiß der brennwertarmen Entfettungskost wird ja auch stärker zur Deckung des Brennwertbedarfs herangezogen als das Eiweiß einer brennwertreichen Kostform. Andererseits ist die Gefahr der Eiweißverarmung beim Fettleibigen anscheinend nicht so groß wie beim Gesunden, da er seinen Eiweißbestand offenbar zäher festhält als der Stoffwechselgesunde (s. S. 527). LICHTWITZ verlangt, es sollten 40% der Kost des Fettleibigen als Eiweiß gegeben werden (das sind bei 1200 Calorien 117 g Eiweiß!). Gegen die Einschaltung *eiweißärmer oder eiweißfreier Tage* ist nichts einzuwenden. Nicht zu eiweißarme Kost ist auch deshalb erwünscht, weil Eiweiß beim Gesunden und den meisten Fettleibigen von allen Nährstoffen die stärkste spezifisch-dynamische Wirkung hat. Die Behauptung, eiweißreiche Nahrung schädige den Fettleibigen und verschlimmere seine Beschwerden, entbehrt klinischer Beweise. Körperliche Betätigung beugt Eiweißverlusten durch Gewebeeinschmelzung vor. — Die Sicherung der *Mineral- und Vitaminversorgung* des Fettleibigen macht auch bei starker Brennwerteinschränkung keine Schwierigkeiten.

Als *Richtlinien für die Zusammenstellung einer Entfettungsdiät* können mithin gelten: Vermeide alle fetten Speisen, gib möglichst wenig Butter und andere Fettaufstriche, vermeide das brennwertreiche Bier und stärkere Alkoholika (brennwertsparende Wirkung des Alkohols; Alkohol macht träge), vermeide Süßigkeiten und salze möglichst schwach! Gib wenig von den leicht verdaulichen Kohlehydraten, wie sie im Gries, Reis, Zucker und in Mehlspeisen vorliegen! Bevorzuge mageres Fleisch oder mageren Fisch (das brennwertreichste Fleisch ist das Schweinefleisch), bevorzuge Magerkäse, Quark und Magermilch, Obst und Gemüse (ausgenommen Hülsenfrüchte) und grobes Brot! Empfehlenswert ist das kohlehydratarme, eiweißreiche Sojabrot und Sojamehl (SCHELLONG). Berücksichtige landschaftliche Eßgewohnheiten! Aus den nordischen Ländern, aus denen die fettreiche PETRÉN-Kost zur Diabetesbehandlung kam, kommt neuerdings die Empfehlung kohlehydratarmer *fettreicher Entfettungsdiäten* (117 g Fett bei insgesamt 1850 Calorien); die Kranken sollen dabei weniger Hunger haben (HANSSSEN). In Deutschland, vor allen Dingen in Süddeutschland, hat jedoch schon die PETRÉN-Kost wegen ihres Fettreichtums wenig Anklang gefunden.

Mit Berücksichtigung dieser Richtlinien und mit Hilfe einer zuverlässigen und erfindungsreichen Küche kann man *jedem Fettleibigen einen Speisezettel* zusammenstellen, der ihm das Essen nicht verleidet und mit dem er vor allem auf die Dauer leben kann, ohne ständig Hunger zu haben. Dem Fettleibigen naht der Versucher in Gestalt des Hungers! Über Verschärfung und Lockerung der gegebenen Kostvorschrift entscheidet die laufende klinische Beobachtung,

nicht ein ein für allemal festliegendes Gebot. Wie Speisezettel für entfettungsbedürftige Fettleibige aussehen sollen, haben v. NOORDEN, UMBER, GRAFE-STRIECK und viele andere gezeigt. An guten Diätkochbüchern — sie sind vor allem für die häusliche Fettleibigkeitsbehandlung unentbehrlich — ist heute kein Mangel. Man gelangt auf vielen und ganz verschiedenen Wegen zum Ziel. Es kommt wie gesagt, immer weniger auf den Weg als auf den Führer an!

Für *Größe und Verteilung der Einzelmahlzeiten* gibt es keine bindenden Vorschriften. Im allgemeinen empfiehlt es sich, die Nahrungsaufnahme auf drei Mahlzeiten zu beschränken und auch die kleinste Nahrungszufuhr in den Zwischenpausen streng zu verbieten. Bei jeder Diätbehandlung muß der Kranke natürlich *wirklich mitmachen* wollen und die Kraft zur Überwindung der Unbequemlichkeiten der Behandlung aufbringen. Sehr zweckmäßig erweist es sich oft, alle ein oder zwei Wochen strenge, brennwertarme *Schalttage* einzulegen als Fasttage, Rohsafttage, Rohkosttage, Obsttage oder Kompottage. Auf geistige und körperliche Entlastung an solchen Tagen muß ganz besonders geachtet werden. Brennwertarme, stark *füllende Präparate*, die Sättigung vortäuschen sollen, sind überflüssig. Sie wiegen den Fettleibigen in den ebenso angenehmen wie gefährlichen Glauben, es käme vor allem darauf an, regelmäßig das Mittel zu nehmen. Er nimmt das Präparat und schiebt die Verantwortung für den Erfolg der Behandlung von sich weg auf das Mittel. Außerdem verteuern die Präparate die Behandlung nicht unerheblich.

Man sieht immer wieder Kranke, die selbst bei wochenlangender Einschränkung auf die Hälfte des errechneten Bedarfs nicht über Hunger klagen, sich wohl fühlen, außer Bett sind und — kaum an Gewicht abnehmen. Die Regel ist es aber nicht. Die meisten Fettleibigen fühlen sich in solchen Zeiten doch nicht voll leistungsfähig und haben ein stärkeres *Ruhebedürfnis*. Aus der täglichen Arbeit soll der Kranke auf jeden Fall herausgenommen werden, wenn seine Nahrungszufuhr um 50% und mehr gekürzt werden muß. Für beschränkte Zeit kann dann — bei sonst gesunden kräftigen Fettleibigen für 2—4 Wochen, bei weniger widerstandsfähigen für Tage — die Brennwertzufuhr noch weiter herabgesetzt, ja völlig abgestoppt werden (Fastenkuren; s. S. 544). Viele Menschen empfinden völligen Nahrungsentzug angenehmer als eine Kost, bei der jede Mahlzeit nur aus ein paar Bissen besteht.

Monatelange Hungerkuren mit Beschränkung der Zufuhr auf 25% des Bedarfs und weniger, wie sie in Amerika beliebt sind, haben bei europäischen Kranken und Ärzten keine Gegenliebe gefunden. Mit einer Kost von 360 Calorien täglich, wie sie amerikanische Kliniker bis zu 6 Monate lang geben (STRANG-McCLUGAGE-FRANK), bleibt kein Mensch arbeitsfähig und lebensfroh.

Die *Einschränkung der Wasserzufuhr* wird von den einen ebenso befürwortet, wie sie von den anderen für überflüssig erachtet wird. Erst kürzlich hat GRAFE wieder nachdrücklich die Notwendigkeit der Entwässerung betont: Flüssigkeitszufuhr nicht über $\frac{3}{4}$ Liter täglich; an der Spitze der medikamentösen Therapie steht das Salyrgan!

Der fettleibige Organismus ist wasserreicher als der gesunde, auch wenn jede Kreislaufinsuffizienz fehlt (s. S. 526). Daß der *kreislaufinsuffiziente* Fettleibige wasser- und kochsalzarm ernährt werden muß, ist von vornherein klar. Die Verwaschenheit und Gedunsenheit des Gesichts des *nichtkreislaufinsuffizienten* Fettleibigen schwindet aber schon nach Wasserverlusten, nach denen man beim Kreislaufkranken keinen Einfluß auf das Aussehen feststellen könnte. Der Fettleibige gibt im Hunger mehr Wasser ab als der Normale unter gleichen Bedingungen. Sein Gewicht pflegt daher in den ersten Behandlungstagen schnell

um 1, 2 oder 3 kg zu sinken. Diese und die auf S. 526 erörterten Tatsachen zeigen, daß die Wasserspeicherung des Fettleibigen nicht ohne weiteres mit der Wasserspeicherung des Kreislaufkranken gleichgesetzt werden kann.

Es lassen sich dank der stärkeren *Wasserabgabe des Fettleibigen* im Hunger zu Anfang der Diätbehandlung ausgiebige Verminderungen des Körpergewichts erzielen. Im weiteren Verlauf kann man eindrucksvolle Gewichtsabnahmen erreichen durch periodische Gaben harntreibender Mittel (Theobromin, Euphyllin, Salyrigan, Novurit) und Ansäuerung des Harns mit Ammonchlorid oder Calciumchlorid und man kann die Wasserausscheidung durch den Darm steigern durch *salinische Abführmittel*, durch alkalisch-sulfatische und Bitterwässer. Die Hauptwirkung (die einzige Wirkung?) vieler „*Entfettungstees*“ beruht auf der harn- und schweißtreibenden Wirkung von Wacholder, Schachtelhalm, Linden- und Holunderblüten, Stiefmütterchen und anderer Pflanzen. *Schwitzbäder* spielen bei der Bemühungen Fettleibiger um Erleichterung eine große Rolle. Auch im Schwitzbad nimmt der Fettleibige zunächst stärker ab als der Gesunde. Ohne Zweifel lassen sich also beim Fettleibigen durch Wasserentziehung erhebliche Gewichtsabnahmen und subjektive Erleichterungen erzielen. Diese Erfolge sind aber nur vorübergehend, wenn der Kranke seinem Durst, der nach solchen Wasserverlusten ja stets auftritt, ohne Hemmung nachgibt. Der Organismus ist bestrebt, die Wasserverluste durch Einschränkung der Wasserabgabe durch Haut und Nieren wieder auszugleichen. Es kommt also alles darauf an, die Wiederauffüllung des Wasserbestands zu verhindern. Diese Bemühungen lassen sich wirkungsvoll unterstützen durch *kochsalzärmste Ernährung*: Diurese, Durchfälle und Schweiß vermindern nicht nur den Wasser- sondern auch den Kochsalzbestand. Nur bei gleichzeitiger Kochsalzzufuhr kann aber der Wasserbestand wieder aufgefüllt werden. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, daß sich der Fettleibige darin anders verhielte als der Gesunde. Beobachtungen, die für erleichterte Einschmelzung überflüssiger Fettdepots im wasser- und kochsalzarmen Organismus sprechen, liegen nicht vor. Andererseits sind jedoch auch die alten Versuche HEILNERS, der (im Tierversuch) bei Wasserüberschwemmung eine Steigerung der Fettzersetzung und Umsatzszeigen von 6—8% fand, von anderen nicht bestätigt worden. Wenn beschränkte Wasser- und Kochsalzzufuhr und Entwässerung den Wasserbestand des Körpers herabsetzen, so *vermindert geringe Wasserzufuhr überdies den Appetit der meisten Menschen*: Auch *ohne* ausdrückliches Gebot essen sie weniger (DENNIG, NIEDERSTEIN); ihr Umsatz ist an Dursttagen eher erniedrigt (STRAUB, SALOMON). Eine Einschränkung der Wasserzufuhr des Fettleibigen ist also auch bei gut kompensiertem Kreislauf wohl begründet und die Behandlung hat die Aufgabe, die Kochsalz- und Wasseraufnahme in Grenzen zu halten. Die Einschränkung der täglichen Wasserzufuhr, die Gewöhnung an flüssigkeitsarme Ernährung ist wichtiger und auf die Dauer gesehen wirkungsvoller als die wöchentliche Salyriganspritze. Freilich muß man daran denken, daß der Fettleibige mehr Wasser als der Normalgewichtige für seine Wärmeregulation benötigt und ihm bei zu wasserarmer Ernährung viel rascher die Gefahr der Hyperthermie droht. Wir wollen nicht vergessen, daß ein erfahrener Diätetiker wie v. NOORDEN meinte, man sollte den Kranken „*lieber zu reichlicher als zu spärlicher Wasseraufnahme anhalten.*“

OERTEL, der die Flüssigkeitsbeschränkung in den Mittelpunkt der Fettleibigkeitsbehandlung stellte, war selbst fettleibig und kyphotisch und bekam, als er älter wurde, lästige Atembeschwerden. Er merkte, daß er besser atmen konnte und gleichzeitig an Gewicht abnahm, wenn er seine Flüssigkeitszufuhr, die, wie in München üblich, vor allem in Bier bestand, auf täglich einen Liter herabsetzte. Es lagen hier also besondere Verhältnisse vor, indem einmal Zeichen von Kreislaufinsuffizienz bestanden, und zweitens die Flüssigkeitseinschränkung OERTELS gleichzeitig eine Brennwertseinschränkung bedeutete; 1 Liter Münchener Hofbräu hat einen Brennwert von 550 Calorien! Selbstverständlich

kann beim herzinsuffizienten Fettleibigen eine Brennwertverminderung von 550 Calorien und eine Einschränkung der Wasserzuluhr um 1 Liter nur günstig wirken.

Für die *praktische Durchführung der Fettleibigkeitsbehandlung* erweist es sich, wenn Gegenanzeigen fehlen, als nützlich, die Behandlung mit strengster Nahrungsbeschränkung oder völligem Fasten zu beginnen. Während der ersten Tage bleiben die Kranken am besten im Bett. Die meisten empfinden die *Bettruhe*, gegebenenfalls leichte Sedativa, während der ersten Tage sehr wohltätig. In Fastenkuranstalten wird diese anfängliche Bettruhe nicht immer für notwendig gehalten.

Die Fettleibigkeitsbehandlung ist ja seit je ein dankbares Gebiet für *Fastenkuren* (BRAUCHLE, BRUGSCH, BUCHINGER, DAPPER-SAALFELS, GROTE). Fastenkuren dauern im allgemeinen 2—4 Wochen und erreichen in dieser Zeit Gewichtsabnahmen von 20 kg und mehr. Jede Fastenkur gehört unter ärztliche Aufsicht! Fasten ist ein gewaltiger und nicht immer ungefährlicher Eingriff in den Haushalt des Körpers und stellt an die Willenskraft des Fettleibigen erhebliche Anforderungen. Die Unterstützung des Entsagungswillens, die Erweckung des Glaubens an das Fasten, ja einer Begeisterung für das Fasten, spielt für den Erfolg eine nicht zu unterschätzende Rolle. In gut geleiteten Fastensanatorien wird dieses Ziel in ganz erstaunlichem Maße erreicht. Für sich *allein* zu fasten, in einer Umgebung fasten, die kräftig und mit Vergnügen ißt, fällt viel schwerer, als in einer Gesellschaft zu fasten, in der jeder an die heilkräftigen Wirkungen der Kur glaubt und von ihrer (durch sachkundige ärztliche Überwachung gewährleistet) Gefahrlosigkeit überzeugt ist. Das Hineintragen naturphilosophisch-metaphysischer Betrachtungen in die Begründung der Heilmaßnahmen, das „Ausstreuen von Heilgedanken“, die „heilende Seelenführung“, erleichtert vielen Kranken die entsagungsvolle Behandlung. Während der Fastenzeit gibt es nur ungesüßten Tee oder ungesüßte Säfte. Großer Wert muß auf regelmäßige Darmentleerung und gute Mundpflege gelegt werden. Unter sachkundiger Leitung überstehen die meisten Kranken diese Zeit keineswegs im Bett sondern in leichter körperlicher und geistiger Tätigkeit.

Es fragt sich nur, ob solche schnell entfettende wochenlange Fastenkuren das Mittel der Wahl sind. Gewiß werden damit sehr rasch starke Gewichtsabnahmen erzielt und in einzelnen Fällen mag das erwünscht sein. Im allgemeinen hat sich aber eine *langsamere Entfettung als zweckmäßiger* erwiesen. Langsam erreichte Gewichtsverminderungen sind dauerhafter. Ein praktischer Gesichtspunkt kommt dazu: Das Fasten in einem Krankensaal, wo kein anderer fastet, erfordert eine überdurchschnittliche Entsagungskraft. Weitaus die meisten Krankenhäuser und Universitätskliniken sind durch ständige Überbelegung in ihren Räumlichkeiten so beschränkt, daß kaum irgendwo zwei oder drei FASTER für sich gelegt werden können. Aus all diesen Gründen verordnen wir gern für die ersten Tage oder die erste Woche Fasten in gemilderter Form als „*Saftfasten*“ (HEUN): Der Kranke bekommt 3mal täglich je ein Viertel Liter Gemüse- oder Obstpreßsaft; das sind im ganzen 300—400 Calorien einer erfrischenden Kost, die von fast allen gern genommen wird — viel lieber als täglich 3—4mal ein Viertel Liter Milch (Milchtage). Auch als Schalttage im Verlauf der weiteren Behandlung haben sich die Safttage bestens bewährt.

Nach anfänglich stark beschränkter Brennwertzufuhr wird der Kranke allmählich, gegebenenfalls unter Zwischenschaltung brennwertärmster Tage, auf jene Brennwerthöhe eingestellt, die seinem Zustand als angemessen erachtet wird und ihn möglichst arbeitsfähig und lebensfreudig erhält. Im Rahmen der genannten Richtlinien ist, wie gesagt, die spezielle Zusammensetzung der Kost weniger wichtig als die Art ihrer Durchführung, ihr Einbau in den Gesamtrahmen

der Behandlung und die allerstrengste Vermeidung auch der kleinsten „außerplanmäßigen“ Zwischenmahlzeit.

In Fällen, wo man ohne starke Einschränkung der Brennwertzufuhr über Wochen hin nicht weiterkommt, erweist sich oft *Rohkost* als besonders nützlich. Rohkost ist umfangreich und füllend, brennwertarm, eiweißarm, reich an dem diuretisch wirkenden Kalium und reich an unverdaulichen peristaltikanregenden Stoffen. Die Brennwerthöhe läßt sich durch Veränderung des Fettzusatzes in weiten Grenzen verschieben. Die gelegentlich geäußerte Meinung, Rohkost beeinflusse die Fettleibigkeit nicht nur vermöge ihrer Brennwertarmut, sondern irgendwie spezifisch, vielleicht durch ihren Vitamin C-Reichtum, entbehrt bisher überzeugender Beweise. Nicht eindeutig erwiesen ist auch die Anschauung, Rohkost, überhaupt Obst-Gemüse Kost schone den Eiweißbestand des Körpers mehr als eine gemischte Kost gleichen Brenn-, Kohlehydrat- und Fettwertes (KAUNITZ u. a.). Die Einstellung auf Rohkost fällt manchen Kranken trotz besten Willens und trotz bester Zubereitung der Kost nicht leicht. Einzelnen ist die Umstellung überhaupt unmöglich, weil Appetitlosigkeit, Völle- und Schwächegefühl, Magen-Darbeschwerden aller Art während der ganzen Dauer der Rohkostverabreichung nicht schwinden. Wird unter diesen Umständen die Rohkostbehandlung zwangsweise durchgesetzt, dann landen die Kranken (*ohne* Wissen jenes Arztes, der die Rohkost verordnet hat!) nicht selten in anderen Krankenhäusern, kränker als vor Beginn der Rohkostbehandlung.

In der Behandlung der Fettleibigkeit steht neben der Diät gleichberechtigt die Muskelarbeit. *Ohne Regelung der körperlichen Betätigung ist eine diätetische Entfettung undurchführbar.* Ebensowenig führt Muskelarbeit ohne diätetische Überwachung zum Ziel, denn körperliche Arbeit macht Hunger. Es scheint auch, daß strenge Kosteneinschränkung besser vertragen wird, wenn der Kranke gleichzeitig körperliche Arbeit leistet (Schonung des Eiweißbestandes? s. S. 527). Sofern es sein Zustand erlaubt, soll der Fettleibige *außer Bett* sein! Das heißt natürlich nicht, man solle jeden erschöpften, exzessiv Fettleibigen von Anfang an zum Gehen und Steigen zwingen! Die geforderte Leistung muß sich der jeweiligen Leistungsfähigkeit, insbesondere der Leistungsfähigkeit der überbeanspruchten Kreislauforgane anpassen, sie aber auch *möglichst vollständig beanspruchen.* Kreislaufinsuffiziente Kranke fallen für diese Behandlung aus, so lange sie noch nicht sicher kompensiert sind. Es gibt Fettleibige, die so viel leisten wie jeder Gesunde und andere, muskelschwache, die ganz auffallend hinfällig und leistungsschwach sind.

Die *Art der körperlichen Arbeit des Fettleibigen* hängt von den äußeren Verhältnissen des Einzelkranken und seiner Leistungsfähigkeit ab. Gehen und Steigen können von leichtester Betätigung bis zu schwerer körperlicher Arbeit gesteigert werden. In den Geländekurorten gibt es zur Dosierung der Steigleistung Wege mit verschiedener Steigung. Nach Untersuchungen von ZUNTZ benötigt ein Mann von 70 kg Gewicht folgenden Aufwand für jeweils einstündige Leistung:

	Calorien	g Fett
Horizontaler Marsch bei 3,6 km/Std. Geschwindigkeit	144	16
Horizontaler Marsch bei 8,4 km/Std. Geschwindigkeit	650	70
Ersteigung von 300 m Höhe (bequemer Weg)	1530	169
Ersteigung von 300 m Höhe (steiler Weg)	1800	200
3 km Weg mit 10% Steigung	4000	376
Radfahren 9 km/Std. Geschwindigkeit	183	20
Radfahren 16 km/Std. Geschwindigkeit	396	44

Gutgeleitete Gymnastik, Leichtathletik und Spiele im Freien im leichten Sportdreß, Arbeit im Garten und in der Landwirtschaft sind erfreulichere und intensivere und darum wirkungsvollere Betätigungen als pflichtgemäße Freiübungen im dumpfen Zimmer und langweiliges Exerzieren an heilgymnastischen Apparaten. Die Behandlung Fettleibiger gehört zu den dankbarsten Aufgaben der Heilgymnastik. Nicht immer ist es leicht, Kranke, die jede lebhaftige Bewegung anstrengt und die jeder Muskularbeit entwöhnt sind, an regelmäßige körperliche Tätigkeit heranzubringen. Die Erziehung zu steigender aktiver körperlicher Betätigung, die Erweckung der Lust zur Betätigung ist so wichtig wie die Einstellung auf die erforderliche Kost. Um Kreislaufschäden zu vermeiden, sollen Fettleibige niemals ohne ärztliche Beratung und Überwachung Sport treiben. Anders als beim Gesunden darf die körperliche Tätigkeit des Fettleibigen nur bis zur Ermüdung, nicht bis zur Erschöpfung fortgesetzt werden. Wie weit gewisse Veränderungen des Elektrokardiogramms zur Beurteilung des zulässigen Arbeitsmaßes herangezogen werden können, läßt sich heute noch nicht mit Bestimmtheit sagen. Sinnvoll beraten und überwachen kann aber nur jener Arzt, der den Sport und die Anforderungen der einzelnen Sportarten aus eigener Erfahrung kennt.

Durch *Massage* kann aktive Muskularbeit nicht ersetzt werden. *Massage* ist für den Fettleibigen selbst sehr bequem und deshalb außerordentlich geschätzt. Sie strengt vor allen Dingen den Masseur an und wirkt beim Fettleibigen umsatzfördernd nur mittelbar, indem sie die Durchblutung fördert, die Muskeln lockert und die Lust zu eigener aktiver Bewegung erweckt. Um den Einfluß der *Massage* zu zeigen, hat v. NOORDEN einer Kranken nur den einen ihrer beiden gleichdicken Arme massieren lassen mit dem Erfolg, daß der massierte Arm nach einiger Zeit *fettreicher* war als der unbehandelte! Eine Umsatzsteigerung findet durch die *Massage* nicht statt. Der Fettsäure- und Cholesteringehalt des Blutes ist nach *Massage* (wie auch nach örtlicher Erhitzung) *nicht* höher als vorher — ein Befund der von SHORT-CURRENCE im Sinne fehlender Mobilisierung von Depotfett gedeutet wird. Man wird eindeutige Untersuchungen abwarten müssen, wenn FELLINGER auf die Erfahrungen sachverständiger Masseure hinweist und meint, es sei doch denkbar, „daß die intensive Durchknetung des Fettgewebes zu örtlicher Mobilisierung des Fettes, vor allem im grob-mechanischen Sinne . . . führt und dadurch eine Resorption der mobilisierten Fette erfolgt“.

Einen schwachen Ersatz für aktive Muskelbetätigung stellt die *elektrische Muskelreizung* nach BERGONIÉ im „Entfettungsstuhl“ dar (DURIG-LIEBESNY, NAGELSCHMIDT, ROEHMHELD). Sie gehört der Vergangenheit an.

Die *Erfolge der Fettleibigkeitsbehandlung* mit Diät und körperlicher Arbeit sind wechselnd. Manche Kranken nehmen bei intensiver Behandlung in der ersten Woche 4, 5, 6 und mehr Kilogramm ab, und man kann ohne allzu große Schwierigkeiten über Wochen hin eine wöchentliche Gewichtsabnahme von 0,5—1 kg erreichen. Auf die *Erhaltung* des Erreichten wird oft zu wenig Aufmerksamkeit und Mühe verwendet. Es muß dem Kranken gegenüber immer wieder betont werden, daß die Behandlung nicht mit einigen Wochen „Kur“ abgeschlossen ist. Die Behandlung einer Fettleibigkeit erstreckt sich über Monate und Jahre! Nicht selten sind es auch wirtschaftliche Schwierigkeiten, die einen guten Anfangserfolg zunichte machen. Welche Kranken auf die Behandlung gut ansprechen, läßt sich von vornherein niemals sicher sagen. Wir haben den Eindruck, daß man bei den plethorischen Fettleibigen vom cerebralen Typus am meisten erreicht.

Bei der *kindlichen Fettleibigkeit* werden sehr viel häufiger eindrucksvolle Dauererfolge erzielt als bei der Fettleibigkeit des Erwachsenen (GRAY, HERING,

MARGITAY-BECHT, PRIESEL-FREY, REYE, SCHLOSSMANN, SPITZ u. a.). PRIESEL-FREY konnten bei 8—14jährigen Kindern mit einer Kost von 800 Calorien in *allen* Fällen die Fettleibigkeit beseitigen. Zu Rezidiven kommt es beim Kind selten, und beim wachsenden Kind ist ja schon Gewichtserhaltung gleichbedeutend mit Gewichtsverminderung. „Wenn man ein fettsüchtiges Kind zur Entfettungskur in die Klinik aufnimmt, hat man nicht nur stets einen schönen prompten Erfolg, sondern die Kinder gewöhnen sich, wenn sie genügend lange in der Klinik verbleiben, das Vielesen so ab, daß sie meist auch nach der Entlassung nach Hause nicht mehr in den alten Fehler verfallen“ (PRIESEL-FREY). Schwierigkeiten macht beim Kind vor allem die Fettleibigkeit insulinbehandelter jugendlicher Diabetiker („obésité insulinienne“ von RATHÉRY) — offensichtlich eine pathogenetisch andere Form von kindlicher Fettleibigkeit als die Mehrzahl der übrigen. Sehr oft läßt sich nicht entscheiden, wie viel von dem Behandlungserfolg auf ärztliche Bemühung, wie viel auf die Weiterentwicklung des Organismus und die damit einhergehende hormonale Umstellung zu beziehen ist. Die Gründe für die gute therapeutische Ansprechbarkeit der kindlichen Fettleibigkeit liegen mit darin, daß es verhältnismäßig viel überfütterte Kinder gibt und daß die kindliche Fettleibigkeit gar nicht selten ohne jede Behandlung verschwindet (s. auch S. 537).

Nicht wenige Fettleibige *widerstehen allen therapeutischen Bemühungen* (vgl. auch S. 586). Unter Aufbietung allen ärztlichen Könnens und unter Aufbietung größter Entsagungskraft von seiten des Kranken nimmt das Gewicht um 2 oder 3 kg ab. Auf gewaltige Schilddrüsenmengen reagieren diese Kranken kaum oder gar nicht. Läßt man die Zügel etwas locker, haben die Kranken das Krankenhaus verlassen, dann stellt sich das Gewicht schnell wieder auf die alte Höhe ein. Diese Kranken, die von vornherein nicht als solche erkennbar sind — sie gehören, mindestens in der überwiegenden Mehrzahl, zum cerebralen Typus —, machen uns die Unvollkommenheit unserer Behandlungsmethoden immer wieder schmerzlich bewußt. Die Gründe ihrer Resistenz kennen wir nicht; wir können uns höchstens unverbindliche Vorstellungen darüber bilden.

Alle Menschen sind ganz allgemein viel schwieriger zu entfetten als junge. Für sie stellt jede Diätbehandlung einen Eingriff dar, den man nicht ohne Not wagen wird. Zähne hält der alte Körper sein Fett fest. Greis und Kind sind auch in dieser Hinsicht Gegenpole.

c) Mineralwässer und Bäder.

Die Unterstützung der Diät- und Arbeitsbehandlung durch *abführende Mineralwässer* erfreut sich seit alters großer Beliebtheit. Die natriumsulfat- und magnesiumsulfathaltigen Wässer beschleunigen die Darmassage, verschlechtern die Ausnutzung der Nahrung, entwässern, vermindern nicht selten den Appetit und erleichtern vielleicht auch die Ausscheidung gewisser Stoffwechselprodukte. Eine *spezifische* Wirkung gewisser Mineralwässer auf intermediäre Stoffwechselabläufe ist denkbar, bisher jedoch unbewiesen. Nach alter Erfahrung trinkt man die natürlichen oder künstlichen Quellwässer, neuerdings auch das Meerwasser (BRAND u. a.) 2—3mal täglich langsam vor dem Essen, jedesmal etwa $\frac{1}{4}$ Liter. Kommt es zu mehr als 3—4 breiigen Stühlen am Tag, dann wird die Trinkmenge gekürzt. Manche Kranken reizt der bittere Geschmack der Wässer zum Erbrechen, bei anderen bleibt trotz aller Abführwässer der Stuhlgang unverändert verstopft. STRAUB hat darauf hingewiesen, daß Magnesiumsulfat nicht mehr bitter schmeckt, wenn man es mit Kohlensäure versetzt, und daß die Abführwirkung nicht durch Erhöhung der *Salzkonzentration* sondern durch Vergrößerung des *Trinkvolumens* verbessert wird.

Die Heilerfolge altberühmter *Kurorte*: Karlsbad, Marienbad, Mergentheim, Kissingen, Neuenahr, Homburg v. d. H., Vichy, Hunyadi János, beruhen auf der Kombination von Mineralwasser mit körperlicher Betätigung in freier Luft und brennwertarmer Ernährung, die dort in Gesellschaft von Leidensgenossen leichter durchgehalten wird. Das Wasser *allein* heilt die Fettleibigkeit nicht, die Hauptsache bleibt immer Muskelarbeit und Diät. Viele leben in dem Glauben, mit einer 6wöchigen Badekur in Mergentheim oder Kissingen genug getan zu haben, um nun ungestraft wieder zu ihrer alten Lebensweise zu Hause zurückkehren zu können mit der Folge, daß in kurzer Zeit wieder alles beim alten ist.

Heiße Mineralbäder regen den Appetit an und machen müde. Von den speziellen stoffwechsel-physiologischen Wirkungen der Mineralbäder können wir uns trotz zahlreicher Einzelbefunde noch kein richtiges Bild machen. Dem heißen Bad schreibt die Volksmeinung ganz allgemein eine „zehrende“ Wirkung zu, und *schweißtreibende Verfahren* — Dampfbäder, Heißluftbäder, Glühlichtbäder, Packungen — erfreuen sich bei Fettleibigen großer Beliebtheit, weil sie in kürzester Zeit eine so sichtbare Gewichtsabnahme bewirken. Um $\frac{1}{2}$ —1 kg nehmen viele Fettleibige im Schwitzbad ab. Freilich sind diese $\frac{1}{2}$ —1 kg nicht Fett, sondern Wasser. Eine nachhaltige Wirkung fehlt, wenn die Wasserzufuhr nicht gleichzeitig gedrosselt wird. Zudem sind so kräftige Schwitzbäder nicht ungefährlich. Fettleibige mit hohem oder abnorm niedrigem Blutdruck können Ohnmachten, Kollapse und nachhaltige Kreislaufstörungen erleiden. Ob die durch die Wärme erzielte *Umsatzsteigerung* ins Gewicht fällt, ist schwer zu sagen. In älteren Versuchen wurden im Heißluftbad Umsatzsteigerungen von 16—17% (SALOMON), im Heißwasserbad und im heißen Sandbad Umsatzsteigerungen von 64—110% mit langdauernder Nachwirkung gefunden (WINTERNITZ). Der höchste von WINTERNITZ gefundene Wert betrug 73,5 Calorien (entsprechend 7,8 g Fett) für ein halbstündiges Bad von 39—41° C mit 2stündiger Nachperiode. Sehr viel machen diese Umsatzsteigerungen wohl nicht aus, besonders da wir nicht wissen, wieweit sie durch reaktive Senkungen ausgeglichen werden; Untersuchungen mit modernen Methoden fehlen. Wir haben, wie erwähnt, auch keinerlei Hinweise dafür, daß die Fettzersetzung im wasser- und kochsalzarmen Organismus ansteigt. Man kann das Fett nicht wegschwitzen; man muß es weghungern und wegarbeiten.

Kalte Bäder steigern den Umsatz stärker als heiße. Je kälter das Wasser, desto stärker die Umsatzerhöhung. Zu Beginn des Bades ist sie am höchsten (STRASSER, MATTHES). Eine sehr erwünschte Wirkung des kalten Bades, vielleicht seine Hauptwirkung, liegt in der allgemeinen Belebung und Anregung. Der Fettleibige bewegt sich danach leichter und ausgiebiger und ist unter der Nachwirkung des Bades nicht selten zu sonst kaum erreichbaren Leistungen zu bringen. Die Muskelarbeit spielt für den Erfolg dieses Behandlungsverfahrens eine größere Rolle als die Kälte. Im Freien, vor allen Dingen an der See mögen noch andere umsatzsteigernde und anregende Einflüsse hinzukommen.

Ohne Einschränkung der Brennwertzufuhr verfehlen heiße und kalte Bäder ihren Zweck, weil sie beide den Appetit kräftig anregen. Daß Bäder aller Art der Hautpflege sehr zuträglich sind und gegen Erkältungen abhärten, kommt beim Fettleibigen als höchst erwünschte Nebenwirkung hinzu.

d) Arzneibehandlung.

Es ist eine Frage der äußeren Umstände und der persönlichen Einstellung, ob man sofort zur Arznei greift oder zunächst versucht, mit anderen Maßnahmen das Ziel zu erreichen. Eine Fettleibigkeitsbehandlung ohne Begrenzung der Nahrungszufuhr und ohne Festlegung des täglichen Maßes an körperlicher

Arbeit gibt es nicht, weil reichliche Ernährung und wenig Bewegung die zehrende Wirkung jedes Arzneimittels ausgleichen können. Es fragt sich also nur: Soll man freigebig sein mit Arzneien oder Arzneien nur dann geben, wenn Nahrungseinschränkung und körperliche Bewegung nicht mehr weiterführen?

Das zweite war bis vor wenigen Jahren die anerkannte Richtlinie. Manche Kliniker sind jedoch neuerdings für ausgiebigere Verwendung, speziell von Schilddrüsenstoffen, eingetreten, indem sie darauf hinwiesen, daß dadurch bei strenger Diäteeinstellung die Behandlungsdauer verkürzt, in allen Fällen aber derselbe Heilerfolg mit geringeren diätetischen Opfern erreicht werde. Das ist wohl richtig. Andererseits hat jedes stark wirkende Medikament Nebenwirkungen, die man selbstverständlich in Kauf nimmt, wenn nur auf diese Weise der Erfolg zu erzielen ist, die man aber lieber vermeidet, wenn das Ziel auch anders erreicht werden kann. Vielleicht hat man die Gefährlichkeit der Schilddrüsenpräparate früher überschätzt. Den Satz von HOSKINS: Es gibt kein Medikament in der Pharmakopoe, das harmloser und nützlicher ist, wird aber auch heute noch nicht jeder Kliniker unterschreiben. Man soll differente Mittel von nicht genau steuerbarer Wirkung vor allem Kindern nur im Notfall verabreichen (zudem sind gerade Schilddrüsenpräparate bei Kindern durchweg wenig wirksam). Langsame Entfettung ist überdies verträglicher und dauerhafter als überstürzte. Schnelle Entfettung kann bei Kreislaufinsuffizienz geboten sein — aber gerade bei ihnen sind die gebräuchlichen Entfettungsmittel (Schilddrüse, Jod, Dinitrophenol) nur mit Vorsicht anwendbar. Der Arzt braucht den Kranken nicht zum Asketen zu erziehen. Er muß ihm aber, wenn die Behandlung auf die *Dauer* erfolgreich sein soll, überzeugend nachweisen, wie ausschlaggebend die Diät für ihn ist und was mit Diät *allein* erreicht werden kann. Das ist nur möglich, wenn der Kranke eine Zeitlang — und am zweckmäßigsten geschieht das zu Beginn der Behandlung, wo die Diätwirkung am eindrucksvollsten und die Entsagungsbereitschaft des Kranken am stärksten zu sein pflegt — *ohne* Medikamente behandelt wird. Schließlich ist es für die Gesamthaltung des Kranken keineswegs gleichgültig, ob er immer neu (3mal täglich und öfters) daran denken muß, daß er nur auf medikamentösen Krücken gehen kann, oder ob er aus eigener Kraft, ohne diese Krücken und Nachhilfen, sein Leiden bekämpft und beherrscht. Bei vielen Fettleibigen erreicht man ohne Zweifel mit Diät + Medikament mehr als mit Diät allein. Bei anderen aber kommt man mit Diät allein zum gleichen Endziel. Niemals, bei keinem der verschiedenen Fettleibigkeitstypen läßt sich die Ansprechbarkeit auf Medikamente mit Sicherheit voraussagen. Auf alle Fälle erscheint es uns zweckmäßig, an der alten Regel: *Medikament erst nach Ausschöpfung der rein diätetischen Möglichkeiten*, auch weiterhin festzuhalten.

Ihrer umsatzsteigernden Wirkung wegen steht unter den Arzneien die *Schilddrüse* an erster Stelle, obwohl ja der Umsatz des Fettleibigen in der Regel *nicht* erniedrigt ist. Schilddrüsenbehandlung muß bei Kranken mit hyperthyreotischen Zeichen und Diabetikern unterbleiben; es kann sonst zu dauernder Verschlimmerung dieser Leiden kommen. Die Selbstbehandlung von Laien mit Schilddrüsenpräparaten führt uns diese Folgen immer wieder vor Augen. Herzklopfen, Schweiß, Schlaflosigkeit, Glykosurie und andere hyperthyreotischen Zeichen treten gelegentlich auch bei vorsichtiger Behandlung auf. Man braucht die Behandlung deshalb nicht sofort und für dauernd abzubrechen. Nach Absetzen des Mittels verschwinden die Erscheinungen in der Regel sehr schnell; sie bilden keine Gegenanzeige für spätere erneute Gaben. Die Schilddrüsenwirkung macht sich erst nach 8—14 Tagen bemerkbar und hält noch eine Reihe von Tagen nach dem Absetzen an. Bei Kindern, vor allem bei Kindern

vom FRÖHLICHschen Typus ist Schilddrüse unwirksam (PRIESEL-FREY, RUPILIUS u. a.); sie erzielt höchstens eine Suggestivwirkung, die man „durch Verabreichung einer bitter oder salzig schmeckenden Arznei ebenso leicht und dabei viel billiger erreichen kann“ (PRIESEL-FREY).

Präparate aus Schilddrüsengesamtsubstanz (Thyreoidapräparate, Thyreoglandol, Thyreoidin, Thyreototal, Thyrowop, Degrasin und viele andere) haben den Vorzug, per oral wirksam und besser verträglich zu sein und eine größere therapeutische Breite zu haben als *Thyroxin*. Elityran und Novothyral enthalten die gereinigten organischen Jodverbindungen der Schilddrüse. Im *Apondon* ist *Schilddrüse mit Ergocholin* vereinigt, das die toxischen Nebenwirkungen der Schilddrüsenstoffe mildern soll (EVELBAUER u. a.). Zahlreiche frei käufliche Entfettungsmittel enthalten Schilddrüsenstoffe und salinische oder pflanzliche Abführmittel. Für die Dosierung können nur Richtlinien gegeben werden. Im allgemeinen empfiehlt es sich, mit 0,3 g *Drüse* täglich zu beginnen und je nach Erfolg und Nebenerscheinungen auf 0,3 g jeden 2. oder 3. Tag herunterzugehen bzw. die Dosis zu verdoppeln. Die verträglichen Dosen können wochenlang beibehalten werden. Dann wird man sich durch langsames Zurückgehen vergewissern, ob die Gewichtsabnahme auch ohne Arznei fortschreitet bzw. ob das Gewicht auch ohne Arznei nicht wieder ansteigt. Bis zur Festlegung der Verträglichkeitsgrenze ist während der Schilddrüsenbehandlung fortlaufende Beobachtung des Fettleibigen unumgänglich; laufende Grundumsatzbestimmungen sind dagegen durchaus entbehrlich. Bezüglich der Dosierung des reinen, synthetisch dargestellten *Thyroxins* gilt dasselbe wie für Gesamtschilddrüse. SCHITTENHELM-EISLER beginnen mit täglich 3 mg und steigern langsam, unter Umständen bis zu 18 mg täglich, um ebenso langsam wieder zurückzugehen. Andere geben täglich 3 mg auf die Dauer von einigen Wochen — selbstverständlich unter ständiger Überwachung des Zustands. Am weitesten kommt man auch hier, wenn man sich in der Dosierung nach dem klinischen Befund und dem Behandlungserfolg richtet.

Die Kombination von *Schilddrüse und Hypophyse* (Inkretan, Lipolysin) mag theoretisch begründet sein. Soviel wir eigenen Erfahrungen und bisherigen Berichten entnehmen (KOEHLER, PRIESEL-FREY, RACHMANN, REYE, SCHITTENHELM-EISLER u. a.), übertreffen die mit ihnen und anderen Kombinationspräparaten (Adiposetten HAPKE, SAJITZ; Lutocrescin MARGITAY-BECHT) erzielten Erfolge nicht die Erfolge mit Schilddrüse allein.

SYLLA u. a. loben das *thyreotrope Hormon*, POGGI-LONGOSTREVI empfehlen neben diätetischer und physikalischer Behandlung einen *Extrakt aus Rinderfetten*, der thyroxinähnliche Wirkung haben soll. Umsatzsteigerung soll man mit Sexualhormonen erreichen können (VERZÁR-V. ARVAY, McCLENDON, dagegen DOGLIOTTI). Nur bei *Dystrophia adiposogenitalis* und verwandten Zustandsbildern sollen sich gelegentlich mit *Hypophysenvorderlappenpräparaten* Erfolge erzielen lassen (RAAB u. a.), angeblich auch mit Präparaten aus Schwangerenharn (MITTELMANN, dagegen PLUM). Wenn man an die Schwierigkeiten jeder therapeutischen Erfolgsbeurteilung denkt und sieht, aus wie wenigen Fällen die Heilkraft eines Mittels abgeleitet wird, wenn man weiß, wie oft vor allen Dingen die jugendliche Fettleibigkeit mit fortschreitendem Wachstum ohne jede Behandlung schwindet, dann wird man den Erfolgen dieser hormonalen Behandlungsverfahren gegenüber doch recht skeptisch.

Über Röntgenbestrahlung von Schilddrüse, Hypophyse und Ovarien Fettleibiger liegen einzelne Berichte vor (HUET, MAY-LAYANI). Sie ist die Behandlung der Wahl beim *Cushing*-Kranken und soll auch gelegentlich bei *Dystrophia adiposogenitalis* erfolgreich sein. Ein abschließendes Urteil ist noch nicht möglich.

Jod als Jodkali spielt seit Einführung der Schilddrüsentherapie in der Fettleibigkeitsbehandlung keine Rolle mehr. Es wurde, da es wie Schilddrüse den Umsatz erhöht, in der alten Klinik gern benutzt.

Auch der *Borsäure* kommt nur noch historische Bedeutung zu. Sie ist seiner Zeit von GERHARDT als borsaures Natrium empfohlen worden. Ihre umsatzsteigernde Wirkung steht nicht eindeutig fest (Lit. bei v. NOORDEN). Der klinischen Anwendung steht eine Reihe unangenehmer Nebenwirkungen entgegen: Entzündungen von Mundhöhle und Rachen, Appetitlosigkeit, Magen-Darmbeschwerden, Dermatitisen.

Die aus Amerika stammende *Dinitrophenol*behandlung hat in den letzten Jahren viel Beachtung gefunden, sich in Deutschland aber nicht durchsetzen können (TAINTER-STOCKTON-CUTTING, TAINTER-CUTTING, TAINTER-WOOD; Lit. bei FELLINGER und STAUB, außerdem ANDERSEN, CHÂTEL-MOTIKA, CUTTING-MEHRTENS-TAINTER, FÜRTH-RAPPOPORT, IZUKA, NAKAZAWA, NISHINO-IJIRI-TANAKA, ONOZAKI-SATO, SIMKINS). Die Dinitrokörper erhöhen im Tierversuch Körpertemperatur und Sauerstoffverbrauch; Blutdruck, Blutzucker und Glykogengehalt der Leber sinken und bei fortgesetzter Darreichung fällt das Körpergewicht unter Anstieg der Stickstoffausscheidung. CUTTING-TAINTER behandelten als erste 113 Fettleibige mit 1, 2, 4-Dinitrophenol (3—5 mg als Natriumsalz je Tag und Kilogramm Körpergewicht); Hitzegefühl, Geschmacksstörungen und Hauterscheinungen traten häufig auf. DODDS empfahl das 4,6-Dinitroorthokresol. Beide Stoffe verbreiteten sich unter den verschiedensten Bezeichnungen sehr rasch, da die ersehnte Gewichtsabnahme tatsächlich bei fast allen Behandelten eintrat. Diabetes mellitus wird durch Dinitrophenol verschlimmert und galt von Anfang an als Gegenindikation dieser Behandlung (IJIRI-NISHINO, TAINTER-POYES-DEES). Sehr bald sind jedoch ernste Schädigungen und Vergiftungen bekannt geworden, auch bei richtiger Dosierung (zahlreiche Berichte in FÜHNERS „Sammlung von Vergiftungsfällen“): Hauterscheinungen, vor allen Dingen ungewöhnlich schwer Urticaria, periphere Nervenstörungen, Agranulocytose, Augenschädigungen (Erblindung, Karakt) und Todesfälle; bei der Obduktion fanden sich Lungenödem und Degenerationen an Leber und Nieren. Allerdings stehen dem gegenüber Berichte angelsächsischer und japanischer Autoren über eine große Zahl erfolgreich und komplikationslos behandelter Kranker. In Deutschland hat das Reichsgesundheitsamt die Verwendung der nicht ungefährlichen Dinitrokörper vorläufig den Kliniken und Krankenhäusern vorbehalten.

Amerikanische Autoren empfehlen zur Behandlung der Fettleibigkeit neuerdings auch das *Benzedrin*, ein Phenylalkylamin. Ein deutsches Präparat ist das β -Phenylisopropylamin *Elastonon* (MAHLO). Ursprünglich gegen Narkolepsie, Parkinsonismus, Schlafmittelvergiftung, Depressionen und Schwächezustände gegeben, sah man nach Verabfolgung von Benzendrinpräparaten die Kranken an Gewicht abnehmen (DAVIDOFF-REIFENSTEIN, WILBÜR-MCLEAN-ALLEN, DONLEY, DUB-LURIE). Das Benzendrin wurde dann, meist als Benzendrinsulfat, allein seiner Entfettungswirkung wegen mit gutem Erfolg verabreicht (DUB-LURIE, NATHANSON, ULBRICH, MATTHEWS, LESSES-MYERSON, ROSENTHAL-SOLOMON). Die tägliche Dosis beträgt 10—30 mg Benzendrinsulfat und wird wochenlang weiter gegeben. Dabei scheint das Gewicht auch dort noch abzusinken, wo Kosteneinschränkung und Schilddrüsenpräparate wirkungslos sind und wo die Nahrungsaufnahme überhaupt nicht eingeschränkt wird. ROSENTHAL-SOLOMON sahen dabei wöchentliche Gewichtsabnahme zwischen 350 und 860 g. Während der Behandlung läßt das Nahrungsverlangen nach — nur wenige berichten von erhöhtem Appetit —, Darmperistaltik und Magentonus werden schwächer (MYERSON-RITVO, BEYER-MEEK, SMITH-CHAMBERLIN, VAN LIERE-SLEETH). Unerwünschte Nebenwirkungen der Alkylamine sind Puls- und Blutdrucksteigerung

und bei chronischer Vergiftung aplastische Anämie. STORZ beobachtete schon nach 10—20 mg Benzodrin „regelmäßig deutliche Einwirkungen auf das Zentralnervensystem in Gestalt von Euphorie, gesteigerter Beredsamkeit und verstärkter Konzentrationsfähigkeit, im weiteren Verlauf dann Übelkeit und Erbrechen“. Seine angenehm-anregenden Wirkungen haben das Benzodrin in einer Zeit allgemeiner seelischer Überbeanspruchung sehr schnell zu einem höchst begehrten Stoff gemacht. Es gibt heute schon so viele Benzodrinsüchtige, daß dem Mißbrauch bewußt gesteuert werden muß. Zur allgemeinen Behandlung der Fettleibigkeit kann das Benzodrin nicht empfohlen werden: Seine überragende Wirksamkeit ist noch nicht erwiesen, seine Gefährlichkeit, vor allem in Gestalt der Sucht, nicht zu unterschätzen. Keinesfalls darf es dem Kranken selbst in die Hand gegeben werden (vgl. auch EICHHOLZ).

BICKEL-OSUKA und BUGLIESE fanden am Tier Fettschwund und Glykogenverarmung nach einem aus embryonalem Gewebe und Cersalzen bestehenden Präparat (*Katobesol*). Klinische Versuche damit scheint nur KISCH angestellt zu haben.

SCHMIDT u. a. unterstützen die diätetische Entfettung durch parenterale Eiweißtherapie.

IV. Allgemeine Magersucht und Magerkeit.

Trotz enger Beziehungen zwischen Fettsucht und Magersucht ist die *Magerkeit nicht einfach der Gegenpol der Fettleibigkeit*. Die Magerkeit beschränkt sich nicht auf das Fettgewebe; bei jeder stärkeren Magerkeit sind *auch andere Gewebe* (Muskulatur, Drüsengewebe u. a.) geschwunden. Man findet sogar „bei einer Reihe von Fällen mit hochgradigem Untergewicht reichlicher Fett als bei vielen anderen mit normalem Gewicht“ (LAUTER-TERHEDEBRÜGGE); der 50jährige Hungerkünstler SUCCI besaß nach 31tägigem Fasten noch ein erhebliches Fettpolster (LUCIANI). LAUTER-TERHEDEBRÜGGE hatten „den Eindruck, daß bei heftig verlaufender Krankheit und bei akuter Inanition der Anteil des Eiweißes an der allgemeinen Einschmelzung ein stärkerer wird“. Fettschwund *braucht* andererseits nicht zur Magerkeit zu führen; er kann durch Zunahme anderer Gewebe gewichtsmäßig völlig ausgeglichen werden.

Unterernährung und *Magersucht* finden ihren gemeinsamen klinischen Ausdruck in *Abmagerung und Magerkeit*. Unter Abmagerung versteht der allgemeine Sprachgebrauch einen *Vorgang*, unter Magerkeit einen *Zustand*. Bei *Magersuchts-Magerkeit* hat sich der Stoffwechsel auf eine andere Ebene eingestellt als beim Gesunden und diese primäre Anderseinstellung bedingt die Tendenz, die Sucht, mager zu werden und zu bleiben entgegen allen jenen Einflüssen, die den Stoffwechselgesunden unter denselben Bedingungen normalgewichtiger oder sogar übergewichtiger werden lassen. Bei der *Unterernährungs-Magerkeit* fehlt diese im Körper liegende Tendenz. Stoffwechselstörungen kommen erst sekundär zustande als Folge der durch Unterernährung gestörten Funktionen. Klinisch ist die Entscheidung, wie weit ein Magerkeitszustand auf Magerkeit, wie weit er auf Unterernährung beruht, oft schwer oder gar nicht zu fällen.

Wie guter Ernährungszustand und krankhafte Fettleibigkeit fließend ineinander übergehen, so gibt es auch *zwischen „physiologischer“ und „krankhafter“ Magerkeit fließende Grenzen*. Die Vorstellung von „physiologisch“ mager und abnorm mager sind zeitgebunden und nur die extremsten Zustände von Magerkeit werden zu allen Zeiten als abnorm empfunden. Das sind Zustände mit einem Untergewicht von 20 und mehr Kilogramm (nach der Formel von BROCA;

s. S. 507). UMBER berichtete von einem 172 cm großen und nur 34 kg schweren Kranken (Untergewicht 38 kg!).

Die Magerkeit ist wie die Fettleibigkeit ein heterogener klinischer Symptomenkomplex. Wenn wir verschiedene Krankheiten zusammenfassend betrachten, weil ihnen das Symptom „Magerkeit“ gemeinsam ist, so entspringt das einem klinischen Bedürfnis: Gleiche Komplikationen drohen jedem Mageren und gleiche therapeutische Gesichtspunkte gelten für Magere verschiedener Ätiologie; in vielen Fällen ist es auch gar nicht möglich, die Ursache der Magerkeit mit Sicherheit zu erkennen. Ob dieses klinische Bedürfnis nach zusammenfassender Betrachtung alter „Magerkeiten“ bestehen bleiben wird, wenn die klinische Diagnostik einmal eine klare ätiologische Scheidung der Magerkeitsformen erlaubt, bleibt abzuwarten.

Wir werden im folgenden zunächst die allen Magerkeitsformen *gemeinsamen Symptome* schildern und anschließend einen Überblick geben über die *verschiedenen Magerkeitsformen*.

1. Allgemeine Symptomatologie der Magerkeit.

Die *Einschmelzung des Fettgewebes und anderer Gewebe* befällt die Körpergebiete nicht in gesetzmäßiger Reihenfolge und nicht immer im gleichen Verhältnis. Der eine magert zunächst im Gesicht ab, der andere am Stamm. Man kann — ähnlich wie bei der Zunahme des Fettpolsters — sagen: Jeder hat seine eigene Art abzumagern. Nicht die Individualität der *Krankheit* ist ausschlaggebend sondern die Individualität des *Kranken*. Im allgemeinen scheint bei Jugendlichen zunächst das Bauchfett zu schwinden. In fortgeschrittenen Jahren wird das Bauchfett auf Kosten des Oberschenkel- und Natesfett zäher festgehalten; die stärksten Fettlager schwinden in der Regel auch am stärksten (LAUTER-TERHEDEBRÜGGE). Die Bedeutung mechanischer Beanspruchung für den örtlichen Fettschwund (Zug, Druck, Massage, Fettschwund über Bruchpforten, Fettschwund der Bauchdecken bei länger bestehendem Ascitis) läßt sich noch nicht abschätzen. — Stärkste Abmagerungs- und Erschöpfungszustände bezeichnet die Klinik als *Kachexie*.

Die *fettarme, blasse und dünne trockene Haut* des Magern läßt sich in Falten abheben. Augäpfel und Wangen sind eingesunken, der Kranke ist „hohläugig“ und „hohlwangig“. Die Hautfarbe geht ins Gelbliche oder Bräunliche, die Haare fallen aus. Der Magere wird durch das scharfe Heraustreten der Muskel- und Knochenstruktur des Gesichts, durch den Wegfall des ausgleichenden, „weichmachenden“ Fettpolsters älter geschätzt, als er wirklich ist („Progerie“). 15jährige Jungen sehen aus wie 35jährige Männer. Scharf treten die Halsmuskeln, die Sehnen an Hand- und Fußrücken, die Schlüsselbeine, Pomum adami, die Rippenbögen, der Schwertfortsatz und die Darmbeinkämme heraus. Die Zwischenrippenräume sind breiter und tiefer, der Bauch ist flach. Zwischen den Oberschenkeladduktoren besteht eine breite Lücke. Auf *Fettschwund im Bauchraum* und Enteroptose hat die alte Klinik vielerlei Beschwerden der Mageren bezogen. Seitdem es sich herausstellte, daß dieselbe Enteroptose *ohne* alle Beschwerden vorhanden sein kann, ist man mit solchen Erklärungen zurückhaltender geworden. Die Entspannung der Bauchdecken bedingt eine Neigung zu Nabel- und Leistenbrüchen.

Wie beim Tier *sind beim mageren Menschen nicht alle Organe und Gewebe gleich stark abgemagert* (Lit. bei BRUGSCH und LICHTWITZ). Den stärksten Schwund erleiden Fettgewebe, Leber, Muskulatur, Pankreas, Schilddrüse und Nieren;

Gehirn und Rückenmark bleiben fast unverändert, Hypophyse und Nebennieren werden nicht selten schwerer. LICHTWITZ hat bei der Sektion Unterernährter folgende Zahlen gefunden:

Normalgewichte in g		Männer (35—59 kg)		Frauen (30—49 kg)	
		Höchstgewicht	Mindestgewicht	Höchstgewicht	Mindestgewicht
30—40	Schilddrüse	40	1,5	24,8	14,5
90—100	Pankreas	75	50	40,5	32,8
4,8—7,2	Nebenniere	10	2,1	6,1	3,0
0,5	Hypophyse	0,6	0,6	0,8	0,6
40—70	Hoden	45	9,5	—	—
4,8—9	Ovarium	—	—	3,8	1,3

Zu ähnlichen Ergebnissen kam McCARRISON in Tierversuchen: Bei hungernen Tauben nahm die Hypophyse um 26,8%, die Schilddrüse um 33,3%, der Thymus um 89,7%, Hoden und Ovarien aber um 61,6 bzw. 73,3% ihres Gewichts ab, die Nebennieren aber um 25,2% zu!

Schon bei geringer Magerkeit können die Organe in ihrem Aufbau verändert sein: Stickstoffverlust, qualitative Änderung des Zelleiweißes, Zunahme des Wassergehalts, Zunahme des Kreatininstickstoffs im Gehirn, Strukturveränderungen der Hypophyse.

In der Regel ist die *Magen-, Pankreas- und Speichelsekretion* des Mageren schwächer als beim Normalgewichtigen. Potenz, Libido und Menses lassen nach oder hören auf. Bei der Mehrzahl der exzessiv Mageren scheint es zu *Anämie* mit gelatinöser Umwandlung des Knochenmarks (ARON, ROGER-JOSUÉ, LICHTWITZ) und zu *Osteoporose* zu kommen. Bei Magerkeit „sind bislang Störungen des Wasserhaushalts nicht gefunden worden, soweit es sich nicht um endokrine Störungen, etwa der Schilddrüsenfunktion handelt“ (MARX).

Zu den allgemeinen Erscheinungen der Abmagerung und Magerkeit treten im Einzelfall die speziellen, durch die Grundursache der vorliegenden Magerkeit bestimmten Erscheinungen. Nach ihrer Entstehungsweise — durch unzureichende Nahrungszufuhr bzw. intermediäre Stoffwechselstörungen und Fehlsteuerungen — unterscheiden wir zwei große Gruppen: *Magerkeit infolge von Unterernährung* und *Magerkeit infolge von Magersucht*.

2. Die Magerkeit durch Unterernährung.

Die stärkste Unterernährung ist *vollständiger Nahrungsentzug*, „*absoluter*“ *Hunger* (Lit. bei BENEDICT, BRUGSCH, GRAFE, LUCIANI, MORGULIS). Der Nahrungsentzug wird ungleich länger ertragen, wenn Wasser getrunken werden kann. Es gibt Hungerkünstler, aber keine Durstkünstler (E. MEYER). Für die Widerstandsfähigkeit gegen lang dauernden Nahrungsentzug sind ursprünglicher Ernährungszustand, Leistungsfähigkeit der Organe, interkurrente Erkrankungen und seelische Belastungen von großer Bedeutung. Das Hungergefühl, in den ersten Tagen am lebhaftesten, läßt allmählich nach (CANNON, CARRINGTON, LUCIANI, TIGERSTEDT, VITERBI, BIELING, SCHWARZ, SOLLAZO). Es hört aber nicht bei allen Menschen auf und kehrt gelegentlich ganz lebhaft wieder. Die seelischen Begleiterscheinungen sind bestimmt durch die Persönlichkeit des Hungernden und die Umstände, unter denen er hungert. Nach vorübergehender Steigerung sinkt auf die Dauer mit der körperlichen Leistungsfähigkeit auch die seelische Spannkraft; Reizbarkeit, Vergeßlichkeit,

Verstimmungs- und Depressionszustände machen sich bemerkbar. Krankheitsanfälligkeit und -hinfälligkeit steigen. Der Hunger ist der Schrittmacher von Seuchen, er zerstört soziale und persönliche, ethische und religiöse Bindungen. Eine Schilderung aller Schrecknisse einer russischen Hungerkatastrophe hat neuerdings FRANK gegeben.

Bei einer Hungerzeit von 30—40 Tagen nimmt das *Gewicht* um rund 17 bis 25% ab. Eine Versuchsperson von BENEDICT hatte nach 14 Hungertagen 12,8%, nach 20 Tagen 15,6%, nach 30 Tagen 20,6% und nach 40 Tagen 25,3% ihres Körpergewichts verloren, SCHENCK bei Fasten mit Obstsäften am Ende der 1. Woche 4,5%, am Ende der 2. 8,3%, am Ende der 3. 11,8% und am Ende der 4. Woche 14,5%. MCSWINEY, der im Hungerstreik nach 75 Tagen starb, hatte 40% seines Gewichts eingebüßt. Das Wachstum hungernder Kinder verzögert sich; in manchen Fällen kommt es zu „Rückwachstum“. Am empfindlichsten sind 8—9- und 12—13jährige, Jungen mehr als Mädchen (STEFKO). Die Zunge des Hungernden belegt sich, der Mund wird trocken, der Puls langsam und klein. Blutdruck, Atemvolumen und Körpertemperatur sinken nicht immer, spezifisch-dynamische Nahrungswirkung und Sauerstoffverbrauch werden kleiner (Schwund inkretorischer Drüsen). Der Umsatz stellt sich auf äußerste Sparsamkeit ein. Grundumsatzsenkungen auf 49% des Ausgangswertes sind beobachtet. Der Caloriensturz je Kilogramm kann 19% erreichen (KLEITMANN). Beim Kind soll es unter Umständen zu Umsatzsteigerung kommen. Das gelegentliche, oft nur vorübergehende Auftreten von Glykosurie und Diabetes mellitus nach Unterernährungsperioden muß auf Pankreasschädigung und das herabgesetzte Glykogenspeichervermögen der glykogenarmen Leber bezogen werden (stärkere alimentäre Hyperglykämie, HOFMEISTER; Vagantenglykosurie von HOPPE-SEYLER). Das Leberfett nimmt zunächst zu, etwa vom 10. Hungertag an aber deutlich ab. Die Wirbel werden kalkarm und verändern ihre Struktur (STEFKO), die Muskulatur schwindet. Es sinkt die Gallenmenge; die Erregbarkeit des Dünndarms nimmt zu (ANDREJEW-NIKOLJSKAJA). Im Elektrokardiogramm wurde verkürzte Überleitungszeit, längere Dauer der Ventrikelaktion und vielleicht eine Änderung der Zackengröße gesehen (YASAKI-MANDAI). Die Knochen- und Muskeleinschmelzung erhöht den Calcium-, Magnesium- und Kaliumgehalt des Harns. Bei sinkender Natrium-, Chlor- und Gesamtstickstoffausscheidung (Maximum der Stickstoffausscheidung am 3.—5. Hungertag!) und noch stärker sinkender Schwefelausscheidung steigt der Ammoniakanteil am Gesamtstickstoff. Hand in Hand damit sinkt die Alkalireserve; die Ausatemungsluft enthält Aceton („Hungerazidose“). Die Hungerketonurie ist eine Eigentümlichkeit des Menschen und der Primaten; beim fettreich lebenden Eskimo tritt sie nur in geringem Maße auf (TERROINE-TRIMBACH). Kreatin- und Kreatininausscheidung liegen im Hunger höher als im Eiweißminimum (TERROINE-BONNET-DAMMANVILLE-MONROT); der Wirkungsgrad der Muskelarbeit soll im Hungerzustand besser sein. Die chemische Zusammensetzung des Fettgewebes ändert sich im Hunger nicht bei allen Tieren; es werden meist alle Fettsäuren gleich schnell verbrannt. Nur unter ganz besonderen Verhältnissen gelang es bei Ratten, den Gehalt des Fettgewebes an gesättigten Säuren im Hunger zu erhöhen (LONGENECKER). Bei hungernden Schweinen sahen HILDITCH-PEDELTY zunächst die Ölsäure am stärksten schwinden, später erst die Linolsäure; Stearin- und Palmitinsäure nahmen wenig ab. Der Linolsäuregehalt des Rückenfettes der Tiere betrug bei knapper Fütterung 8%, bei reichlicher Fütterung 3—6% der Fettsäuren (HILDITCH-LEA-PEDELTY). Fraglich ist, ob im Hunger Fettsäuren mit kurzer C-Kette rascher verbraucht werden (LONGENECKER). Fettgewebsanalysen KALINKES bei Fettleibigen und Mageren ergaben keine chemischen Unterschiede des Fettgewebes. Von sinkender Serumlipase berichten

FIESSINGER-ALBEAUX-FERNET-GAJDOS. Im Hunger verarmen die Organe an Eiweiß; dabei ändert sich ihre qualitative Zusammensetzung (SCHENCK, TERROINE). Lebenswichtige Organe werden auf Kosten weniger lebenswichtiger mit Eiweiß versorgt. Vitaminmangelerscheinungen scheinen im Hunger „keine oder höchstens eine ganz untergeordnete Rolle zu spielen“ (SCHITTENHELM). Vor dem Tod soll es bei erhöhter Kreatin- und Stickstoffausscheidung zu Beschleunigung von Puls und Atmung kommen. Der prämortale Eiweißzerfall soll mit der Schilddrüsenfunktion in Zusammenhang stehen (MANSFELD-HAMBURGER); gelegentlich fehlt er ohne ersichtlichen Grund. Der letzte Verfall des Organismus setzt meist ziemlich plötzlich ein, und zwar noch ehe alles Verbrennbare aufgezehrt ist. Die eigentlichen Ursachen des Hungertodes sind unbekannt.

Das *Heilfasten* entspricht zwar nicht ganz dem Hunger, weil dabei neben Tee öfters auch kleine Mengen Obstsaft gegeben werden. Das Heilfasten körperlich Gesunder hat aber manches zur Kenntnis des Hungerzustandes beigetragen. Klinische Beobachtungen und physiologische Untersuchungen haben zur Unterscheidung verschiedener Perioden des Fastens geführt: In den ersten 4—5 Tagen stellt sich der Körper allmählich um und entleert seine Speicher. In der zweiten Periode, zwischen dem 8. und 12. Fasttag, steigt die Acetonkörperbildung stark an („Säurekrise“). Es folgt die 3. Periode, in der der Körper an den Hungerzustand angepaßt ist; sie dauert bis zum 20. Tag oder länger und ist mit den wenigsten störenden Erscheinungen verknüpft. Gegen Ende der 3. Periode kommt es zu Schwächezuständen, starkem Hunger, störendem Herzklopfen und tiefgreifenden Stoffwechselveränderungen — der Körper ist „ausgefastet“. Spätestens zu diesem Zeitpunkt muß die Fastenkur abgebrochen werden“.

Es sind verhältnismäßig wenige Menschen, die längere Zeit hungern oder fasten. Viel häufiger als absoluter Hunger ist unzulängliche Nahrungszufuhr, *Unterernährung* im engeren Sinne — wenn man will: „*Relativer*“ Hunger. Hungersnöte sind Wochen und Monate solchen relativen Hungers. Am besten kennen wir die Hungersnot in Deutschland in den Jahren 1917—1919. Wir kennen den körperlichen und seelischen Verfall und die sittliche Erniedrigung des hungernden Menschen. Das quälende Hungergefühl bleibt bei knapper Ernährung bestehen und kann sich zu Schmerzen steigern, während es im absoluten Hunger oft abnimmt, ja ganz verschwindet.

Bleibt das Nährstoffverhältnis der voll ausreichenden Nahrung erhalten, dann machen sich Mangelerscheinungen zunächst an jenen Stoffen geltend, die der Organismus in größerer Menge braucht und nicht speichern konnte. Zu der „*allgemeinen*“ (*calorischen*) *Unterernährung* treten stets *spezielle Stoffmangelzeichen* und mit fortschreitender Kenntnis wird es immer besser gelingen, die einzelnen Zeichen der Unterernährung und des Hungers (Infektionsanfälligkeit, Hungerosteoporose, Hungerödem, Störungen der Geschlechtsfunktionen u. a. m.) auf Mangel bzw. relativen Überschuß an bestimmten Stoffen zu beziehen. Daß spezielle Mangelerscheinungen in der Regel das Bild beherrschen, ist nicht verwunderlich. Ist doch eine *quantitativ* unzulängliche Nahrung in der Regel eine Zwangskost und praktisch stets auch *qualitativ* falsch zusammengesetzt. Spezielle Mangelerscheinungen sind im *relativen* Hunger häufiger als im absoluten, weil zum Umsatz der in unzureichender Menge zugeführten Nahrungsstoffe mehr lebensnotwendige, aber hier auch in unzureichender Menge verfügbare Stoffe (Aminosäuren, Vitamine, Mineralien) verbraucht werden als im *absoluten* Hunger.

Aus welchen Gründen kommt es zu Unterernährungs-Magerkeit? Die Gründe können auf seelischem wie auf körperlichem Gebiet liegen. Appetitlosigkeit (Anorexie) und Nahrungsverweigerung können Ausdrucksformen primär körper-

licher wie primär seelischer Störung sein. Primär seelische Störungen führen aber sekundär nicht selten zu funktionellen, bei längerem Bestehen auch zu organischen Regulationsstörungen, die ihrerseits wieder seelische Abwegigkeiten im Gefolge haben können. Wie bei der Fettleibigkeit bedeutet gleiche (seelisch oder körperliche) Ursache nicht notwendig gleiches klinisches Erscheinungsbild und gleiches Erscheinungsbild nicht notwendig gleiche (körperliche oder seelisch) Ursache. So läßt sich oft genug nur schwer oder gar nicht entscheiden, wie weit ein vorliegendes Zustandsbild im Körperlichen oder Seelischen wurzelt.

Wo der Mensch hungert, weil er nichts hat, und wo er hungert und abmagert aus religiöser Überzeugung oder im Streben nach Konzentration der Kräfte (Askese), nach Gesundheit, nach Schönheit, im Streben nach irgend anderen Zielen — der Hungerstreik gehört hierher —, da liegen die Dinge klar. Ekel und Angst, Depression und Spannung, abnorm leichte Ablenkbarkeit und Ermüdbarkeit (vor allem bei Kindern!), Erregung und Suggestion dämpfen den Hunger; als Dauerzustände führen sie zu Abmagerung. „*Ethismatische Anorexie*“ nennt HAMBURGER die gewohnheitsmäßige Appetitlosigkeit der Kinder infolge unregelmäßiger Zwischenmahlzeiten, ungeschickten Zuredens und unzweckmäßiger Nahrungszusammensetzung. Bemerkenswert im Hinblick auf die untrennbare Verknüpfung des Physischen und Psychischen ist die Beobachtung TÜRKs, daß es sich hier vielfach um Kinder handelt, „die an und für sich eine Veranlagung zu Magersucht haben“, d. h.: Zeichen vegetativer Fehlsteuerung. Es gibt *gewohnheitsmäßige Schlechtesser* unter Kindern und Erwachsenen („primäre Anorexie“ von FALTA). Diese Menschen haben ein abnorm geringes Hungergefühl, werden abnorm schnell satt und sind oft — nicht immer! — untergewichtig. Das Zustandsbild steht der hypophysär-cerebralen Magersucht nahe. Bei vielen *aufgeregten Kranken*, leicht ablenkbaren Debilen und Manikern setzt sich der Hungertrieb unvollkommen durch. Die hartnäckigsten, unter Umständen tödlich endenden Nahrungsverweigerungen begleiten *endogene Depressionen und Schizophrenien*. Die speziellen Motive dieser Kranken — wirkliches Fehlen des Hungergefühls, bewußt-willentliche Nahrungsverweigerung aus Selbstmordabsicht, paranoide Vorstellungen — sind selten zu erfahren.

Wir stehen hier auf der Grenze zwischen *primär seelisch und primär körperlich bedingter Unterernährungs-Magerkeit*. Eine solche Grenzziehung im Einzelfall zu versuchen, ist ein Gebot der klinischen Sauberkeit. Ist die Anorexie des schlecht essenden Kindes eine körperliche Folge des unregelmäßigen, undisziplinierten Essens? Ist seine „nervöse“ Appetitlosigkeit in Wirklichkeit hypophysär-cerebral bedingt? Ist die Anorexie des abgemagerten Schizophrenen primär seelisch oder, als Ausdruck der mit der Schizophrenie einhergehenden Stoffwechselstörungen, primär körperlich bedingt? Nicht Folge der seelischen Störung, sondern gleichgeordnet zu ihr?

Andere Formen der Unterernährungs-Magerkeit wurzeln eindeutig im Körperlichen. Unterernährungs-Magerkeit entsteht, wenn die *Kau- und Schluckfähigkeit gestört* ist — beim Säugling muß man auch an Milchmangel der Mutter, an schwer gehende Brust und schlecht faßbare Warzen denken —, wenn *Furcht und Schmerzen* die Nahrungszufuhr beschränken. Sie entsteht im Gefolge *örtlicher Erkrankungen der Verdauungsorgane*: Bei Oesophagusstenose und Oesophagusdivertikel, Oesophago-, Kardio- und Pylorospasmus, bei organischer Pylorusstenose, passagehindernden Gewächsen, bei Mangel an Verdauungssäften und Erkrankungen der resorbierenden Darmschleimhaut (chronische Entzündung, Amyloidose, Sprue u. ä.). In gleicher Richtung wirken sich anhaltende *Durstzustände* und *geistige und körperliche Erschöpfungszustände* aus. Mit dem Nachlassen der Vitalität im Alter sinkt der Nahrungsbedarf und die Lebhaftigkeit des Hungertriebs; auch der *gesunde Körper* verliert dabei an Substanz.

Appetitverschlechternde *Medikamente* wie Salicylsäure, Digitalis, Synthalin, Barbitursäurepräparate u. a. m. wird man kaum bis zur sichtbaren Abmagerung des Kranken weiter geben.

Das alles sind *Unterernährungs-Magerkeiten*. Freilich wissen wir nicht, ob nicht da und dort intermediäre Stoffwechselstörungen, also *Magersuchtstendenzen zu der verringerten Nahrungszufuhr hinzutreten und die Abmagerung verstärken*. Appetitlosigkeit und Abmagerung sind allgemeine, *unspezifische Krankheitszeichen*, Symptome die vielleicht mit Unterfunktion der Nebennierenrinde zusammenhängen. Im *Alter* und bei *Leberkrankheiten* müssen wir mit dem Hinzutreten von *Magersuchtstendenzen* zur Nahrungsmangel-Magerkeit rechnen. Noch wahrscheinlicher ist die Verbindung von verminderter Nahrungszufuhr mit Magersucht beim *Infektionskranken*. Die Gewichtsabnahme der Kranken mit akuten und chronischen Infektionen (Tuberkulose, Endokarditis, Gallenwegs- und Harnwegsinfekten u. a. m.) ist mit der verringerten Nahrungsaufnahme allein nicht befriedigend erklärt. Gewiß sind Sauerstoffverbrauch und Eiweißumsatz des Fiebernden erhöht und selbst bei fieberlosen Infekten wurden Grundumsatzsteigerungen gefunden (GRAFE, GESSLER). Umsatzerhöhung und geringe Nahrungsaufnahme lassen die Körperbestände schwinden, Resorptionsstörungen mögen hinzutreten. Damit ist unseres Erachtens aber nicht befriedigend erklärt, warum der Tuberkulöse mit subfebrilen Temperaturen und leidlichem Appetit rapide abmagert, während der M. Bang-Kranke trotz wochenlanger Fieberperioden sein Gewicht behält. Auch die Gewichtsabnahme wenig fiebernder und leidlich essender Typhuskranker ohne Durchfall ist uns oft erstaunlich erschienen. Die Gewichtsabnahme bei der Meningitis epidemica „erfolgt so schnell und führt zu so hochgradigem Verlust an Fett und Protoplasma, daß man geneigt sein könnte, an cerebrale Prozesse, an Funktionsänderungen der Stoffwechselzentren im Zwischenhirn zu denken“ (LICHTWITZ). Vielleicht darf in diesem Zusammenhang die starke Gewichtsabnahme bei akuter Leukämie und manchen Kranken mit chronischer Leukämie und Lymphogranulomatose erwähnt werden. In all den genannten Fällen steht die Unterernährung zweifellos an vorderster Stelle. Es muß aber erwogen werden, ob nicht intermediäre Störungen die Abmagerung befördern, ob nicht gewisse Infektionen (via Nebennierenrinde?) *magersüchtig* machen können.

3. Die Magerkeit durch Magersucht.

Im Gegensatz zur Unterernährung liegt das *Wesen der Magersucht* nicht in unzureichender Nahrungszufuhr sondern in einer zu Gewebseinschmelzung führenden bzw. den Gewebsaufbau hindernden Störung des intermediären Stoffwechsels. Es liegt in einer Tendenz, einer Sucht des Organismus. Zu der intermediären Stoffwechselstörung, der eigentlichen Sucht, tritt, wie schon erwähnt, vielfach eine verminderte Nahrungsaufnahme und oft läßt sich klinisch nicht entscheiden, wieviel auf das Konto der *Sucht* und wieviel auf das Konto der *unzureichenden Nahrungszufuhr* zu setzen ist. Die Notwendigkeit einer *prinzipiellen* Trennung von Unterernährung und Magersucht wird dadurch nicht berührt.

Wir sprechen nicht von verschiedenen Typen der Magersucht, wie wir von verschiedenen Typen der Fettsucht sprachen, weil der *Symptomkomplex Magerkeit* sich in so weitgehend ähnlichen Formen stets wiederholt, daß eine Typenaufteilung nach Maßgabe der Örtlichkeiten des Gewebsschwundes und der Begleitsymptome der Magerkeit — entsprechend wie es für die Fettleibigkeit durchgeführt wurde — nicht möglich ist, jedenfalls *heute* noch nicht möglich ist.

Die Einteilung nach *ätiologischen* Gesichtspunkten bleibt auch hier das erstrebenswerte Ziel.

Daß bei der „*primären Anorexie*“, bei der „*nervösen*“ Magerkeit, bei der *Altersmagerkeit* und bei der Magerkeit *Infektionskranker* neben der Unterernährung wahrscheinlich Magersuchtstendenzen zur Abmagerung beitragen, ist schon erwähnt. *Langdauernde bewußt-willentliche Nahrungseinschränkung* kann zu wirklicher *Magersucht*, zu Unmöglichkeit vermehrten Ansatzes auch bei Wiederaufnahme einer ausreichenden Nahrungsmenge führen (Schädigung der vegetativen Regulationsmechanismen durch Unterernährung; s. S. 555).

Der *Carcinom- und Sarkomkranke* nimmt ab, auch wenn er gut ißt und nennenswerte Resorptionsstörungen fehlen. Die Pathogenese der Carcinomkachexie liegt im Dunkel. Erhöhten Grundumsatz weist nur ein *Teil* der Kranken auf (GRAFE, STRIECK-MULLHOLLAND) und außerdem braucht ja erhöhter Grundumsatz nicht notwendig mit Gewichtsabnahme verknüpft zu sein (s. S. 579 ff.). Bei zerfallenden Carcinomen der Verdauungs- und Geschlechtsorgane mögen sekundäre Infektionen an der Magersucht beteiligt sein; nach BLUMENTHAL machen feste Carcinome, die nach außen gut abgeschlossen sind und keine Ernährungsstörungen zeigen, keine Kachexie. Möglicherweise ist die Nebennierenrinde in die Pathogenese der Carcinom-Kachexie eingeschaltet (REISS). Warum aber bleiben einzelne *Carcinomkranken fettleibig* bis zum Lebensende? WOHLWILL hat über 46 solche Kranke berichtet; 25 von ihnen waren klimakterische Frauen, 5mal fanden sich Veränderungen der Hypophyse, einmal Veränderungen am Tuber cinereum. FLECKSEDER, GRUBER und VERRON fanden bei je einem fettleibigen Carcinomkranken eine Metastase in der Hypophyse. Ähnliche Beobachtungen wie WOHLWILL hat KIYONO mitgeteilt. KUTSCHERENKO-MAISLISCH sahen unter 26 Carcinomkranken zwei in auffallend gutem Allgemeinzustand und einen mit fortschreitender Fettsucht; bei positiver Prolanreaktion im Harn bestand niemals, bei negativer meist Kachexie. MATHIAS versucht, die „*paradoxe Fettsucht*“ Krebskranker mit ihrer Anämie im ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Bekannt ist die Erscheinung, daß das Fett von Lipomen an der allgemeinen Abmagerung in der Regel nicht teilnimmt.

Intermediäre, zu Nährstoffverlust führende Kohlehydrat-Stoffwechselstörungen — d. h. eine *Sucht* — liegen der Magersucht des *Diabetikers* und *Beriberikranken* zugrunde, Stoffwechselstörungen unbekannter Natur der Magersucht bei *chronischem Nierensiechtum*, bei *Eingeweidewürmern*, manchen *Leberkrankheiten* (Lebercirrhose, Gallenwegserkrankungen) und bei *hepato-lienalen Erkrankungen* vom Typus Banti (PARTURIER meint, der Leberparenchymkranke sei am ganzen Körper, der Cholelithiasiskranke vor allem im Gesicht mager; uns ist ein solcher Unterschied nicht aufgefallen.)

Magersucht kommt bei *Arsen- und Phosphorvergiftungen* vor (ZANGGER). STEFAN glaubt, einen Fall cerebraler Magersucht auf chronische *Manganvergiftung* beziehen zu sollen. Chronischer *Morphiummißbrauch* führt zu körperlichem Verfall; die bloße Abstumpfung des Hungergefühls (CLOETTA) scheint uns keine hinreichende Erklärung des schweren Verfalls zu sein. Von der therapeutisch benutzten Gewichtsabnahme durch *Dinitrophenol* war S. 551 die Rede; auch sie ist, biologisch ausgedrückt, eine Vergiftungs-Magersucht. Tiere sollen bei Überfütterung mit Vitamin D schnell abmagern (KRAUSS); entsprechende Beobachtungen am Menschen scheinen nicht vorzuliegen. Die speziellen Stoffwechselmechanismen, die diesen Vergiftungs-Magersuchten zugrunde liegen, kennen wir nicht.

Unruhe, Tremor, Schweiß, Tachykardien, Struma, Exophthalmus kennzeichnen die *Hyperthyreose* (M. Basedow, Thyreotoxikose) und die damit verbundene Magerkeit als thyreogene Magerkeit. LAUTER-TERHEDEBRÜGGE meinen,

die thyreogene Abmagerung unterscheidet sich von anderen Abmagerungen. Sie fanden oft auffallenden „Fettansatz an Nates, Abdomen und Oberschenkeln mit Fettschwund am Thorax, so daß ein der SIMONSSchen Lipodystrophie ähnliches Bild entstand“. Wir haben uns von solchen Besonderheiten der thyreogenen Abmagerung nicht überzeugen können. Der Wirkungsgrad der Muskularbeit des Hyperthyreotikers ist schlecht, seine Nahrungsaufnahme jedoch nur in schweren Fällen wesentlich vermindert. Grundumsatzerhöhung und Abmagerungsgrad laufen einander nicht parallel und ungelöst ist immer noch das Rätsel des (seltenen) „fetten Basedow“, jenes Kranken, der trotz hohen Umsatzes und aufgeprägter Basedowzeichen fettleibig bleibt oder gar wird. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang der Befund der experimentellen Biologie, daß Thyroxin *allein* noch nicht zu Gewichtsabnahme und Magerkeit führt. Mit Überfunktion der Schilddrüse allein kann die Magersucht des Hyperthyreotikers nicht erklärt werden. Wir müssen also neben den Störungen der Schilddrüsenfunktion Störungen der Hypophysen-Zwischenhirnregulationen annehmen und aufhören, die BASEDOWsche Krankheit als eine primäre und alleinige Schilddrüsenaffektion aufzufassen.

Die ätiologisch nicht in den Kreis der bisher genannten Magersuchten gehörigen Magersuchtsformen fassen wir als *hypophysär-cerebrale Magersucht im eigentlichen Sinn* zusammen (Abb. 12 und 13; Lit. bei v. BERGMANN, GRAFE, KYLIN, JORES, THANNHAUSER, STROOMANN-LAUER). Bei diesen Magersuchten finden sich Wachstumsstörungen und Störungen der Geschlechtsfunktion überdurchschnittlich häufig, und man könnte danach versuchen, besondere Typen abzugrenzen. Wir sehen davon ab, weil mit der Aufstellung solcher Sondertypen nicht viel gewonnen wäre. Der Versuch einer ätiologischen Aufteilung in primär hypophysäre, epiphysäre, genitale, cerebrale usw. Magersucht nützt der Klinik wenig, solange eine zuverlässige Diagnostik in dieser Hinsicht unmöglich ist. Wir verweisen auf unsere Ausführungen auf S. 511 ff.

Die schwerste Form der hypophysär-cerebralen Magersucht, die *SIMMONDSsche Krankheit*, äußert sich in hochgradiger Abmagerung des ganzen Körpers bis fast zur Skeletierung (vgl. die Darstellung von MARX auf S. 407 in diesem Band). Die Bezeichnung „hypophysäre Kachexie“ erscheint weniger glücklich, weil in einem Teil der Fälle eine autoptisch ganz normale Hypophyse gefunden wird (OSGOD, HÖNLINGER-STRICKER u. a.) und es klinisch keine Möglichkeiten gibt, eine Erkrankung unter solcher Hypophyse zu erkennen oder auszuschließen. Beginnt die Krankheit im Kindesalter, dann verlangsamt sich das Wachstum. Im einen Fall entwickelt sich die Krankheit langsam und schleichend (Krankheitsdauer 10—20 Jahre), im andern plötzlich und akut. Für weiteren Verlauf und Prognose läßt sich aus dem Beginn der Krankheitsentwicklung nichts entnehmen. Die Kranken können jahrelang in demselben Zustand verharren; Spontanbesserungen kommen vor. Der Tod erfolgt an interkurrenten Infekten oder allgemeiner Entkräftung. Der Fettschwund an der Innenseite der Oberschenkel, von manchen als typisch für Magersucht mit Beteiligung der Hypophyse betrachtet, kommt auch bei anderen Magerkeitsformen vor. Wie bei vielen anderen Magerkeiten steht auch die Dicke des Fettpolsters in keiner Beziehung zum Untergewicht. In der Art des Fettschwunds gibt es nichts, „was den Einfluß der Hypophyse auf das formative Bild besonders charakterisieren würde“ (LAUTER-TERHEDEBRÜGGE). Die inneren Organe des SIMMONDS-Kranken schwinden gleichfalls sehr stark (Splanchnomikrie).

Der SIMMONDS-Kranke, der um 50 kg abnehmen und ein Körpergewicht von 30 kg erreichen kann, leidet an schwerster Adynamie und Hinfälligkeit und an hartnäckiger Anorexie (kein ständiges Symptom!, von 14 Kranken MEYERS

hatten 4 sogar sehr guten Appetit), Oberbauchschmerzen unklarer Herkunft, Achylia gastrica und Obstipation. Die Haare fallen aus, die Haut atrophiert, die sekundären Geschlechtsmerkmale schwinden mit der Libido und Potenz, die Zähne werden brüchig. Das Wasserbedürfnis wird geringer, die Harnmenge sinkt auf wenige 100 ccm und tiefer. Psychische Störungen verschiedener Art

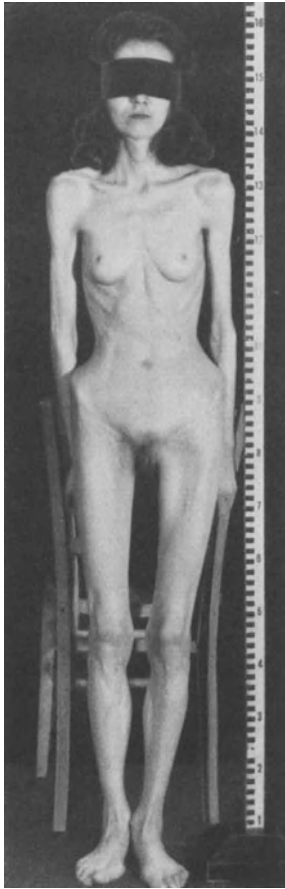


Abb. 12.

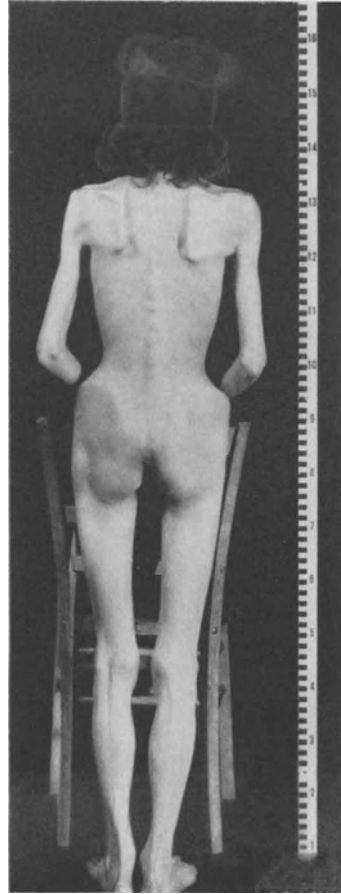


Abb. 13.

Abb. 12 und 13. E. H., 26 Jahre alt, Größe 156 cm, Gewicht 29,5 kg. Hypophysär-cerebrale Magersucht. Als Kind schon mager; nach Ende der Schulzeit Abbröckeln der Zähne, im übrigen gleichmäßiger, nicht fortschreitender Zustand äußerster Magerkeit, leichte Ermüdbarkeit. Zwischen 14. und 15. Lebensjahr 1 Jahr lang regelmäßig menstruiert, seitdem amenorrhöisch. G.U. — 20%, im übrigen keine nachweisbaren innersekretorischen Veränderungen. Nach 7wöchiger Insulin-Mastkur Gewicht 31,8 kg. (Beob. Med. Klinik Kiel.)

sind häufig. Blutchlor und Blutzucker sinken; nach Zuckerbelastung zeigt der Blutzucker indes kein gesetzmäßiges Verhalten. Auch der Blutdruck sinkt, der Puls wird wenig gefüllt, das Herz kleiner. Anämie ist selten. Der Grundumsatz ist immer, die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung sehr oft erniedrigt (KRAUSS, PLAUT, KYLIN, STROEBE, ZONDEK u. a.). In einem von DIEHL-KISCHMANN untersuchten Fall war der Vitamin C-Spiegel des Blutes erniedrigt.

Die extremsten Magersuchtszustände im Sinne der SIMMONDSSchen Kachexie finden sich bei *Erkrankungen im Gebiet des Hypothalamus* (Abb. 14 und 15; Lit. bei

GAGEL). Der Hypothalamus umfaßt die vegetativen Kerngebiete am Boden des 3. Ventrikels, das Corpus subthalamicum und den Globus pallidus; manche Autoren rechnen noch das Chiasma opticum und die Tractus optici dazu. Die starke Abmagerung bei Krankheitsvorgängen in diesem Gebiet haben als erste BAILEY und BREMER als „infundibuläre Kachexie“ beschrieben. Bakterielle Embolien, Blutungen, Thrombosen und Infarkte, Abscesse, Lues und Tuberkulose, Leukämie Amyloidose, Cysten und Gewächse können hier und in der Hypophyse unmittelbare Zerstörungen anrichten oder durch Druck schaden. Dazu kommen arteriosklerotische und encephalitische Vorgänge und progressive Paralyse im Gebiet des Hypothalamus, tuberkulöse und meningitische Basalmeningitis, Traumen und Schädigungen durch Röntgen- und Radiumstrahlen. Die ursächliche

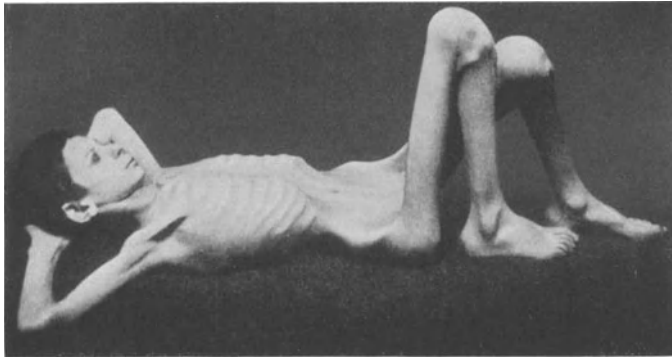


Abb. 14. Stärkste Abmagerung bei einem Gliom, das sich hauptsächlich auf das Tubergebiet erstreckte. Die Macies war mit einer leichten Polyurie vergesellschaftet. (Aus CUSHING: Pituitary Body, Hypothalamus and Parasympathetic Nervous System. Charles Thomas 1932.)

Bedeutung von Sellaveränderungen ist noch nicht geklärt. GAGEL weist darauf hin, daß histologisch gleichartige Gewächse gleicher Lokalisation aus ganz unbekanntem Gründen in einen Fall stärkste Fettsucht, im anderen stärkste Magersucht erzeugen.

In ihren schwersten Formen ist die hypophysär-cerebrale Magersucht nicht häufig, in ihren *weniger schweren, in der Regel mit anderen Zeichen hypophysärer Störung einhergehenden Formen aber keineswegs selten*. Manche von diesen weniger schwer Magersüchtigen sind gleichzeitig hochwüchsig, die Spannweite ihrer Arme ist übermäßig groß (*hypophysärer Hochwuchs*). Bei anderen — auch sie sind meist hochwüchsig — steht die *Genitalhypoplasie* im Vordergrund; Kastraten zeigen gelegentlich dieses Zustandsbild. Erscheinungen von *Nebennierenrinden-Überfunktion* (Hypergenitalismus, Virilismus, Hirsutismus) werden bei Magersüchtigen auch ohne vorangehende Fettleibigkeit beobachtet. Gelegentlich deckt erst die eingehende klinische Untersuchung dieser Kranken weitere *neuro-endokrine Störungen* auf (Polyphagie, Polydipsie und Polyurie, Störungen der Kohlehydratassimilation u. a. m.). In den Rahmen der hypophysär-cerebralen Magersucht gehört die Magersucht des ADDISON-Kranken, die Magersucht, die gelegentlich im *Anschluß an Geburten* auftritt (CURSCHMANN, REYE, ZONDEK-KÖHLER) und die Magersucht, wie man sie hin und wieder bei chronisch-endokriner Arthritis sieht. In hypophysär-cerebrale Magersucht können der *M. Cushing*, die Dystrophia adiposogenitalis und die Nebennierenrindenfettsucht ausgehen (wie auch der SIMMONDSSchen Krankheit ein Stadium der Fettleibigkeit vorangehen kann). Die zentrale Bedeutung der Hypophysen-zwischenhirn-Steuerungen macht ja die vielfachen Kombinationen vegetativer

Steuerungen und die engen Zusammenhänge peripherer endokriner Störungen mit andersartigen vegetativen Erscheinungen ohne Schwierigkeiten verständlich.

Abgeschwächte Formen, „*Abortivformen*“, der *hypophysär-cerebralen Magersucht* sind häufig. Die Mehrzahl jener Menschen, die uns im täglichen Leben als mager auffallen, muß hierher gerechnet werden. Viele „schlechte Futterverwerter“ gehören dazu: Menschen, die reichlich essen — Anorexie ist keine ständige Begleiterscheinung der SIMMONDSSchen Krankheit! —, deren Verdauungsorgane die Nahrung gut ausnutzen und die trotzdem mager bleiben.

Und es gehört in diesem Rahmen vermutlich auch jene „nervöse Anorexie“ oder wie man sie sonst nennen will, die „*anoréxie mentale*“ der Franzosen, von der im Schrifttum der vergangenen Jahre so häufig die Rede ist (v. BERGMANN, BOENHEIM-HEIMANN, WAHLBERG, REYE, JAKOB, LICHTWITZ, SCHUR, MEDVEI, MASSION=VENIORY-MASSION, RAYMOND-RONGEAU, COMBY, DEJÉRINE, PAGNIEZ, VIEUX-FÄU, CHATAGNON-SCHERRER, BERKMANN, FALTA, ROHMER, LEICHTENTRITT, KISSEL, STEPHENS, MARSHALL, WISSLER, DOGLIOTTI, FANCONI, KUNSTADTER).

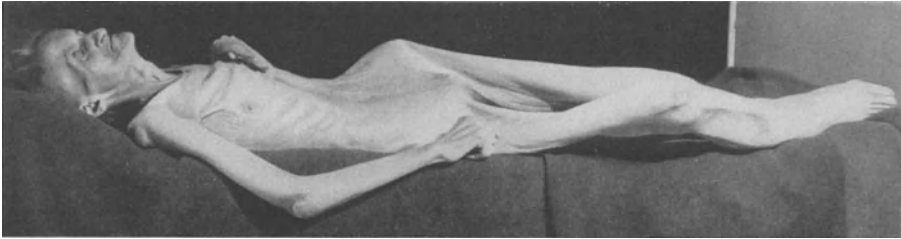


Abb. 15. Stärkste Abmagerung bei Arteriosklerose des Gehirns, insonderheit des Hypothalamus.
(Aus GAGEL: Handbuch der Neurologie, Bd. V. 1936.)

Mit verschwindenden Ausnahmen handelt es sich immer um Mädchen nach dem Pubertätsalter — in einem Alter also, in dem die Neigung zu Fettansatz ganz allgemein geringer ist als in den Jahren vorher und nachher. Magersucht in den Pubertätsjahren selbst ist selten. Alle Mitteilungen stimmen überein in den wesentlichen Zügen des Krankheitsbildes, das in den letzten Jahren wohl nicht häufiger, sondern nur bekannter geworden ist. Einige Beobachtungen aus verschiedenen Ländern können als beispielhaft für alle andern gelten. So berichten FARQUHARSON-HYLAND von 8 Mädchen in seelischer Konfliktsituation mit „nervöser Anorexie“, äußerster Abmagerung, Amenorrhöe, niedrigem Grundumsatz und Hypotonie. Sie wurden erfolgreich psychotherapeutisch behandelt. 11 Fälle von Magersucht und intensiver Appetitlosigkeit junger Mädchen hat KYLIN veröffentlicht. Die Tatsache der Besserung nach Einpflanzen von Kalbshypophyse und peroralen Hypophysengaben und das Fehlen basophiler Zellen in der Hypophyse zweier obduzierter Fälle besagt nichts für die primäre Krankheitsursache. In diesen Kreis muß man sicher auch die „*Gastritis atrophicans*“ (völlige Atrophie der ganzen Magenschleimhaut) junger Mädchen einbeziehen, die KORBSCHE gastrokopisch gleichzeitig mit Anorexie, starker Abmagerung, oft mit Jejunitis und Appendicitis beobachtete; chemische und röntgenologische Untersuchungen ergaben nichts Besonderes. Der Heilerfolg von antigastritischer Diät und Follikulin-Menformon wird von ihm gelobt. LEIBBRAND hat sich eingehend mit der seelischen Verfassung mehrerer magersüchtiger Mädchen beschäftigt, „die etwa im Alter von 17 Jahren zunächst aus scheinbar modischen Gründen weniger aßen, um schließlich bei einem lebensbedrohlichen Körpergewicht von 27,5 kg anzugelangen“. LEIBBRAND glaubt feststellen zu können, „daß es sich dabei um eine zentrale Angst vor dem Erwachsenwerden handelte, bei der die Neigung zur Flucht in

ein vermeintliches Kindheitsverweilen auftrat. Durch Hungern versuchen diese Kranken einen Stillstand zu erzeugen; sie helfen noch dadurch nach, daß sie alle weiblichen Formen durch Einpressen zum Schwinden zu bringen suchen; so wird die unheimliche Macht des Werdens aufgehalten; sie versuchen, an diesem körperlichen Zipfel sozusagen die Zeit im Werden festzuhalten, und durch diesen künstlichen Eingriff verschiebt sich die gesamte Welt, so daß eine Störung in der Weltorientierung auftritt. Die Welt wird . . . nicht mehr bewältigt (eigentlich bewältigt). Die kindliche Vergangenheit soll zu einer verweilenden Gegenwart werden. Kindliche Sexualvorstellungen in ihrer Partikularisierung und Unfähigkeit zum Totalerlebnis schaffen einen rückläufigen Zwang. Die Entwicklung der totalen Lebensgestalt wird zwanghaft verhindert; es entsteht eine feindliche Welt, vor der man ausweicht, indem man die Erlebnisbrücken dorthin rigoros abbricht. ‚In-der-Welt-sein‘ muß am besten aufhören, und diese jugendlichen Kranken kennen in der Tat gar keine Todesangst. Hier herrscht kein produktives Vorweglaufen in den Tod, sondern ein Zurücklaufen zu vermeintlichem Anfang, ein Ausweichen vor Schuldanhäufung, die größer zu werden scheint, je mehr das In-der-Welt-sein anwächst. Typisch war der Ausspruch eines solchen Mädchens: ‚Lieber will ich sterben; was soll dieses Leben, in dem ich mich nicht zurechtfinde, in dem so entsetzliche Dinge geschehen, die ich nicht verstehe.‘ Ich möchte ausdrücklich betonen, daß bei allen diesen Fällen weder eine innersekretorische Störung vorher vorhanden war, noch daß Versuche einer Drüseneinpflanzung (Hypophyse) irgendeinen Zweck hatten. Nur eine lange intensive psychotherapeutische Führung vermochte die Kranken wieder in den Strom natürlichen Werdens zu stellen.“

In dieser „Jungmädchen-Magersucht“ oder „Nachpubertäts-Magersucht“ steht die hartnäckige Appetitlosigkeit im Vordergrund. Die Abmagerung kann zu Gewichtsstürzen bis auf die Hälfte des bisherigen Gewichts gehen. Während die körperlichen Symptome: Grundumsatzverminderung, Hypotonie, Bradykardie, Amenorrhöe, verminderte Wasseraufnahme und -ausscheidung, Verstopfung und Hypoglykämie in grundsätzlich gleicher Weise zum Krankheitsbild der SIMMONDSSCHEN Kachexie gehören, gilt das von den regelmäßig bei all diesen jungen Mädchen von den verschiedensten Autoren bemerkten psychischen Veränderungen nicht im gleichen Maße. Im Vordergrund steht die depressive Stimmungslage, die Ungebärdigkeit, die ablehnende Grundhaltung, die nicht selten verbunden ist mit paranoiden Ideen und die Überempfindlichkeit, die mit auffälligen charakterlichen Veränderungen einhergehen kann (Gefühlskälte, Rücksichtslosigkeit, Betrügereien). In einigen Fällen entwickelte sich im späteren Verlauf eine eindeutige Schizophrenie. Spezielle psychologisch-psychotherapeutische Untersuchungen fehlen bisher fast ganz. Natürlich bedeuten interkurrente Krankheiten für diese unterernährten Kranken eine größere Gefahr als für gut genährte Individuen und können zu tödlichem Ausgang führen. Ist das Zustandbild Ausdruck einer organischen Psychose, dann wird die Prognose durch diese bestimmt.

Ob die *primäre Ursache der Jungmädchen-Magersucht auf körperlichem oder seelischem Gebiet* lag, ließ sich in keinem der veröffentlichten Fälle eindeutig feststellen. Lediglich aus dem Erfolg einer bestimmten Therapie kann man ja niemals ätiologische Rückschlüsse ziehen, denn primär körperliche Krankheit schließt Ansprechbarkeit auf seelische Behandlung so wenig aus wie primär seelische Erkrankung die Ansprechbarkeit auf körperliche Behandlung. So wenig jede primär körperliche Magerkeit durch Beseitigung der primär-körperlichen Ursache behebbar ist — wenn sie nämlich zu nicht behebbaren sekundären Stoffwechselstörungen geführt hat — so wenig schwindet jede primär seelisch bedingte Magerkeit nach Beseitigung der seelischen Krankheitsursachen.

Schwindet also nach Behebung der offensichtlichen „Ursachen“ die Magerkeit nicht, dann braucht das noch nicht zu bedeuten, daß die primäre Krankheitsursache nicht richtig erkannt worden wäre. Wenn es sich bei der Appetitlosigkeit „ganz offensichtlich um eine aktive Abwehr“ handelt (WISSLER), dann scheint uns auch das noch nicht die psychische Störung als die Primärstörung zu erweisen. Ist diese aktive Abwehr nicht vielleicht bereits Ausdruck hypophysärer Funktionsstörung? Und ist die Ursache der Jungmädchen-Magersucht immer die gleiche?

In den genannten Magerkeitszuständen wurden Heilerfolge erzielt mit Psychotherapie, mit Kalbshypophyse und mit antigastritischer Diät. v. WEIZSÄCKER hat gezeigt, wie tief sich seelische und körperliche Symptome bei Magersüchtigen durchdringen und daß bei Magersüchtigen lebhaftere allgemeine Abwehrtendenzen und destruktive Tendenzen vorliegen. Wenn wir außerdem sehen, daß bei schwerster SIMMONDSScher Krankheit nachweisbare organische Veränderungen fehlen, daß andererseits alle vegetativen Funktionen weitgehend seelisch beeinflussbar sind — an der Beeinflussung der Schilddrüsen- und Ovarialfunktion durch seelische Einflüsse zweifelt niemand mehr —, dann werden wir die Möglichkeit psychogener Magersuchtsentstehung über Großhirnrinde und vegetative Zwischenhirnzentren zugeben müssen. Setzen sich seelische Einflüsse in Körperliches um, weil die körperliche Sphäre abnorm leicht ansprechbar, weil das seelische Erleben so heftig oder weil die seelische Dynamik verfehlt ist?

4. Behandlung von Unterernährung und Magersucht.

Nicht jeder Magere bedarf der ärztlichen Behandlung. Magere, die körperlich und geistig voll leistungsfähig sind, soll man nicht mit Kostvorschriften und Medikamenten belästigen. Zudem stünde hier der Erfolg in gar keinem Verhältnis zum Aufwand. *Gegenstand ärztlicher Bemühung ist der leistungsschwache, anfällige und hinfallige Magere.*

Die Behandlung des Mageren, mag es sich um Unterernährungsmagerkeit oder Magersuchtsmagerkeit handeln, richtet sich einerseits auf die *Ausschaltung der mager-machenden Ursachen*, andererseits auf die *Beseitigung der Magerkeit als solcher* (Allgemeinbehandlung). Es kann gelingen, ohne Kenntnis ihrer ätiologischen und pathogenetischen Besonderheiten eine Magerkeit erfolgreich mit allgemeinen Maßnahmen zu behandeln. Die Kenntnis von Ätiologie und Pathogenese erweitert jedoch in vielen Fällen den Bereich der therapeutischen Möglichkeiten; sie gibt dem therapeutischen Handeln eine größere Zielsicherheit und vermeidet überflüssige Maßnahmen. Die Magerkeitsbehandlung kann im übrigen nur dann auf einen wirklichen Erfolg hoffen, wenn die krankhaften Veränderungen nicht schon zu weit fortgeschritten sind und unabänderbare Veränderungen lebenswichtiger Gewebe gesetzt haben.

a) Ursächliche Behandlung der Magerkeit.

Wo bewußt-willentliche Nahrungsenthaltung, Disziplinlosigkeit und falsche Erziehung, wo schwere seelische Erschütterungen, neurotische Zustände, organische Psychosen, wo bösartige Gewächse, akute und chronische Infekte, Nieren- und Lebersiechtum, innersekretorische Störungen, Eingeweidewürmer, Vitamin B₁-Mangel die Abmagerung herbeigeführt haben, ist der Weg der Behandlung vorgezeichnet. Auf die Behandlung dieser Zustände ist hier nicht einzugehen. Ohne Vertiefung in die *Geschichte und die seelische Struktur des Kranken*, ohne Aussprache und Erziehung kommt man bei den seelisch verursachten Magerkeitszuständen, ja bei allen Magerkeitszuständen, bei denen Seelisches

überhaupt mitspielt, niemals wirklich zum Ziel. Daß aber auf diese Weise Erfolge erzielt werden können, wo jede Behandlung *körperlicher* Art versagt hat, das zeigen sehr eindrucksvoll die Berichte von GROTE-MENG und v. WEIZSÄCKER. Ganz unentbehrlich ist seelische Behandlung und Führung namentlich bei der Jungmädchen-Magersucht.

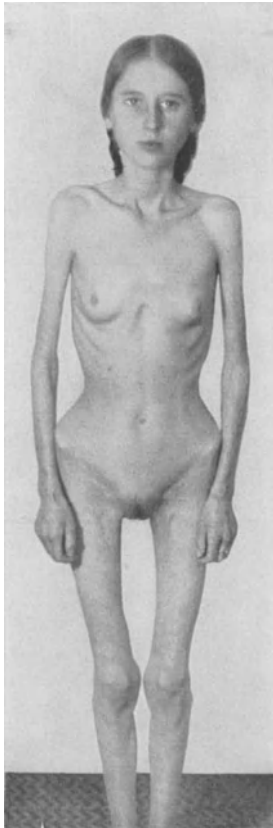


Abb. 16. K. Sch., 18 Jahre alt, Größe 158 cm, Gewicht 27,7 kg. Hypophysär-cerebrale Magersucht. Seit 17. Lebensjahr 20,0 kg abgenommen, seitdem Schmerzen im Hinterkopf, starker Durst, Schmerzen in Magengegend, Verschwinden der Menses. G.U.—30%. Blutzucker 66 mg-%.

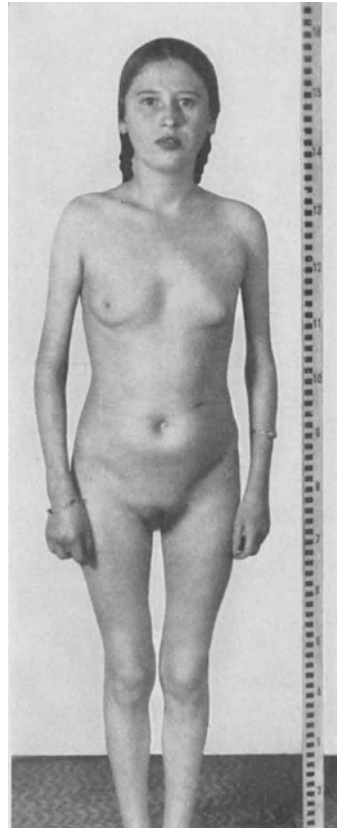


Abb. 17. K. Sch. 76 Tage nach Injektion einer in 0,9% NaCl aufgeschwemmten Kalkhypophyse. Gewicht 43,0 kg. Allgemeinbefinden gebessert. (Beob. Med. Klinik Kiel.)

Die ätiologische Erforschung des Kreises der *hypophysär-cerebralen Magersuchten* und die Erkenntnis von der Häufigkeit dieser Zustände, beginnend mit der SIMMONDSSchen Krankheit, fortschreitend bis zu den „schlechten Essern“ und der „nervösen Anorexie“, ist nicht ohne Folgen für die Therapie geblieben. Daß die Therapie trotzdem nicht voll befriedigt, liegt daran, daß die Entstehungsmechanismen dieser Magersuchtsformen sich sehr oft nicht hinreichend klären lassen und daß uns die willkürliche hormonale gezielte Beeinflussung ganz bestimmter Stoffwechselabläufe noch nicht möglich ist. Nur so erklärt sich auch die paradoxe Tatsache, daß sowohl Fettsucht (*Dystrophia adiposogenitalis*) wie Magersucht (SIMMONDSSche Krankheit) mit *denselben* Hypophysenvorderlappenpräparaten behandelt wird.

Zunächst: Hypophysär-cerebrale Magersucht kann ohne alles Zutun spontan ausheilen. Das ist viel zu wenig bekannt! Es ließen sich bei hypophysär-cerebraler Magersucht mit *Hypophysenvorderlappen* Besserungen erzielen. Als erster hat unseres Wissens REYE (1918) einer seit 10 Jahren simmondskranken Frau 6 Monate lang frischen Hypophysenvorderlappen vom Schlachthof verabreicht; der Erfolg war „überraschend gut“. Nach Präphyson und anderen Hypophysenvorderlappen-Präparaten wurde später bei vielen Kranken Ähnliches beobachtet. Die *perorale* Behandlung mit Vorderlappenhormonen hat sich beim Menschen jedoch als höchst unsicher erwiesen und beim Tier sind peroral gegebene Hypophysenhormone wirkungslos. Im Laufe der Behandlung — etwa Präphyson *subcutan*, beginnend mit 1 ccm täglich — kann Erhöhung der Anfangsdosis notwendig werden, um die Besserung weiterzutreiben. Bei zu raschem Abbau kommt es leicht zu Rückfällen! Überhaupt gibt es nur ganz wenige Berichte über das spätere Ergehen der behandelten Kranken. — Auch Aufschwemmungen von Hypophysensubstanz sind mit Erfolg injiziert worden (Abb. 16 und 17; Lit. bei KYLIN und MENZEL). Erfahrungen mit Hypophysenvorderlappen-Präparaten aus Schwangerenharn liegen nicht vor.

Ob bei hypophysär-cerebralen Magerkeiten die *Kombination von Hypophysenvorderlappen mit anderen Hormonen* oder *einzelne Vorderlappenhormone* mehr erreichen, läßt sich noch nicht übersehen. Versucht wurde die *Kombination mit thyreotropem Hormon* (MAHAUX), *Prolan* (ZONDEK-KOEHLER, BRAUNS, VOGT), *Schilddrüse*, *Nebenschilddrüse* und *Keimdrüse* (MELLE-HARTMAN). Bei hypophysär-cerebraler Magerkeit auf syphilitischer Grundlage schwindet das Syndrom unter *antiluischer Behandlung* (REYE u. a.).

V. BERGMANN, HYLANDER, KALK, KYLIN, STROEBE, MEYER, ERHARDT-KITTEL u. a. haben von erfolgreicher *Einpflanzung von Kalbhypophyse* in das Netz berichtet, und zwar auch bei Kranken, bei denen Hypophysenpräparate versagten. STROEBE z. B. stellte in 4 von seinen 10 Fällen ein sehr gutes Ergebnis, in 5 nur anfängliche Besserung fest. Unerklärbare Versager werden von allen Autoren berichtet. Die Beurteilung dieser Erfolge ist nicht ganz einfach, da das Implantat in spätestens 3—5 Monaten zugrunde geht. KYLIN will Gefäßversorgung der Implantate beobachtet haben; nach 3 Monaten fand er an den Randteilen noch normalen Aufbau! Es kann sich bei der Implantationstherapie nur um einen *Hormonstoß* handeln. Das könnte die vorübergehende, im allgemeinen etwa ein Jahr anhaltenden Besserungen der meisten Kranken erklären. Vielleicht wird die Hypophyse in manchen Fällen unter der Wirkung der Hormonbehandlung nach einer gewissen Zeit wieder voll funktionsfähig. Die seelische Wirkung der eindrucksvollen Operation, die Beeinflussung vegetativer Vorgänge durch seelisches Geschehen und die auffallend rasche Wirkung der Implantation — gelegentlich schon wenige *Stunden* nach der Operation! — lassen es als sehr wohl möglich erscheinen, daß für den Erfolg der Behandlung der seelische Anstoß durch die Operation eine mindestens recht erhebliche Rolle spielt.

b) Allgemeinbehandlung der Magerkeit.

Das Bedürfnis zu einer zusammenfassenden Betrachtung des heterogenen Symptomkomplexes Magerkeit entstammt nicht zuletzt der klinischen Erfahrung, daß sich eine Reihe *therapeutischer Maßnahmen bei allen Magerkeitszuständen* bewährt hat. Diese Maßnahmen, die das gemeinsame Ziel haben, die Nahrungszufuhr zu heben und den Stoffansatz zu fördern, unterstützen jede auf Beseitigung der *besonderen* Ursachen gerichteten Maßnahmen und beherrschen

das therapeutische Handeln dort, wo die Ursache nicht gefunden oder nicht beseitigt werden kann.

Wenig Schwierigkeiten macht in der Regel die *Wiederauffütterung abgemagelter Rekonvaleszenten* und die Wiederauffütterung von *Menschen, die aus Nahrungsmangel halb verhungert sind*. Bei ihnen ist der unentbehrliche Helfer, der Appetit, nicht verloren gegangen oder kommt doch beim Essen bald wieder; die Stoffansatzmöglichkeiten des Körpers sind in der Regel nicht wesentlich gestört. Hat der Kranke lange Zeit gar nichts zu sich genommen und sind seine Verdauungsorgane einer regelmäßigen Tätigkeit entwöhnt, dann muß er erst langsam mit kleinen Portionen wieder an Nahrung gewöhnt werden. Man gibt da unter sorgfältiger Verfolgung der Verträglichkeit in den ersten Tagen lediglich kleine Mengen Säfte und Milch, erst ungesüßte, dann vorsichtig gesüßte Grützen und Breie. Mit den natürlichen Nahrungsmitteln kommt man vollkommen aus, sofern man eine einigermaßen leistungsfähige Küche zur Verfügung hat und der Arzt etwas vom Kochen versteht. Der Körper braucht Eiweiß zum Aufbau; die Milch gibt ihm dieses hochwertige Eiweiß in bester und leicht resorbierbarer Form. Bei zu raschem Aufbau der Kost (zu große Portionen, zu rascher Übergang zu Gemüse und Fleisch) können Fieber und Durchfälle auftreten. *Rasche* Gewichts- und Kräftezunahmen können nicht erzwungen werden. Solche Versuche führen nur zu Rückschlägen. Man braucht Monate, um einen Kranken von 40 auf 50 kg zu bringen.

Wie viel der Kranke essen soll, wenn er erst wieder an regelmäßige Nahrungszufuhr gewöhnt ist, läßt sich zahlenmäßig nicht genau festlegen. Die Nahrungsmenge muß sich nach dem ganzen Zustand und der individuellen Nahrungsverwertung richten. Der hohe Umsatz des Rekonvaleszenten und des Kindes deutet auf die Zweckmäßigkeit reichlicher, im Verhältnis zum Gesunden überreicher Ernährung für den im Aufbau begriffenen Organismus. Meist rechnet man für Abgemagerte energetisch das $1\frac{1}{2}$ —2fache des überschlagsweise errechneten Bedarfs.

Nicht jeder Magere nimmt zu, wenn er so viel ißt wie der Nichtmagere, d. h.: nicht jeder Magere hat schlechten *Appetit*. Es gibt, wie schon betont, SIMMONDS- und BASEDOW-Kranke mit gutem Appetit! Die *meisten Mageren essen aber weniger als die Gesunden*, ihr Appetit liegt darnieder. Die Erzielung einer ausreichenden Nahrungszufuhr, die *Bekämpfung der Hunger- und Appetitlosigkeit* ist daher eine der wesentlichsten Aufgaben der Magersuchtsbehandlung. Ein unterernährter Organismus ist auf die Dauer weniger leistungsfähig als ein ausreichend ernährter (die Heilwirkung *kurzfristiger* Nahrungsentziehung bei gewissen Krankheitszuständen widerspricht dem nicht). Wir müssen die Nahrungsaufnahme der Mageren im Rahmen der Leistungsfähigkeit ihrer Organe zu steigern suchen, um ihre Widerstandsfähigkeit und Kraft zu heben.

Man spricht gern von „*instinktgemäßer Ernährung des Kranken*“ und meint damit die Anpassung der Ernährung an Begehren und Widerstreben des Kranken (GROTE u. a.). Diese Auffassung sieht in *jedem* Nahrungsverlangen und *jeder* Nahrungsablehnung den Ausdruck eines biologischen Bedarfs, dem der Arzt *unbedingt* folgen soll. Der Appetit des Kranken zeigt uns ohne Zweifel oft einen richtigen Weg. Aber liegt in ihm ein Gesetz, dem wir folgen *müssen*? Der Fieberkranke scheint mehr Vitamin C zu brauchen als der Gesunde — also hat er ein Bedürfnis nach Obstsäften. Die ärztliche Erfahrung zeigt aber, daß der Kranke Vitamin C-freie Obstäfte genau so gern trinkt wie Vitamin C-reiche. Wollen wir dem Kohlehydrathunger des Diabetikers ohne Einschränkung nachgeben, wo jahrzehntelange klinische Erfahrung gezeigt hat, daß jede grobe Toleranzüberschreitung die Toleranz verschlechtert? Wollen wir dem Herzkranken freistellen, wie viel Wasser er trinken und wie viel Salz er essen will, wo wir wissen, daß er dann noch wassersüchtiger wird? Wollen wir dem beschwerdefrei gewordenen und tatendurstigen Kranken 8 Tage nach seinem Myokardinfarkt ein langes Diner servieren lassen? Mit einer einzigen Ausnahme ist aber der Satz von der „Instinktsicherheit“ des Kranken zu Fall gebracht, und wir stehen wieder, wie zuvor, vor der Frage: *Wann* muß die Diättherapie die Vorlieben und Abneigungen des Kranken bekämpfen, *wann* sie unterstützen? Wir halten es für zweckmäßig, dem frisch Magenoperierten

nicht so viel zu essen zu geben, wie er sehr oft gern möchte, und auch nicht immer die Speisen seiner Wahl. Wir halten es für unsere Aufgabe, die Abneigung des Tuberkulösen gegen das Essen zu bekämpfen und das Verlangen des Diabetikers und des ADDISON-Kranken nach Kochsalz als zweckmäßige Gegenregulation der krankhaften Störung zu unterstützen.

Wie leicht sich die klinische Beobachtung nach der einen oder anderen Seite verwerfen läßt, zeigten DENNIG-BREITZKE in einer Untersuchung an Fieberkranken mit frei gewählter Nahrung. Sie fanden, daß unbekannte Speisen, z. B. Gemüsepreßsäfte, meist abgelehnt werden; „andererseits werden wohl auch sonst begehrte aber für gewöhnlich nicht ohne weiteres erreichbare Speisen vorgezogen“ (z. B. Bohnenkaffee). „Da der Fieberkranke nur relativ wenig Calorien zu sich nimmt, werden die einen diese Tendenz zu verstärken suchen und ihm alle Calorien entziehen. Die anderen können sagen: Trotz des Fiebers nimmt der Kranke noch Calorien zu sich, wir müssen versuchen, diese Richtung zu verstärken und ihm möglichst viel Calorien aufzwingen.“

Hunger- und Appetitregulation können an zentraler und peripherer Stelle durch Krankheitsvorgänge gestört sein. Hunger und Appetit werden nicht allein durch stoffliche Bedürfnisse der Gewebe, sondern auch durch Gewohnheit, Erziehung, Triebe, Affekte bestimmt. Das alles zeigt, daß der Arzt dem Streben seines Kranken ebenso wenig grundsätzlich nachgeben wie ihm grundsätzlich entgegenarbeiten darf, nicht nur bezüglich der Ernährung! Ob der Kranke essen soll, wann er essen soll und was er essen soll — die Entscheidung darüber erfordert in jedem Fall Überlegung, Wissen und Erfahrung.

Feste Regeln zur *Bekämpfung der Appetitlosigkeit* gibt es nicht. Wenn irgendwo, dann muß hier auf das sorgfältigste *individualisiert* werden. Unregelmäßige Mahlzeiten, undiszipliniertes Essen, Übermüdung und Abspannung machen nicht nur das Kind appetitlos. Umfassende Anamnese, Eingehen auf scheinbar nebensächlichste Dinge und zielbewußte Führung sind Voraussetzungen jeder erfolgreichen Bekämpfung der Appetitlosigkeit. So ist es auch nicht verwunderlich, wenn die Psychotherapie Erfolge erzielt, wo diätetisch-medikamentöse Behandlungsversuche versagen. Voraussetzung jeder erfolgreichen Bekämpfung der Appetitlosigkeit ist die *Mitarbeit des Kranken*. Die Behandlung hat die Aufgabe, ihn zum Essen zu erziehen, ihn Schritt für Schritt das Essen zu lehren und dafür zu sorgen, daß er das Gelernte nicht wieder vergißt. Wo Einsicht und Wille des Kranken fehlen, ist alle Mühe des Arztes umsonst.

Die *Ernährung des Mageren* hat nicht so sehr das Ziel, ihn fetter als vielmehr ihn *eiweißreicher, muskelstärker und leistungsfähiger* zu machen. Muskulatur setzt nur der *tätige Körper* an! Mit Mastkuren in Art der WEIR-MITCHELL-Kur (Zwangsmast in Klausur bei strenger Bettruhe) ist nichts erreicht. Den meisten Menschen vergeht in einsamer Klausur der letzte Rest des Appetits! Die so erzwungene Gewichtszunahme geht entweder nach kurzer Zeit wieder verloren oder aus dem Mageren wird der muskelschwache Fettleibige, der zu seinen alten Beschwerden durch die Fettleibigkeit neue hinzubekommen hat.

Die *Kost des Appetitlosen* muß, da ihr Umfang zwangsläufig beschränkt ist, hinsichtlich ihres *Nährwertgehaltes* umso hochwertiger, hinsichtlich ihrer *Form und Darreichung* umso ansprechender sein und sich den Gewohnheiten, der Geschmacksrichtung und dem körperlichen Zustand des Kranken anpassen. „Eine durch soziale Not und gehäufte Wochenbetten in Unterernährung gekommene Arbeiterin bedarf anderer Maßnahmen als der durch die Hetze des Berufs und die häufig vernachlässigten Mahlzeiten heruntergekommene wohlhabende Neurastheniker, eine abgemagerte Hysterische mit allgemeiner Enteroptose anderer als ein Kranker, der durch chronische Magen-Darmstörungen oder Lungentuberkulose in schwere Ernährungsstörungen verfallen ist“ (UMBER). Mit *Fett und Zucker* als Nährstoffen läßt sich die Kost brennwertmäßig anreichern. Fettzulagen führen zu stärkerer Fettablagerung als äquicalorische Kohlehydratzulagen (MENDEL-ANDERSON u. a.). Erhebliche Brennwertmengen lassen sich in Gestalt des wenig süßenden Traubenzuckers (Dextropur) zuführen. Es hat wenig Zweck, zahlenmäßig den Überschuß festzulegen, um den die Brennwertzufuhr den Verbrauch übersteigen soll. Anfangs wird die für notwendig erachtete Zahl doch nicht erreicht, und später sind klinischer Allgemeindruck

und subjektives Befinden viel bessere und sicherere Maßstäbe. Wegen der geringen spezifisch-dynamischen Wirkung der Fette und Kohlehydrate wird für den Mageren vielfach fett- und kohlehydratreiche und eiweißarme Kost empfohlen. Das ist nicht unbedingt richtig. Der Magere soll ja Körpereiwweiß ansetzen und vom abgemagerten Rekonvaleszenten ist bekannt, wie große Eiweißmengen er in kurzer Zeit tatsächlich ansetzen kann. Überdies ist die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung beim Mageren oft herabgesetzt oder fehlt ganz. Die Kost des appetitlosen Mageren darf also nicht zu eiweißarm sein. Wir geben ihm eine Kost von mittlerem Eiweißgehalt (Richtzahl: Etwa 1 g Eiweiß je Kilogramm Körpergewicht; THANNHAUSER fordert 2 g Eiweiß je Kilogramm Istgewicht als Mindestmaß) und bevorzugen das biologisch hochwertige tierische Eiweiß auch seiner höheren Konzentration in den Nahrungsmitteln wegen. Die Zufuhr der notwendigen Mineralien und Vitamine macht beim Appetitlosen keine Schwierigkeiten. Zu einer Einschränkung der Wasserzufuhr — sie ist gelegentlich propagiert worden — besteht keine Veranlassung. Die einzige Folge einer Wassereinschränkung ist oft genug nichts als eine höchst unerwünschte Abnahme des Appetits. Wenn keine besonderen Gründe entgegenstehen, können alkoholische Getränke ohne Bedenken gegeben werden. Im Rahmen der allgemeinen Anregung heben sie bei vielen Menschen die Lust am Essen.

Der *Auswahl der Nahrungsmittel* sind nur durch die gerade bei Mageren oft sehr wechselnde Verträglichkeit gewisse Grenzen gezogen. Man muß da probieren. Der eine verträgt Milch schlecht, der andere Eier, und der Dritte verspürt einen Brechreiz nach bestimmten Gemüsen. Viele Magere leiden an Störungen der Verdauungsorgane. Gastritische Beschwerden, Obstipation gehören zu den regelmäßigsten Krankheitszeichen der hypophysär-cerebralen Magersucht und scheinen mit schlechter Ausnutzung der Nahrungsstoffe und Resorption ausscheidungspflichtiger Stoffe (intestinale Autointoxikation) einherzugehen. In der Beseitigung derartiger Störungen (Änderung der Darmflora?) liegt wohl die Ursache der überraschenden Erfolge, die man bei diesen Kranken gelegentlich — nicht immer! — mit Einschaltung einiger Tage Schlackenkost oder Rohkost erzielt. Wo Magen-Darmbeschwerden bestehen und besondere Gründe nicht entgegenstehen, empfiehlt sich ein solcher Versuch. In ähnlichem Sinn dürfte die früher übliche Verabfolgung von Glaubersalz wirken. Die Wiener Schule vertritt heute demgegenüber die Anschauung, daß Abführmittel bei Mageren „unter allen Umständen zu vermeiden“ seien (BOLLER).

Mindestens so wichtig wie der Nährstoffgehalt und die Art der Nahrungsmittel ist ihre *Zubereitung*. Der Kranke soll nicht von der Menge des Essens überwältigt werden. Er fürchtet sich sonst vor jeder Mahlzeit und der kaum erwachende Appetit verschwindet schon beim Anblick des Essens. Ein oder zwei Fasttage sind nicht selten ein gutes Mittel, um den Appetit zu wecken. Abwechslungsarme Speisezettel, liebloses Zubereiten und gedankenloses Anrichten, vieles Reden vom Essen, Essenserüche, die schon Stunden vor den Mahlzeiten ins Zimmer ziehen — alle diese oft nicht genug beachteten Dinge töten den kaum erwachenden Appetit.

Es ist meist besser, Fett als solches zu geben (Butterbrot und ähnliches) anstatt Fleisch und Gemüse in Fett schwimmen zu lassen. Fette Speisen widerstehen bald. Mit Eischnee läßt sich übrigens der Fettgeschmack in vielen Speisen verdecken. Kalte, harte Butter essen die meisten Menschen lieber als weiche; die gleiche Menge Fleisch sättigt roh viel weniger als gebraten. Bei der Ernährung des Appetitlosen muß die Küche all ihre Künste spielen lassen; an brauchbaren Büchern über Kochkunst und Küchentechnik herrscht ja kein Mangel. Gewürze, Gewürzkräuter, Speisewürzen aller Art sind unentbehrlich. Ihre er-

nährungsphysiologischen Aufgaben (die zweifellos vorhanden sind), sind noch nicht befriedigend geklärt. Welche ernährungsphysiologische Bedeutung kommt den (chemisch ganz heterogenen) als „Geschmacks- und Geruchsstoffe“ bezeichneten Stoffen zu? Ein Teil der Gewürzkräuter sind reich an Vitamin C und C-Oxydase. Paprika soll durch Reizung der Darmschleimhaut die Fettresorption steigern (MAHLER-NONNENBRUCH).

Den Gewürzkräutern stehen die altehrwürdigen Stomachika, die *appetit-anregenden Medikamente* nahe. Ihre Zahl ist unübersehbar. Tinctura chinae, Tinctura gentianae, Tinctura aurantii, Tinctura strychni, Condurango, Cardamomen, Ingwer, Salzsäure und Alkohol kehren in immer neuen Formen wieder. Die Amara wirken so viel als der Arzt in die „bittere Artzeney“ hineinlegt. Ob eine Anregung des Magensafts als Appetitwecker hinzukommt, steht dahin. Wohl ist Appetit Magensaft, aber Magensaft ist noch lange nicht Appetit! Die Stomachika mit ihrem ausgeprägten Geschmack erinnern einerseits an vergangene angenehme Eßerlebnisse und bringen auf der anderen Seite dem Kranken die Bemühungen des Arztes sinnfällig zum Ausdruck.

Das hypoglykämische Heißhungergefühl wird nach dem Vorgang von FALTA, PITFIELD und MARRIOT zur Bekämpfung von Appetitlosigkeit und zur Erzielung von Gewebsansatz benutzt. Die Insulinbehandlung Magerer hat inzwischen weite Verbreitung gefunden (ANDERSEN, MOUTIER, WIECHMANN, SIMON, FEISSLY, BÖCKHELER, UNVERRICHT, FRANK, PEUTZ, BLOTNER, LUEDERS-WATSON). Wir beginnen die Behandlung mit 2mal täglich 5 Einheiten und steigern 10—15 Tage bis zu höchstens 2mal täglich 30 Einheiten. WIECHMANN gibt bis zu 5mal 30 Einheiten täglich, v. BERGMANN nicht mehr als täglich 2mal 5—10 Einheiten. Als zweckmäßig hat es sich herausgestellt, die erste Dosis vor dem ersten Frühstück, die zweite am Nachmittag zu geben und $\frac{1}{2}$ —1 Stunde später 20—30 g Traubenzucker folgen zu lassen. Andere geben das Insulin $\frac{1}{2}$ —1 Stunde vor der Hauptmahlzeit. Die Steigerung der Insulinmenge ist nötig, weil sich Gegenregulationen einspielen, die den gewünschten hungermachenden und ansatzfördernden Wirkungen des Insulins entgegenwirken und eine Neueinstellung des hormonalen Gleichgewichts auf anderem Niveau zur Folge haben (vgl. S. 496). Höhere Insulindosen erhöhen die gewünschte Wirkung nicht weiter, und bei monatelanger Fortsetzung — einzelne Kranke geben die Insulinspritze nur ungern wieder aus der Hand — kann es trotz Insulin zu Gewichtsverlusten kommen. Das Insulin muß also nach 3—4 Wochen wieder abgesetzt werden.

Der SIMMONDS-Kranke mit seiner Neigung zur Hypoglykämie ist gegenüber Insulin außerordentlich *empfindlich*. Insulininjektionen gefährden ihn, ohne Hungergefühl auszulösen (BAUER, LAUTER). Bei *Lungentuberkulösen* ist Vorsicht am Platze. Die Insulinbehandlung kann bei ihnen zu Temperatursteigerungen und Aktivierungen führen (BOLLER, SIMON, UNVERRICHT, WIECHMANN). Nur vereinzelt wird von guten Erfolgen bei Lungentuberkulose, selbst bei ausgedehnten fieberhaften Prozessen berichtet (HOFHAUSER-SCHÖN, LANG, LEPSKAJA-RACHLIN). Neigung zu Blutungen, Fieber und schwere Hyperthyreose bilden erfahrungsgemäß *Gegenanzeigen* einer Insulinmastkur (PEUTZ, THANHAUSER u. a.).

Während der Insulinbehandlung sollen *Grundumsatz und Körpergewicht* in der Regel etwa gleich stark ansteigen (SCHELLONG-HUFSCHMID, KRAUSS-KÜPPERS); nicht selten bleibt der Grundumsatz jedoch auf der alten Höhe stehen. Aus dem Schrifttum geht hervor, daß der Calorienzuwachs im Ruhe-Nüchternzustand für je 1 kg Gewichtszunahme zwischen 6,4 und 41 Calorien schwankt (DENGLER-MAYER, MAGNUS-LEVY, MÜLLER, RUBNER). Neben dem Stickstoff-

und Fettansatz bedingt die wechselnde Größe der Wasserspeicherung die durch das Insulin bedingte Zunahme des Körpergewichts. Je größer der Wasseranteil des Gewichtszuwachses, desto geringer die *Calorienzunahme* je Kilogramm *Gewichtszunahme*. „Einer im wesentlichen aus Fettgewebe bestehenden Körpergewichtszunahme von 1 kg entspricht durchschnittlich ein Calorienzuwachs von etwa 20 Calorien“ (KRAUSS-KÜPPERS). Die Umsatzbestimmung läßt demnach gewisse Rückschlüsse auf die stoffliche Natur der Gewichtsteigerung zu. — In früheren Jahren wurde vereinzelt von *Glykosurie* während der Insulinbehandlung berichtet. Man hat sie mit der Beschaffenheit der damaligen Insulinpräparate in Zusammenhang gebracht (BÜRGER, KRAUSS-KÜPPERS, WICHELS-LAUBER). Von den Wirkungen des Insulins ist neben dem unmittelbar erzielten Gewebsansatz vor allen Dingen die Förderung der *Kohlehydrat-Assimilationsfähigkeit der Leber* willkommen, die im Unterernährungszustand schwindet, und schließlich ist willkommen die Entstehung des (aus Erfahrungen bei insulin-überdosierten Diabetikern bekannten) lebhaften *Hungergefühls*. Mit der Kohlehydratanreicherung in der Leber steigt die Kohlehydrat-Assimilationsfähigkeit des Körpers — SCHELLONG-KRAMER glauben aus Blutzuckerkurven auf leichtere Ansprechbarkeit des Inselorgans nach Insulinmastkur schließen zu können, DEPISCH auf vermehrte endogene Insulinabschneidung —, so daß der Organismus nun auch *ohne* Hilfe des Insulins auf dem Weg der Heilung fortschreiten kann. Die speziellen Auswirkungen des Insulins auf den Fettstoffwechsel: zeitlich (auch bei steigender Insulinzufuhr) begrenzte Fettbildung aus den Kohlehydraten der Nahrung unter gleichzeitiger Wasseranreicherung des Körpers sind auf S. 496 ff. besprochen.

Eine appetitsteigernde Hypoglykämie läßt sich auch durch ein *Traubenzuckerfrühstück* (80—100 g Traubenzucker in $\frac{1}{2}$ Liter Tee) erreichen (DEPISCH). Das Verfahren scheidert indessen meist an der Unmöglichkeit, dem Kranken immer wieder diesen süßen Tee beizubringen; man nimmt ihm dadurch auch alle Lust auf Süßspeisen.

Die Erfolge, die man sich von der Insulinbehandlung der Appetitlosigkeit und Magersucht anfänglich versprach, haben sich nicht erfüllt — selbst wenn man weniger pessimistisch ist als FREYBERG, der (auf Grund einer umfassenden Durchsicht des Schrifttums) meint, noch niemand habe überzeugende Beweise für eine appetitsteigernde Wirkung des Insulins beibringen können. Bestehen bleibt aber die Tatsache, daß sehr viele Appetitlose und Magere auch *mit* Insulin keinen Appetit bekommen und nicht an Gewicht zunehmen und sicher wäre die Zahl noch größer, wenn diese Kranken unter Belassung im gewohnten Milieu und bei ihrer bisherigen Ernährungsweise *ausschließlich* mit Insulin behandelt würden. Wenn sich die Heilwirkungen des Insulins in den Auswirkungen auf Kohlehydrat- und Fettumsatz erschöpften, dann bliebe unerklärlich, warum so sehr viele Kranke auf die Behandlung gar nicht ansprechen, obwohl die genannten Wirkungen auf den Kohlehydrat- und Fettumsatz regelmäßig eintreten. Ausschlaggebend für den Heilerfolg des Insulins scheint die *Erweckung des Appetitverlangens* zu sein. Hunger und Appetit sind aber keine regelmäßigen Begleiterscheinungen der Insulinwirkung, genauer: der Hypoglykämie, sei sie spontan oder insulinbedingt (v. BRAUNMÜHL, DUSSIK-SAKEL, LAUTER, SLOPOLOSKY, WIEDEKING) und ebensowenig bedeutet Blutzuckererhöhung unbedingt Stillung des Hungers. Bemerkenswert sind hier psychiatrische Beobachtungen, die (lange vor Einführung der Insulinbehandlung der Schizophrenie) darauf hindeuteten, daß weniger die Hypoglykämie als solche für die Durchbrechung einer Nahrungsverweigerung entscheidend ist als vielmehr die unter Insulin eintretende Beruhigung oder Stuporlösung, d. h. der Wegfall appetithemmender Einflüsse (HAAK, BECKER, SLOPOLOSKY). Eine nahrungsverweigernde Kranke BECKERS bekam eine einzige Insulininjektion mit dem Erfolg: „Jetzt nach 14 Tagen ißt

sie immer noch.“ Übrigens hat FALTA schon 1928 häufig Versagen des Insulins bei jenen Magersuchten festgestellt, die seines Erachtens *nicht primär auf Störungen des Nahrungstriebes* beruhten. Insulin versagt gleichfalls in der Regel in fieberhaften und toxischen Zuständen. Auch darauf hat schon FALTA hingewiesen. Es versagt also bei Krankheiten, zu deren Bild die *primär körperlich* bedingte Appetitlosigkeit gehört. Welche Zustandsänderungen in den Geweben und im Blut dem Erwachen des Appetitverlangens entsprechen, wissen wir nicht. Die Erregung der Magenmotorik und Magensaftabscheidung ist sicher nur ein Teil. Der Erfolg einer Insulinbehandlung Magersüchtiger steht und fällt jedenfalls damit, ob es gelingt, mit dem Insulin den Appetit zu wecken oder nicht. Mit Hilfe der unter Insulin entstandenen Appetitregung und mit Hilfe aller Künste der Diätetik muß der Kranke essen lernen. Alles hängt davon ab, den verhängnisvollen Kreislauf: Appetitlosigkeit — Abmagerung — vegetative Regulationsstörung — Appetitlosigkeit zu durchbrechen.

Ob die appetitsteigernde Wirkung des *Protamin-Zink-Insulins* stärker ist als die appetitsteigernde Wirkung des gewöhnlichen Insulins (LONG-BISCHOFF, MACKAY-CALLAWAY-BARNES, FREYBERG), steht dahin. NAVILLE-MACH sahen unter Protamin-Zink-Insulin Gewichtszunahmen auch bei Kranken, die auf Ruhe, Überernährung und Medikamente nicht ansprachen. Wenn dabei auffiel, daß Rekonvaleszenten am besten auf die Behandlung ansprachen, daß Gewichtszunahmen eintraten bei fehlenden Appetitsteigerungen, daß andererseits Gewichtszunahmen fehlten trotz Appetitsteigerung, dann wird doch zweifelhaft, ob die während der Protamin-Zink-Insulin-Periode beobachteten Gewichtszunahmen Ausdrucksformen spezifischer Wirkungen dieses Mittels sind. Es ist sicher auch nicht bedeutungslos, daß die Depotinsuline den normalen Tagesrhythmus des Blutzuckers dämpfen.

In neuerer Zeit wurde *Nebennierenrindenhormon* zur Behandlung der Magerkeit verwendet, oft in Kombination mit Hypophysenvorderlappen oder Insulin oder, da zwischen Nebennierenrinde und Ascorbinsäure Beziehungen bestehen, mit Vitamin C (Lit. bei JORES, RIML). Nebennierenrindenhormon ist peroral wirksam. Es braucht nur in akut bedrohlichen Fällen, wo es auf rasche Wirkung ankommt, injiziert zu werden. Über gute Erfolge mit Nebennierenrindenhormon-(Cortin-)Behandlung hypophysär Magersüchtiger haben v. BERGMANN, KALK, STRAUBE, THADDEA u. a. berichtet. In dem Fall STRAUBES war nur die Kombination von CORTIN mit Hypophysenvorderlappen wirksam. Ein abschließendes Urteil über diese Behandlungsverfahren muß sich noch auf größere klinische Erfahrungen stützen. — Wenn FANCONI bei der Pubertätsmagersucht mit *Kochsalz* Besserungen erzielte, dann könnte das (im Hinblick auf die bekannte Aktivierung des Rindenhormons durch Kochsalz) darauf hindeuten, daß auch bei der Magersuchtsbehandlung die Aktivierung des Nebennierenrindenhormons durch Kochsalz eine Rolle spielt.

Mit *Dijodthyrosin* will BLUM Erfolge erzielt haben.

Der Wert des *Vitamin A* für die Magersuchtsbehandlung läßt sich noch nicht sicher beurteilen. Selbst ob Vitamin A die Gewichtszunahme abgemagerter Basedow-Kranker fördert, ist noch keineswegs erwiesen (BOLLER, FALTA, WENDT). Wo bei einer Appetitlosigkeit mit *Vitamin B₁*-Mangel als Mitursache gerechnet werden muß — wie häufig das ist (Nahrungsmängel? Resorptionsstörungen?) läßt sich nicht annähernd abschätzen —, können vielleicht Vitamin B₁-Gaben nützlich sein (vgl. STEPP-KÜHNAU-SCHROEDER).

Arsen spielte früher in der Behandlung Abgemagerter und Kachektischer eine Rolle. Im Tierversuch senkt es den Grundumsatz. Klinisch sieht man

gelegentlich Appetit- und Gewichtssteigerung. Heute wird es mit Rücksicht auf seine unerwünschten Nebenwirkungen fast nur noch bei Kachektischen mit Erkrankung der blutbildenden Organe angewandt. *Chinin* wurde zeitweise gegeben in der Vorstellung, daß es umsatzdämpfend und damit ansatzfördernd wirke.

Bezüglich der *Betruhe* magerstüchtiger Kranker lassen sich nur allgemeine Richtlinien geben. Oft genug ist Betruhe die einzige Möglichkeit, um den Kranken unerwünschten Einflüssen seiner gewohnten Umgebung zu entziehen. Einige Tage Betruhe, gegebenenfalls leichte Sedativa, sind zu Anfang der Behandlung immer empfehlenswert. Die EPPINGERSche Schule verlangt unter allen Umständen 2—3 Wochen Betruhe; „dabei soll auf eine horizontale Lage besonders Bedacht genommen werden“ (BOLLER). Völlige Ruhekur im Bett über längere Zeit hinweg ist aber nur dort am Platz, wo es sich um schwere Erschöpfungszustände handelt. In der Regel wird der Appetit besser, wenn man dem Kranken, selbstverständlich unter strenger Berücksichtigung seiner Leistungsfähigkeit, Spaziergänge an der frischen Luft und leichte Gymnastik erlaubt und ihn nicht zwingt, immer nur die vier Wände seines Krankenzimmers anzusehen. Körperliche Bewegung fördert den so sehr erwünschten Muskelansatz und das Mehr an Nahrungseinnahme wird größer als das Mehr an Energieausgabe.

Alle *Maßnahmen, die das Kraft- und Lebensgefühl heben* — Höhensonnenbestrahlungen, Abreibungen und Bürstenbäder, Fichtennadelbäder, Massage, Arbeitstherapie (MEYER u. a.) — regen meist auch gleichzeitig den Appetit an. Jede einzelne von ihnen kann zum Erfolg beitragen. In der richtigen Hand leistet die eine so viel wie die andere und bei unsachgemäßer Anwendung kann man mit allen schaden. Der Kranke — und das ist das beste Kriterium für richtige oder falsche Handhabung — soll durch diese Maßnahmen ein Gefühl der Anregung und Belebung, niemals ein Gefühl der Erschöpfung bekommen.

Die Behandlung der Magerkeit erfordert in jedem Fall eine *individuelle Kombination diätetischer, medikamentöser, physikalischer und erzieherisch-psychotherapeutischer Maßnahmen*. Wenn irgendwo, dann ist bei der Magersucht jede nicht streng indizierte Vielgeschäftigkeit der Feind einer erfolgreichen Behandlung. Diät, Arzneien, physikalische Behandlung und Psychotherapie müssen sich in einen *Behandlungsplan* einfügen, und wo nach einem Plan gehandelt wird, ist die Art der speziellen Maßnahmen von sekundärer Bedeutung.

Die Behebung der Appetitlosigkeit, die Erziehung zu ausreichender Nahrungsaufnahme bedeutet mehr als eine symptomatische Behandlung. Sie hebt die Leistungsfähigkeit, stärkt die Widerstandskraft, bewirkt funktionelle Umsteuerungen und unterstützt in dieser Weise die Heilkräfte des Organismus. Die Behandlung der Magersucht stellt an den Arzt noch größere Anforderungen als die Behandlung der Fettsucht. Wie bei jeder Diätbehandlung darf er den Kranken niemals mit allgemeinen Reden abfertigen und jede Diätbehandlung geht auf lange Frist. Die Nachbehandlung, in der das Erreichte erhalten und womöglich gemehrt werden soll, ist so wichtig wie die Anfangsbehandlung. Neben viel Wissen und Können fordert die Magerkeitsbehandlung vom Arzt auch viel Zeit, und wenn die Behandlung dieser Kranken im Krankenhaus und im Kurort so viel erfolgreicher ist als in häuslicher Umgebung, dann liegt ein Hauptgrund darin, daß der vielbeschäftigte Kassenarzt in den meisten Fällen nicht über die nötige Zeit verfügt.

V. Pathogenese der Fettsucht und Magersucht.

Trotz wechselnder Ernährung und wechselnder Arbeit halten viele Menschen über Jahre und Jahrzehnte ihr Körpergewicht auf gleicher Höhe. Sie essen, was ihnen schmeckt und so lange es ihnen schmeckt. Sie haben keine Ahnung, wieviel Calorien ihr Körper braucht und wieviel Calorien er zu sich nimmt. Sie essen heute viel und morgen wenig, heute viel Fleisch und Fett, morgen nur Obst, Gemüse und Kartoffeln. Der Appetit allein kann gegen alle diese Einflüsse das Körpergewicht nicht so fein regulieren. Eine tägliche Mehraufnahme von 5 g Fett würde vom Appetit, der auch von so vielen *nicht* biologischen Faktoren bestimmt wird, sicher nicht „bemerkt“ werden. 5 g Fett täglich bedeuten aber 1825 g Fett im Jahr, und wenn man den Wassergehalt des Fettgewebes mit 30 % in Rechnung stellt, käme man zu einer Zunahme des Körpergewichts von 2,6 kg! Gleichbleibendes Körpergewicht ist zwar kein Beweis, nach alter klinischer Erfahrung, aber ein höchst wertvoller Hinweis auf Gesundheit und richtige Ernährung. Das Bestreben, das Körpergewicht beizubehalten setzt sich auch durch, wenn einzelne Gewebe zu- oder abnehmen.

LAUTER meint, „daß trotz gleichbleibenden Gewichts bei einzelnen Menschen der Fettbestand sehr rasch und weitgehend sich ändern kann. Bei Inaktivität sehen wir den Ersatz von schwindender Muskulatur durch Fett. Wenn das Gewicht dabei konstant bleibt, ist die gleiche Muskelmenge durch die gewichtsmäßig gleiche Fettmenge ersetzt worden. Das bedeutet nichts anderes, als daß die Calorienzufuhr *ceteris paribus* angestiegen war.“ Es muß allerdings mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß in dem fettreicher gewordenen Körper ein Teil der geschwundenen Muskelmasse durch Wasser ersetzt worden ist. Die Angaben SCHIRMERS und LAUTERS von der Wasserarmut des fettreichen Körpers (nicht des Fettgewebes!) sind nicht unwidersprochen geblieben und können als widerlegt gelten (v. BERGMANN).

Wir dürfen aus allen diesen Tatsachen entnehmen, daß der gesunde Körper über *Regulationsmechanismen* verfügt, die das Gewicht trotz ständiger Zu- und Abgänge sehr zuverlässig auf gleicher Höhe zu erhalten vermögen.

Von allgemeiner Fettleibigkeit im klinischen Sinn sprechen wir erst dann, wenn das Fettpolster stärker geworden und gleichzeitig das Körpergewicht deutlich angestiegen ist. Die Entstehung jeder Fettsucht und Magersucht ist ein *energetisches Problem*. Nimmt der Körper mehr Nährstoffe auf, als er zur Erhaltung seines Bestands und zur Bestreitung seines Leistungsaufwands benötigt, dann kommt es zu Stoffansatz. Die Energiebilanz des im Gleichgewicht befindlichen Körpers kann von der Verbrauchsseite wie von der Zufuhrseite her gestört sein. Auf einer Seite *muß* sie, auf beiden Seiten *kann* sie verändert sein. Auf welcher Seite die primäre Störung liegt, welche Regulationen anders spielen als beim Gesunden, läßt sich oft genug nicht nachweisen.

Im Grundumsatz und Leistungsumsatz erfassen wir den Verbrauch des Gesamtorganismus. Es läßt sich denken, daß die Verbrauchsveränderungen einzelner Gewebe so geringfügig sind, daß sie im *Gesamtumsatz* des Körpers zwar nicht meßbar in Erscheinung treten, auf die Dauer gesehen für den Verbrauch des Gesamtorganismus aber keineswegs belanglos sind. Schließlich mag auch ein Mehr des einen Gewebes ausgeglichen werden durch ein Weniger eines anderen Gewebes. Stoffaufnahme und Stoffverbrauch einzelner *Gewebe* lassen sich indes am Lebenden nicht messen. Wir müssen also prüfen, welche Rolle Regulationsverschiebungen spielen, die in Veränderungen des Grund- und Leistungsumsatzes ihren Ausdruck finden, welche Rolle Umsteuerungen des Fettstoffwechsels, welche Rolle Überernährung und Unterernährung und welche Rolle örtliche

Veränderungen des Zellstoffwechsels in der Pathogenese der Fettsucht und Magersucht spielen. Im Hinblick auf die erstaunliche Fähigkeit des Körpers, sein Gewicht bei verschiedener Leistung und Nahrungszufuhr konstant zu halten, steht zu erwarten, daß nur tiefgreifende Veränderungen dieses Kräftespiel, dieses Gleichgewicht der Regulationen, stören können.

1. Grundumsatz und Leistungsumsatz.

Wie groß ist der *Brennwertbedarf des Gesunden*? Er setzt sich zusammen aus dem Brennwertbedarf für Grundumsatz und dem Brennwertbedarf für Leistungszuwachs (neuere Literaturzusammenstellung über das Gesamtgebiet in verschiedenen Aufsätzen im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. V, 1926 und Bd. XVIII, 1932; Handbuch der Biochemie, Bd. VI, 1926, Bd. VII, 1927, Bd. VIII, 1925; 2. Erg.-Bd. 1934; 3. Erg.-Bd. 1936; außerdem bei GRAFE, KREHL, KNIPPING-RONA, THANNHAUSER). Der Grundumsatz ist jene Calorienmenge, die der nüchterne Organismus bei völliger Muskelruhe innerhalb der Breite der physikalischen Wärmeregulation (zwischen 30 und 35° C) umsetzt. Der Grundumsatz hängt von Körpergröße, Körperoberfläche und individuellen Besonderheiten des Stoffwechsels ab.

Die empirisch gefundenen Beziehungen zwischen Grundumsatz, Körpergewicht und Körperoberfläche erlauben hinlänglich genaue Schätzungen des Grundumsatzes des Gesunden, des Soll-Umsatzes. Brauchbare derartige Werte geben Berechnungen nach den Formeln von MEEH, DU BOIS und HARRIS-BENEDICT. Die auf diese Weise berechneten Werte weichen von den gasanalytisch bestimmten Grundumsatzwerten nur um 4,5—5,9% ab (KRAUSS).

Formel von MEEH: $0 = K \times \sqrt[3]{P^2}$, wobei P das Körpergewicht, K eine Konstante (0,12312), 0 die Körperoberfläche bedeutet. $0 \times 34,7$ bzw. $32,3$ (Calorien je Quadratmeter und Stunde für Mann bzw. Frau) ergibt den Grundumsatz.

Formel von DU BOIS: $0 = P^{0,425} \times H^{0,725} \times K$, wobei P das Körpergewicht, H die Größe in Zentimeter, K eine Konstante (71,84) bedeutet. Die Berechnung des Umsatzes aus 0 erfolgt wie oben.

Formel von HARRIS-BENEDICT für Männer: Grundumsatz = $66,473 + 13,752 \times P + 5,003 \times H - 6,755 \times a$;

für Frauen: Grundumsatz = $655,0955 + 9,5634 \times P + 1,8496 \times H - 4,6756 \times a$.

Dabei bedeutet P das Körpergewicht, H die Größe in Zentimeter, a die Anzahl der Lebensjahre.

Andere zur Umsatzberechnung empfohlene Formeln — etwa die READSche Formel (vgl. SEUFFER, HARTLEBEN, STEGEMANN, HAAS-RAHM u. a.) — haben sich nicht durchsetzen können.

Bewährt haben sich indes jene in der Klinik viel benutzten Tabellen, die HARRIS und BENEDICT auf Grund großer Reihenuntersuchungen an gesunden Menschen aufgestellt haben.

Für den Kliniker ist es von entscheidender Bedeutung, *ob eine gefundene Abweichung noch in den Rahmen der Norm fällt*. Die physiologische Schwankungsbreite liegt nach HARRIS-BENEDICT bei $\pm 15\%$ der Normalzahlen. Wenn also nach den Tabellen ein 35jähriger, 162 cm großer und 71,0 kg schwerer Mann einen Soll-Grundumsatz von 1647 Kalorien in 24 Stunden hat, so liegen die noch normalen Werte für ihn zwischen 1433 und 1941 Calorien. Diese große physiologische Schwankungsbreite schränkt die klinische Brauchbarkeit der Grundumsatzbestimmungen erheblich ein. Kleine Abweichungen von dem individuellen Normalwert, die im Laufe der Zeit zu deutlichen Wirkungen führen können, werden nicht erfaßt.

Der Grundumsatz des gesunden Erwachsenen bleibt *über Jahre praktisch gleich* (BERNHARD, FRANK-HERZGER, GRAFE, LAUTER, LUBLIN, LUSK-DU BOIS). Bei zeitlich sehr weit auseinander liegenden Bestimmungen findet man allerdings gelegentlich größere Unterschiede. BENEDICT hat Schwankungen bis zu 31,3% gefunden. Der Grundumsatz erreicht ein Maximum im 1.—2. Lebensjahr; er fällt beim Mann vom 20. bis zum 75. Lebensjahr von 41 auf 34, bei der Frau in demselben Zeitraum von 37 auf 32 Calorien je Quadratmeter Körperoberfläche und Stunde (HAHN). In den von ihm gefundenen (geringen) jahreszeitlichen Umsatzschwankungen sieht GESSLER einen Ausdruck der chemischen Wärmeregulation.

Die *chemische Wärmeregulation* bedingt einen *Leistungszuwachs*. Bei sinkender Temperatur wird mehr verbrannt (Regulation durch Vermittlung des Zentralnervensystems; FREUND-GRAFE, GESSLER, ISENSCHMID, ISENSCHMID-KREHL). Die Mehrverbrennungen finden vor allem in der Muskulatur und in der Leber statt. Steigt andererseits die Außentemperatur sehr stark an und ist eine ausreichende physikalische Wärmeregulation unmöglich, dann kommt es zu Wärmerestauung und mit ihr wiederum zu Umsatzerhöhung. Ungeklärt sind die häufig beobachteten Umsatzsteigerungen im Höhenklima (MAASS).

Jede *Nahrungszufuhr erhöht den Umsatz*. Größe und Dauer dieser *spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung* stehen in einem gesetzmäßigen Verhältnis zu Brennwert und Art der Nahrung (vgl. GRAFE, BAUR, MANSFELD-HORN, LUSK). In diesem Rahmen bestimmen individuelle Verschiedenheiten, Ernährungszustand und Reaktionslage des vegetativen Systems die Höhe des Umsatzes und die Geschwindigkeit der Umsatzsteigerung. Für das Eiweiß macht diese Umsatzsteigerung, die „spezifisch-dynamische Eiweißwirkung“ rund 30% der zugeführten Calorien aus, für das Fett rund 7% und für die Kohlehydrate rund 6%. „Beim Menschen zeigt die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung infolge methodischer Schwierigkeiten eine große Schwankungsbreite, zwischen 23 und 40%, so daß es sehr schwer erscheint, sichere pathologische Abweichungen eindeutig zu erfassen“ (THANNHAUSER). Die spezifisch-dynamische Wirkung einer Eiweißgabe läßt sich oft noch nach Tagen nachweisen (KRAUSS-KÜPPERS). In kühler Umgebung tritt eine spezifisch-dynamische Wirkung nicht mehr ein, wenn dadurch weniger Extracalorien entstehen würden als durch die chemische Wärmeregulation unter diesen Bedingungen tatsächlich entstehen. Je kälter es ist, desto mehr Eiweiß verarbeitet der Körper also *ohne* zusätzliche (spezifisch-dynamische) Verbrennungssteigerung. Im Fieber scheint die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung gleichfalls zu sinken (COLEMAN-BARR-DU BOIS). Der Mechanismus ist wohl ähnlich wie in der Kälte: Wie die Kälte bringt das Fieber eine Erhöhung des Umsatzes mit sich, die im Durchschnitt 20—30% beträgt und bei raschen und hohen Fieberanstiegen (bei Malaria z. B.) 200% erreichen kann (COLEMAN-BARR-DU BOIS). Worauf die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung beruht und wo die Stoffwechselsteigerung stattfindet, ist trotz jahrzehntelanger Bemühungen vieler Forscher noch nicht endgültig geklärt (GRAFE, LUSK, OBERDISSE-ECKARDT). OBERDISSE, der sich neuerdings eingehend mit der Frage befaßt hat, meint „daß die Verbrennung des N-freien Restes desjenigen Aminosäureanteils, dessen N im Urin erscheint, die spezifisch-dynamische Wirkung erzeugt“ und glaubt, neben der Leber spiele die Niere für das Zustandekommen der spezifisch-dynamischen Wirkung eine Rolle.

Umstritten ist immer noch die Frage der „*Luxuskonsumption*“. GRAFE-GRAHAM haben den alten, von FRERICHS-LEHMANN eingeführten Begriff zum erstenmal wieder gebraucht. Sie zeigten, daß bei Hund und Mensch (GRAFE-KOCH) eine den Bedarf um das Zwei- bis Dreifache übersteigende Eiweiß- oder Kohlehydratnahrung den Umsatz erheblich ansteigen läßt. NEUMANN hielt in

Selbstversuchen sein Gewicht mit 2000 wie auch mit 2800 Calorien täglicher Zufuhr. Nach RUBNER wird die spezifisch-dynamische Wirkung immer stärker, je länger das Nahrungsmittel gereicht wird („sekundäre spezifisch-dynamische Wirkung“ = Luxuskonsumption). Es kommt so „eine gewisse Selbststeuerung, d. h. ein Selbstschutz des Organismus gegen übermäßigen Ansatz zustande“ (THANNHAUSER), eine Anpassung der Verbrennungsvorgänge in der Zelle an das Angebot. Diese Selbststeuerung trägt dazu bei, das Körpergewicht trotz wechselnder Brennwertzufuhr auf gleicher Höhe zu halten. Die Fähigkeit zur Luxuskonsumption soll an eine funktionstüchtige Schilddrüse gebunden sein (ECKSTEIN-GRAFE). Ob die Hypophyse dabei eine Rolle spielt, bleibt fraglich (PLAUT). Bei Tauben kann man dagegen mit Verdoppelung der Nahrungszufuhr das Gewicht *ohne* Änderung des Umsatzes um 40% erhöhen. Bei Kaninchen steigt unter den gleichen Bedingungen der Umsatz zunächst an, fällt aber dann wieder ab, ehe die Gewichtskurve ihren Höhepunkt erreicht hat; bei sehr lang dauernder Überernährung wird der Nahrungsüberschuß mit dem Kot abgegeben (BONNET-TSCHANG=HYAO-TCHI). Auch auf Grund von Beobachtungen am Menschen wurden Einwände gegen die Anschauungen GRAFES erhoben (vgl. BENEDICT-MILES-ROTH-SMITH); „danach ist die sekundäre Nahrungswirkung nichts weiter als eine zeitlich verzögert in Erscheinung tretende primäre, spezifisch-dynamische Nahrungswirkung . . . Es gibt noch keinen sicheren Beweis für das Bestehen einer Luxuskonsumption, also einer Brennsteigerung infolge Überfütterung, die einwandfrei die Größe der primären Nahrungswirkung übertrifft“ (KRAUSS-KÜPPERS, dort Lit.).

Zu stärkster Umsatzsteigerung führt *körperliche Arbeit*. Stehen erfordert 20—30% Mehraufwand, einfaches Gehen 200—300%, Bergsteigen 600—900% Mehraufwand gegenüber Grundumsatzbedingungen, einen Mehraufwand, der in erster Linie mit Kohlehydraten, später mit Fett bestritten wird. Durch geistige Arbeit tritt eine Steigerung des Gesamtumsatzes nicht ein. Der Aufwand an Brennwerten für eine Arbeit ist sehr viel größer als das calorische Äquivalent der tatsächlich *geleisteten* Arbeit. Mit anderen Worten: Der Wirkungsgrad der Muskulatur erreicht bei weitem nicht 100%. Die Durchschnittswerte liegen zwischen 20 und 25%, die optimalen bei 35—37%. Der Wirkungsgrad der Muskulatur kann aber auch unter 20% sinken (LEHNARTZ, REIN). Während des Trainings nehmen Muskelmasse und Muskeldurchblutung, Capillarisation, Glykogen, Kreatinphosphorsäure und Hämoglobin des Muskels zu, die Nebennierenrinde soll hypertrophieren, der Grundumsatz in vielen Fällen sinken (Lit. und eigene Untersuchungen bei LEHMANN). Dazu kommen Verschiebungen der Mineralbindungen, vor allen Dingen des Kaliums (BRUMAN-FINKELSTEIN, BRUMAN-DELACHAUX). Der Trainierte deckt einen wesentlich höheren Teil seines Sauerstoffbedarfs schon *während*, nicht erst *nach* der Arbeit (SIMONSON-RIESSER). Hand in Hand mit all diesen Veränderungen geht eine *Verbesserung des muskulären Wirkungsgrades* (ATZLER u. a.), die streng zu trennen ist von der Aufwandsersparnis durch *verbesserte Motorik*, d. h. durch Vermeidung aller nicht unbedingt nötigen Bewegungen. In gleicher Weise soll Bestrahlung mit ultraviolettem Licht (LEHMANN-SZAKALL) und Verabreichung bestimmter Phosphorsäureverbindungen (ATZLER) die Leistungsfähigkeit verbessern. Während Arbeitsaufwand und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung unabhängig nebeneinander herlaufen, fehlt bei Muskelarbeit in kalter Umgebung die chemische Wärmeregulation, die sonst den Umsatz erhöhen würde.

Von der Ausgabenseite her könnte demnach eine Fettsucht aus fünfzlei Gründen entstehen. Es könnte 1. der Grundumsatz sinken, 2. die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung (einschließlich Luxuskonsumption) hinter der des Gesunden

zurückbleiben, 3. körperliche Arbeit mit einem abnorm hohen Wirkungsgrad geleistet werden, 4. der Leistungszuwachs unter dem Einfluß kalter Umgebung geringer sein und 5. weniger körperliche Arbeit geleistet werden. Jeweils das Umgekehrte könnte für die Entstehung einer Magersucht zutreffen.

Im Laufe der Jahrzehnte ist der *Grundumsatz* zahlloser Fettleibiger und Magerer bestimmt worden. Die Hoffnung, von hier aus die Rätsel der Fettsucht und Magersucht lösen zu können, hat getäuscht. Es hat sich herausgestellt, daß der Grundumsatz bei der überwiegenden Mehrzahl aller erwachsenen und jugendlichen Fettleibigen und Mageren im Gebiet der Schwankungsbreite der Norm liegt und daß es Fettleibige und Magere mit erhöhtem und Fettleibige und Magere mit erniedrigtem Grundumsatz gibt (Zusammenstellung des Schrifttums und eigener Untersuchungen bei v. BERGMANN, BERNHARDT, BRUIN, BAUER, GROTE, GIGON, NONNENBRUCH, ROTHSCHILD, SYLLA, WOHL, LÖWY, FAILLIE-LIBERSON, COONS, GANTENBERG, GALDI-CASSANO-MONASTERIO-LAMI, GRAFE, LAUTER, LICHTWITZ, MEANS, v. NOORDEN, STROUSE-WANG-DYE, TOPPER-MULIER). GRAFE fand im ganzen Schrifttum 9 Fälle mit eindeutig *erniedrigtem* Grundumsatz; 6 davon waren Jugendliche im Wachstumsalter. Grundumsatzerniedrigungen fanden sich, um noch einige Zahlen zu nennen, bei 13 von 46 (LABBÉ-STEVENIN), bei 9 von 14 (LIEBESNY), bei 9 von 49 (PLAUT), bei 1 von 14 (ISAAC), bei 3 von 42 (LAUTER) fettleibigen Menschen. Bei einem Kranken von ROLLY, dessen Umsatz vor und nach Kastration untersucht wurde, war der Grundumsatz nach einer Gewichtszunahme von 30 kg derselbe wie vorher. Bezogen auf das aktive Muskelgewebe — als Maß kann die Kreatininausscheidung gelten — liegt der Umsatz Fettleibiger sogar nicht selten *über* den Durchschnittsnormalwerten (TALBOT-WORCESTER)! LAUTER verglich Fettleibige und Normalgewichtige gleicher Größe und gleichen Alters und kam zu dem Ergebnis, daß der Umsatz des Fettleibigen erhöht ist, wenn man ihn auf den vom übermäßigen Fett befreit gedachten Körper bezieht. Statt einer Umsatzhöhe von —17,5% ergaben sich +5,1%, statt —11,8% ergaben sich +20% usw. Auf der anderen Seite sind Menschen mit eindeutig erniedrigtem Umsatz keineswegs immer fettleibig. Myxödemkranke mit Umsatzwerten von —40% brauchen durchaus nicht fettleibig zu sein; Kranke mit hypophysärer Kachexie und Umsatzwerten von —20 bis —40% und noch weniger sind extrem mager. Zum Zustandsbild der Thyreotoxikose gehört die Abmagerung und die Grundumsatzsteigerung; wir sehen aber den Grundumsatz dieser Kranken bei gleichbleibendem Körpergewicht nicht selten erheblich schwanken; wir sehen Gewichtszunahmen bei Umsatzwerten, bei denen wir Gewichtsabnahme des Gesunden erwarten würden. Die klinische Erfahrung lehrt, daß Grundumsatzhöhe und Schwere des klinischen Zustandsbildes nicht immer parallel gehen, und wir kennen den „fetten Basedow“, jenen Kranken, der trotz aller Basedowzeichen, trotz erhöhten Umsatzes fettleibig ist und dessen Fettleibigkeit sich klinisch in nichts von der Fettleibigkeit anderer Kranker unterscheidet. *Ein Mensch mit erhöhtem Umsatz kann also mager oder fettleibig sein, ein Mensch mit erniedrigtem Umsatz gleichfalls mager oder fettleibig.* Es fehlen auch Unterschiede bezüglich des Grundumsatzes bei den verschiedenen Fettsuchtstypen.

Die *Höhe* des Umsatzes ist weder für die Fettsucht noch für die Magersucht als vollentwickeltes Zustandsbild charakteristisch. Während der *Entwicklung* der Fettleibigkeit kann es indes zu vorübergehender Umsatzsenkung kommen (ROLLY). Ob es *regelmäßig* dazu kommt, wissen wir nicht. Wir verfügen noch über viel zu wenig Grundumsatzbestimmungen während der *Entwicklung einer Fettleibigkeit*. Außerdem braucht der Grundumsatz nicht immer unter die statistische Norm zu sinken. Es könnte genügen, daß er unter den ursprünglichen individuellen Wert sinkt. Nur wenn wir den Umsatz eines Fettleibigen *vor* Entwicklung der

Fettleibigkeit kennen, läßt sich eine solche Verminderung überhaupt feststellen. Ein Absinken des Umsatzes um 10% von 1400 auf 1260 Calorien, um 140 Calorien = 15 g Fett könnte schon eine Fetteinsparung von 450 g im Monat bedeuten; dazu kommt das mitangesetzte Wasser. Ein normaler Grundumsatz im *Endzustand* sagt also nichts über das Verhalten des Grundumsatzes im *Entwicklungszustand*. Letztlich ausschlaggebend könnte ein solches Absinken des Grundumsatzes dennoch nicht sein; es gäbe sonst keinen fetten Basedow-Kranken mit *erhöhtem* Grundumsatz. Ob während der *Entwicklung jeder Magerkeit* der Umsatz erhöht ist, läßt sich auf Grund der vorliegenden Befunde ebensowenig entscheiden. Letztlich ausschlaggebend für die Magerkeitsentstehung könnte auch dies nicht sein, weil es sonst nicht Magere mit tiefsten Umsatzwerten geben würde.

Wenn der Fettleibige beim Grundumsatz keine Ersparnisse macht, macht er vielleicht beim *Leistungsumsatz* Ersparnisse? Vollbringt der Fettleibige dieselbe Leistung wie der Gesunde mit geringerem Aufwand? *Spezifisch-dynamische Nahrungswirkung und Luxuskonsumption* schwanken von Mensch zu Mensch in hohem Maße. POLLITZER-STOLZ fanden bei 25% der Gesunden verminderte oder fehlende spezifisch-dynamische Nahrungswirkung. Verminderte spezifisch-dynamische Eiweißwirkung, ein Zeichen, das immer den Verdacht hypophysärer Störung erweckt, findet sich bei fettleibigen *und* mageren Hypophysenkranken. Übereinstimmend wurden jedoch von fast allen Untersuchern bei Fettleibigen und Mageren *keine gesetzmäßigen, bei allen Arten von Fettleibigen und Mageren wiederkehrenden Besonderheiten der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung* gefunden. Wenn man bei Fettleibigen etwas häufiger geringe oder fehlende spezifisch-dynamische Wirkung fand als bei Stoffwechselgesunden, dann zeigt das nicht mehr — und das war schon vorher bekannt — als daß eine Anzahl Fettleibiger hypophysär gestört ist (Schrifttum und eigene Untersuchungen bei v. BERGMANN, BERNHARDT, GESSLER-KRAUSS-RETTIG, HAUSLEITER, KREHL, LAUTER, LICHTWITZ, PLAUT, ROTHSCHILD, JIMÉNEZ-DIAZ-ZUMALACÁREGNI-BAÑÓN, WOHL, KESTNER-LIEBESCHÜTZ-PLAUT-SCHADOW, STRANG-McCLUGAGE-BROWNLEE, LUSK, GANTENBERG). Während der *Entwicklung* von Fettsucht nach Kastration sah ROLLY in 2 Fällen die vorher vorhandene spezifisch-dynamische Wirkung verschwinden. Bei Fettleibigen unter Schilddrüsenbehandlung beobachtete LICHTWITZ wiederholt das Auftreten einer normalen spezifisch-dynamischen Wirkung und unter Praeophyson soll bei Fettleibigen der Grundumsatz zwar etwas absinken, die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung aber um 8—15% steigen (KESTNER-LIEBESCHÜTZ-PLAUT-SCHADOW). Niedere Werte findet man aber auch in Unterernährungszuständen (GRAFE-ECKSTEIN)! LICHTWITZ konnte bei einem SIMMONDS-Kranken mit zunehmender Besserung des Allgemeinzustandes das Normalwerden der abgesunkenen spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung feststellen.

Die Frage ist also auch hier noch nicht endgültig zu entscheiden. Befunde bezüglich spezifisch-dynamischer Nahrungswirkung im *Entwicklungszustand* der Fettleibigkeit und Magerkeit liegen noch nicht in ausreichender Menge vor.

Für das pathogenetische Verständnis der Fettleibigkeit ist es vielleicht von Bedeutung, daß der *fettleibige Kranke* sich in dieser Hinsicht ganz ähnlich verhält wie der *Unterernährte*. „Ja, es ist zu erwägen, ob das Fehlen der spezifisch-dynamischen Wirkung unter gewissen Umständen nicht die *Folge* der Fettsucht ist in dem Sinn, daß die Verbrennungen nach Nahrungszufuhr nicht steigen können, weil die Gier des Fettgewebes das verbrennbare Material schnell aus dem Verkehr zieht. Diese Auffassung hat eine Stütze in dem Verhalten des Blutzuckers, in seinem niedrigen Grundwert, in seinem geringen Steigen bei Zuckerzufuhr und der starken hypoglykämischen Phase, die dem Steigen folgt und in dem erwähnten Hungergefühl, das bei vielen Fettleibigen geradezu quälend sein kann. Fettsüchtige und Unterernährte verhalten sich in dieser Beziehung durchaus ähnlich, weil beiden der Mangel verfügbarer Reserven brennbaren Materials gemeinsam ist ... und da es keinen Unterschied macht, ob kein Reservematerial verfügbar ist oder, wie beim Unterernährten, gar nicht vorhanden,

so ist es verständlich, daß sich Unterernährte und Fettleibige in mancher Beziehung ähnlich verhalten müssen“ (LICHTWITZ).

Ist der Fettleibige fett geworden, weil seine *Muskulatur* sparsamer, mit einem *höheren Wirkungsgrad* arbeitet? Viele (methodisch nicht immer einwandfreie) Untersuchungen führten zu wechselnden Ergebnissen (BRODEN-WOLFPERT, HAUSLEITER, HERXHEIMER, JAQUET-SVENSON, KOMMERELL, v. WILLENBRAND). In sehr sorgfältigen Versuchen konnte GESSLER zeigen, daß 7 von 8 Fettleibigen erheblich weniger Sauerstoff für dieselbe Hubarbeit verbrauchten als gleichaltrige Gesunde. LAUTER, der den Gaswechsel der Fettleibigen *während* der Arbeit nicht verfolgte, meint, die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs hielte bei ihnen *länger* an als bei Gesunden (LOHMANN) — eine Behauptung, die z. B. mit neueren Ergebnissen von PRODGER-DENNIG in Einklang steht (stärkerer Anstieg des Sauerstoffverbrauchs während der Arbeit, größere Sauerstoffschuld als beim Gesunden), die aber GESSLER auf Grund seiner Versuche ablehnt. Im Gegensatz zu GESSLER fand BERNHARDT bei der Mehrzahl seiner 25 Fettleibigen „einen Mehrverbrauch an Energie während der Arbeitsleistung, der als den Normalpersonen entsprechend angesehen werden muß“. Dagegen sanken die Umsatzwerte der *Nachperiode* tief unter die Ausgangswerte. Diese negative Phase kann „energetisch betrachtet, den ganzen Mehrverbrauch der Arbeit unter Umständen kompensieren“. BERNHARDT fand in dieser Hinsicht keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Fettsuchtsformen (ovarielle, hypophysäre, thyreogene, cerebrale, postencephalitische, pluriglanduläre usw. Fettsucht). Die Ergebnisse BERNHARDTS wurden von WILDER-SMITH-SANDIFORD u. a. nicht bestätigt. Gegen seine Schlußfolgerungen hat auch MAGNUS-LEVY gewichtige Einwände erhoben.

Auf Umsatzsenkungen im Anschluß an Arbeit hat schon früher v. BERGMANN aufmerksam gemacht. Er weist auf die Konstanz des 24-Stunden-Gesamtumsatzes bei freier Bewegung hin und hält es danach nicht für berechtigt zu glauben, „daß im Gesamttagesumsatz ein paar Muskelbewegungen mehr schon ganz gewaltige Differenzen im Endresultat bringen könnten“. In 10stündigen Hungerversuchen ergaben sich dieselben Werte wie in 10stündigen Versuchen mit Verabreichung einer gewöhnlichen Mahlzeit. Im Einklang mit RUBNER kommt v. BERGMANN zu dem Schluß, „daß gewisse Mehrungen im Umsatz durch geringeren zu anderen Zeiten oder an anderen Orten wieder ausgeglichen werden“. Neueste Versuche mit Mäusen von ACHELIS-NOTHDURFT und NOTHDURFT — ihre Fragestellung hatte mit den Fragen der Pathogenese der Fettleibigkeit gar nichts zu tun — sprechen im gleichen Sinn: Neben der bekannten Feststellung, daß der Gesamtumsatz bei Nahrungseinschränkung sinkt, ergab sich die bemerkenswerte Tatsache, daß die Grundumsatzwerte ein und desselben Tieres nicht immer gleich hoch lagen. „Der sog. Grundumsatz erscheint also . . . als eine recht willkürliche Größe.“ Das Aktogramm „zeigt erst bei Umsätzen von etwa 80% über den Mindestwerten deutliche Ausschläge“; die gefundenen Grundumsatzwerte lagen in etwa 70% der Fälle erheblich tiefer als die von BENEDICT angegebenen Normalwerte von Mäusen. Nach NOTHDURFT „wählt man zur Bestimmung des Grundumsatzes (d. h. des tiefst erreichbaren Umsatzwertes) merkwürdigerweise am besten die Hauptaktivitätsperiode, weil hier die Umsätze häufiger erreicht werden“.

In der Umsatzerniedrigung nach Arbeit könnte demnach für den Fettleibigen eine Möglichkeit zur Energieersparnis bilden. Der Ruhe-Nüchternumsatz ist nicht zu allen Zeiten genau gleich groß. Daß Fettleibige tatsächlich einen geringeren Tagesumsatz haben können als Gesunde unter denselben äußeren Bedingungen, wird auch durch die Tatsache nahegelegt, daß diese Kranken oft

mit erstaunlich geringen Nahrungsmengen ihr Körpergewicht halten und bei Nahrungseinschränkung nicht entsprechend abnehmen (s. S. 547).

Die Klärung dieser Fragen ist ein dringendes Bedürfnis. Arbeitet der Fettleibige ökonomischer als der Gesunde? Kommt es beim Fettleibigen zu länger dauernden und intensiveren reaktiven Umsatzsenkungen nach körperlicher Arbeit, nach Nahrungsaufnahme? Läßt sich auf diese Weise der Fettansatz *größenordnungsmäßig* erklären? Verhält sich der Magere in dieser Hinsicht umgekehrt?

Chemische Wärmeregulation heißt Steigerung der Verbrennung. Fett als schlechter Wärmeleiter schützt vor Auskühlung. Der Fettleibige gibt darum jedoch nicht weniger Wärme ab. Auf die Einheit Protoplasma gerechnet, liegt der Umsatz des Fettleibigen in vielen Fällen höher als der des Normalen (vgl. oben, außerdem PFLEIDERER, dagegen BOHNENKAMP). Der Fettleibige kann sich gegen *Kälte* besser schützen als der Magere, der einer Auskühlung, der gegenüber beim Fetten die Einschränkung der Hautdurchblutung und der Wasserabgabe ausreicht, nur durch Erhöhung seines Umsatzes begegnen kann. Der Fettpolstermangel des Mageren bedingt einen geringeren Nutzeffekt der Vasomotorenregulation. In kalter Umgebung macht also der Fettleibige immer Ersparnisse gegenüber dem Mageren; sein Leistungszuwachs ist kleiner. Auch wenn er seinen Umsatz erhöhen muß, braucht er ihn niemals so stark zu erhöhen. Unter unserem Klima und unseren Lebensverhältnissen fällt jedoch diese Brennwertersparnis des Fettleibigen praktisch nicht ins Gewicht.

In *warmer Umgebung* hat der Fettleibige einen größeren Aufwand zu leisten: Zwar ist seine Perspirationsbereitschaft größer und bei höheren Temperaturen ergibt sich daraus eine tiefere Hauttemperatur. Wo indes die einfache Perspiration nicht mehr ausreicht, kann die damit notwendig gewordene Steigerung des peripheren Blutstroms eine zusätzliche Belastung darstellen. „Der Fette ist unter behaglichen und warmen Bedingungen gegen eine Behinderung der Perspiration sehr empfindlich, da diese eine beträchtliche Kreislaufbelastung bedeutet“ (PFLEIDERER). So darf man annehmen, daß der Mehraufwand des Fettleibigen in der Wärme und der Minderaufwand in der Kälte sich praktisch ausgleichen; jedenfalls fällt unter unseren Lebensverhältnissen der Rest im Rahmen des Gesamtumsatzes energetisch nicht ins Gewicht.

Alles in allem: Vom Energiehaushalt aus läßt sich das Rätsel der Fettsucht und Magersucht nicht lösen.

2. Fettstoffwechsel.

Verläuft der Fettumsatz des Fettsüchtigen anders als der Fettumsatz des Gesunden? Da sich für *qualitative* Abweichungen niemals Anhaltspunkte ergeben haben, fragt es sich, ob der Fettstoffwechsel *quantitativ* anders verläuft als der Fettstoffwechsel des Gesunden.

Das Nüchternblutfett des Fettleibigen wird von fast allen Untersuchern als erhöht angegeben (BING-HECKSCHER, BLIX, HEYDA, KUGELMANN, LEPPEN, RAAB). Nach CRASSOUSIS liegt es i. M. 20 mg-%, nach RONY-LEVY 62 mg-% höher als beim Gesunden (Normalwerte s. S. 485). Wenn ältere Untersucher (ARNOLDI-COLLAZO, EPSTEIN-LANDE) bei Fettleibigen niedrige Nüchternwerte angeben, muß man an die methodischen Schwierigkeiten der Blutfettbestimmung denken.

Aus dem *geringen Anstieg des Blutfetts* des Fettleibigen *nach Fettzufuhr* und im Fieber und dem *rascheren Absinken* des Blutfetts bei brennwertarmer Kost wurde (da ja die *Fettresorption* ungestört ist) auf eine vermehrte Fett-

speicherungsneigung der Gewebe geschlossen (HETÉNYI, BEZNAK, LEPIEN, RAAB, SCHMIDT, GALDI-CASSANO-MONASTERIO-LAMI). Nach dem Ausfall der Blutfettkurve nach Fettbelastung wollten RONY-LEVY sogar Fettsuchtstypen aufstellen. LEITES-AGALETZKAJA fanden bei Fettsüchtigen nach Fettzufuhr eine über die Norm verlängerte *hypolipämische* Phase. Die Befunde ließen sich freilich ebensogut durch rasches Abströmen der Fette in die Depots wie durch schnellere Verbrennung erklären. Auf der anderen Seite berichtete NISSEN, beim Fettleibigen stiege das Blutfett nach Fett- oder Zuckerzufuhr *stärker* an als beim Gesunden. KUGELMANN fand, daß unter Bedingungen, da das Blutfett beim Gesunden sinkt, es beim Fettleibigen *nicht sinkt oder ansteigt*. Er bezieht dieses Verhalten auf den Zwang zu stärkerer Fettmobilisierung aus den Depots in dem in seinen Glykogenreserven verarmten fettleibigen Organismus; nach ihm antwortet der Fettsüchtige auch auf Fettbelastung mit stärkerer Hyperlipämie als der Gesunde. Gegen KUGELMANN'S These von der Glykogenverarmung der Leber des Fettleibigen spricht entscheidend eine Beobachtung von PASCHKIS: Bei glykopriiven Zuständen kommt es nämlich unter Adrenalin nur zu einem geringen Anstieg des Blutzuckers. Die Adrenalin-Hyperglykämie des Fettleibigen bleibt aber hinter der Adrenalin-Hyperglykämie des Gesunden keineswegs zurück. — Die Öltrunk-Hyperlipämie des Gesunden läßt sich durch Lipoitrin unterbinden, die des Fettleibigen jeder Art aber nicht (RAAB)! Die Lipoitrinwirkung wäre danach beim Fettleibigen abgeschwächt. Im Einklang damit berichtet BORRUSO von verstärkter Lipoitrinwirkung bei Mageren: während die Blutketonkörper nach Lipoitrin beim Gesunden sanken, stiegen sie beim Magersüchtigen an (BORRUSO-RUGGIERI). Nüchternblutfett und Verlauf des Blutfetts nach Fettbelastung unterscheiden sich beim „konstitutionell“ Magersüchtigen nicht vom Gesunden.

Als feinsten Indicator der Fettverbrennung gilt das *Blutketon*. Verminderte Fettverbrennung (wie sie beim Fettleibigen zu erwarten wäre) müßte sich am deutlichsten in einem geringeren Anstieg des Blutketons nach Fettbelastung äußern. „Ganz eindeutig wären solche Resultate allerdings auch nicht, denn die Ketonämie ist nicht nur von der Fettverbrennung sondern auch von dem meist unbekanntem Glykogenbestand des Körpers abhängig. Wirklich vergleichbare Verhältnisse liegen also nur im länger dauernden Hungerzustand vor, in dem die Glykogenreserven bis auf kleine Reste eingeschmolzen sind“ (GRAFE). GRAFE bezieht gegensätzliche Resultate auf die Nichtbeachtung dieses Umstandes und das Fehlen einer einwandfreien Methodik. Untersuchungen von PASCHKIS-BUTTU und PASCHKIS scheinen indes zu zeigen, daß Hunger und Menge des verfügbaren Leberglykogens *keinen* Einfluß auf die Ketonämie ausüben, daß sich der Fettleibige — im Widerspruch zu in anderer Richtung deutenden Angaben von v. NOORDEN und FOLIN-DENIS — im Hunger in dieser Hinsicht nicht anders verhält als der Gesunde und im Kohlehydrathunger in gleicher Weise Fett verbrennt. Was bisher an Angaben über das Verhalten der alimentären Ketonämie vorliegt, ist wenig einheitlich. Nach KUGELMANN besitzt der Fettsüchtige eine *erhöhte* alimentäre Ketonämie. Aus diesem Befund und den Ergebnissen von Blutfett- und Milchsäurebestimmungen schließt KUGELMANN auf eine verminderte Kohlehydratverbrennung des Fettsüchtigen, auf eine „glykophile Tendenz“ seiner Gewebe und auf eine *stärkere Neigung zu Fettmobilisierung* gegenüber dem Gesunden. BORRUSO fand bei Fettsüchtigen nach Fettbelastung einen 4mal so starken Anstieg der Ketonkörper als beim Gesunden und grundsätzlich dasselbe berichteten KEENEY-SHERILL-MACKAY, SNAPPER-VAN CREFELD und LEITES-AGALETZKAJA. Danach würde der *Fettleibige mehr Fett verbrennen als der Gesunde*. Verschiedene Fettleibigkeitsformen sollen im Hunger verschieden stark ketonurisch werden (MACKAY-EATON-SHERILL).

Umgekehrt ist beim Fettleibigen verlangsamte Acetonausscheidung nach subcutaner Infusion von β -Oxybuttersäure (WALDVOGEL) und im Gegensatz zum Gesunden auch Fehlen eines Ketonkörperanstiegs im Blut beobachtet worden (GOLDZIEHER, SHERMAN-ALPERSTEIN). Obwohl die Hungerketonämie des Fettleibigen gleich groß ist wie die des Gesunden, ist die nach Hyperventilation und reichlicher Alkalizufuhr auftretende Ketonämie beim Fettleibigen geringer, ja sie kann ganz fehlen (PASCHKIS-BUTTU). Auf Grund seiner Untersuchungen an 2 fettleibigen Diabetikern und seiner Beobachtung, daß es beim Fettleibigen besonders leicht und schnell nach Kohlehydratentzug zu Kreatinurie kommt, nahm BRENTANO — im Gegensatz zu KUGELMANN —, ein *vermindertes Fettmobilisierungs- und -abbauvermögen* des Fettleibigen an. Diese Befunde könnten für *erschwerzte Fettverbrennung* des Fettleibigen sprechen. In sorgfältigen Untersuchungen konnten neuerdings LAUTER-NEUESCHWANDER-LEMMER nach Ölbelastung keine gesetzmäßigen Unterschiede im Verhalten des Blutketons zwischen Gesunden und Fettsüchtigen feststellen. CRASSOUSIS hat dann in jüngster Zeit bei Gesunden und Fettleibigen nach Fettmahlzeit Blutfett, Blutketon und Blutzucker gleichzeitig bestimmt. Es ergab sich bei den Fettleibigen (mit *einer* Ausnahme) statt eines Anstiegs ein Absinken des Blutfetts; die Blutketonkurven unterschieden sich nicht sicher, Parallelen zwischen klinischen Fettleibigkeitstypen und dem Ausfall der Belastungsproben fehlten. CRASSOUSIS meint angesichts dieses Fehlens eines gesetzmäßigen Verhaltens bei Fettbelastung, die Bewegungen des Blutfettspiegels seien „vom Ausgangswert des Neutralfettgehaltes des Blutes abhängig“ („Autoregulation des Fettstoffwechsels“) und dabei auftretende Blutzuckererhöhungen beruhen auf „Glykogenmobilisation zum Zwecke der Ketolyse.“ Die Ketonkörpervermehrung im Blut und die Ketonurie, die in manchen Fällen (nicht regelmäßig) höheren Grade erreichen als beim Gesunden, sprechen nach Ansicht von CRASSOUSIS für die leichte Angreifbarkeit des Depotfettes des Fettsüchtigen (das nach LAUTER-TERHEDEBRÜGGE an den Stellen der mächtigsten Fettlager in erster Linie schwindet).

Trotz aller Mühe ist es also bisher nicht gelungen, im intermediären Fettstoffwechsel die Lösung des Rätsels der Fettsucht zu finden. Im intermediären Fettstoffwechsel muß sie aber liegen und wir hoffen, daß eines Tages jene Abweichungen des intermediären Stoffumsatzes aufgespürt werden, die den Fettsüchtigen zum Fettsüchtigen, den Magersüchtigen zum Magersüchtigen machen, d. h. eben das ausmachen, was wir *Sucht* nennen. Auffallend ist das Widerspruchsvolle der bisherigen Ergebnisse — auch jener, bei denen man methodische Fehler nicht wohl annehmen kann. Sie lassen daran denken, daß es, ähnlich wie im Grundumsatz und bei der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, im intermediären Fettstoffwechsel des Fettleibigen eine *Periodizität* geben könnte und daß von den Untersuchern bald diese, bald jene Phase erfaßt wurde. Schließlich ist damit zu rechnen, daß kleinste, methodisch schwer oder gar nicht faßbare Abweichungen vom Verhalten des Gesunden auf die Dauer zu Fettleibigkeit bzw. Magerkeit führen.

Quantitative Abweichungen des Fettstoffwechsels des Fettleibigen könnten sich auch in einer *erhöhten Fettbildung aus Kohlehydrat* (flacher Verlauf der Blutzuckerkurve nach Kohlehydratbelastung, erhöhter R. Q.) zu erkennen geben. Der R. Q. des Fettleibigen liegt aber im Durchschnitt nicht höher als der R. Q. des Stoffwechselgesunden und für eine stärkere Bevorzugung *anoxybiotischer* Vorgänge zur Energiegewinnung ist kein Anhalt. Der Verlauf der Blutzuckerkurve wird bestimmt durch Zuckerverbrennung und Glykogen- bzw. Fettbildung. Bei normaler Resorption, normaler Leberfunktion und normaler Kohlehydratverbrennung bedingt eine vermehrte Glykogen- oder Fettbildung einen flacheren Kurvenverlauf mit ausgeprägter hypoglykämischer Nachphase. Darauf

gerichtete Untersuchungen haben aber gezeigt, daß von einer gesetzmäßigen Abweichung der Blutzuckerkurven Fettleibiger in dieser Richtung höchstens bei gewissen Fettleibigkeitsformen oder in gewissen Fettleibigkeitsphasen die Rede sein kann (s. S. 527 ff.).

Das Fett des Fettleibigen unterscheidet sich chemisch nicht vom Fett des Gesunden. Die Jodzahl des Leberfetts soll bei fetten Frauen niedriger sein als bei normalen (CATHCART-CUTHBERTSON).

Was den *Lipoidstoffwechsel* des Fettleibigen betrifft, so verläuft er offenbar bei unkomplizierter Fettleibigkeit in normalen Bahnen. Erhöhtes Plasma-cholesterin fanden BRUGER-POINDEXTER nur bei Fettleibigen mit Blutdruck-erhöhung und chronischen Gelenkerkrankungen und auch bei diesen nicht immer. Es wurde durch Gewichtsveränderungen nicht beeinflusst, sank aber gelegentlich bei Besserungen von Komplikationen wie Diabetes mellitus und Kreislaufinsuffizienz. BLOTNER berichtet von erhöhtem Blutcholesterinwert im Blut Fettleibiger und Cholesterinanstieg nach Zufuhr von 100 g Fett per os. Gesunde und Magere ließen diesen Anstieg vermissen; nach Insulin wurde auch beim Mageren ein Cholesterinanstieg im Blut festgestellt. Erhöhtes Blutlipoid bei Fettsucht fanden endlich SOLOTAREWA-SCHAAL-GOLDMANN-ZWILICHOWSKAJA.

3. Überernährung und Unterernährung.

Faulheit und Fett sind Begriffe, die im täglichen Sprachgebrauch eng zusammengehören. Ohne Zweifel werden so gut wie alle Menschen dicker, wenn sie sich weniger bewegen und nach wie vor gleich viel essen (*Faulheitsfettleibigkeit*). In gleicher Weise — beide Male aus einem *Mißverhältnis zwischen Verbrauch und Zufuhr* — werden jene fett, die mehr essen und sich nach wie vor gleich viel bewegen (*Mastfettleibigkeit*). Sinngemäß dasselbe gilt für Unterernährung und Magerkeit. Der Europäer von heute, der meist keine berufliche körperliche Arbeit zu leisten hat und mehr abgepannt als hungrig ist, ißt, um sich wieder anzuregen — nicht zufällig gehen differenzierte Nahrungswahl und allgemeine menschliche Differenziertheit so oft Hand in Hand — und hat, überlastet mit Arbeit und Anspannung, meist nicht die Zeit, sich ausreichend zu bewegen. Die Doppelrolle des Essens: Erfrischung und Anregung einerseits, Nährstoffzufuhr andererseits bedingt auf diese Weise eine überreichliche Nährstoffzufuhr und eine stärkere Leibesfülle bei Menschen, die man nur ungern mit dem Namen „Faulheitsfettleibige“ belegt. Nach der Auffassung vieler Kliniker (MÜLLER, LAUTER, PRIESEL-FREY, NEWBURGH-JOHNSTON u. a.) beruht Fettleibigkeit *stets* primär auf einem Mißverhältnis zwischen Nahrungszufuhr und Energieverbrauch, d. h. auf *Eßsucht*, auf zuviel essen bzw. zuwenig bewegen. Das „Manometer für Hunger und Sättigung“ (KISCH) spricht nicht in richtiger Weise an. Sicher spielt das bei vielen Menschen eine Rolle — „Auch familiär! Denn das Vielessen steckt an“ (KREHL). „Der Fettsüchtige spart vor allem an Bewegung . . . Der endogenen Fettsucht fehlt zunächst nicht die Möglichkeit sondern der Impuls zur Bewegung.“

Aber nicht alle, die sich wenig körperlich betätigen, werden dick, und die Dickwerdenden werden trotz unveränderter Nahrungsaufnahme und Tätigkeit nicht uferlos immer dicker. Einmal ist schließlich bei jedem ein Endzustand erreicht. Am leichtesten, „von selbst“ sozusagen, nehmen Rekonvaleszenten zu und Menschen, die im Hungerzustand abgenommen haben. Sie nehmen zunächst zu bis *über* ihr früheres „Normalgewicht“. Im weiteren Verlauf stellen sie sich aber sehr bald wieder auf das alte Gewicht ein. Die klinische Erfahrung lehrt, daß viele Menschen trotz aller Liege- und Ruhekuren mager, unerwünscht mager bleiben und in langen Wochen mühsam erzielte Gewichtszunahmen in

wenigen Tagen wieder verlieren. Bei gleicher Arbeit und gleichem Essen wird nur ein gewisser Hundertsatz dicker, ein anderer Hundertsatz magert ab, und wieder andere halten ihr Gewicht. Von den Abnehmenden nimmt der eine weniger, der andere mehr ab, und das Gleiche gilt für die Zunehmenden. Wieder andere werden mit den Jahren fettleibig, auch wenn sie sich früher körperlich nie *mehr* betätigt und nie *weniger* gegessen haben; und kein noch so heftig betriebener Sport und keine noch so knappe Kost rettet sie davor. Schließlich gibt es sowohl träge wie quicklebendige Fettleibige.

Es ist in zuverlässigen Untersuchungen erwiesen, daß *Fettleibige trotz äußerst knapper Ernährung nicht abnehmen*. v. NOORDEN beobachtete einen 35jährigen Mann von 170 cm Größe (Grundumsatz 2083 Calorien nach HARRIS-BENEDICT), der täglich 8 km in der Ebene ging, eine Steigarbeit von mindestens 400 Calorien leistete und bei 8 Stunden Nachtschlaf fast den ganzen Tag auf den Beinen war. Der Kranke bekam eine genau abgewogene Kost von täglich 1720 Calorien, litt dabei keinen Hunger und war sehr bestrebt, abzunehmen. Er nahm bei dieser Unterernährung innerhalb von 3 Monaten von 102 auf 101 kg ab! Ein anderer 98 kg schwerer Kranke v. NOORDENS nahm bei geringerer körperlicher Tätigkeit und derselben Kost wie der vorige Kranke innerhalb von 4 Wochen um fast 5 kg ab. Eine Kranke UMBERS (150 cm, 96 kg) hielt 7 Tage lang ihr Gewicht mit einer täglichen Zufuhr von 919 Calorien. LAUTER berechnete aus einem langfristigen Versuch an einem Kranken mit „hypophysärer Fettsucht“ einen Verbrauchsüberschuß von 55518 Calorien, entsprechend 5,58 kg Fett oder 7,23 kg Fettgewebe. Die *tatsächliche* Gewichtsabnahme in dieser Zeit betrug aber nur 5 kg. Einer unserer eigenen sehr zuverlässigen und mit allen Kräften um Gewichtsabnahme kämpfenden Fettsüchtigen (cerebraler Typus, Größe 171 cm, Alter 42 Jahre) bekam 10 Tage lang 1000 g Obst- und Gemüsesaft, d. h. maximal 500 Calorien täglich und nahm dabei außer Bett von 88,0 auf 83,8 kg ab. In einer anderen Periode der Behandlung wurden 15 Tage lang täglich 1600 Calorien gegeben. Das Gewicht sank von 85,6 kg auf 85,2 kg. Da der Grundumsatz des Kranken 1822 Calorien betrug (Wert im Rahmen der Norm), hätte er nach dieser Rechnung in der ersten Periode täglich rund 1300 Calorien, in der zweiten Periode rund 200 Calorien aus Körperbeständen zusetzen müssen, nur um den Grundumsatz zu bestreiten. Und die Gewichtsabnahmen erreichten nicht mehr als 4,2 bzw. 0,4 kg! Dabei war der Kranke den größten Teil des Tages außer Bett und versicherte stets, nicht unter Hunger zu leiden. Ähnliche Beispiele haben v. BERGMANN, SCHWENKENBECHER, SALOMON u. a. veröffentlicht.

Das Fehlen der erwarteten Gewichtsabnahme wird oft mit Wasseransatz erklärt. Starke Schwankungen im Wasserhaushalt des Fettleibigen (MÜLLER, KREHL, GRAFE) und im Wassergehalt des Fettgewebes (BOZENRAAD, SCHIRMER) sind lange bekannt. Die starken Gewichtsabnahmen zu Beginn einer Entfettungskur beruhen zum größten Teil auf Wasserabgabe. Der Fettleibige hat mehr Wasser verfügbar als der Normalgewichtige. Wo er dieses Wasser speichert, wissen wir nicht sicher. Jedenfalls fanden LAUTER und BOZENRAAD das Unterhautgewebe umso wasserärmer, je fetter es war (vgl. S. 487). Wasseransatz und Wasserabgabe spielen bei Gewichtsschwankungen eine erhebliche Rolle. Daß aber der Fettleibige zu *Beginn* einer Unterernährungsphase Wasser ausschwemmt und dann im *weiteren Verlauf* über Monate hin gerade immer so viel Wasser retiniert, daß sein Gewicht konstant bleibt, — also nur wasserreicher wird — ist unwahrscheinlich und unbewiesen. Es müßte dann auch leichter, nicht, wie tatsächlich, immer schwerer sein, mit diuretischen Medikamenten nennenswerte Gewichtsabnahmen zu erzielen. Man kommt unseres Erachtens nicht um die Tatsache herum, daß es *Fettleibige* gibt, die *mit ganz ungewöhnlich wenig Nahrungsbrenn-*

werten ihren Brennwertbedarf bestreiten können und fettleibig bleiben unter Bedingungen, unter denen nach den für den Gesunden geltenden Maßstäben von ausreichender Ernährung nicht mehr die Rede sein kann. *Überreichliche Nahrungszufuhr und Fettansatz, ungenügende Nahrungszufuhr und Abmagerung sind also nicht zwangsläufig miteinander verkoppelt.*

„Sobald aber die Überernährung andauert, folgt die Fettablagerung in den Geweben mit mathematischer Sicherheit“, schreibt v. NOORDEN. Das ist grundsätzlich natürlich richtig. Es läßt sich nur sehr schwer feststellen, ob tatsächlich Überernährung vorliegt. 5 g Fett über eine gewohnte Nahrungszufuhr, mit der das Gewicht jahrelang gleich blieb, braucht noch keineswegs Überernährung zu bedeuten. Solche Überschufzufuhren können durch ein paar Muskelbewegungen mehr, vielleicht auch durch nicht muskulär bedingte Umsatzsteigerungen ausgeglichen werden. Die Dinge liegen nicht so einfach, daß es möglich wäre, aus einer Zufuhr, die den täglichen Bedarf um 50 oder 100 Calorien überschreitet, die in einem Jahr resultierende Gewichtszunahme zu berechnen.

Als Zufuhr kann selbstverständlich immer nur die *resorbierte* Nahrung gerechnet werden. Der Fettleibige nutzt die Nahrung nicht besser und nicht schlechter als als der Stoffwechselgesunde (NEUENSCHWANDER-LEMMER). Der Verbrauch kann aber, wie wir sahen, nur ganz grob *geschätzt* werden. Die Koordination der Bewegungen, die Kraft jeder Einzelbewegung, kaum erkennbare Mitbewegungen spielen mit und machen *genaue* Verbrauchsfeststellung unmöglich. Nicht nur die tatsächlich geleistete äußere Arbeit entzieht sich der genauen Erfassung. Unabhängig davon schwankt der Trainingszustand und die individuelle Umsatzhöhe und ihre Reaktion auf Außeneinflüsse von Mensch zu Mensch. Häufig schließen wir auf höheren Energieumsatz nur daraus, daß eben ein Mensch mit einer Nahrung, die einen anderen fettleibig macht, auf seinem Gewicht stehen bleibt. Wiederholte Beobachtungen scheinen uns zu zeigen, daß es Menschen gibt, die viel mehr essen als andere bei denselben äußeren Anforderungen und die trotzdem jahrelang ihr Gewicht halten. Eines Tages fangen sie dann an, trotz ganz unveränderter Ernährungs- und Lebensweise an Gewicht zuzunehmen. Sie schränken ihre Nahrungszufuhr ein, sie bewegen sich mehr — der Fettleibige leistet mit der Bewegung seines Körpers an sich schon mehr als der Magere —, aber der erhoffte Erfolg bleibt aus. Es wird „alles zu Fett“, bis sich schließlich auf einem höheren Niveau ein neues „Gewichts-Gleichgewicht“ einstellt. Man ist versucht, in solchen Fällen an Störungen zentraler Regulationen durch die fortgesetzte übermäßige Nahrungszufuhr zu denken.

Die maßgebende Bedeutung des Individuellen zeigen uns noch andere Beobachtungen. Wenn wir Menschen, deren Dickwerden wir miterleben, genauer ansehen, dann werden sie durchaus nicht alle *in gleicher Art* dick. Der eine bekommt dicke Wangen, ein Doppelkinn und Speckfalten im Nacken, im übrigen ändert sich nicht viel. Ein anderer „geht in die Breite“: Bei ihm werden Schultergürtel, Brust und Bauch fettreich. Bei einem Dritten steht die zunehmende Wölbung des Bauches ganz im Vordergrund. Wir finden hier alle die oben geschilderten Typen wieder. Zwischen Kind und Erwachsenen bestehen graduelle Unterschiede insofern, als der kindliche Organismus bei erhöhter Nahrungszufuhr eine stärkere Neigung zu Ansatz und eine geringere Neigung zu kompensatorischer Erhöhung seines an sich schon hohen Umsatzes aufweist. Wenn in der Pubertätszeit kindliche Fettleibigkeit so oft ohne Behandlung schwindet, so zeigt das gleichfalls, daß der kindliche Organismus stärkere Ansatz-tendenzen hat als der geschlechtsreif werdende und ausgereifte. Der hohe Stoff-

verbrauch und die größere körperliche Aktivität lassen das Kind bei Nahrungseinschränkung aber auch rascher abnehmen als den Erwachsenen. Das Kind setzt rasch an und nimmt ebenso rasch wieder ab — der Greis nimmt trotz aller Mühe kaum zu und hält seinen Bestand zäh fest. Unter diesen Umständen und im Hinblick auf den physiologischen Wechsel von Perioden der Fülle (Mastbereitschaft) und Streckung und die großen Schwankungen der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung beim Kind (GÖTTCHE, PETÉNYI-LAX, NIEDERWASSER, DE BRUIN) läßt sich ja im Einzelfall meist nicht entscheiden, ob Kosteneinschränkung oder natürliches Heranwachsen das übermäßige kindliche Fettpolster schwinden ließen, ob das Kind voller geworden, weil es sorgfältiger und reichlicher ernährt oder einfach, weil es älter geworden und in eine „Periode der Fülle“ hineingewachsen ist.

Alles in allem müssen wir sagen: Nur *im Rahmen der endogen gegebenen, individuellen Reaktionsmöglichkeiten bestimmt die Energiebilanz das Ausmaß und die Örtlichkeit der Zu- oder Abnahme des Fettgewebes*. Eine wechselnde Zahl verschiedenster Faktoren wirken zusammen: Niederer Grundumsatz, niedere spezifisch-dynamische Nahrungswirkung, hoher Wirkungsgrad der Muskelleistung, starke reaktive Umsatzsenkung, Vorliebe für fette Speisen, Vielesen, Wärme, geringe Muskularbeit. Wenn auch im Einzelfall jeder dieser Faktoren noch im Rahmen der normalen Schwankungsbreite liegt, so kann doch ihre Summierung auf die Länge der Zeit eine Fettleibigkeit entstehen lassen.

Gegen *mäßiggradige* Überernährung und Unterernährung ist der Organismus durch anpassungsfähige Regulationsmechanismen weitgehend geschützt: Er behauptet sein Gewicht, er stellt es auf etwas veränderter Gleichgewichtslage wieder ein — je nach den ihm innewohnenden Reaktionsmöglichkeiten.

Nun beschränken sich die Auswirkungen der Über- und Unterernährung, sofern sie stärkere Grade annehmen, nicht auf das Fettpolster. Mit Hungerlosigkeit und Appetitlosigkeit, mit dem Gefühl der Sättigung, mit Widerwillen, Ekel, Übelkeit und Erbrechen wehrt sich der Körper gegen allzu häufige und allzu umfangreiche Mahlzeiten. Freilich werden Hunger und Appetit des Menschen nicht allein durch den stofflichen Bedarf bestimmt. Andere Triebe, Affekte, Unbewußtes und Bewußt-Willentliches, Tradition und Gewohnheit spielen mit. Von Schäden durch Überernährung (einmalige „Überladung“ des Magens ist keine Überernährung) wissen wir wenig Zuverlässiges, wenn auch heute viel, *zu viel*, davon geredet wird und mit Schäden durch übermäßige Organbeanspruchung gerechnet werden muß. Klinische Beobachtungen, vor allem hinsichtlich innersekretorischer Störungen (der Keimdrüse, der Schilddrüse, der Hypophyse?), wären sehr erwünscht. Am ehesten ist noch eine stärkere Neigung des überernährten Organismus zu Diabetes mellitus und Eklampsie wahrscheinlich. Beim Kleinkind kann es durch quantitative Überernährung mit einer an sich richtig zusammengesetzten Nahrung zu Störungen der Magenentleerung und bakteriellen Zersetzungen kommen; im Laufe der Zeit treten spezifische Schäden durch den im Übermaß zugeführten Nährstoff hinzu: „Milchnährschaden“, „Mehlnährschaden“ (ROMINGER u. a.).

Im ganzen ist der Körper durch *Unterernährung* mehr gefährdet als durch Überernährung (Schrifttum über Unterernährung bei BRUGSCH, SCHITTENHELM, THANNHAUSER, neuere Arbeiten von AUBERTIN-LACOSTE-SARIE, ADLER-MÖNNICH-TIBERI, BEST-RIDOUT, BOTTIN, CHAMBERS, CHEVILLARD-HAMON-MAYER, DEUTSCH-SCHLAPP, FREUND, HARRA, GUASTALLA, GELLHORN-DUNN, KUCH-LAZAROVICH-HREBELJANOVICH, LEOVICH, LAZAROVICH-HREBELJANOVICH, MAN-GILDEA, MARTINI-BONSIGNORE, RABINOVITCH, RUSKA-OESTEREICHER, TALBOT, TORBERT, TSUTSUI, ULRICH, WETZEL-WOLLSCHITT-RUSKA-OESTEREICHER

V. NOORDEN, WITSCH, JUNKERSDORF-LESENFELD, LENNOX-O'CONNOR-BELLINGER, ROSENSTEIN, GLADSTEIN, MOURIQUAND-LEULIER-SÉDALLIAN, MORGULIS-BOLLMAN-BROWN, SCHADOW-SEHESTEDT). Bei calorischer Unterernährung schmelzen zunächst die Fettdepots ein. Infolge unzureichender Nahrungszufuhr (bzw. schlechter Resorption) nimmt der Körper erst rasch, dann langsamer ab, bis schließlich auf tieferem Niveau Gewichtskonstanz erreicht wird. Die Geschwindigkeit der Körpergewichtsabnahme hängt vom Ernährungszustand beim Beginn des Hungers und individuellen Besonderheiten des Organismus ab. Wie beim Fettansatz beobachtet man auch beim Fettschwund große individuelle Unterschiede. Im allgemeinen schmelzen zunächst die dicksten Fettpolster (vgl. auch LAUTER, TERHEDEBRÜGGE), gleichgültig, an welcher Stelle sie im Einzelfall liegen. Es sind dieselben Fettpolster, die bei Überernährung als erste gefüllt werden. Aus diesem Grund wird die Abmagerung erst spät erkennbar bei Menschen, die am Stamm und an den Extremitäten abmagern, während Gesicht und Nacken noch ein leidliches Fettpolster besitzen. Erst bei stärkstem Bedarf schwindet das Unterhautfett so gut wie ganz und auch ein Großteil des stützenden Fettgewebes wird eingeschmolzen. Bezüglich der übrigen Veränderungen des Organismus im Hunger sei auf die Darstellung auf S. 554ff. verwiesen.

4. Örtliche Veränderungen des Zellstoffwechsels.

Die Versuche, die Entstehung der Fettsucht mit Verminderung des Grundumsatzes, mit verringerter spezifisch-dynamischer Nahrungswirkung, mit einem besseren Wirkungsgrad der Muskelarbeit oder mit Einschränkung der Muskel-tätigkeit zu erklären, die Versuche, die Magersucht ganz allgemein auf gegenseitige Veränderungen zu beziehen, haben zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt.

Es wurde oben darauf hingewiesen, daß bei Fettleibigen *und* Mageren niedriger Grundumsatz und fehlende spezifisch-dynamische Nahrungswirkung gefunden werden können. In beiden Fällen ist der Organismus auf größte Sparsamkeit eingestellt. Der Magere hat keine, der Fettleibige scheint in manchen Fällen oder in gewissen Phasen keine *verfügbare* Reserve zu haben — das bedeutet praktisch keinen großen Unterschied. Das Fettgewebe des Fettleibigen reißt — wenn man so sagen darf — unter gewissen Umständen gierig die Nährstoffe an sich. V. BERGMANN hat den Ausdruck „lipomatöse Tendenz des Fettgewebes“ geprägt und damit die primäre Ursache der Fettleibigkeit ins Gewebe verlegt. Die Bedeutung der Stoffwechselvorgänge im Fettgewebe selbst kommt auch darin zum Ausdruck, daß umgrenzte Fettgewebsbezirke — Lipome, transplantierte Fettgewebsstücke — stoffwechselfysiologisch weitgehend unabhängig werden können (s. S. 592).

Von der stoffwechselchemischen Grundlage dieser Fettgier („lipomatösen Tendenz“) wissen wir nichts. LICHTWITZ meint, hormonale und nervöse Einflüsse könnten Änderungen der Zellarchitektur der Fettzelle herbeiführen und dadurch das Zusammentreffen von Enzym (Lipase) und Substrat verhindern. „Überinsulinisierung — sowohl endogene, als auch in therapeutischer Absicht durchgeführte — bildet Fett. In der gleichen Richtung wirkt Störung der Produktion von Thyroxin bzw. von thyreotropem Hypophysenhormon. Außer diesen Fehlern der Hormonversorgung ist . . . zu beachten, daß das Fettgewebe oder die nervösen Zentren die Fähigkeit verlieren können, auf diese Hormone zu reagieren.“

5. Zusammenfassung.

Das Rätsel der Fettsucht und Magersucht hat sich von der Seite des Energiehaushaltes aus nicht lösen lassen. Die Gesamtheit aller Untersuchungen des intermediären Fettstoffwechsels brachte keinen entscheidenden Beitrag zur Lösung. Und auch durch Überernährung und Unterernährung wird das Ausmaß der Gewichtszunahme und -abnahme und die Örtlichkeit des Gewebeschwundes und -ansatzes nur im Rahmen der individuellen Reaktionsmöglichkeiten bestimmt. So scheint das Ergebnis ein Ignoramus zu sein. In Wirklichkeit ist es aber doch nicht so negativ. Es läßt immerhin *eine* bedeutsame Tatsache erkennen: die uneinheitlichen, ja widerspruchsvollen Ergebnisse zuverlässiger Untersuchungen deuten offenbar darauf hin, daß es eine Pathogenese *der* Fettsucht und *der* Magersucht nicht gibt. Jeder Fall von Fettsucht und Magersucht muß in seiner ihm und nur ihm eigenen Pathogenese erforscht, in seiner individuellen Kombination von Regulationsstörungen klargelegt werden. Der Lösung des Rätsels werden wir nur dann näher kommen, wenn es uns gelingt, zu gleicher Zeit den (normalen oder abnormen) Ablauf aller jener Regulationen zu überschauen, die sich im Energiehaushalt, im intermediären Fettstoffwechsel, im subjektiven (auch rein seelisch bestimmbar!) Nahrungsbedürfnis und in der Nahrungsaufnahme des Kranken zu erkennen geben, und wenn wir uns außerdem diese umfassende Übersicht in verschiedenen Phasen der Krankheit verschaffen können. Von verschiedenen Seiten kann der primäre Anstoß ausgehen zu Störungen dieses Zusammenspiels von Funktionen und Regulationen, das man „normal“ nennt. Niemals läßt sich mit Sicherheit lediglich aus der primären Regulationsstörung auf den Endeffekt schließen und niemals aus dem konkreten klinischen Zustandsbild auf die Natur der primären Regulationsstörung. Die Gesamtheit aller inneren und äußeren Lebensbedingungen des Individuums gestaltet das Maß und die Fortwirkung einer jeden Regulationsstörung.

VI. Örtliche Fettsuchts- und Magersuchtszustände.

1. Lipomatose.

Eine abnorm starke, auf gewisse engere Gebiete beschränkte Vermehrung des Fettgewebes nennen wir *Lipomatose* (von Lipos, griech. = Fett). Das Lipom ist keine spezifisch menschliche Bildung; man hat Lipome auch bei Pferden, Eseln und Kühen gesehen. Die Vermehrung des Fettgewebes bei der Lipomatose kann einen scharf umschriebenen Gewebsbezirk betreffen (*Lipomatosis circumscripta*) oder sich über größere Gebiete hin erstrecken (*Lipomatosis diffusa*). Eine ganz scharfe Grenze zwischen „allgemeiner“ Fettsucht (Adipositas) und „örtlicher“ Fettsucht (*Lipomatosis*) läßt sich nicht immer ziehen. Einerseits beschränkt sich die „allgemeine“ Fettsucht häufig auf bestimmte Körpergegenden („Fettleibigkeitstypen“), auf der anderen Seite können lipomatöse Bildungen so ausgedehnt werden, daß sie die Körperform im ganzen maßgebend bestimmen.

Vorkommen. Da Lipome nur selten Beschwerden machen und nur selten durch ihre Größe und Lage entstellend wirken, geben sie in den wenigsten Fällen Anlaß zu ärztlicher Behandlung. Man findet sie sehr oft als Nebenbefunde, von denen der Träger selbst garnichts weiß. Aus diesen Gründen fehlen uns brauchbare Angaben über die Häufigkeit der Lipomatose. Mit allem Vorbehalt

sollen 2 Zahlen genannt werden: Der Chirurg GURLT fand 1880 unter 3024 Gewächsen 318 Lipome (10,5%), der Pathologe BROHL 1886 unter 2053 Gewächsen 66 Lipome (1,9%). Es liegt in der Natur der Sache, daß der Chirurg nur der größeren Lipome wegen aufgesucht wird und daß wir die Häufigkeit und den Zeitpunkt des Auftretens nur bei Lipomen der Körperoberfläche einigermaßen beurteilen können; Lipome an den inneren Organen gehören zu den Seltenheiten. Die folgenden Ausführungen beziehen sich — wenn nicht ausdrücklich anders angegeben — nur auf die Lipome der Körperoberfläche.

GÜNTHER hat das gesamte, bis 1920 in der Literatur auffindbare und sein eigenes Krankengut, insgesamt 653 Fälle, zusammenfassend bearbeitet. „Wenn man ... der Lipombildung ... eine besondere Aufmerksamkeit zuwendet, kommt man zu der Überzeugung, daß es sich um eine recht häufige Anomalie handelt“ (GÜNTHER). Wir selbst haben in Mittel- und Norddeutschland seit Jahren unsere Aufmerksamkeit auf Lipome gerichtet und haben dabei im Gegensatz zu GÜNTHER den Eindruck gewonnen, daß man von einer „recht häufigen Anomalie“ doch wohl nicht sprechen kann. Wir haben oft Monate lang kein Lipom gesehen. Ist es nur Modesache, wenn in den beiden letzten Jahrzehnten viel weniger Arbeiten über Lipomatose erschienen sind als vor 30 und 40 Jahren? Ist es der Umstand, daß in der Lipomatose keine klinisch wichtigen Probleme zu liegen schienen? Oder ist es wirklich ein Seltenerwerden dieses Zustandsbildes?

Männer sind häufiger mit Lipomen behaftet als Frauen. WIEL berechnet aus 125 Fällen ein Verhältnis von 4,4:1, GÜNTHER aus 399 Fällen ein Verhältnis von 3,5:1. Wenn Chirurgen (GROSCH, COENEN) unter ihren Kranken mit solitären Lipomen mehr Frauen als Männer finden, dann beweist das nur, daß sich mehr Frauen als Männer zur operativen Beseitigung entschließen.

Über das *Alter* zur Zeit des Auftretens der ersten Lipome lassen sich schwer zuverlässige Angaben machen. Oft genug werden die Lipome von ihrem Träger ganz zufällig entdeckt und dann, einem Kausalitätsbedürfnis folgend, nachträglich auf irgend ein besonderes Ereignis zurückgeführt. Nur wenige Menschen glauben, mit Bestimmtheit den Zeitpunkt der Lipomentstehung angeben zu können.

Man muß diese Fehlerquellen bei der Beurteilung aller Zahlenangaben im Auge behalten. Bei 179 Lipomträgern (davon 150 männlichen) ergab sich anamnestisch hinsichtlich des ersten Auftretens der Lipome die nachstehende Verteilung auf Lebensjahrfünftel:

Männer: 2 — 3 — 4 — 8 — 15 — 21 — 26 — 29 — 20 — 15 — 4 — 3;

Frauen: 0 — 0 — 1 — 3 — 3 — 3 — 3 — 4 — 6 — 3 — 1 — 0 — 2 (WIEL).

Das bedeutet, daß bei 2 von 150 männlichen Lipomträgern die Lipome im ersten Lebensjahrfünftel auftreten, bei 29 zwischen dem 35. und 40. Jahr usw. Bei Berücksichtigung des Altersaufbaus der Gesamtbevölkerung zeigt sich gleichfalls die Häufung des Auftretens von Lipomen in mittleren Lebensjahren, vor allen Dingen zwischen dem 30. und 40. Jahr. „Bei beiden Geschlechtern findet sich außerdem ein stärkerer Anstieg in der Pubertätszeit. Der Mann zeigt vor dem 40. Lebensjahr die stärkste Disposition, bei der Frau scheint das Klimakterium eine geringe Steigerung der Frequenz zu bedingen“ (GÜNTHER). Solitäre Lipome treten gewöhnlich erst in reiferen Jahren auf.

Klinisches Bild. Lipome sind teils deutlich abgegrenzte rundliche Gewächse (*Lipomatosis circumscripta*), teils mehr diffuse, mit Fortsätzen in das umgebende Gewebe hineinreichende Schwellungen (*Lipomatosis diffusa*). Vielfach kommen beide Formen beim gleichen Menschen vor. Unter 137 Fällen des Schrifttums

finden sich 39% umschriebene Lipomatosen, 51% diffuse Lipomatosen und 10% Mischformen. GÜNTHER fand unter 18 eigenen Fällen 9mal die umschriebene, 5mal die diffuse und 4mal die gemischte Form. Das Fettgewebe der übrigen Körperteile wird durch die Lipombildung in der Regel nicht berührt. *Allgemeine Fettsucht und Lipomatosis scheinen nicht häufiger zusammen vorzukommen als dem Zufall entspricht.* Trotz stärkster Abmagerung können Lipome unverändert weiterbestehen; sie stehen dann, vor allem wenn es sich um große Einzellipome handelt, in groteskem Mißverhältnis zu dem übrigen Körper (Abb. 18). Es gibt indes auch Beobachtungen, in denen die Lipome an der allgemeinen Abmagerung teilnahmen (PRICHARD, BAKER).

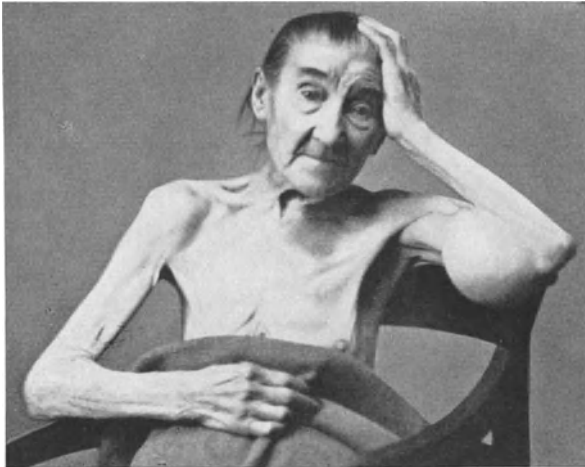


Abb. 18. Lipom bei äußerster Abmagerung. (Aus Handbuch der inneren Medizin IV/1. 1926.)

Gründe für dieses unterschiedliche Verhalten kennen wir nicht.

Die Größe der Einzellipome kann Apfel-, ja Mannskopfgröße erreichen. Multiple Lipome erreichen nicht die Größe der Einzellipome; sie werden meist nur hirse Korn- bis nußgroß. Bei ein- und demselben Träger sind 100 (KRAUSE, HARBITZ), 106 (v. WAHL), 185 (SCHEMENSKY), 215 (DARBEZ) Lipome gezählt worden.

Die Lipome sind zu meist weich und kugelig oder scheibenförmig plattgedrückt; kleinere erscheinen derber. Sie liegen subcutan, grenzen nach innen

an die Muskelfascie und sind im allgemeinen gegen die Haut wie gegen die Unterlage frei verschieblich. Öfters läßt die Haut über den lipomatösen Stellen die Venen bläulich durchschimmern.

Was bezüglich der *Lokalisation der umschriebenen Lipome* auffällt, das ist ihre häufig *symmetrische Anordnung*. In etwa der Hälfte aller Fälle des Schrifttums wird sie ausdrücklich hervorgehoben, in anderen ergibt sie sich aus der Beschreibung (Lit. bei GÜNTHER; neuere Beobachtungen von MOREIRA DA FONSECA, LÖWENSTEIN, BUSCHKE-CASPER). Wenn auch die Symmetrie organischer Bildungen niemals streng mathematisch sein kann, so ist sie doch „oft so hochgradig ausgeprägt, daß einer lipomatösen Vorwölbung der einen Seite eine bilateral-symmetrische mit fast mathematischer Genauigkeit entspricht“ (GÜNTHER). Die rechte Seite scheint bevorzugt zu sein. Bei der in Schüben verlaufenden Entwicklung der Lipomatose kann die Symmetrie vorübergehend gestört sein und erst im weiteren Verlauf wieder in Erscheinung treten. Auch sollen, wenn eine *morphologische* Symmetrie nicht nachweisbar ist, an den entsprechenden Stellen der Gegenseite Reizerscheinungen beobachtet werden können. *Lipome kommen am ganzen Körper vor* — nach 300 Fällen des Schrifttums in abnehmender Häufigkeit an Hals und Nacken, Oberarm, Unterarm, Bauch, Oberschenkel, Rücken, Brust, Lende, Schulter, Kopf, Gesicht, Sakralgegend, Unterschenkel, Achselhöhle, Gesäß, Leistengegend, Scrotum, Augen, Kniekehle, Handrücken, Fußrücken, Finger. Gewöhnlich wird eine bestimmte Körpergegend auch bei verstreutem Auftreten der Lipome vorzugsweise befallen. Man

hat danach von einem Typus cervicalis, einem Tylus humeralis usw. gesprochen. Nach GÜNTHERS Beobachtungen beschränkt sich die Lipombildung in 75% aller Fälle auf die Gliedmaßen. Nach den Angaben des übrigen Schrifttums scheint Beschränkung auf Hals und Nacken gleich häufig zu sein (häufigere Veröffentlichung der mehr in die Augen springenden Hals-Nackenlipome?). Solitäre Lipome scheinen mehr den Rücken und den Kopf zu bevorzugen (FISCHER). Lipome von besonderer Größe oder Lokalisation (an Achselhöhle Kniekehle, Leistenengegend, Scrotum, Hals) können durch Druck auf Gefäße und Nerven (s. unten) und durch Verdrängung benachbarter Organe zu unangenehmen Störungen führen.

An *diffuser Hals-Nackenlipomatose* erkranken fast nur Männer, die dann nicht selten starke Verunstaltungen des Halses und Kompressionserscheinungen (Dyspnoe, venöse Stauung) aufweisen. „Bei oft blasser Hautfarbe, magerem Gesicht, dünnen Beinen mit trockener, faltiger Haut zeigten sie einen Stiernacken und einen Umfang von Rumpf und Armen, deren sich der farnesische Herkules nicht zu schämen brauchte“ (CURSCHMANN). (Die Chirurgie bezeichnet die Hals-Nackenlipomatose gern als MADELUNGschen Fetthals, weil MADELUNG 1888 als erster Chirurg eine Arbeit „Über den Fetthals“ veröffentlicht hat. Es ist aber klarer und unmißverständlicher, das Zustandsbild als das zu bezeichnen, was es ist: Als diffuse Lipomatose des Halses.)

Nicht zur Lipomatose gehört die „*Pseudolipomatosis symmetrica*“. Unter dieser Bezeichnung beschrieb POTAIN umschriebene schmerzlose Wülste in den Supraclaviculargruben, die vor allem bei Frauen vorkommen sollten. In neuerer Zeit hat man von diesem Zustandsbild nichts mehr gehört. Wahrscheinlich hat es sich in den Fällen von POTAIN einfach um starke Polsterung oder Vorwölbung der Supraclaviculargruben gehandelt.

Die *Entwicklung* der umschriebenen und diffusen Lipome kann langsam erfolgen, ohne irgendwelche Beschwerden, ohne daß es der Träger bemerkt. 11% der Kranken GÜNTHERS wußten nichts von ihren Lipomen. Häufig scheint das Wachstum in Schüben vorstatten zu gehen, wobei im Beginn leichte Schmerzen auftreten und die Wahrnehmung der Wachstumsschübe erleichtern können. Über die *Wachstumsgeschwindigkeit* der Lipome wissen wir nichts Sicheres. Manche Lipomträger berichten von einem plötzlichen „Aufschießen“ ihrer Geschwülste. In einer Beobachtung von BUCHTERKIRCH-BUMKE entwickelten sich zahlreiche Lipome innerhalb weniger Tage nach einem Sturz. Wachstumsperioden mit jahrelangen Pausen berichten PETRÉN, EHRMANN, RENARD, v. LUTZAU. Größenschwankungen (durch lokale venöse Stauung?, durch Lymphstauung?) und völliges Verschwinden der Gewächse ohne erkennbare Ursache werden mehrfach angegeben.

Gelegentlich kommt hochgradige *Angiomatose* bei Lipomatose vor (7 Fälle des Schrifttums; vgl. GÜNTHER), ohne daß engere Beziehungen hinsichtlich Ort und Zeitpunkt des Auftretens beider Zustände nachweisbar gewesen wären. „Eine auffallende Häufung von *Carcinomen* und anderen Gewächsen hat sich bei Lipomatträgern nicht feststellen lassen“ (GÜNTHER). Wenn Lipome verhältnismäßig häufig mit *Mißbildungen*, „Degenerationsstigmata“ und psychischen Abwegigkeiten beschrieben worden sind, so wäre zu prüfen, ob diese Häufigkeit nicht einfach darauf beruht, daß bei solchen abnormen Menschen nur genauer nach Lipomen *geahndet* wurde.

Schmerzsymptome gehören nicht zum Bild der Lipomatose. Zuweilen ist der Beginn der Lipombildung mit Schmerzen verbunden, zuweilen wird Druckempfindlichkeit der Lipome angegeben. Von *Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen* wurde vereinzelt berichtet (neuerdings von GOURIOU-AUDOYE-CHEVALIER), selten von vasomotorischen Störungen. Regelmäßig wiederkehrende Veränderung des morphologischen Blutbildes, des Nervensystems, der innersekretorischen Drüsen

fehlen. Auch die Untersuchung der übrigen inneren Organe ergibt keine gesetzmäßigen Abweichungen von der Norm.

Lipome der inneren Organe gehören zu den Seltenheiten. Am häufigsten sind noch die submucösen Darmlipome. Sie bedingen Stuhlverstopfung, gelegentlich Blut- und Schleimabgänge und Ileus. Etwa 250 Fälle sind im Schrifttum niedergelegt; $\frac{3}{4}$ dieser Lipome saßen am Dickdarm (DIDIER, WEISE u. a.). Retroperitoneale Lipome können sehr groß werden und Verdrängungserscheinungen machen. Sie sollen sich durch besonders rasches Wachstum auszeichnen (VEGESACK); FLYNN berichtet neuerdings von einem fußballgroßen retroperitonealen Liposarkom mit myxomatöser Entartung. Bei einem epiduralen Lipom sah OSANN die Erscheinungen einer Bulbärparalyse; CELLINA beschrieb ein stiel förmiges Lipom des Perikards bei Situs inversus, STEFAN ein symptomloses Lipom am Kleinhirnbrückenwinkel.

Die „*Lipomatosis gigantea*“ der älteren Literatur (Lit. bei GÜNTHER), der partielle Riesenwuchs mit Fettgewebswucherung umfaßt offenbar kein einheitliches Krankheitsbild. Die meisten Beschreibungen (26 von den 39 bis zum Jahre 1920 mitgeteilten) stammen aus dem vorigen Jahrhundert. Die Fettgewebswucherungen befallen hierbei meist nur die Gliedmaßen und machen sich sofort nach der Geburt oder in den ersten Lebensjahren bemerkbar. Symmetrische Bildungen sind dabei selten. Häufig ist die *Lipomatosis gigantea* mit Lipombildungen an anderen Körperteilen verbunden und diese Begleitlipome zeichnen sich dann vor den Lipomen der gewöhnlichen Lipomatose durch ihre Größe, ihr rasches Wachstum und ihre ungewöhnliche Lage aus. Nicht selten findet man gleichzeitig auch andere Anomalien der Haut und Syndaktylie (GÜNTHER, neuerdings FERIZ). Oft scheinen bei der *Lipomatosis gigantea* Haut, Unterhaut, Muskulatur und Knochen in gleicher Weise betroffen zu sein. Man ist versucht, hier an örtlich begrenzte Einflüsse des Wachstumshormons zu denken. Es scheint sich hier in der Lipomatose dieselbe angeborene Fehlsteuerung der Entwicklung auszudrücken wie in den gleichzeitig bestehenden anderweitigen Fehlbildungen.

Die *Diagnose* des Lipoms läßt sich nach Gestalt, Konsistenz und freier Verschieblichkeit gegen Haut und Unterlage im allgemeinen leicht stellen. Sarkom- und Carcinommetastasen, leukämische Hautinfiltrate und die multiplen Fibrome der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit gehen mit schweren Allgemeinerscheinungen einher. Sarkom- und Carcinommetastasen und Hautgummen treten außerdem meist nicht symmetrisch auf. Bei leukämischen Infiltraten wird in der Regel das Blutbild entscheiden. Schwieriger kann die Abgrenzung gegen Lymphogranulom sein, wenn Milztumor, Fieberperioden, Hautjucken und Veränderungen des Blutbilds fehlen. Das Atherom ähnelt dem Lipom. Indes sitzen Atherome meist am behaarten Kopf und sind härter als Lipome.

Lipome innerer Organe werden klinisch kaum als solche erkannt. Bei Bestehen subcutaner Lipome wird man immerhin die Lipomnatur unklarer intra-abdominaler Gewächse in Betracht ziehen.

Prognose. Die Prognose des Lipoms ist günstig. Wenn auch Rückbildungen nicht sehr häufig vorkommen, so kennt man doch keine maligne Entartung.

Pathologische Anatomie und Physiologie des Lipoms. Die pathologische Anatomie rechnet die *umschriebenen Lipome* zu den *gutartigen Gewächsen*. Lipome sind gelbe, expansiv wachsende Gebilde aus lappig angeordnetem Fettgewebe. Die Grenze gegen die Umgebung bildet eine Kapsel. Die allermeisten Lipome sitzen im subcutanen und intermuskulären, wenige im subserösen, submucösen und retroperitonealen Gewebe. In wachsenden Lipomen sieht man junge indifferente Bindegewebszellen (Lipoblasten), die sich mit Fett anfüllen und auf diese Weise zu großen Fettzellen werden; man sieht Bilder wie bei der Regeneration des Fettgewebes (BORST, DIETEL). Das Wachstum der Lipome erfolgt von innen heraus, so gut wie garnicht durch lipomatöse Umwandlung der Bindegewebszellen der Umgebung (DIETEL). Mit besonderer Aufmerksamkeit wurde in den Lipomen nach Nervengewebe gefahndet. Ein Teil der Unter-

sucher entdeckte an einzelnen Stellen Nervenfasern (ALSBERG, GOEBEL, HARBITZ, WIEL, WINGENROTH), andere suchten vergebens danach (BUSCHKE, FRANCKENBERG, GÜNTHER, HAFFERKORN, LUBARSCH, MATTHISOHN). Blutgefäße besitzt das Lipom nicht.

Je nach *Anteil anderer Gewebsarten* spricht man (nach BORST) von Lipoma fibrosum, Lipoma myxomatodes, von teleangiektatischen, kavernösen, verkalkenden und verknöchernden Lipomen. Heterotope, d. h. *nicht* vom normalen Fettgewebe ausgehende Lipome sind an den Gelenken gefunden worden (u. a. als zottige intraartikuläre Lipome der Gelenkkapsel, entstanden durch entzündliche Hyperplasie und Fettinfiltration der Gelenkzotten), außerdem in den Meningen und im Gehirn, in Mamma, Niere, Leber, Lunge, Herz, Tube, Uterus, Samenstrang, Knochenmark und Thymus. Die heterotopen Lipome bestehen selten *ausschließlich* aus Fettgewebe.

Die *diffuse Lipomatose* unterscheidet sich histologisch nicht wesentlich von der umschriebenen Lipomatose. Das diffuse Lipom besitzt jedoch keine Kapsel und geht ohne scharfe Grenze in das normale Fettgewebe über.

Veränderungen anderer Organe, Veränderungen der Lymphgefäße, der Lymphdrüsen, der Drüsen mit innerer Sekretion finden sich bei beiden Lipomatoseformen nicht überdurchschnittlich häufig.

Als diffuse Lipomatosen können auch die „*Vakatwucherungen*“ des Fettgewebes bei Muskelatrophie („lipomatöse Pseudohypertrophie“), die Fettgewebsvermehrung bei Schrumpfung von Nieren, Pankreas und Lymphdrüsen aufgefaßt werden, die abnorm starke Vermehrung des Epikardfettes („*Fettdurchwachsung*“), sowie endlich jene angeborenen Fettgewebswucherungen, die sich in embryonalen Spalten bilden.

Das *Lipomfett* ist chemisch identisch mit dem Fett des normalen Fettgewebes. Bei Ernährungsstörungen, z. B. bei Stieldrehung gestielter Lipome kommt es zu öliger Verflüssigung des Inhalts. Von Umwandlung des Lipomfettes in schleimige, wachsartige, kalkig-weiße und paraffinähnliche Massen haben BORST u. a. berichtet. Die chemische Seite dieser Vorgänge ist noch nicht geklärt. Das Blutcholesterin soll bei Lipomatose erhöht sein (LAURENTIER-VALDIGNIÉ).

Über den *Stoffwechsel des lipomatösen Gewebes* liegen Untersuchungen unseres Wissens nicht vor. WELLS fand in Lipomen denselben Lipasegehalt wie im normalen Fettgewebe. Das Lipomfett ist aber für die Lipase unangreifbar. Fehlen hier andere Stoffe, die zur Lipolyse gebraucht werden? Bleiben Ferment und chemisches Substrat in der Lipomzelle räumlich von einander getrennt?

Pathogenese. Die Entstehungsbedingungen des Lipoms liegen noch nicht klar. Die hin und wieder beobachtete Kombination mit Fehlbildungen aller Art (kongenitalen Muskeldefekten, überzähligen Brustwarzen, Kyphoskoliose, Imbezillität) und das gelegentlich familiär gehäufte Auftreten von Lipomen haben dazu geführt, die Lipomatose als „*Konstitutionsanomalie*“ zu betrachten. Die Ursache dieser „Konstitutionsänderung“ wurde gesucht in versprengten Gewebskeimen, in entzündlichen Vorgängen (Tuberkulose, Lues, Gelenkrheumatismus) und in Erkältungen. Beweise dafür gibt es so wenig wie für die Annahme primärer Veränderungen der Blut- und Lymphgefäße. LUBARSCH meinte, es könnten bei sehr fettreicher Lymphe abnorme *Stauungszustände im Unterhautgewebe* den Anstoß zur Lipombildung geben. RÖSSLÉ glaubt, das Wachstum der Lipome sei bedingt „durch die *Verminderung des Gewebsdrucks*“, d. h. durch den Ausfall einer Funktion, die den Lymphfluß reguliert. Abgesehen davon, daß umschriebene Verminderungen des Gewebsdrucks als Vorläufer einer Lipombildung nicht erwiesen sind, bleibt zu erklären, wodurch solche Verminderungen entstehen. Als nicht erwiesen müssen auch ursächliche Zusammenhänge zwischen Lipombildung und *ständig wiederkehrenden Hautreizen* gelten. Ernstlicher muß vielleicht der *Alkoholismus* in Betracht

gezogen werden. WIEL fand unter 132 Lipomträgern 28% Alkoholiker, GÜNTHER unter seinen eigenen Fällen 24%, in dem gesamten, von ihm bearbeiteten Krankengut 16% Alkoholiker. MARTIN ist die Häufigkeit multipler Lipome bei Bierbauern aufgefallen. Leider läßt sich aber meist nicht feststellen, von welchem Alkoholkonsum an der Verfasser einen Menschen als Alkoholiker bezeichnet. Auch gibt es keine Untersuchungen über vergleichsweise Lipomhäufigkeit bei Trinkern und Nichttrinkern.

Ein *Hinweis auf die Entstehungsbedingungen* des Lipoms könnte in ihrem *häufig symmetrischen Auftreten* liegen. Es läßt daran denken, daß die Lipombildung mit symmetrisch angelegten Geweben der Körperbedeckungen in Verbindung steht. Wenn dann die experimentelle Forschung zeigt, wie Stoffwechsel und Wachstum des Fettgewebes unter dem *Einfluß des Nervensystems* stehen, und wenn die Klinik beobachtet, daß Lipome auf *eine Körperhälfte* (MOSCATO), auf das Gebiet *eines* peripheren Nerven oder einzelner *Wurzeln* beschränkt auftreten (ALSBERG, HARBITZ, KLEISSEL, LAVAISE-DELHAYE, PAYR, PETRÉN, SCHOTTMÜLLER), auch einzelne Nervengebiete *verschonen* (LEVINGER), dann muß man doch an Zusammenhänge zwischen Lipombildung und Nervensystem denken. HERMAN berichtete von plötzlich einsetzenden neuritischen und trophischen Störungen mit symmetrischer Lipomatose an Armen und Rumpf. GÜNTHER fand symmetrische Lipome der oberen Gliedmaßen bei tuberöser Hirnsklerose, LANDOUZY die Entstehung von Lipomen bei Hirntumoren und Syringomyelie. MARBURG hat einen Kranken mit basophilem Hypophysenadenom, progressiver Muskeldystrophie, Lipomatose des Gesichts und starker Fettgewebsentwicklung im Bindegewebe beobachtet. Die pathogenetischen Zusammenhänge in all diesen Fällen sind undurchsichtig.

Mehrfach ist über Auftreten von *Lipomen nach Unfällen mit Schädigung des Zentralnervensystems* berichtet worden: Kontusion des Rückenmarks durch Sturz (BUCHTERKIRCH-BUMKE) — Sturz (KOCH, KRAUSE, STRÜMPELL) — Fall auf den Hinterkopf (GOLDSTÜCKER) — Fraktur des 1. und 2. Brustwirbels (MARIMÓN) — „Trauma“ (LE DENTU, FRANK, MAUCLAIRE). BRUNS sah die Entwicklung von Lipomen nach halbseitiger Rückenmarksverletzung peripher von der Verletzung auf der betroffenen Seite. Da es sich hier aber nur um Einzelfälle handelt und der zeitliche Zwischenraum zwischen Unfall und Lipombildung manchmal sehr groß ist (1—2 Jahre; KOCH, MARIMÓN), können diese wenigen Beobachtungen nicht als Beweise für die Bedeutung traumatischer Schädigung des Zentralnervensystems herangezogen werden. Und GÜNTHER meint: „In manchen Fällen scheint die Beziehung auf einen Unfall ohne besonders kritische Überlegung erfolgt zu sein.“ Wir können in diesen Beobachtungen nicht mehr als Hinweise auf die *mögliche* Bedeutung des Nervensystems für die Lipomerstehung erblicken. Das Fehlen von Nervenfasern in vielen Lipomen schließt Zusammenhänge zwischen Lipombildung und Nervensystem nicht aus, ebenso wenig wie die Tatsache, daß Veränderungen im Bereich des Nervensystems mit den heutigen Untersuchungsmethoden bei den meisten Lipomträgern klinisch nicht nachweisbar sind. Dem Alkohol wird von vielen Seiten eine große Bedeutung für die Pathogenese des Lipoms zugeschrieben; möglicherweise liegt seine Bedeutung in seiner Affinität zum Nervensystem.

Behandlung. Als Behandlung kommt nur die operative Entfernung der Lipome in Betracht sofern Ausdehnung, Sitz und Abgrenzung gegen die Umgebung eine völlige Entfernung (stumpfe Ausschälung nach Durchtrennung der Haut) erlauben. Die Erfolge einer Behandlung mit Alkoholinjektion, Arsen oder Schilddrüsenpräparaten sind höchst zweifelhaft. Die bei Warzen so erfolgreiche Suggestionstherapie ist bei Lipomen unwirksam.

2. Lipomatosis dolorosa (DERCUMSche Krankheit).

Als Adipositas dolorosa, Lipomatosis dolorosa oder DERCUMSche Krankheit bezeichnet die Klinik ein Krankheitsbild, das mit der gewöhnlichen Lipomatose die örtlich begrenzten Anschwellungen des Fettgewebes gemeinsam hat, sich aber durch die *Spontanschmerzhaftigkeit* seiner Fettneubildungen heraushebt. Wenn wir — im Gegensatz zu Adipositas — unter Lipomatose eine örtlich begrenzte Fettsucht verstehen, dann sprechen wir folgerichtiger von einer *Lipomatosis dolorosa* anstatt von einer *Adipositas dolorosa*.

Vorkommen. Die Lipomatosis dolorosa (L. d.) ist selten. Häufigkeitszahlen gibt es nicht. Wir selbst haben in 10 Jahren nur einen Fall gesehen, der einen Frau in den 40er Jahren betraf. Frauen (vor allem Frauen, die mehrfach geboren haben? KLING) erkranken häufiger als Männer (von der schmerzlosen, „gewöhnlichen“ Lipomatose sind *Männer* häufiger betroffen. PRICE gibt auf Grund des Schrifttums ein Verhältnis Männer : Frauen = 1 : 6. Der Beginn der Erkrankung liegt meist nach dem Klimakterium. WHITE berichtet von einem Fall, der im 11. Lebensjahr begann.

Klinisches Bild. Wie bei der gewöhnlichen Lipomatose kommt es bei der L. d. zu Fettwucherungen im Unterhautgewebe. Diese Wucherungen breiten sich bald diffus über größere Gebiete hin aus, bald bilden sie umschriebene, nicht selten symmetrisch angeordnete Knoten. In den meisten Fällen (95% nach KLING) liegen die hyperästhetischen Fettmassen an der Innenseite beider Knie („Adipositas dolorosa juxta-articularis“); selten ist nur *ein* Knie betroffen. Auch die Fettwucherungen der diffusen Ausbreitungsform fühlen sich meist knotig-höckerig an. Sehr treffend ist der Vergleich DERCUMS mit einem Bündel von Würmern. Gesicht, Hals, Vorderarme und Hände, Unterschenkel und Füße bleiben von der Krankheit verschont. Durch Druckwirkungen können, ganz ähnlich wie bei der schmerzlosen Lipomatose, Kreislaufstörungen, Venenerweiterungen, Schwellungen, Neigungen zu Blutungen entstehen. GRAFE berichtet von Gedunsenheit des ganzen Körpers. In einzelnen Fällen sahen die Untersucher während stärkerer Schmerzanfälle Blasenbildungen auf der Haut; vorzeitiges Ergrauen, Fehlen der Achselhaare, übermäßige Pigmentierungen, Xanthelasma, erhöhte Temperaturen (BOLLER), verminderte spezifisch-dynamisch Eiweißwirkung (JÜLICH), Diabetes mellitus (GÜNTZ), arthritische Veränderungen an den Hüft- und Kniegelenken und an der Wirbelsäule (DERCUM, GÜNTZ, GRAM, KLING) und Unterfunktionszeichen von Schilddrüse und Ovarien (FALTA, KLING) sind beschrieben. In den 3 Fällen von WOHL-PASTOR bestand ausgeprägte Kreatinurie. Der Beweis, daß es sich bei all diesen gelegentlich beobachteten Begleiterscheinungen um mehr als um rein zufälliges Zusammentreffen mit der L. d. handelt, ist freilich nicht erbracht.

Von der entstellenden Wirkung der Fettgeschwülste abgesehen, beeinträchtigt die schmerzlose Lipomatose das Befinden ihres Trägers wenig oder nicht. Bei der L. d. ist das anders. Der Träger — man muß hier schon sagen: der Kranke — wird oft von *Schmerzen*, unter Umständen von sehr heftigen, anfallsweise auftretenden Schmerzen in den Fettneubildungen gequält. Die Schmerzhaftigkeit ist sehr verschieden groß. Vielleicht gibt es Übergänge zur schmerzlosen Lipomatose. Die Hinfälligkeit und Muskelschwäche der L. d.-Kranken, nach VITAUT ein charakteristisches Symptom, erinnert an die Adynamie Addison-Kranker. Psychische Störungen, Depressionen, Erregungszustände, Abnahme des Gedächtnisses, des Intellekts und der Triebstärke kommen vor (vgl. WEYGAND).

Verlauf. Die knotig-umschriebene Form der L. d. gilt als die leichtere. Spontanremissionen sind möglich. Die diffuse Form zeigt viel mehr Neigung zum Fortschreiten, wenn auch Besserungen beobachtet wurden.

Pathologische Anatomie. So viel wir wissen, gleichen die Fettgewebsneubildungen in ihrem histologischen Aufbau wie auch in ihrer chemischen Zusammensetzung (PAGE) dem normalen Fettgewebe. Perineuritische und interstitielle entzündliche Erscheinungen an den im Fettgewebe verlaufenden Nerven fanden DERCUM-BURR-BALLET u. a., perivasculäre Infiltrationen fand FALTA. Auf krankhafte Veränderungen an den innersekretorischen Drüsen hat man von jeher geachtet. Beschrieben wurden entzündliche Vorgänge, Atrophien und Verkalkungen in der Schilddrüse. In anderen Fällen wurden Gliome, Carcinome, bindegewebige Indurationen, Rundzellinfiltrate in der Hypophyse, Sklerose und Hypoplasie der Keimdrüsen und cirrhotische Veränderungen in Leber, Milz und Nieren gefunden (vgl. LICHTWITZ, TRIZZINO, FOOT-GOOD-MENARD). Die Befunde sind im ganzen so wenig einheitlich, krankhafte Veränderungen innersekretorischer Drüsen werden auch so oft vermißt, daß man WINKELMANN-ECKERL zustimmen muß, wenn sie auf Grund der 16 in der Literatur niedergelegten Sektionsbefunde von L. d. zu dem Ergebnis kommen, daß sich irgendwelche Schlüsse daraus nicht ziehen lassen.

Pathogenese. Die L. d. gleicht in vielem der gewöhnlichen (schmerzlosen) Lipomatose. Gestalt und Lokalisation der Lipome können bei beiden Lipomatosearten übereinstimmen. Die Spontanschmerzhaftigkeit der L. d. ist oft nur wenig ausgesprochen und Schmerzhaftigkeit des Fettgewebes wird auch bei der gewöhnlichen Lipomatose gelegentlich angegeben. Es gibt Übergangsformen, die man ebenso gut zur L. d. wie zur indolenten Lipomatose rechnen kann (KÖTTNITZ, WELCKER-RITTER u. a.). „Zwischen Lipomatosis indolens und Lipomatosis dolorosa ist zuweilen die Abgrenzung nicht ohne Willkür möglich“ (GÜNTHER). „Manche der ... als Adipositas dolorosa genannten Fälle würden von anderen Autoren als mit Schmerzen verbundene symmetrische Lipome bezeichnet werden, meines Erachtens nicht ohne gerechten Grund“ (ORTNER). Und bestehen scharfe Grenzen zwischen L. d. und Neurofibromatosis RECKLINGHAUSEN? THANNHAUSER geht noch weiter, wenn er meint, es dürfte „nicht ganz richtig scheinen, heute noch von einem selbständigen Bild der DERCUMSchen Krankheit zu sprechen“. Daß sehr enge Beziehungen zwischen den beiden Lipomatoseformen bestehen, läßt sich jedenfalls nicht bestreiten.

Vielleicht ist die Asthenie und Adynamie nicht so sehr eine Folgeerscheinung der L. d. als vielmehr der Boden, auf dem sie sich entwickelt. Alkoholismus soll auch bei L. d. häufig sein (FALTA). Vielleicht sind die wesentlichen Entstehungsbedingungen der L. d. möglicherweise in (nicht näher bekannten) Einflüssen zu suchen, die sich über das *Nervensystem* auswirken: Adipositas dolorosa mit Degeneration der GOLLSchen Stränge und organischen Hirnveränderungen (BRÜNING-WALTER), mit Polydipsie, Glykosurie und Hypophysencarcinom (DZIEMBOWSKI) sind beschrieben. Für eine ausschlaggebende pathogenetische Bedeutung innersekretorischer Drüsen hat sich auch klinisch kein Anhalt ergeben. FALTA will die Lipomatosis dolorosa als Trophoneurose auf Grund einer Fehlfunktion der Schilddrüse auffassen.

Behandlung. Die Behandlung der L. d. befriedigt höchst wenig. Die Erfolge von Schilddrüsenpräparaten sind wechselnd und unsicher (PRICE-BIRD, CURSCHMANN u. a.). Völlige „Heilung“ wie völliger Mißerfolg werden berichtet. GRAFE, WALTON u. a. sahen Gutes nach Hypophysenvorderlappen- und Eierstockpräparaten, MONTGOMERY nach Bestrahlung der Hypophyse, andere nach Bestrahlung der Schilddrüse, WOHL-PASTOR nach 3mal täglich 15 mg Prostigmin + 7 bis 15 g Aminoessigsäure. BOLLER empfiehlt Injektion einer 0,02—0,04% Novokainlösung mit 0,4% NaCl in die schmerzhaften Fettknoten (steigende Dosen, beginnend mit 10 ccm täglich, unter Umständen 60 ccm auf einmal); es sollen sich damit dauernde Besserungen, Verminderung

des Fettgewebes und Gewichtsabnahme erzielen lassen. KLING hat bei einer Kranken die Fettknoten durch Excision endgültig beseitigt.

BINKLEY hat jüngst auf ein Krankheitsbild aufmerksam gemacht, das an die Lipomatosis dolorosa erinnert. Kennzeichnend ist eine örtliche Entzündung des Unterhautfettgewebes, die mit allgemeinem Krankheitsgefühl und periodischem Fieber einhergeht. Man findet subcutane Knötchen, die klinisch mit Erythema nodosum, Erythema induratum, knötchenförmiger Lues oder Wanderphlebitis verwechselt werden können und histologisch fettige Nekrose, Verflüssigung und geringe Fibrose erkennen lassen. Die Krankheit heilt spontan aus. BINKLEY hat im Schrifttum 13 gleichartige Fälle gefunden, von denen 11 Frauen, und zwar meist fettleibige Frauen waren. Er denkt an Beziehungen zu Zahn- und Mundinfekten und zu Rheumatismus. Eine ähnliche Beobachtung hat im Anschluß an BINKLEY ZIEGERT veröffentlicht und vielleicht muß auch eine Beobachtung von MENGOLI hierher gerechnet werden: Zwei Monate nach einer fieberhaften, mit Gelenkschmerzen verbundenen und 2 Monate dauernden Krankheit sollen bei einem 11jährigen Jungen am ganzen Körper, vor allem an den Gliedmaßen, plötzlich linsen- bis nußgroße Knoten aufgetreten sein. Die histologische Untersuchung der Knoten ergab Wucheratrophie des Fettgewebes. Nach Rückgang der Krankheitserscheinungen kam es zu starker Abmagerung. Viereinhalb Jahre später war der Junge ganz gesund und nur an Händen und Füßen etwas mager.

3. Lipodystrophia progressiva.

Als Lipodystrophia progressiva (L. p.) beschrieb SIMONS 1911 einen Krankheitszustand mit fortschreitendem Fettschwund im Gesicht und am Oberkörper. Bei den meisten seiner Kranken bestand gleichzeitig eine ausgeprägte Fettleibigkeit der unteren Körperhälfte. BARRAQUER und einigen anderen sind anscheinend schon vor SIMONS ähnliche Zustände aufgefallen.

Vorkommen. Nach LICHTWITZ (1926) wurde seit Simons noch über etwa 20 Kranke dieser Art berichtet. Diese Zahl erweckt den Anschein, als handelte es sich bei der L. p. um eine sehr seltene Erkrankung. Wenn man aber sieht, daß STRUNZ (1933) seiner umfassenden Darstellung der L. p. 113 Fälle des Schrifttums zugrunde legen konnte — neuere Beobachtungen stammen noch von HARTSTON, MENDEL, BRODMER-MORTENSEN, GUALDI, COHEN-EIS, DEMANGE, COSTA, MOLINA-CAVANNA — und vor allem wenn wir, wie wir es von den neuroendokrinen Krankheiten gewohnt sind, auch die weniger ausgeprägten Zustandsbilder miteinbeziehen, die man noch nicht als krankhaft bezeichnen kann, dann schwindet die Vorstellung von der L. p. als einer ungewöhnlich seltenen Krankheit. Wir selbst haben in den vergangenen 8 Jahren 2 Kranke dieser Art gesehen.

Frauen werden häufiger befallen als Männer. Nach der bis heute vorliegenden Kasuistik beträgt das Verhältnis männlich : weiblich 1 : 3,5. Der Fettschwund beginnt schleichend, meist in der Kindheit — von 21 männlichen Fällen 20mal, von 92 weiblichen 61mal im ersten Lebensjahrzehnt — und schreitet langsam fort. Infolge des schleichenden Beginns fällt die Abmagerung und die verschiedene Fettpolsterdicke an oberer und unterer Körperhälfte den Kranken und ihrer Umgebung oft erst wirklich auf, wenn die Veränderungen schon weit fortgeschritten sind. Der Beginn der Erkrankung läßt sich dann nicht mehr genau festlegen. Unsere beiden Kranken waren Mädchen in den Pubertätsjahren, deren Eltern sich erst hinterher erinnerten, daß die Kinder schon seit Jahren im Gesicht immer magerer geworden waren. Bei einem großen

Teil der Frauen beginnt die Erkrankung um das 20. Lebensjahr oder in der Zeit der Wechseljahre. Die Meinung von SIMONS von einer überdurchschnittlichen Häufigkeit der L. p. bei Juden hat sich nicht bewahrheitet.

Klinisches Bild (Abb. 19, 20 und 21). Die Veränderungen des Fettpolsters geben den Kranken mit L. p. ein sehr charakteristisches Aussehen. Mit fortschreitendem Schwund des Fettgewebes im Gesicht zeichnen sich die knöchernen Teile immer deutlicher ab („Totenkopfgesicht“). Greift die Abmagerung über das Gesicht hinaus, dann werden



Abb. 19.



Abb. 20.

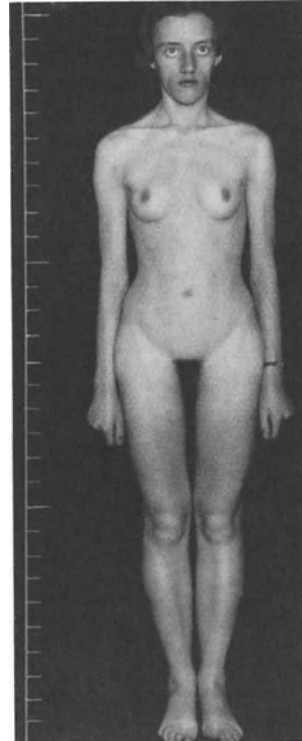


Abb. 21.

Abb. 19 und 20. Lipodystrophia progressiva. Hochgradige Abmagerung des Gesichtes und des Oberkörpers, starkes Fettpolster der unteren Körperhälfte. [Nach O. B. MEYER: Dtsch. Z. Nervenheilk. 74 (1922).]

Abb. 21. U. F., 15 Jahre. Lipodystrophia progressiva. Völliges Wohlbefinden, ungestörte Leistungsfähigkeit. Seit dem 10. Lebensjahr auffallende „Stärke“ der unteren Gliedmaßen und „schlechtes Aussehen“ im Gesicht. Menses stets unregelmäßig, 3—6 Wochen, 4—5 Tage; Menarche mit 11 Jahren. Im Urin stets eine Spur Eiweiß und einige Erythrocyten; keine nachweisbaren Störungen der Nierenfunktion. Standhöhe 154 cm, Körpergewicht 43,6 kg. (Beob. Med. Klinik Göttingen.)

die Schultern spitz, die Rippen treten deutlich hervor, die Schulterblätter stehen ab. Bis zur Entwicklung des deutlich ausgeprägten Zustandes dauert es in der Regel mehrere Jahre. Von rascheren Verläufen (ein Jahr, wenige Monate) berichteten EWSEROVA und BERGER. Warum die Abmagerung hinsichtlich Intensität und Ausdehnung bei verschiedenen Menschen verschieden weit fortschreitet, wissen wir nicht. In den allermeisten Fällen folgt der Abmagerung des Oberkörpers sehr bald eine Zunahme des Fettpolsters am Gesäß und an den Beinen, die — vor allem bei Frauen — gewaltige Ausmaße erreichen kann. Als seltene Besonderheiten wurden beobachtet: Asymmetrische Fettansammlung (WILDER), Fehlen einer deutlichen Abmagerung (CHRISTIANSEN u. a.), Fettzunahme am Oberkörper mit Fettschwund an den Beinen (BARLOARO, HORTON-EMMETT), Fettansatz im Gesicht, an Nacken und Bauch mit Fettschwund an Armen und Beinen (LICHTWITZ).

Zu einer Rückbildung der einmal erreichten Veränderungen kommt es so gut wie niemals. BONZANIGO glaubte, bei der nach 14 Jahren wiederholten Untersuchung eines erstmalig im 11. Lebensjahr untersuchten Kindes einen Rückgang des Leidens feststellen zu können. Todesfälle an L. p. sind nicht bekannt geworden.

Bei etwa der Hälfte der Kranken findet man neben den charakteristischen Veränderungen des Fettpolsters vegetative Störungen: Polyurie, Oligurie, Glykosurie, Anomalien der Behaarung und Pigmentierung, Akrocyanose, Pachydermien, Veränderungen der Nägel, abnorme Talgdrüsensekretion, Menstruationsstörungen und gelegentlich Struma und M. Basedow (JORES, neuerdings RASMUSSEN). Über einen Fall mit arthritischen Veränderungen, Hyperglykämie und einem Körpergewicht von 37,75 kg berichten ROGER-ALLIEZ-PALLAS. Im übrigen lassen sich keine mit einiger Regelmäßigkeit wiederkehrende krankhafte Befunde erheben. Psychische Störungen fehlen. Der Grundumsatz wurde meist normal, ganz vereinzelt erhöht (MARAÑÓN, COHEN-EIS) oder — bei Kombination mit Myxödem (CHRISTIANSEN) — erniedrigt gefunden. VAN LEEUWEN hat einen Fall von L. p. mit Knochencysten und Otosklerose beobachtet.

Die vollentwickelte Krankheit ist im allgemeinen leicht zu erkennen. Zu Beginn sind Verwechslungen möglich mit der (seltenen) Hemiatrophia faciei (dabei *Einseitigkeit* und nicht nur *Fettgewebsatrophie!*) und mit Muskelatrophien. Andere, zu *allgemeiner* Abmagerung führende Zustände lassen sich unschwer ausschließen, ebenso Ödeme der unteren Körperhälfte und Elephanthiasis. Zieht man jedoch in Betracht, daß bei L. p. asymmetrische Fettsammlungen beschrieben worden sind und daß andererseits die diffuse Lipomatose weitgehend symmetrisch auftreten kann, dann wird begreiflich, daß in seltenen Fällen eine klare Entscheidung zwischen L. p. und diffuser Lipomatose unmöglich sein kann.

Pathologische Anatomie. Das Fettgewebe fehlt an den stark abgemagerten Stellen. Das hypertrophische Fettgewebe ist morphologisch und chemisch ganz normal. In nur zwei von den bisher veröffentlichten Fällen wurden histologische Veränderungen an der Hypophyse gefunden (ZALLA und MARBURG fanden in der Hypophyse eine Cyste und im übrigen Hypophysenvorderlappen reichlich chromophile Zellen). In keinem Fall sind histologische Veränderungen anderer innersekretorischer Drüsen nachgewiesen worden.

Pathogenese. Trotz vieler Bemühungen hat sich eine maßgebende Bedeutung innersekretorischer Drüsen, insonderheit der Schilddrüse, bisher nicht nachweisen lassen. Es ist auch nicht erwiesen, daß, wie gesagt wurde, Basedowkranke häufiger als andere Menschen in einer an L. p. erinnernden Form abmagern. KLIEN denkt an Epiphysenstörung, da sich die Lipodystrophia progressiva im 6.—7. Lebensjahr, in der Zeit der Rückbildung der Epiphyse, zu entwickeln beginnt. Bei einer 28jährigen Kranken SEREJSKIS traten die ersten Zeichen nach einer Schwangerschaft auf; nach einer weiteren Schwangerschaft verstärkten sie sich. Dazu kommt die Häufigkeit verschiedenartigster vegetativer Störungen bei den Kranken mit L. p. und die fließenden Übergänge zum Auffälligen und eindeutig Normalen. Örtliche Beschränkung und Symmetrie der Abmagerung und Fettanlagerung deuten auf nervöse Regulationsstörung. Vielleicht kann auch einmal ein Trauma mit cerebraler Schädigung zu L. p. führen (MONRAD-KROHN-FORSBERG). All das spricht zugunsten jener Anschauung, die den primären Sitz der Krankheit in den neuro-endokrinen Regulationszentren sucht.

Behandlung. Eine erfolgversprechende Behandlung der L. p. gibt es nicht. Die Behandlungsversuche mit Hormonen (Ovarien, Hypophyse, Schilddrüse) sind alles andere als ermutigend. SPRUNT und BOSTON geben als einzige einige Zahlen,

die in *einem* Fall auf Besserung nach (durch ?) Hypophysenpräparaten schließen lassen. Eine Kranke UMBERS nahm nach Einpflanzung von 2 Kalbshypophysen von 51,3 auf 55,8 kg zu. Einpflanzung von Fett und Injektion von Paraffin hilft nur vorübergehend. Neuerdings empfiehlt БОЕ, alle Infektionsherde an den Zähnen zu entfernen und dann eine Expansionsprothese in die Mundhöhle einzulegen, die auf das umgebende Gewebe eine Druck- und Reizwirkung ausübt. In 7 von ihm so behandelten Fällen soll sich das Unterhautfettgewebe wieder aufgefüllt haben, die Abmagerung im Gesicht, an Hals, Rücken und Brust soll allmählich verschwunden sein. Von Erfahrungen anderer mit dieser Methode ist uns nichts bekannt geworden.

4. Insulin-Lipodystrophie.

Wenige Jahre schon nach Einführung des Insulins berichteten DEPISCH und BABORKA unabhängig voneinander über *Fettgewebsschwund* an den Injektionsstellen. Später wurden auch *Fettgewebswucherungen* im Injektionsbereich bekannt. Beide Erscheinungen fassen wir heute unter der Bezeichnung *Insulin-Lipodystrophie* zusammen.

Klinisches Bild (Abb. 22). Nach wochen- und monatelanger Insulinbehandlung kommt es an den Injektionsstellen bei fast allen Kranken zu *Verhärtung des Unterhautgewebes*, die das Eindringen der Nadel erschwert und sich in der Regel — nicht immer! — auch nach Wahl einer anderen Injektionsstelle nicht völlig zurückbildet. Bei wenigen Kranken entstehen daraus weitere Veränderungen: „Nach der anfänglichen Verhärtung wird im Verlauf von 2—3 Monaten bis zu 2 Jahren das Gewebe auffallend pflaumig-weich, es entwickelt sich eine rasch tiefer werdende *Grube*, auf deren Grund man schließlich durch eine dünne fettlose Haut das Spiel der Fascien und Muskeln beobachten kann“ (DEPISCH). Außer DEPISCH und BABORKA (1926) haben AVERY, BERTRAM-NEVER, BLOTWER, BLANCO-PEINADO, NICHOLS, GELLERSTEDT, FEYRTER, SCHLÜTER, CARMICHAEL-GRAHAM, CHAPMANN, ENGELBACH, GRAFE, PRIESEL-WAGNER, UMBER, WIECHMANN und SOBER-PEINADO solche Beobachtungen veröffentlicht.

Eine Kranke UMBERS bekam nach 2monatiger Behandlung mit *Depotinsulin* örtliche Fettgewebsveränderungen, nachdem sie Altinsulin 3 Jahre lang reaktionslos getragen hatte. DEPISCH beobachtete einen Kranken, der 6 Monate nach Beginn einer Protamin-Zink-Insulinbehandlung typischen Fettschwund bekam.

Gelegentlich werden die atrophischen Stellen als spontan schmerzhaft angegeben. Die Gruben können bei fettleibigen Frauen die Größe einer Männerfaust erreichen. Fraglich ist die Bedeutung der *Insulindosis*: BLOTWER sah nach 3wöchiger Insulinbehandlung einer nicht diabetischen Kranken örtlichen Fettschwund von 6 cm Durchmesser und 0,9 cm Tiefe. Der Schwund wurde 4 oder 5 Monate *nach Absetzen* des Insulins bemerkt und zwar nur auf der rechten Seite, die doppelt so viel Injektionen bekommen hatte wie die linke. Andererseits berichten BERTRAM-NEVER von einem Insulinlipom am Oberarm, das sich „an einer Stelle ausgebildet hat, an der nur kurze Zeit Insulin gespritzt war, während die Oberschenkel selbst bei jahrelanger Verabfolgung großer Dosen stets verschont blieben“. Der örtliche Fettschwund kann sich zwar nach Schonung der Injektionsstelle vollständig zurückbilden (BERTRAM-NEVER, CHAPMANN, DEPISCH, WIECHMANN); meist bleibt er aber auch nach Absetzen des Insulins bestehen.

Überblickt man seine eigenen insulinbedürftigen Kranken und zieht man das einschlägige Schrifttum in Betracht (auch Autoren, die ein sehr umfangreiches Krankengut überblicken, konnten jeweils nur über einzelne Kranke eigener

Beobachtung berichten), dann gewinnt man den Eindruck, daß es zur Entwicklung einer Insulin-Lipodystrophie doch nur verhältnismäßig selten kommt. Eine Zahl von 7,4% von Kranken mit örtlicher Fettgewebstrophie von im ganzen 430 längere Zeit mit Insulin behandelten Diabetikern (ALPERT-FERGUSON) erscheint ganz ungewöhnlich hoch. Systematische Nachprüfungen der Häufigkeit der Insulin-Lipodystrophie scheinen nicht vorzuliegen.

Neben den Atrophien sind *Lipombildungen im Injektionsbereich* bekannt geworden, und zwar vor allen Dingen bei *jugendlichen* Diabetikern (ADLERSBERG, BERTRAM-NEVER, EEG-OLOFSSON, DINKLER, FREISE, GELLERSTEDT, HADORN, PRIESEL, ROWE-GARRISON, STEPP). Die faustgroßen und größeren Lipome fühlen sich „weich an, es fehlen die Verhärtungen und die Injektionsnadel dringt auch nach monate- und jahrelanger Injektion unverändert leicht ein“ (DEPISCH). Gleichzeitiges Vorkommen von Fettschwund und Fettwucherung bei ein und demselben Kranken sahen DEPISCH, DINKLER und PRIESEL. Während der Insulinfettschwund sich nicht bessert, verschwindet die Insulinlipomatose oft sehr schnell nach Absetzen des Insulins (PRIESEL-WAGNER).

Die Diagnose Insulin-Lipodystrophie ist *nur* dann, praktisch jedoch auch *immer* dann erlaubt, wenn am Ort häufig wiederholter Insulininjektionen das Fettgewebe schwindet oder wuchert. Fettschwund oder Fettwucherung insulinbehandelter Diabetiker an injektionsfernen Orten kann nicht als Insulin-Lipodystrophie angesprochen werden (z. B. eine Kranke von BERTRAM-NEVER mit symmetrischem Fettschwund an Oberschenkeln, Hüften und Oberarmen).

Pathologische Anatomie. In dem einfach verhärteten Gewebe sind noch Jahre nach Absetzen der Injektionen bindegewebige Stränge und perivasculäre Anhäufungen von Lymphocyten, Histiocyten und Plasmazellen nachweisbar (LAWRENCE). An den atrophischen Stellen findet man eine nicht entzündliche Atrophie des Fettgewebes (EEG-OLOFSSON, MENTZER-DU BRAY, WOODHOUSE). Die Insulinlipome sind histologisch echte Fettgewebswucherungen mit stark vergrößerten Fettzellen (GELLERSTEDT, PRIESEL).

Pathogenese. Der Entstehungsmechanismus der Insulinlipodystrophie ist ungeklärt. Auf alle Fälle handelt es sich um eine *spezifische* Schädigung durch das Insulin, nicht um die Auswirkung eines unspezifischen Reizes wie AVERY und ROSENBERG-BERLINER meinten. Bei andersartigen jahrelang fortgesetzten Injektionen (z. B. bei Morphinisten) kommt es *nicht* zu lipodystrophischen Erscheinungen. PRIESEL-WAGNER dachten an den Trikresolzusatz des Insulins.

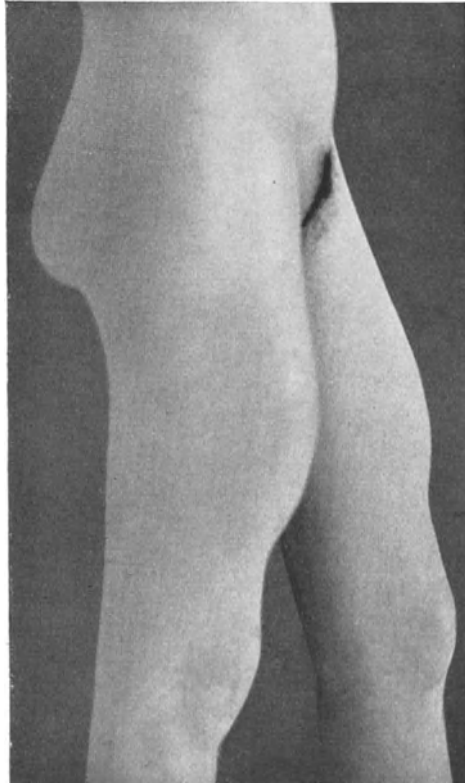


Abb. 22. Insulin-Lipodystrophie. Fettgewebswucherung an den Insulininjektionsstellen im Bereich beider Oberschenkel und des Gesäßes bei einer seit vielen Jahren in Behandlung stehenden Diabetikerin. (Aus PRIESEL-FREY: Fettsucht im Kindesalter, 1938.)

Es können aber auch bei *trikresolfreiem* Insulin Fettschwund und Fettwucherung auftreten. Dem Novocainzusatz scheint gleichfalls keine Bedeutung in der einen oder anderen Richtung zuzukommen (DEPISCH, PRIESEL-WAGNER). Von lipolytischen Fermenten sind unsere gebräuchlichen Insulinpräparate frei (RABINOWITSCH).

Die auffallende Tatsache, daß *dasselbe* Hormon einmal *Fettschwund*, ein anderes Mal *Fettwucherung* zur Folge hat, wird uns verständlich, wenn wir uns daran erinnern, daß die Wirkungsrichtung aller fermentativen Stoffe von ihrer stofflichen Umgebung abhängt. Mit anderen Worten: Es hängt von dem jeweiligen „chemischen Milieu“ ab, ob das Insulin im gegebenen Fall in Richtung des *Fettaufbaues* oder in Richtung des *Fettabbaues* wirksam ist. Warum aber ist dieses „chemische Milieu“ bei verschiedenen Menschen und an verschiedenen Körperteilen desselben Menschen so verschieden, daß es hier zu Fettschwund, dort zu Fettwucherung, bei den allermeisten Menschen jedoch überhaupt zu keinen Veränderungen des Fettgewebes kommt? Warum ist beim Erwachsenen *Fettschwund*, beim Kind *Fettwucherung* das Häufigere? Wenn sie sich bestätigen sollte, ist auch die Tatsache des Auftretens einer Insulinlipodystrophie erst längere Zeit *nach Aufhören* der Insulinbehandlung sehr merkwürdig. DEPISCH stellt die These auf: „Die Entstehung der Lipome könnte man sich so vorstellen, daß unter der hohen Insulinkonzentration im Injektionsbereich eine vermehrte Aufnahme von Zucker aus dem Blut in die Fettzellen erfolgt, worauf diese in der ihnen adäquaten Weise mit einer Umwandlung des Zuckers in Fett reagieren. Der Fettschwund würde dann durch eine überschießende nervöse Abwehrreaktion gegen den Vorgang der lokalen Fettspeicherung zu erklären sein.“ DEPISCH betont selbst das Unbewiesene und Angreifbare seiner Erklärung.

Behandlung. Wir kennen keine Maßnahmen, durch die eine Insulinlipodystrophie beseitigt werden kann. In manchen Fällen bildet sie sich nach Absetzen des Insulins von selbst zurück, in den meisten bleibt sie auch danach unverändert bestehen. BERTRAM-NEVER glauben eine Kranke erfolgreich mit Vitamin B₁ behandelt zu haben (es mag an den als Beweis beigegebenen Abbildungen liegen, daß das Behandlungsergebnis wenig überzeugend wirkt).

Eine *Prophylaxe* der Insulinlipodystrophie gibt es nicht. Es entzieht sich unserer Kenntnis, welche Menschen auf Insulin in dieser Weise reagieren. Andererseits wird niemand auf die Heilwirkungen des Insulins verzichten wollen, nur um eine gelegentlich auftretende Lipodystrophie zu vermeiden.

5. Verschiedenartige andere örtliche Fettsuchts- und Magersuchtszustände.

Zu umschriebener Vermehrung oder zu umschriebenem Schwund des Fettgewebes kann es bei Erkrankungen des Nervensystems kommen.

Bauliche und funktionelle Gewebeeränderungen bei *Schädigung zugehöriger Nerven* kennt die Klinik und die Physiologie seit langem. „Es liegt die Annahme des Bestehens besonderer trophischer Nerveninflüsse sehr nahe“ (L. R. MÜLLER). Wir sehen heute „in der Erkrankung von vegetativen Nerven die Ursache der trophischen Störungen“ (L. R. MÜLLER). Auf Grund ihrer Untersuchungen an Kranken mit Syringomyelie, Tabes und Lepra glauben KEN KURÉ-KAWAGUZI an eine Steuerung der Trophik durch jene efferenten vegetativen Fasern, die sich den Hinterwurzeln anschließen. Wir wissen nicht, ob bei jeder örtlich umschriebenen Fettsucht, bei jeder örtlich umschriebenen Magersucht Störungen im Bereich der trophischen Nerven mitspielen. Man wird aber ihre Bedeutung im Einzelfall stets erwägen müssen.

Eine streng *hemiplegische Vermehrung von Unterhautfett*, Skelet und gesamten Weichteilen läßt an cerebrale Krankheitsherde denken. Über das Wesen dieses sehr seltenen Krankheitsbildes wissen wir nichts. BARTOLOTTI, DZIEMBOWSKI (Hemihypertrophie mit angeborener Hemiparese der rechten Körperhälfte bei allgemeiner Adipositas und Genitalhypoplasie, Druckschmerz des Fettpolsters der rechten Körperseite), GREGOR (Hemihypertrophie, bei Sektion Vergrößerung des rechten Thalamus opticus), PIAZZA (Hemihypertrophie der rechten Körperseite nach Typhus mit meningealen Erscheinungen) und MÜLLER haben solche Fälle beschrieben. Bei der Mehrzahl aller cerebralen Störungen sind gesetzmäßige Beziehungen zwischen Lähmung und Fettansatz nicht erkennbar. So kann bei Hemiplegikern der Arm der betroffenen Seite *fettärmer*, das Bein *fettreicher* sein als das entsprechende gesunde Glied (LAUTERTERHEDEBRÜGGE). Bedingen primäre nervöse Störungen trophische Veränderungen, die das Gewebe örtlich für das Wachstumshorm ansprechbar machen? Auch Wachstumsvorgänge bei Akromegalie verlaufen nicht immer streng symmetrisch. Handelt es sich bei den örtlichen Fetthyper-trophien um Erscheinungen, die der akromegalalen Gewebshypertrophie verwandt sind?

Man hat aus der „*paraplegischen Anordnung*“ der *Fettgewebswucherungen* bei Lipodystrophiekranken, Unfallgeschädigten und experimentell geschädigten Tieren auf Gemeinsamkeiten der Pathogenese geschlossen. Wie weit mit Recht, steht dahin. In der Vorgeschichte von Lipodystrophiekranken spielen Unfälle keine Rolle. Wenn ein Kranker MÜLLERS 13 Jahre nach Bruch des 1. Lendenwirbels mit Sakralmarkquetschung und Lungentuberkulose zugrunde geht und sich dann „bei hochgradiger Abmagerung des Oberkörpers an den Beinen trotz der Atrophie der gelähmten Muskulatur sehr reichliches Fettpolster“ findet, dann kann man darin vielleicht einen Beweis für die nervöse Beeinflussung der Fettrophik, nicht aber eine der progressiven Lipodystrophie wesensgleiche Erkrankung sehen.

Die *halbseitige Gesichtshypertrophie* (Abb. 23) mit gelegentlich spontan schmerzhafter Hypertrophie des Fettgewebes, der Haut, bisweilen auch der Knochen ist meist angeboren; sie beschränkt sich auf *eine* Gesichtshälfte, in seltenen Fällen auf das Gebiet des Trigemini (CURSCHMANN, MACKAY). Selten soll sie nach Traumen, Abscessen und Entzündungen aufgetreten sein (A. HOFFMANN). WEINBERG-HIRSCH beziehen einen eigenen Fall mit Augensymptomen auf eine gleichseitige Pleuritis. Die vasomotorischen und sekretorischen Funktionen der befallenen Gesichtshälfte bleiben nach CURSCHMANN in der Regel erhalten. MÜLLER berichtet von halbseitigen Gesichtshypertrophien mit HORNERSchem Symptomkomplex und vasomotorischen Störungen und meint, daß „es sich hier wirklich um Erkrankungen des Halssympathikus handelte“. Pathogenetisch



Abb. 23. Halbseitige Hypertrophie des Gesichtes und der Zunge. (Aus L. R. MÜLLER: Lebensnerven und Lebenstrieb. 1931.)

steht die halbseitige Gesichtshypertrophie vermutlich der *halbseitigen Gesichtsatrophie* nahe. Eine Behandlung beider Krankheiten gibt es nicht.

Bei *Poliomyelitis* (s. bei BODECHTEL), *Ischias* und *traumatischer Nervenschädigung* läßt sich im Bereich der nervösen Störungen gelegentlich eine Fettpolsterverdickung feststellen. Die Fettzunahme kann stärker sein als der Muskelschwund in diesem Gebiet (Pseudohypertrophie). Sie braucht sich nicht auf das Versorgungsgebiet des geschädigten Nerven zu beschränken. An benachbarten, von der Nervenschädigung zwar nicht *unmittelbar* betroffenen, *infolge des Nervenausfalls aber ruhig gestellten Körperteilen* wächst das Fettgewebe nicht selten *stärker* als im eigentlichen Gebiet der Schädigung (LAUTER-TERHEDEBRÜGGE). Zusammen mit dem bald mehr, bald weniger ausgesprochenen Muskelschwund kommt es zu Umfangsveränderungen, die sich im Einzelfall niemals genau voraussagen lassen. Es wird nötig sein, auf die Veränderungen des Fettpolsters bei Erkrankungen des Nervensystems systematischer zu achten als bisher.

Das Fettpolster nimmt recht häufig zu, wenn *Frakturen*, *Luxation* oder *Gelenkversteifungen eine Ruhigstellung* bedingen. Die *Muskulatur* des untätigen Körperteils dagegen nimmt ab. LAUTER-TERHEDEBRÜGGE prüften die „Veränderungen des Fettansatzes infolge von Inaktivität und Nervenläsion“ und glauben, daß auch bei Erkrankungen des Nervensystems für Fettansammlung und Fettverschiebung „die durch die Nervenlähmung hervorgerufene Inaktivität . . . eine viel größere Rolle spielt als die eigentliche Nervenläsion“. Aber warum nimmt das Fettpolster untätiger Körperteile zu? Das Fettgewebe dient ja nicht dem *örtlichen* sondern dem *allgemeinen* Bedarf. Erhöht sich der Bedarf, dann schmilzt das Fett nicht an den stärksten beanspruchten Körperteilen am schnellsten und frühesten. Man kann nicht willkürlich einen bestimmten Körperteil fettfrei trainieren, und wer wenig geht, bekommt deshalb nicht ein stärkeres Fettpolster an den Waden. Die örtliche Inaktivitätsfettleibigkeit ist in ihrer Entstehung nicht so klar, wie es zunächst scheint. Oft genug fehlt sie auch bei völliger Ruhigstellung. Wir wissen nicht, ob Veränderungen der Durchblutung, der Innervation oder des Stoffwechsels an der Fettgewebsvermehrung Schuld tragen.

Eine örtliche Fettleibigkeit, die mindestens keine unmittelbare Folge nervöser Einflüsse ist, haben STRAMBERG und HOFFMAN nach *Hauttransplantation* gesehen. In beiden Fällen war im Alter von 12 Jahren ein Bauchhautlappen auf den Handrücken verpflanzt worden. Die Kranke STRAMBERGS wurde mit 30 Jahren immer dicker. Im selben Maße nahm die auf den Handrücken transplantierte Bauchhaut an Dicke zu. Die unförmig geschwollene Hand der Kranken HOFFMANNS hatte ein 3 cm hohes Fettpolster auf dem Handrücken. Die beiden Beobachtungen zeigen einmal, daß das Wachstum des Fettgewebes nicht eine unmittelbare Folge der Duchtrennung der nervösen Verbindungen war. Sie zeigen außerdem, daß die Bauchhaut als solche auf gewisse humorale Reize mit Fettgewebsvermehrung antwortet. Die prospektive Potenz eines Gewebes engt sich im Laufe der Ontogenese immer mehr ein. Die fortschreitende Einengung hat dem *bauchharteigenen* Fettgewebe andere Potenzen, eine andersartige Ansprechbarkeit auf gleiche humorale Reize gegeben als dem *handrückeneigenen* Fettgewebe.

Neben der halbseitigen Gesichtshypertrophie gibt es eine halbseitige *Gesichtsatrophie*. Bei der halbseitigen Gesichtsatrophie (Lit. bei CURSCHMANN) kommt es, links häufiger als rechts, zunächst zu Atrophie der Haut und Pigmentverschiebungen, dann zu fortschreitendem Schwund des Unterhautfettgewebes und der Muskulatur. Im einen Fall schwinden alle Gewebe gleichmäßig, im anderen vor allem Fett und Haut. Selten beschränkt sich die Atrophie

auf das Fettgewebe (PICHLER, STRASBURGER). „Den sicheren Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Erkrankung des Halssympathicus und dem Schwund des Fettpolsters im Gesicht bieten Schweißstörungen und oculo-pupilläre Symptome auf derselben Seite“ (MÜLLER). Veränderungen des Halssympathicus, des Ganglion cervicale supr. oder der zum Rückenmark ziehenden Rami communicantes sind mehrfach gefunden worden. Bei Druck eines Kropfs auf den Halssympathicus, bei Narbenzug nach Herausnehmen von Halsdrüsen, bei Halsrippen, bei Pleurakuppenschwarten und Halsgeschwülsten, nach Schußverletzungen und zusammen mit Lähmung des Armplexus wurde halbseitiger Gesichtsschwund beobachtet. Anscheinend kann nicht nur die unmittelbare Schädigung der sympathischen Fasern und Ganglien zu dem Krankheitsbild führen, sondern auch die Schädigung zugeordneter Halsmarksegmente. MÜLLER erwähnt Beobachtungen, „bei denen Syringomyelie des unteren Halsmarks oder eine Geschwulst dort zum Schwund des Fettpolsters auf der einen Gesichtshälfte geführt haben“. Es gibt indessen auch halbseitigen Gesichtsschwund ohne Sympathicuserscheinungen und Halssympathicuslähmung ohne Gesichtsatrophie. LANGE fand Halssympathicusstörungen nur bei 18 von 163 Fällen des Schrifttums. Die Ausbreitung des Leidens im Gebiet des Trigeminus und der Nachweis anatomischer Veränderungen dieses Nerven ließ schon VIRCHOW an Trigeminschädigung als Ursache der Erkrankung denken. Der scheinbare Widerspruch löst sich vielleicht, wenn man in Betracht zieht, daß der Trigeminus trophische Fasern führt, und daß diese trophischen Fasern mit dem sympathischen System in Verbindung stehen.

Örtliche Atrophie des Unterhautfettgewebes gehört neben Verhärtung und Verdünnung der Haut und Atrophie der Muskulatur zum Krankheitsbild der *Sklerodermie*. Bei der *spinalen progressiven Muskelatrophie* kann es über den atrophischen Muskelgebieten zu Schwund des Unterhautfetts kommen (BING).

Von *segmentaler (neuritischer?) Fettgewebsatrophie* (Abb. 24) berichteten LICHTWITZ und THANNHAUSER. Nach *Schußverletzungen* peripherer Nerven sieht man — vor allem wenn es zu Narbenbildung, Neurom oder Umwachsung des Nerven durch Narbengewebe gekommen ist — neben Verdünnung der Haut gelegentlich einen Schwund des Fettpolsters. „Also nicht völlige Unterbrechung der Nervenleitung, vielmehr dauernde Reizzustände in den Nervenbahnen führen zu Hautverdünnung und zu Schwund des Unterhautfettgewebes. Nach Entfernung von Neuromen oder von Narbengeschwülsten sah man auch die trophischen Störungen wieder zurückgehen (MÜLLER).

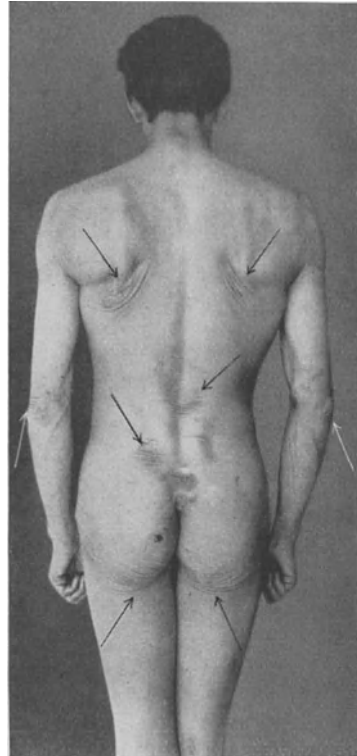


Abb. 24. Örtlich begrenzter Fettschwund. (Aus THANNHAUSER: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten, 1929.)

VII. Vererbung von Fettsucht und Magersucht.

Einige allgemeine Bemerkungen zuvor! Was vererbt wird, ist nicht eine bestimmte Eigenschaft, eine bestimmte körperliche oder seelische Verhaltensweise, *vererbt wird* immer nur *eine Summe von Reaktionsmöglichkeiten auf die Umwelt*. Erbbiologisch gesprochen: Im Rahmen der genotypisch gegebenen Möglichkeiten (des *Genotypus*) entsteht unter den Einflüssen der Umwelt (der *Peristase*) das Organ, der Organismus, wie wir sie tatsächlich vor uns haben (der *Phänotypus*). Die Entstehung eines *jeden* seelischen und körperlichen Merkmals ist gebunden an die ihm zugehörigen Reaktionsmöglichkeiten des Erbgefüges. Ohne Erbanlagen keine Auswirkung der Umwelt! Ohne Umwelt aber auch keine Auswirkung der Erbanlagen. Mit der Befruchtung des Eies sind die Erbanlagen des Lebewesens festgelegt. Im gleichen Augenblick steht es schon in Wechselwirkung mit der Umwelt und in dieser Wechselbeziehung bleibt es bis zu seiner Auflösung.

Da *jedes* Merkmal Ausdruck von Erbanlage und Umwelt ist, kann es weder *ausschließlich* erbbedingte, noch *ausschließlich* umweltbedingte Merkmale geben, also auch keine *rein* erbbedingten und keine *rein* umweltbedingten Krankheiten. Von Merkmal zu Merkmal verschieden ist nur die *Breite des Rahmens der erbgegebenen Möglichkeiten*. Ist dieser Rahmen breit, dann können die Umwelteinflüsse zu sehr verschiedenen, unter Umständen sogar klinisch gegensätzlich erscheinender phänotypischer Merkmalsausprägung führen. Bei schmalen Rahmen sind die Reaktionsmöglichkeiten gering, der Organismus antwortet auf verschiedenartigste Umwelteinflüsse in ähnlicher oder gleicher Weise. Wir sprechen im ersten Fall von vorwiegend umweltbedingten, im zweiten von vorwiegend erbbedingten Merkmalen bzw. Krankheiten. „Umweltkrankheit“ und „Erbkrankheit“ bedeutet also keine Gegensätze sondern nur quantitative Verschiedenheiten. Für den Erfolg der Heilmaßnahmen des Kliniklers ist die Breite des erbgegebenen Reaktionsrahmens von ausschlaggebender Bedeutung.

Die Feststellung einer vorwiegend erbbedingten Krankheit, einer „*Erbkrankheit*“ enthebt uns nicht der *Notwendigkeit, ihre Pathogenese aufzuklären*. Es fragt sich, *welche* Reaktionsmöglichkeiten, *welche* Stoffwechselfvorgänge denn nun vorwiegend erbbedingt sind, bis zu *welchen Grenzen* sie durch Umweltwirkung beeinflussbar sind. Im Schrifttum findet man gelegentlich eine Einteilung der Krankheitsursachen in mechanische, chemische, infektiöse, ererbte. Man findet Einteilungen der Fettsucht in Mastfettsucht, endokrine Fettsucht, ererbte Fettsucht. Hier liegt offenbar ein Mißverständnis des Wesens der Vererbung vor. Dem Begriff „erbt“ entspricht als Gegenstück nur der Begriff „umweltbedingt“. „Endokrin“ usw. liegt auf einer ganz anderen Vergleichsebene. An der Entwicklung einer endokrinen oder infektiösen Erkrankung können Erbanlagen ganz maßgebend beteiligt sein.

Selbstverständlich ist das *Lebensalter*, in dem eine Krankheit auftritt, für die Frage ihrer Erbbedingtheit bedeutungslos. Eine vorwiegend erbbedingte Krankheit kann erst im hohen Alter auftreten und was angeboren ist, ist keineswegs immer ererbte.

Die *Erbpathologie der Fettsucht und Magersucht* hat folgende Fragen zu beantworten: 1. Sind Fettsucht und Magersucht vorwiegend erbbedingt oder vorwiegend umweltbedingt? 2. Wo liegen die Grenzen der Umweltbeeinflussbarkeit? 3. Nach welchen Gesetzmäßigkeiten werden die Erbanlagen von Generation zu Generation weitergegeben? 4. Welche Merkmale *außer* Fettsucht und Magersucht werden durch diese Erbanlagen bestimmt? 5. In welchem Verhältnis stehen die Erbanlagen für Fettsucht und Magersucht zu anderen Erbanlagen? 6. Wie ist ihre Verbreitung?

Keine dieser Fragen können wir heute wirklich beantworten. Die erbbiologische Arbeit wird dem Kliniker erschwert durch die Schwierigkeiten, klinisch gleiche, aber pathogenetisch verschiedene Zustände voneinander zu trennen. *Pathogenetische Einheitlichkeit* ist aber eine Voraussetzung der erbbiologischen Bearbeitung. Eine Frage von höchstem klinischen Interesse, die Frage nach den Grenzen der Umweltbeeinflussbarkeit und der erbmäßigen Verknüpfung mit anderen Merkmalen, beantwortet die *Zwillingsmethode* (Lit. bei LANGE, LENZ, v. VERSCHUER): Ein Merkmal ist umso stärker erbbedingt, je mehr erbgleiche (eineiige) Zwillinge diesbezüglich übereinstimmen (konkordante EZ) und je mehr erbverschiedene (zweieiige) Zwillinge diesbezüglich *nicht* übereinstimmen

(diskordante ZZ). *Familienforschung und empirische Erbprognose* müssen Antwort auf die 3., 4. und 5. Frage geben (die empirische Erbprognose gibt die Größe der Erkrankungswahrscheinlichkeit für die Kinder, Geschwister, Enkel usw. eines Kranken).

Die erbpathologische Forschung beim Menschen hat mit Schwierigkeiten zu kämpfen, die in der Natur der Vererbung liegen und zu denen die speziellen Schwierigkeiten der *menschlichen* Erbforschung hinzutreten. Über Fettsucht- und Magersuchtvererbung gibt es heute nicht viel mehr als Einzelbeobachtungen, die nach keiner Richtung abschließende Beurteilungen erlauben. Wir müssen uns deshalb auf die einfache Wiedergabe der vorliegenden Ergebnisse beschränken.

v. VERSCHUER hat mehrere hundert ein- und zweieiige Zwillingspaare untersucht und für das Körpergewicht ein Verhältnis von Umwelteinfluß zu Erbinfluß von 1 : 2 gefunden. Das Umwelt-Erbverhältnis für die Kopflänge beträgt 1 : 5,6, für die Körpergröße 1 : 10,4. Daraus geht hervor, daß *das Gewicht zwar sehr viel weniger als Größe und Kopflänge, aber doch noch ganz deutlich erbbedingt* ist.

Ein Bericht über *fettleibige Zwillinge* (3 eineiige weibliche Paare; vgl. Abb. 26 und 27) stammt von CAMERER-SCHLEICHER: 1. 7jährige Zwillinge mit Übergewicht von 6,7 bzw. 6,4 kg; ganz gleichartige Fettverteilung. Kein „Anhalt für das Vorliegen einer bestimmten innersekretorischen Störung“ (nach den Bildern Typus *Fröhlich*). 2. 53jährige Zwillinge in Menopause mit Übergewicht von 20,4 kg (unverheiratet) bzw. 29,2 kg (kinderlos verheiratet). „Kein Anhalt für innersekretorische Störungen“. Fettablagerungen nach den Bildern im ganzen auffallend ähnlich. 3. 55jährige Zwillinge in Menopause mit Übergewicht von 52,4 kg (2 Kinder, röntgenkastriert) bzw. 72,2 kg (4 Kinder). Gleichmäßige Gewichtszunahme bei beiden seit dem 5. Jahrzehnt. Gewichtsunterschied erst seit der bewußten Kostumstellung des weniger fetten Zwilling. Verhältnis Oberarmdicke zu Unterarmdicke trotz absoluter Verschiedenheit der Maße bei beiden „fast genau dasselbe“. Es ist „die Anordnung und Ausprägung der einzelnen Wülste und Furchen, Eindellungen und Striae an Rücken, Gesäß und unterer Extremität teils völlig identisch, teils nur wenig verschieden“. Fettablagerungen vor allem am Stamm. Diese 3 Beobachtungen scheinen zu zeigen, daß *nicht so sehr die Masse des Fetts als seine Verteilung erbbedingt* ist.

In den *Sippenuntersuchungen* fehlen meist verwertbare Angaben über die Art der Fettleibigkeit. Wegen der pathogenetischen (und wahrscheinlich auch genetischen) Heterogenität des Symptomkomplexes Fettleibigkeit sind diese Ergebnisse nur von beschränktem Wert. Gleichsinnig wirkende Umwelteinflüsse sind nicht mit Sicherheit ausgeschlossen und fast alle Untersuchungen aus früherer Zeit stützen sich mehr auf unkontrollierbare Mitteilungen von Freunden und Verwandten als auf persönliche Untersuchungen. Die großen Unterschiede der folgenden Prozentzahlen sind deshalb nicht verwunderlich. BRUGSCH findet bei 40%, BOUCHARD bei 46%, LICHTWITZ bei 50%, v. NOORDEN bei 70% und BAUER und GIGON bei 90% ihrer Fettleibigen weitere Fettleibige in der Familie. LIEBENDÖRFER hat sich in den Hungerjahren nach dem Weltkrieg (Wegfall jeder Überernährung) mit den Familien von 25 Fettleibigen beschäftigt und in allen diesen Familien weitere Fettleibige, zum Teil in erstaunlicher Häufung festgestellt. Fast immer war eine Elter des Probanden fettleibig; in 6 Sippen überwog das weibliche Geschlecht. Aus seinen Ergebnissen schließt LIEBENDÖRFER auf unvollkommene einfache Dominanz der Fettsucht. Ähnlich deutbare Beobachtungen in Einzelsippen stammen von CURTIUS, DAVIS, GURNEY, HANHART, RIEBLER, PANSE-ELSÄSSER. — Einen Mäusestamm mit

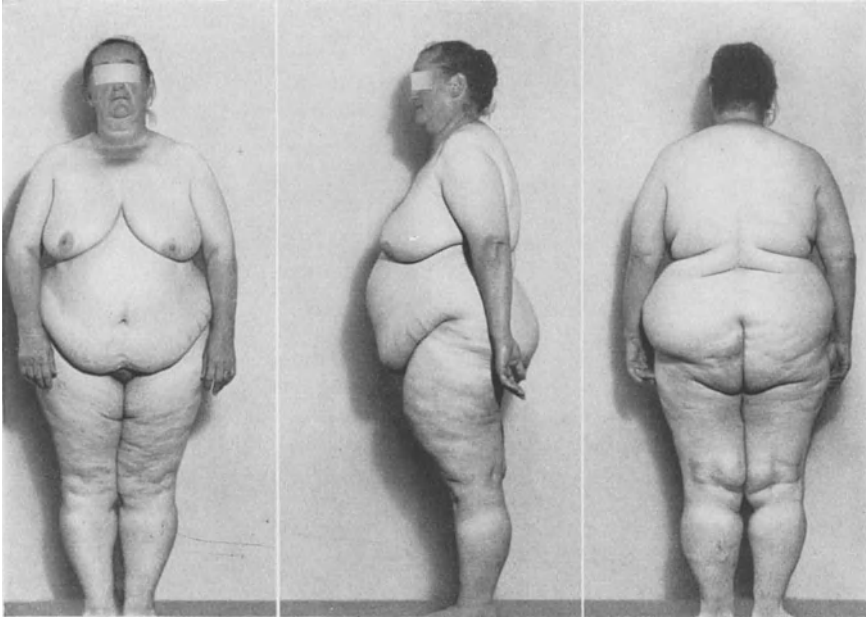


Abb. 26.

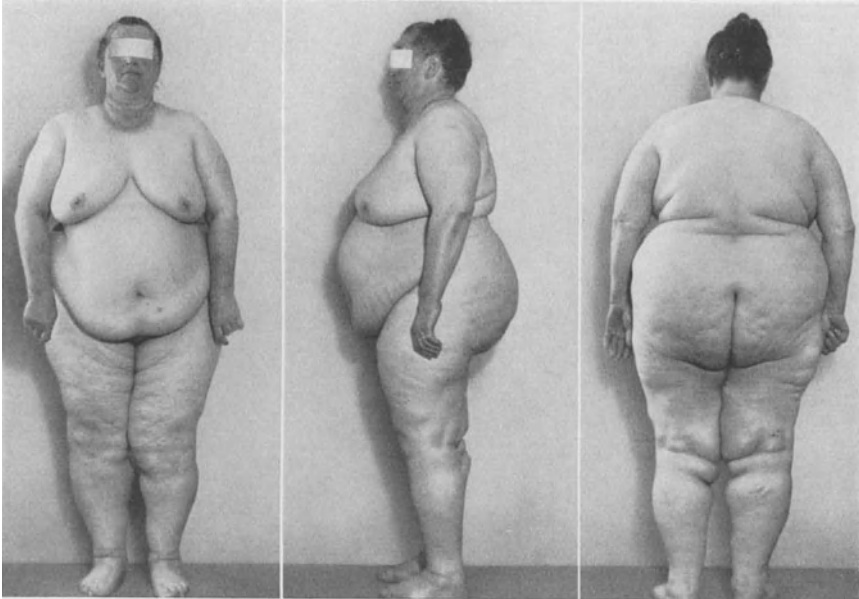


Abb. 27.

Abb. 26 und 27. Hochgradige Fettsucht bei eineiigen Zwillingsschwestern im Matronenalter. 55jährige EZ von 157,7 bzw. 159,6 cm Körpergröße, 110,1 bzw. 131,8 kg Gewicht und 112,0 bzw. 131,5 cm Bauchumfang (über dem Nabel). Menarche mit 15 Jahren, Menses regelmäßig, 3—4 Tage, eher schwach. Beide Zwillinge sind verheiratet, 26 hat zwei, 27 vier Kinder. Zwilling 26 mit 49 Jahren wegen Uterusmyoms röntgenkastriert, 27 hatte seit dem 45. Jahre immer spärlichere Menses. Eßlust stark, körperliche Bewegung nicht gering. Beginn stärkerer Fettsucht seit dem 40. Jahr. Auftreten eines Gewichtsunterschiedes erst seit 1 Jahr deutlich, erklärt sich zum Teil durch Einhaltung quantitativer und qualitativer Diät seitens der ersten, um fast 22 kg leichteren Partnerin. Beide Zwillinge leiden seit einigen Jahren an Rheuma der Schultermuskeln. Beide haben Hypertension: die leichtere maß 205/105, die andere 190/105 mm Hg.
(Nach J. W. CAMERER und R. SCHLEICHER, 1935.)

einfach dominanter Fettsucht ohne nachweisbare Veränderungen am Zentralnervensystem und innersekretorischen Drüsen hat DANFORTH gezüchtet.

Unter sämtlichen Sippangehörigen fand LIEBENDÖRFER nur 2 Diabetiker und keinen Gichtkranken. Das spricht gegen die oft behaupteten erbbiologischen Zusammenhänge dieser Stoffwechselkrankheiten mit der Fettsucht. Nach NAUNYNS und ASCHNERS Anschauung soll in den Familien Fettleibiger Diabetes mellitus überdurchschnittlich häufig sein. NAUNYN meinte, es sei „sicher die Anlage zur Fettleibigkeit mit der zum Diabetes verwandt“. Bei elterlichem Diabetes sollen Fettleibige häufiger abnorme Blutzuckerbelastungskurven aufweisen als Normalgewichtige (TYNES; vgl. auch unter Kohlehydratstoffwechsel bei Fettsucht). Überzeugende Beweise für diese Auffassungen liegen, soviel wir sehen, nicht vor.

Undurchsichtig sind die Vererbungsverhältnisse auch dort, wo die *Abgrenzung bestimmter Fettsuchtstypen*, z. B. der Dystrophia adiposogenitalis versucht wurde (ALBERDI-GOÑI, DZIERZYŃSKI, HANHART, PANSE-ELSÄSSER, LUCCHERINI, LICHTWITZ, RAHLFS, TROISSIER-MONNEROT-DUMAINE). Befallensein mehrerer Geschwister und Fettleibigkeit eines der beiden Eltern wurde wiederholt beobachtet. Auch sollen Hypercholesterinämie und Hyperglykämie bei den Müttern von Kranken mit Dystrophia adiposogenitalis auffallend häufig sein. HANHART denkt an eine erbbedingte Krankheitsbereitschaft des Hypophysenzwischenhirnsystems. Beobachtungen von Sippen mit gleichzeitigem Vorkommen von Fettleibigkeit, Diabetes mellitus und Lues legten ihm das nahe. Erwähnenswert ist das von SCHUMACHER untersuchte eineiige männliche Zwillingpaar mit Dystrophia adiposogenitalis. Bei beiden Partnern fanden sich klinisch neben der erheblichen Fettleibigkeit herabgesetzter Grundumsatz, verminderte spezifisch-dynamische Eiweißwirkung, erhöhte Kohlehydrattoleranz, erniedrigte Körpertemperatur und psychische Veränderungen, insbesondere eine verzögerte psychische Entwicklung. Die Art der Fettablagerungen war bei beiden Partnern ganz auffallend ähnlich. Seit ihrem 15. Lebensjahr sind beide rascher, anstelliger, zielbewußter und energischer geworden. Nach den Erkundigungen SCHUMACHERS sind in der väterlichen Sippe von 35 Angehörigen 8, in der mütterlichen Sippe von 43 Angehörigen 8 fettleibig. Bei einer Schwester der Probanden wurde hypogenitale Entwicklung, Fettsucht und Unterbegabung festgestellt. Die Gewichts- und Längenzahlen der Zwillinge (s. unten) zeigen das Übergewicht und lassen das gleiche erkennen, was schon aus den Zwillingsbeobachtungen von CAMERER-SCHLEICHER hervorging: Erbbedingt ist vor allen Dingen die qualitative, viel weniger die quantitative Seite der Fettleibigkeit. Wenn sie sich in weiteren Untersuchungen bestätigt, ist das schon eine ganz wichtige Tatsache.

Gewichts- und Längenmaße der Zwillinge SCHUMACHERS.

	I	II		I	II
6. Lebensjahr	114	113 cm	13. Lebensjahr	146	141 cm
	20,3	20,2 kg		66,0	51,5 kg
11. Lebensjahr	134	136 cm	15. Lebensjahr	155	149 cm
	48,9	56,5 kg		82,3	71,3 kg

Fettleibigkeit vom Typus der Dystrophia adiposogenitalis bildet ein Kardinalsymptom des HANHARTSchen recessiven Zwergwuchses. Der Schädel dieser Menschen ist rund mit verhältnismäßig großem Hirn- und kleinem Gesichtschädel. Die Nasenwurzel ist eingezogen, die Verknöcherung etwas verzögert. Schilddrüsenvergrößerungen und Intelligenzstörungen fehlen. Die Zwerge sind fortpflanzungsunfähig. HANHART hat zunächst 9 solche Zwerge im Kanton Appenzell gefunden. „Die Eltern sowie die Mehrzahl der Geschwister dieser 85—106 cm hohen Zwerge sind normal groß. Übergänge vom normalen Wuchs

zu Zwerghaftigkeit fehlen. Auch die Zwerge selbst sollen bei der Geburt normal gewesen sein; von einer jetzt 105 cm großen 22jährigen Zwergin wurde mir berichtet, daß sie bei der Geburt volle 8 Pfund gewogen hätte. Für alle Zwerge übereinstimmend lautet die Auskunft, daß die Entwicklung zunächst normal vonstatten ging und der Wachstumsstillstand erst im Verlauf des dritten Lebensjahres einsetzte“ (HANHART). Später entdeckte HANHART 8 solche Zwerge im Engadin, die alle auf ein gemeinsames Stammelternpaar zurückgingen und schließlich konnte er die Zugehörigkeit einer Gruppe auf Veglia bei Fiume beobachteter Zwerge zu dieser Form nachweisen. Auch deren Eltern waren stets blutsverwandt und gehörten zu einer großen Sippe.

Infolge ihrer Seltenheit und ihrer eindrucksvollen Symptome ist die LAURENCE-MOON-BIEDLSche Krankheit, wie alle derartigen Erkrankungen, der erbbiologischen Analyse etwas leichter zugänglich. Familienweises Auftreten wird in 25 von 77 bis 1931 veröffentlichten Fällen erwähnt (LAURENCE-MOON, BIEDL, BECK, MOLITCH-GLADEN-PIGOTT, RAAB, v. BOGAERT, REILLY-LISSER, ORNSTEEN, SOLIS-COHEN-WEISS, WEISS, BING). Die Häufigkeit elterlicher Blutsverwandtschaft berechnet PANSE zu 24,6%. COCKAYNE-KRESTIN-SORSBY stellten 1935 die bis dahin bekannten Beobachtungen zusammen und fanden Blutsverwandtschaft der Eltern bei 9 von 23 Kranken (39%) und in 43% der Familien Verwandtenehen. Viele Kranke zeigen nur einen *Teil der Symptome* des vollausgeprägten Zustandsbildes. Andererseits finden sich Einzelsymptome wie Retinitis pigmentosa (v. BOGAERT) oder Fettsucht und Hypogenitalismus (v. BOGAERT) oder Polydaktylie (JENKINS-PONCHER) oder zentralnervöse Störungen (PANSE) auch bei sonst gesunden Angehörigen. Im ganzen scheinen die bisherigen Beobachtungen am ehesten für die von HANHART vertretene Annahme eines einfach recessiven Erbgangs der Krankheit mit Heterophänie zu sprechen.

An brauchbaren Beobachtungen über *Vererbung der Magersucht* liegt so gut wie nichts vor. Das magere, in seinen Körperformen außerordentlich ähnliche eineiige Zwillingspaar von CAMERER-SCHLEICHER kann man noch nicht als *krankhaft* mager bezeichnen (Untergewicht von 10,0 bzw. 7,6 kg; die stärker Untergewichtige ist röntgenkastriert). WEITZ schreibt von der Magersucht lediglich: „Ich kenne mehrere Familien, in denen sie sich dominant vererbt.“

Von der Erbbiologie der *örtlichen Fettsuchts- und Magersuchtszustände* wissen wir nicht viel mehr.

Eine besondere Form der Lipomatose, die *Lipomatose der Gesäßgegend (Steatopygie)*, bekannt als konstantes Rassenmerkmal der Hottentottinnen („Hottentottensteiß“), ist (eben als Rassenmerkmal) ganz überwiegend erbbedingt. Von der gleichen Steatopygie bei Urgroßmutter, Großmutter, Mutter und Tochter und einigen anderen weiblichen Angehörigen einer Schweizer Familie berichtet HANHART.

Familiär gehäuftes Auftreten der gewöhnlichen (indolenten) *Lipomatose* ist öfters beschrieben worden (Lit. bei GÜNTHER). In einzelnen Familien beschränkt sich ihr Auftreten auf das männliche oder das weibliche Geschlecht. Nach GÜNTHERS Untersuchungen treten Lipome gelegentlich gleichzeitig mit Angiomasen, Muskeldefekten und Intelligenzstörungen auf.

Auch beim *M. Dercum* kommt familiäre Häufung vor (Lit. bei GÜNTHER). In der von KLIENEBERGER beschriebenen Familie fanden sich 4 Frauen mit *M. Dercum* bzw. „ähnlichen wenn auch nicht so ausgeprägten Störungen“ und 8 Frauen mit allgemeiner Fettleibigkeit. Man wird bei all diesen Angaben daran denken müssen, daß Lipomatosis indolens und Lipomatosis dolorosa differentialdiagnostisch oft schwer auseinander zu halten sind, daß den meisten Familienbefunden lediglich Angaben Familienangehöriger, keine ärztlich erhobenen

Befunde zugrunde liegen und daß man auch bei allgemeiner Fettleibigkeit nicht selten druckempfindliche Stellen findet.

VAN LEEUWEN sah *progressive Lipodystrophie* (oder ein sehr ähnliches Zustandsbild?) bei 3 von 4 aus Verwandtenehe stammenden Schwestern, die außerdem debil waren und an Otosklerose litten. In der Sippe sollen noch mehrere Glieder früherer Generationen an Schwerhörigkeit, geistiger Zurückgebliebenheit, Kleinheit und Magerkeit im Gesicht gelitten haben. Ob es sich bei dem von BARRAQUER-FERRÉ beobachteten Mädchen mit progressiver Lipodystrophie und epileptischen Anfällen und dessen Mutter und Großmutter wirklich um dieses Zustandsbild gehandelt hat (nur anamnestiche Angaben!) erscheint fraglich.

Über *Häufigkeit und geographische Verbreitung der Anlagen zu Fettleibigkeit* fehlen verwertbare Angaben in hinreichender Zahl. Aus der verschiedenen Fettleibigkeitshäufigkeit von Menschengruppen kann man auf verschiedene Häufigkeit der Erbanlagen zu Fettleibigkeit nur dann schließen, wenn die größere Fettleibigkeitshäufigkeit nicht durch Besonderheiten der Nahrung und Tätigkeit, d. h. durch verschiedene *Umwelteinflüsse* im Rahmen der gleichen erbegebenen Möglichkeiten bedingt ist. Dort, wo Fettleibigkeit als weibliches Schönheitsideal oder Zeichen des Reichtums und der beschaulichen Ruhe gilt (Juden, Orientalen, Chinesen), wird die Fettleibigkeit durch reichliche Ernährung nach Möglichkeit gefördert. HANHART meint, die Anlage zu Fettleibigkeit könne in vielen Fällen „ähnlich wie der Fettsteiß der Hottentottinnen ein Auslesemerkmal darstellen“. Umgekehrt könnte je nach Umständen (Jäger- und Hirtenvölker, heißes Klima) die Anlage zu Fettleibigkeit auch einer negativen Auslese unterliegen. „Viel eher auf ein übertriebenes Nahrungsbedürfnis und vor allem den allzu reichlichen Alkohol-, namentlich Biergenuß ist dagegen die recht häufige Belebtheit der Holländer und Deutschen zurückzuführen, die den meist in jedem Alter mager bleibenden Amerikanern und Engländern so sehr auffällt. Der Umstand, daß in Dänemark und Schweden bei ungefähr denselben, wenn nicht noch mehr ins Gewicht fallenden Eß- und Trinkgewohnheiten, sehr viel weniger Dicke herumlaufen, weist entschieden auf die Mitwirkung von Rassefaktoren hin. Da weder für die nordische noch die dinarische Rasse volle Körperformen charakteristisch sind, wohl aber für die fälische und besonders die ostische, so ist an die fettmachende Wirkung derartiger Einschläge zu denken“ (HANHART). Um auf diesem Gebiet sichere Entscheidungen treffen zu können, müssen zunächst die *Ernährungsverhältnisse* genau bekannt sein. Äthiopiden, Niloten, Indiden, Eskimos u. a. scheinen im Alter ungemein selten dick zu werden, viel seltener jedenfalls als Europäer. Bei den Orientaliden werden die Männer in der Regel hager, die Frauen, vor allen Dingen die Städterinnen, fett. Unter den Arameniden macht sich, vorzugsweise bei Frauen, in höherem Alter sehr oft eine beträchtliche Belebtheit bemerkbar. Gleiches wird von den Turaniden in Zentralasien und den Bantus in Äquatorialafrika berichtet (v. EICKSTEDT).

Wenn gewisse Fettsuchtsformen das weibliche Geschlecht bevorzugen, so bestehen hier genotypische Beziehungen zwischen den Erbanlagen für Fettsucht und anderen Erbanlagen, nämlich den Erbanlagen für das Geschlecht.

Die Versuche, Krankheitsentstehung durch *dysharmonische rassische Mischung*, d. h. durch Zusammentreffen nicht zusammenpassender Erbanlagen verschiedener Rassen zu erklären (HILDEBRANDT, LANDGRAF) entbehren bisher einer tragfähigen Grundlage.

Wo von Fettsucht und Magersucht die Rede ist, da ist auch meistens von „*konstitutioneller*“ Fettsucht und „*konstitutioneller*“ Magersucht die Rede. Wir

haben bisher das Wort „*Konstitution*“ in unserer ganzen Darstellung bewußt vermieden. Es wird im ärztlichen Sprachgebrauch in ganz verschiedenem Sinn benutzt: Der konstitutionellen Fettsucht gegenübergestellt wird die exogene Fettsucht: *konstitutionell* = *endogen*, d. h. zentralnervös oder endokrin bedingt. Der konstitutionellen Fettsucht wird aber auch die endokrine, zentralnervöse usw. Fettsucht gegenübergestellt: *konstitutionell* = *unbekannt hinsichtlich Pathogenese und Ätiologie*. Man glaubt oft mit dem Wort „konstitutionell“ etwas erklärt zu haben und vergißt dabei, daß damit weder über Ätiologie noch über Pathogenese etwas ausgesagt ist. Schließlich wird *konstitutionelle Fettsucht* gleichbedeutend gebraucht mit *ererbter Fettsucht*.

Die Vieldeutigkeit des Begriffs „konstitutionelle Fettsucht“ ist in der *Vieldeutigkeit des alten ärztlichen Begriffs „Konstitution“* begründet. Das zu allen Zeiten empfundene praktisch-ärztliche Bedürfnis, die Unzahl der individuellen Kombinationen von Reaktionsmöglichkeiten ordnend zu überschauen und damit prognostisch-therapeutische Hinweise zu gewinnen, hat uns durch alle Wandlungen der Medizin hindurch den alten Begriff der Konstitution bis heute erhalten. Auf die Frage: Was ist Konstitution?, gibt es aber die widersprechendsten Antworten. Wir müssen sie kennen, um zu versuchen, den Begriff „konstitutionelle“ Fettsucht zu verstehen.

KRAUS (1897) versteht unter Konstitution die „vermöge aller Vorkehrungen zur Selbstregulierung gewährleistete Stabilität . . ., welche als resultierende Leistung der Erhaltungsfunktionen an keinem der Teile, sondern am ganzen Organismus bzw. an der Zusammenhangsform seiner Apparate haftet“. Später (1919) faßte er die Konstitution auf als „originäre oder modifizierte Anlage, auf äußere Einflüsse in bestimmter individuell abweichend charakterisierter Weise zu reagieren, als Reaktionsnorm im Verhalten gegenüber Reizen“; er meint, es gäbe eine ererbte und eine erworbene Konstitution. — Nach MARTIUS (1914) besagt der Konstitutionsbegriff „lediglich, daß außer der äußeren Krankheitsursache, dem pathogenen Reiz, dem auslösenden Moment oder wie man es nennen will, stets noch ein besonders geartetes, organisches Wesen vorhanden sein muß, dessen spezifische Reaktion auf den abnormen Reiz erst den Vorgang darstellt, den wir als Krankheit bezeichnen“. „Eine Konstitutionsanomalie ist ein angeborener oder erworbener Fehler der Körperverfassung.“ Von den konstitutionellen Krankheiten heißt es dann: „Hier gehören u. a. Gicht, Diabetes und Fettsucht insofern und soweit, als sie auf angeborener Anlage ohne bekannte äußere Ursache sich entwickeln.“ „Die Gesamtkonstitution ist die Summe der Teilkonstitutionen.“ — Die „Konstitutionstypen“ von BENEKE, PALTAUF, SIGAUD und vielen anderen sind im wesentlichen Körperbautypen. Anstatt von Konstitution spricht man in dieser Beziehung besser und deutlicher von Körperbau. — HART versteht „unter Konstitution heute die Summe aller der Faktoren, von denen im wesentlichen die größere oder geringere Widerstandskraft des Organismus gegen von außen kommende Schädigungen bedingt ist. Neben der anatomisch sicht-, meß- und wägbaren Beschaffenheit des Körpers und der ihn zusammensetzenden Organe und Gewebe ist es vor allem die diesen innewohnende funktionelle äußere und innere Leistungskraft, die Fähigkeit und Art der Reaktion auf jeden einzelnen Reiz bestimmt“. — Für TANDLER (1914) ist die Konstitution eine „im Individuum selbst unabänderliche und direkte, auf das Soma desselben einwirkenden Reizen nicht mehr zugängliche, sie ist das somatische Fatum des Individuums“; ein Individuum hat „Zeit seines Lebens die ererbte Konstitution, befindet sich aber in den einzelnen Momenten seines Daseins in verschiedenen Konditionen“. — STILLER (1916) nennt Konstitution „die Summe der anatomischen und physiologischen Eigenschaften“, LUBARSCH (1917) denjenigen angeborenen oder erworbenen „Zustand des Organismus, von dem seine besondere (individuell-verschiedene) Reaktionsart gegenüber Reizen abhängt“ und M. B. SCHMIDT (1917) den Zustand „des an sich gesunden Körpers, von welchem die mehr oder weniger große Neigung auf äußere Schädlichkeiten hin zu erkranken, abhängt“. — Nach I. BAUER (1917) geht die „Körperverfassung“ hervor aus der „Konstitution“ als „den durch das Keimplasma übertragenen, also schon im Moment der Befruchtung bestimmten Eigenschaften“ und aus der „Kondition“ als „den mannigfachen intra- und extraterinen Akquisitionen“. BRUGSCH (1918) faßt die Konstitution auf als „etwas Momentanes, abhängig von den inneren Bedingungen und den äußeren Zusammenhängen des Organismus“, sie ist „ein dynamischer Begriff, der allerdings an ein materielles Substrat, den Organismus, also an die Organisation als solche gebunden“ ist. „Die Konstellation sämtlicher Eigenschaften des Ganzen nennen wir seine Konstitution“ (TENDELOO, 1921). Und K. H. BAUER (1922) sagt: „Die Konstitution eines Menschen ist

die Erscheinungsform seiner gesamten psycho-physischen Persönlichkeit, wie sie bedingt ist einerseits durch die genotypische Art der Reaktion auf die Umwelteinflüsse und andererseits durch die von den Umwelteinflüssen hervorgebrachten Modifikationen jener Reaktionsnorm“. Auf dasselbe läuft letzten Endes die Umschreibung von SIEMENS (1923) hinaus: Es ist „nicht die Beschaffenheit des Körpers schlechtweg seine Konstitution, sondern Konstitution ist die Beschaffenheit des Körpers nur insoweit, als von ihr seine Reaktionsart gegenüber Reizen und folglich seine Disposition zu Krankheiten abhängt“. — Nach v. D. VELDEN (1926) versteht man „unter Konstitution den augenblicklichen Zustand der psychophysischen Persönlichkeit“. — „Konstitution ist jedenfalls das Gegenteil vom Typus, vom Schema, ist die individuelle Besonderheit in Bau und Funktion des Körpers und seiner Teile“ (WEIDENREICH 1927). — NÄEGELI (1927) trennt die „genotypische Konstitution, bedingt durch die Summe der Erbfaktoren“ scharf ab vom Phänotypus, der „äußeren Erscheinungsform“. Konstitutionslehre ist ihm gleichbedeutend mit Erblehre. — KRETSCHMER (1929) schreibt: „Unter Konstitution verstehen wir die Gesamtheit aller der individuellen Eigenschaften, die auf Vererbung beruhen, d. h. genotypisch verankert sind.“ Setzt dann aber hinzu: „Man wird vernünftigerweise nur sagen dürfen, daß das Wort Konstitution im herkömmlichen Sprachgebrauch seinen Schwerpunkt mehr nach der Seite der Erbanlage hinlegt, daß es so auch die von einer noch sehr plastischen Erbanlage in den ersten Lebenszeiten auf Milieureize gegebenen selbsttätigen Umformungen dieser Anlage mitumfassen kann, daß man aber jedenfalls die vorwiegend akzidentellen Milieuprodukte . . . zweckmäßigerweise aus dem Konstitutionsbegriff ausschließen wird.“ — KREHL (1930) bezeichnet „als Konstitution die gesamte Beschaffenheit eines Menschen zu einer gegebenen Zeit“. — Ähnlich versteht BORCHARD (1930) unter Konstitution „die gesamte Körperbeschaffenheit, die sowohl durch Erbeigenschaften wie durch Umwelteinflüsse bedingt sein kann. . . . Fragt man weiter, welcher Art die Abweichungen sind, die unter den Konstitutionsbegriff fallen, so kann die Antwort nur die sein, daß alle *dauernden* Abweichungen konstitutioneller Natur sind, mögen sie Bau, Form . . . betreffen, mögen sie sich auf den ganzen Körper oder nur einzelne seiner Teile beziehen, mögen sie ererbt sein oder nicht“. — SIEBECK (1931) schreibt: „Konstitution ist die individuelle genotypisch und peristatisch bedingte, relativ dauernde, wenngleich schwankende und wechselnde, körperliche und psychische Eigentümlichkeit einer Person, die in morphologischen und funktionellen Besonderheiten oder in solchen der Entwicklung besonders in der Leistungsfähigkeit, Widerstandsfähigkeit und in der Reaktionsfähigkeit auf pathogene Einflüsse in Erscheinung tritt.“ — v. VERSCHUER (1937) definiert Konstitution „als relativ konstante Verfassung des Körpers hinsichtlich seiner Widerstandskraft“ und versteht demgegenüber „unter Disposition eine spezifische Krankheitsbereitschaft“.

Wir sehen, der Begriffsbestimmungen für Konstitution gibt es sehr viele und selbst die Begriffsumgrenzung ein und desselben Autors enthält gelegentlich Unklarheiten und Widersprüche. Dem einen ist Konstitution gleichbedeutend mit Erbe, dem anderen mit dem aus Erbe und Umwelt Gewordenen. Bald liegt das Gewicht auf dem Morphologischen, bald auf dem Funktionellen. Hier bedeutet Konstitution einen vorübergehenden Zustand, dort etwas Dauerhaftes, hier ein Merkmal nur des Gesamtorganismus und dort ein Merkmal eines jeden Einzelteils. *Im allgemeinen gehen die Bestrebungen dahin, mit dem Wort Konstitution das gesamte, relativ dauernde psychophysische Erscheinungsbild des Menschen in seinen Reaktionsfähigkeiten zu umgreifen, so wie es aus dem Zusammenwirken von Erb- und Umweltkräften geworden ist.* Konstitution bezeichnet also ein klinisch greifbares Zustandsbild, einen erkennbaren und erfaßbaren *Komplex von Reaktionsmöglichkeiten*, nicht aber eine auf den Organismus und im Organismus wirkende *Kraft*, die unter Umständen zur *causa morbi* werden kann. *In diesem Sinne ist jede Fettsucht und Magersucht ein Ausdruck der Konstitution.* Der Zusatz „fettleibig“ trägt im Einzelfall zur Kennzeichnung der Konstitution bei. *Der Zusatz „konstitutionell“ gibt jedoch keinerlei Auskunft über Art und Wesen der bestehenden Fettleibigkeit bzw. Magersucht.* Er wird deshalb besser vermieden und sinngemäß ersetzt durch eindeutige Bezeichnungen dessen, was gemeint ist: endokrin, neurogen, vorwiegend erbbedingt.

Literatur.

II. Fettgewebe und Fettstoffwechsel.

1. Das Fettgewebe.

Zusammenfassende Darstellungen.

BROMAN: Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen. München-Wiesbaden 1921.

HUECK: Morphologische Pathologie. Leipzig 1937.

KOLLMANN: Plastische Anatomie. Basel 1910.

MARTIN: Lehrbuch der Anthropologie, Bd. I. Jena 1928.

SCHAFFER: (1) Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II, S. 73. 1930. — (2) Lehrbuch der Histologie. Berlin-Wien 1933.

WETZEL: (1) Das Fettgewebe. In Handbuch der Anatomie des Kindes, Bd. I, S. 22. München 1928. — (2) Äußere Körperformen. In Handbuch der Anatomie des Kindes, Bd. I, S. 479. München 1928.

Einzelarbeiten.

BALAKREW: Pflügers Arch. **230**, 803 (1932). — BISCHOFF: Zit. nach PFLEIDERER. — BRIDGMAN: Zit. nach LANDOLT-BÖRNSTEIN: Physikal.-chem. Tabellen, Erg.-Bd. I, S. 715. 1927.

CARUS: Symbolik der menschlichen Gestalt. Radebeul-Dresden 1938. — CIONI: Arch. de Vecchi. Anat. pat. **1**, 343 (1939). — CZEKANOWSKY: Zit. nach Tabulae biologicae, Bd. III, S. 687. 1926.

DAVIS: Zit. nach LANDOLT-BÖRNSTEIN: Physikal.-chem. Tabellen, Erg.-Bd. 1, S. 716. 1927. EICKSTEDT, v.: Rassenkunde und Rassengeschichte der Menschheit. Stuttgart 1934.

FISCHER: Zit. nach GÜNTHER: Die Lipomatosis. Jena 1920.

GRAUHAN: Z. Altersforschg. **2**, 277 (1940). — GREGERSEN-PAINTER: Zit. nach WEIR.

HAUSBERGER: Beitr. path. Anat. **102**, 415 (1939). — HESSE-DOFLEIN: Tierbau und Tierleben, Bd. I und II. Leipzig-Berlin 1914.

KAYE-HIGGINS: Zit. nach LANDOLT-BÖRNSTEIN: Physikal.-chem. Tabellen, Erg.-Bd. 2, S. 1279. 1931. — KRETSCHMER: (1) Körperbau und Charakter. Berlin 1929. — (2) Geniale Menschen. Berlin 1930.

LICHTWITZ: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/1, S. 895. Berlin 1926.

MARTIN: Zit. nach Tabulae biologicae, Bd. III, S. 687. 1926. — MARX: Der Wasserhaushalt. Berlin 1935. — MERSELS-TEXLER: Z. Konstit.lehre **11**, 576 (1925).

PASSARGE: Zit. nach MARTIN. — PFLEIDERER: Klin. Wschr. **1932 I**, 896.

REED: J. of biol. Chem. **87**, 147 (1930). — RICHET: Du rôle de la graisse dans la conformation ext. du corps hum. Nouv. iconogr. Salpêtrière **3**, 20 (1890).

SCHMIDT-SELLSCHOPP: Zit. nach LANDOLT-BÖRNSTEIN: Physikal.-chem. Tabellen, Erg.-Bd. 3, S. 2405. 1936.

TRAUT: Z. Konstit.lehre **12**, 637 (1926).

VOIT: Physiologie des Stoffwechsels. In HERMANN'S Handbuch der Physiologie, 1886.

WILNER-BORELIUS: Zit. nach LANDOLT-BÖRNSTEIN: Physikal.-chem. Tabellen, Erg.-Bd. 2, S. 1280. 1931. — WEIR: Amer. J. Physiol. **130**, 608 (1940).

ZUMMO: Arch. di Fisiol. **31**, 347 (1932).

2. Der Fettstoffwechsel.

2a. Fettaufbau und Fettabbau.

Zusammenfassende Darstellungen.

GRAFE: Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 707. 1936.

HILDITCH: Biochemic. J. **28**, 786 (1934).

JOST: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. V, S. 996. 1928.

KLENK: (1) Hoppe-Seylers Z. **221**, 264 (1933). — (2) Hoppe-Seylers Z. **232**, 54 (1935). —

KÜHNNAU: Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 641. 1936.

LEHNARTZ: Einführung in die chemische Physiologie. Berlin 1938.

MAGNUS-LEVY-MEYER: Handbuch der Biochemie, Bd. 8, S. 422. 1925.

Einzelarbeiten.

ADLER-MÖNNICH-TIBERI: Wien. Arch. klin. Med. **30**, 259 (1937). — ADLERSBERG-PORGES: Med. Klin. **1931 II**, 1783. — ANDERSON-MENDEL: J. of biol. Chem. **76**, 732 (1928). — ARON-KLINKE: Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 827. 1936. — AYLWARD-CHANON-WILKINSON: Biochemic. J. **29**, 169 (1935).

BABA: Tohoku J. exper. Med. **17**, 274 (1931). — BANKS-HILDITCH: Biochemic. J. **26**, 298 (1932). — BARBOUR-HUNTER-RICHEY: J. of Pharmacol. **36**, 251 (1929). — BAUR-

- WASSERMANN: Zit. nach HAUSBERGER. — BAUMGARDT-STEUBER: Dtsch. Arch. klin. Med. 134, 241 (1920). — BENEDICT: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 182, 537 (1936). — BERGFELD: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1940, 412. — BEST-RIDOUT: J. of Physiol. 94, 47 (1938). — BEZNAK: Presse méd. 1938 I, 996. — BHATTACHARYA-HILDTCH: Biochemic. J. 25, 1954 (1931). — BINET-AUBEL-MARQUIS: Ann. de Physiol. 8, 373 (1932). — BINET-MARQUIS: C. r. Soc. Biol. Paris 109, 2, 1169 (1932). — BLEIBTREU: Pflügers Arch. 85, 345 (1901). — BODANSKY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 628 (1931). — BRENTANO: (1) Naunyn-Schmiedebergs Arch. 155, 21 (1930). — (2) Naunyn-Schmiedebergs Arch. 157, 125 (1930). — (3) Naunyn-Schmiedebergs Arch. 163, 156 (1931). — BROWN-HANSEN-BURR-McQUARRIE: J. Nutrit. 16, 511 (1938). — BROWN-MORRIS: J. Nutrit. 2, 509 (1930). — BRUGSCH: Z. exper. Path. u. Ther. 1, 419 (1905). — BÜRGER: Med. Welt 1938 I, 479. — BURR-BEBER: J. Nutrit. 14, 553 (1937). — BURR-BURR: (1) J. of biol. Chem. 82, 345 (1929). — (2) J. of biol. Chem. 86, 587 (1930). — (3) J. of biol. Chem. 97, 1 (1932).
- CAHN-HOUGET: C. r. Soc. Biol. Paris 113, 587 (1933). — CANAVERO: Policlinico, sez. chir. 40, 629 (1933). — CANNARO-ARAGONA: Boll. Soc. Biol. sper. 2, 306 (1927). — CANTONI-FORSATTI: Arch. fisiopat. 4, 3 (1936). — CARPENTER-FOX: Arb. physiol. 4, 570 (1930). — CEDRANGOLO: (1) Arch. di Sci. biol. 21, 570 (1935). — (2) Arch. di Sci. biol. 22, 123 (1936). — CHANNON-JENKINS-SMITH: Biochemic. J. 31, 41 (1937). — CHANNON-WILKINSON: Biochemic. J. 30, 1033 (1936). — CREMER: Hoppe-Seylers Z. 263, 240 (1940). — CUTHBERTSON-THOMPSETT: Biochemic. J. 27, 1103 (1933).
- DEAN-HILDTCH: Biochemic. J. 27, 1950 (1933). — DEGKWITZ: Klin. Wschr. 1930 II, 2336. — DELAGE: Bull. Soc. Chim. biol. Paris 20, 892 (1938). — DONELLY: Amer. J. Physiol. 124, 126 (1938). — DUSTIN: Fol. haemat. (Lpz.) 63, 201 (1939).
- ECKSTEIN: J. of biol. Chem. 81, 613 (1929). — EDINOVA: Fiziol. Ž. (russ.) 16, 439 (1933). — EGGER: Zbl. Path. 71, Erg.-H. 69, 78 (1939). — ELEK-ROTH: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 182, 246 (1928). — ELLIS-ISBELL: J. of biol. Chem. 69, 219 und 239 (1926). — ELLIS-ZELLER: J. of biol. Chem. 89, 185 (1930). — EVANS-LEFKOVSKY: (1) J. of biol. Chem. 83, 269 (1929). — (2) J. of biol. Chem. 92, 615 (1931). — (3) J. of biol. Chem. 96, 143, 157, 165, 179 (1932). — (4) J. of biol. Chem. 99, 231, 235, 237 (1932).
- FARKAS-TANNHOFFER, v.: Z. Biol. 93, 560 (1933). — FELIX-EGGER: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 182, 623 (1938). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 184, 446 (1939). — FEYDER: J. Nutrit. 9, 457 (1935). — FLASCHENTRÄGER: (1) Hoppe-Seylers Z. 238, 221 (1936). — (2) Schweiz. med. Wschr. 1938 II, 961. — FLOCK-BOLEMAN-HESTER-MANN: J. of biol. Chem. 121, 117 (1937). — FRANZI: Rass. Ter. e Pat. clin. 8, 665 (1936).
- GALLORO: Fol. med. (Napoli) 19, 1431 (1933). — GARRIN: Arch. int. Med. 64, 586 (1939). — GLATZEL: Klin. Wschr. 1938 I, 793, 833. — GRAEF: Arch. of Path. 28, 613 (1939). — GRAFE: Dtsch. Arch. klin. Med. 113, 1 (1913). — GREEN: Biochemic. J. 28, 16, 25 (1934). — GREGG: Amer. J. Physiol. 103, 79 (1933). — GREGORY-DRUMMOND: Z. Vitaminforsch. 1, 257 (1932).
- HANGLREITER-REUTER: Z. exper. Med. 107, 355 (1940). — HANSEN-WILSON-WILLIAMS: J. of biol. Chem. 114, 209 (1936). — HASS: Arch. of Path. 26, 1196 (1938). — HATTINGBERG, v.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 145, 72 (1929). — HAUSBERGER: (1) Z. mikrosk. anat. Forsch. 36, 231 (1934). — (2) Klin. Wschr. 1935 I, 77. — (3) Z. exper. Med. 102, 169 (1937). — (4) Dtsch. Arch. klin. Med. 180, 274 (1937). — (5) Verh. Ges. Verdgskrhk. 1938, 450. — (6) Virchows Arch. 302, 640 (1938). — (7) Naunyn-Schmiedebergs Arch. 192, 70 (1939). — HAUSBERGER-GUYOT: (1) Naunyn-Schmiedebergs Arch. 187, 647 (1937). — (2) Naunyn-Schmiedebergs Arch. 187, 655 (1937). — HAUSBERGER-NEUENSCHWANDER-LEMMER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 193, 110 (1939). — HENI: Klin. Wschr. 1940 I, 56. — HENLE-SZPINGLER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 180, 672 (1936). — HENZE-STÖHR: Wien. klin. Wschr. 1937 I, 721. — HETÉNYI: (1) Magy. orv. Arch. 40, 389 (1939). — (2) Z. exper. Med. 106, 42 (1939). — HEUPKE: Ernährg 1940, 111. — HIMWICH-SPIERS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 234 (1931). — HIRSCH: Klin. Wschr. 1930 II, 2062. — HIRSCH: KAUFFMANN-KNAUER: Med. Klin. 1933 I, 562. — HIRSCHFELD: Z. klin. Med. 28, 176 (1895). — HOESSLIN, v.: Arch. f. Hyg. 88, 147 (1919). — HOLT-AYLWARD-TIMBRES: Bull. Hopkins Hosp. 64, 279 (1939). — HOLTA: Tohoku J. exper. Med. 16, 311 (1930). — HOPPE: Z. exper. Med. 89, 97 (1933). — HUECK: Morphologische Pathologie. Leipzig 1937.
- INDOVINA-GRAZIANO: Biochimica e Ter. sper. 23, 374 (1936).
- JECKELN: Beitr. path. Anat. 92, 357 (1933). — JOHNSON-BOCKUS: Arch. int. Med. 66, 62 (1940). — JOST: Hoppe-Seylers Z. 197, 90 (1931). — JUNKERSDORF: Bull. Soc. Biol. sper. 4, 1160 (1930).
- KAPFFHAMMER: Handbuch der Biochemie, Bd. 9, S. 98. 1927. — KEN KURÉ-OT-OKINAKA: Klin. Wschr. 1937 II, 1789. — KEPP: Z. klin. Med. 136, 200 (1939). — KLOOS: Virchows Arch. 304, 625 (1939). — KONO: Fol. endocrin. jap. 4, 79 (1929). — KRAINICK: Klin. Wschr. 1940 II, 803. — KRAKOWER: Amer. J. Physiol. 107, 49 (1934). — KREUTZFELD: Ugeskr. Laeg. (dän.) 1939, 1446. — KRÜGER: Klin. Wschr. 1939 I, 19. — KÜTER: Inaug.-Diss. Jena 1931. — KUNEZ-BARGEN: Arch. argent. Enferm. Apar. digest. 14, 541 (1939).

LA BARRE-CESPÉDÉS: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 480, 482 (1931). — LANCZOS: (1) Pflügers Arch. **231**, 571 (1933). — (2) Pflügers Arch. **233**, 787 (1934). — LANG: Hoppe-Seylers Z. **261**, 240 (1939). — LANG-ADICKES: Hoppe-Seylers Z. **263**, 227 (1940). — LANG-MAYER: Hoppe-Seylers Z. **261**, 249, 262 (1939). — LEBEDEFF: Zit. nach JOST. — LEITES: (1) Biochem. Z. **184**, 273, 300 (1927). — (2) Biochem. Z. **186**, 391, 436 (1927). — (3) Biochem. Z. **190**, 286 (1927). — (4) Biochem. Z. **198**, 157 (1928). — LEITES-KOSLOVA-JUSRIN: Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 214. — LEITES-ODINOV-GOLBER: Acta med. U.R.S.S. **2**, 564 (1939). — LEPPIN: Z. exper. Med. **81**, 728 (1932). — LEUBE: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1895**, 418. — LEUN: Bruns' Beitr. **166**, 111 (1937). — LEVINE-SMITH: J. of biol. Chem. **72**, 223 (1927). — LEVINE-SOSKIN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **40**, 305 (1939). — LEXER: Zit. nach HAUSERBERGER (6). — LI: Chin. J. Physiol. **8**, 37 (1934). — LONGENECKER: J. of biol. Chem. **129**, 13 (1939). — LOVERN: (1) Biochemic. J. **26**, 1895 (1932). — (2) Biochemic. J. **28**, 394 (1934). — LUSTIG-PERUTZ: Biochem. Z. **249**, 370 (1932).

MACKENZIE-MACKENZIE-McCOLLUM: Biochemic. J. **33**, 935 (1939). — MANSFELD-MÜLLER: Pflügers Arch. **152** (1913). — MARKEES: Klin. Wschr. **1937 I**, 841. — MARKOWITZ-MANN: Amer. J. Physiol. **93**, 521 (1930). — MARSH-MURLIN: J. Nutrit. **1**, 105 (1928). — MARTIN: J. Nutrit. **17**, 127 (1939). — MARX: Der Wasserhaushalt. Berlin 1935. — McLACHLAN: J. of biol. Chem. **129**, 465 (1939). — MENDEL-ANDERSON: Yale J. Biol. a. Med. **3**, 107 (1930). — MIYAZAKI: J. of Biochem. **24**, 407 (1936). — MONASTERIO: Biochem. Z. **218**, 331 (1930). — MORACZEWSKI, v.: (1) J. Physiol. et Path. gén. **23**, 12 (1925). — (2) Z. klin. Med. **101**, 38 (1925). — (3) Klin. Wschr. **1928 I**, 359. — MORSE: Jb. Kinderheilk. **127**, 174 (1930). — MUNCK: Virchows Arch. **95**, 407 (1884).

NITZESCU-BENETATO: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **12**, 827, 849 (1930). — NOMURA: (1) TOHOKU J. exper. Med. **12**, 247, 389, 497 (1929). — (2) Tohoku J. exper. Med. **13**, 51 (1929). — NOORDEN, v.: Handbuch der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1908. — NOORDEN, v.-ISAAC: Der Diabetes mellitus und seine Behandlung. Berlin 1927. — NORDMANN: Z. exper. Med. **48**, 84 (1925). — NÜRNBERGER: Arch. Gynäk. **142**, 106 (1930). — NUNN-SMEDLEY-McLEAN: Biochemic. J. **32**, 2178 (1938).

OCCHIPINTI: Zit. nach Ber. Biol. **29**, 206.

PAOLETTI-PERINI: Arch. ital. Med. sper. **5**, 177 (1939). — PATTERSON: Biochemic. J. **21**, 958 (1927). — PERETTI-REALE-CIOGLIA: Riv. Pat. sper. **11**, 73 (1933). — PIGNATARI: Fol. med. (Napoli) **18**, 484 (1932).

QUAGLIARIELLO: Atti Acad. naz. Lincei **6**, 16, 387, 552 (1932). — QUAGLIARIELLO-CEDRANGOLO: Enzymologia (Haag) **4**, 73 (1937). — QUAGLIARIELLO-SCOZ: (1) Boll. Soc. Biol. sper. **5**, 1119 (1930). — (2) Arch. di Sci. biol. **17**, 513 (1932). — (3) Arch. di Sci. biol. **17**, 530 (1932). — (4) Arch. di Sci. biol. **18**, 292 (1933). — QUASTEL-WHEATLEY: Biochemic. J. **28**, 1014 (1934).

RAAB: (1) Wien. Arch. inn. Med. **17**, 439 (1928). — (2) Wien. Arch. inn. Med. **18**, 387 (1929). — (3) Z. exper. Med. **89**, 616 (1933). — RAPPORT: Physiologic. Rev. **10**, 349 (1930). — REHN: Zit. nach HAUSERBERGER (6). — REISER: Z. Zellforsch. **17** (1933). — RENNKAUF: Ber. Verh. sächs. Akad. Leipzig **91**, 61 (1939). — RIX-EBERHARDT: Z. exper. Med. **98**, 748 (1936). — ROGER-BINET-VERNE: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 566 (1929). — ROHRDORF: Arch. di Sci. biol. **20**, 267 (1934). — ROSENFELD: Erg. Physiol. **1**, 674 (1902). — RÜCKERT: Klin. Wschr. **1931 II**, 1853. — RUSKA-OESTREICHER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **177**, 42 (1934). — RUSKA-QUAST: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **179**, 217 (1935).

SABRZÈZ-BIDEAU: C. r. Soc. Biol. Paris **123**, 691 (1936). — SAHARA: Mitt. med. Ges. Tokyo **53**, 1 (1939). — SANO: (1) Trans. jap. path. Soc. **18** (1929). — (2) Trans. jap. path. Soc. **19** (1929). — (3) Okayama-Igakkai-Zasshi **47** (1935). — SCHMITZ: Biochem. Z. **183**, 328 (1927). — SCHRAMM-WOLFF: Hoppe-Seylers Z. **263**, 61 (1940). — SCHUR-LÖW: Wien. klin. Wschr. **1928 I**, 7. — SCOZ: (1) Boll. Soc. ital. Biol. sper. **5**, 472, 479, 1037 (1930). — (2) Arch. di Sci. biol. **17**, 237 (1932). — (3) Arch. di Sci. biol. **17**, 262 (1932). — (4) Arch. di Sci. biol. **18**, 385 (1933). — (5) Arch. di Sci. biol. **20**, 356 (1934). — SCOZ-BAER-BOERI: Arch. di Sci. biol. **22**, 142 (1936). — SCOZ-MICHELI: Arch. di Sci. biol. **20**, 373 (1934). — SKRAUP-STRECK-SCHORN: Hoppe-Seylers Z. **259**, 1 (1939). — SLYKE, v.-FITZ: J. of biol. Chem. **32**, 495 (1917). — STARUP: (1) Hoppe-Seylers Z. **224**, 116 (1934). — (2) Biochem. Z. **270**, 74 (1934). — STEPP-KÜHNAU-SCHROEDER: Die Vitamine. Stuttgart 1939. — STÖHR: (1) Z. Zellforsch. **12** (1930). — (2) Z. Zellforsch. **16** (1932). — STROEBE: Z. klin. Med. **118**, 507 (1931). — STUART-GADY-DUNLOP: Biochemic. J. **25**, 733 (1931). — SÜLLMANN-WILBRANDT: Biochem. Z. **270**, 52 (1934). — SULLIVAN-CANNERON: Amer. J. med. Sci. **187**, 457 (1934). — SUOMALAINEN: Biochem. Z. **259**, 200 (1933). — SURE-KIK-CHURCH: J. of Biochem. **103**, 417 (1933).

THANNHAUSER: Dtsch. med. Wschr. **1927 II**, 1676. — TAKATA: J. of Biochem. **24**, 153 (1936). — THOMSON: Z. exper. Med. **92**, 692 (1934). — TONUTTI: Klin. Wschr. **1936 II**, 1788. — TOST: Riv. Pat. e Clin. Tbc. **13**, 249 (1939). — TRIMBACH: Arch. internat. Physiol. **39**, 462 (1934). — TÜRKHEIM-KÜHNAU-LOGARAS: Ber. Verh. sächs. Akad. Leipzig **91**, 25 (1937).

VANUCCI: Zit. nach Ber. Biol. 77, 93. — VERKADE-V. D. LEE: (1) Proc. roy. Soc. Amsterd. 36, 314 (1933). — (2) Hoppe-Seylers Z. 230, 207 (1934). — VERZÁR: Erg. Physiol. 32, 421 (1931). — VERZÁR-LASZT: Biochem. Z. 270, 24, 35 (1934). — DE VINCENTIIS: Riv. Pat. sper. 24, 129 (1940).

WASSERMANN-BAUR: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1931, 403. — WECHSLER: Arch. int. Med. 50, 37 (1932). — WENDT: Erg. inn. Med. 42, 213 (1932). — WERTHEIMER: (1) Pflügers Arch. 213, 262, 280 (1926). — (2) Pflügers Arch. 213, 287 (1926). — (3) Naunyn-Schmiedebergs Arch. 160, 177 (1931). — WERTHEIMER-HOFFMANN: Pflügers Arch. 217, 728 (1927). — WESTENBRINK: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1933, 3, 726. — WETZEL-HEID: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 181, 688 (1936). — WHIPPLE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 319 (1932). — WIERZUCHOWSKI-LING: J. of biol. Chem. 64, 697 (1925). — WILSON-HANNER: J. of biol. Chem. 106, 323 (1934). — WINKLHOFER: Hoppe-Seylers Z. 263, 235 (1940). — WINTER: J. of biol. Chem. 128, 283 (1939). — WINTERNITZ: (1) Z. klin. Med. 50, 80 (1903). — (2) Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1906, 529.

ZECHMEISTER: Die Karotinoide. Berlin 1934. — ZECHMEISTER-TUZSON: Hoppe-Seylers Z. 225, 189 (1934). — ZONDEK: Dtsch. med. Wschr. 1925 II, 1267.

2b. Die hormonalen Regulationen des Fettstoffwechsels.

ABELIN u. Mitarb.: (1) Biochem. Z. 149, 109 (1924). — (2) Biochem. Z. 174, 232 (1926). — (3) Biochem. Z. 198, 19 (1928). — (4) Biochem. Z. 228, 165, 189, 211 (1930). — ANSELMINO-HOFFMANN: (1) Klin. Wschr. 1931 II, 2380. — (2) Endokrinol. 17, 289 (1936). — ARNDT-GRELLING: Virchows Arch. 267, 243 (1928).

BELL: Quart. J. exper. Physiol. 11, 77 (1917). — BERTRAM: Acta brevia neerl. Physiol. 8, 67 (1938). — BEST-CAMPBELL: J. of Physiol. 92, 91 (1938). — BLIX-OLHIN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 51, 167 (1927). — BLUMENFELD: Endocrinology 18, 367 (1934). — BOMSKOV-SCHNEIDER: Klin. Wschr. 1939 I, 12. — BOYD: J. clin. Invest. 13, 347 (1934). — BOYD-CONNEL: Quart. J. Med. 5, 455 (1936). — BURN: Schweiz. med. Wschr. 1938 II, 932. — BURN-LING: J. of Physiol. 19, 69 (1930). — BURN u. Mitarb.: J. of Physiol. 65, 191 (1928).

CHAIKOFF: (1) Amer. J. Physiol. 74, 36 (1925). — (2) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 212 (1927). — CHAIKOFF-GIBBS-HOLTOM: Amer. J. Physiol. 116, 543 (1936). — CHRISTOMANOS: Biochem. Z. 214, 482 (1929). — CROWE-CUSHING-HOMANS: (1) Quart. J. exper. Physiol. 2, 389 (1909). — (2) Bull. Hopkins Hosp. 21, 127 (1910).

DANDY-REICHERT: Bull. Hopkins Hosp. 62, 122 (1938). — DONOMAE: Fol. endocrin. jap. 4, 45 (1928).

EITTEL-LÖHR-LOESER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 173, 205 (1933). — EVANS-LONG: Quart. Rec. 21, 62 (1921). — ÉVANS u. Mitarb.: Mem. of the Univ. of California, Vol. II. Berkeley 1933.

FESTEN: Diss. Utrecht 1933. — FUKUSHIMA: Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol. 5, 55 (1931).

GANS: Endokrinol. 11, 141 (1927). — GENTILE: Arch. internat. Physiol. 26, 280 (1926). — GOLDZIEHER-SHERMAN-ALPERSTEIN: Endokrinol. 18, 505 (1934). — GROLLMAN: The adrenals. Baltimore 1936.

HECKSCHER: Biochem. Z. 158, 585 (1925). — HEPLER: Arch. int. Med. 55, 979 (1935). — HEPNER-WAGNER: (1) Biochem. Z. 189, 322 (1927). — (2) Biochem. Z. 193, 187 (1928). — HILL-KOEHLER: J. of Biochem. 98, 185 (1932). — HIMSWORTH: Clin. Sci. 2, 117 (1935). — HOFFMANN-WERTHEIMER: Pflügers Arch. 217, 728 (1927). — Hotta: Tohoku J. exper. Med. 20, 79 (1932). — HYKESOVA-KRIZENECKY: Endokrinol. 12, 336 (1933).

ISSEKUTZ-VERZÁR: Pflügers Arch. 240, 624 (1938).

JORES: Klinische Endokrinologie. Berlin 1939. — JUNKMANN-SCHOELLER: Klin. Wschr. 1932 II, 1176.

KANAUCHI: Fol. endocrin. jap. 10, 1, 2, 3 (1934). — KATSURA u. Mitarb.: Tohoku J. exper. Med. 8, 91 (1926). — KEESER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 179, 310 (1935). — KLEIN: Z. klin. Med. 107, 94 (1928). — KLOSE-VOGT: Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Tübingen 1919. — KÖHLER: Verh. 14. internat. Physiol.-Kongr. Rom 1932. — KOREN-CHEVSKY: Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 2, 418 (1939). — KRAUS: Dtsch. Arch. klin. Med. 150, 13 (1926). — KUBO: (1) Fol. endocrin. jap. 7, 169 (1931). — (2) Fol. endocrin. jap. 7, 189 (1932).

LASZT-VERZÁR: Biochem. Z. 285, 356 (1936). — LAUTER: Dtsch. Arch. klin. Med. 139, 46 (1922). — LEHNARTZ: Einführung in die chemische Physiologie, Berlin 1938. — LEITES: Z. exper. Med. 62, 717 (1928). — LEITES-SOSKIN-AGALETZKAJA: Z. klin. Med. 128, 407 (1935). — LEWIN: Z. exper. Med. 96, 532, 548 (1935). — Löw: Biochem. Z. 193, 276, 278 (1928). — LOEW u. Mitarb.: Wien. Arch. inn. Med. 24, 455 (1934). — LOMBROSO: Arch. Sci. med. 51, 41 (1927). — LUBLIN: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 115, 101 (1926).

- MAGISTRIS: (1) Endocrinol. **11**, 176 (1932). — (2) Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 908. — MAGNUS-LEVY: Z. klin. Med. **33**, 269 (1897). — MAHLER: J. of biol. Chem. **59**, 653 (1926). — MAHONEY-SHEEHAN: Brain **59**, 61 (1936). — MAIGNON u. Mitarb.: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 604 (1928). — MILEY: (1) Amer. J. Physiol. **81**, 500 (1927). — (2) Amer. J. Physiol. **82**, 7 (1927). — MILLER: J. of biol. Chem. **100**, 70 (1933). — MITANI: Fol. endocrin. jap. **8**, 47, 94 (1932). — MÖBIUS: Pflügers Arch. **224**, 511 (1930). — MORIMOTO: Pflügers Arch. **219**, 733 (1928). — MÜLLER: Dtsch. Arch. klin. Med. **51**, 335 (1893).
- NAKAZAWA: Fol. endocrin. jap. **6**, 66 (1930). — NISSEN: Acta med. scand. (Stockh.) **73**, 99 (1930). — NITZESCU-BENETATO: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 67 (1930). — NOORDEN, v.: Die Fettsucht. Wien u. Leipzig 1900.
- OESTREICHER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **182**, 589 (1936). — OMURA: (1) Fol. endocrin. jap. **2**, 103 (1927). — (2) Fol. endocrin. jap. **4**, 96 (1929). — OMURA-NITTA: Fol. endocrin. jap. **2**, 103 (1927). — ONOHARA: Biochem. Z. **163**, 51, 67 (1925).
- PAGE: Biochem. Z. **232**, 295 (1931). — PARHON-ORNSTEIN: C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 901 (1932). — PASTERNAK-PAGE: Biochem. Z. **274**, 122 (1934). — PUCSKO: Wien. Arch. inn. Med. **15**, 331 (1928).
- RAAB: (1) Z. exper. Med. **49**, 179 (1926). — (2) Wien. Arch. inn. Med. **17**, 439 (1929). — (3) Z. exper. Med. **89**, 588 (1933). — (4) Klin. Wschr. **1934 I**, 281. — (5) Z. exper. Med. **94**, 284 (1934). — RAPER-SMITH: J. of Physiol. **60**, 41 (1925). — REED: J. of biol. Chem. **96**, 313 (1932). — REISS: (1) Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd., S. 391. 1930. — (2) Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 226. Berlin 1936. — (3) Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 956. 1936. — (4) Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 978. 1936. — (5) Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 1020. 1936. — (6) Klin. Wschr. **1937 II**, 937. — REISS-EPSTEIN-GOTHE: Z. exper. Med. **101**, 69 (1937). — ROGERS-ECKSTEIN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **36**, 738 (1937). — RONY-CHING: Endocrinology **14**, 355 (1930). — RONY u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 533 (1930). — ROTHSCHILD-STAUß: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **178**, 189 (1935).
- SAKURAI: Jap. J. exper. Med. **9**, 15 (1931). — SALOMONSEN: Amer. J. Dis. Childr. **40**, 718 (1930). — SANO: (1) Trans. jap. path. Soc. **18** (1929). — (2) Trans. jap. path. Soc. **19** (1929). — (3) Okayama-Igakkaï-Zasshi **47** (1935). — SATOH: Tohoku J. exper. Med. **13**, 6 (1929). — SCHMIDT v. ELMENDORF-EFFKEMANN: Arch. Gynäk. **160**, 317 (1936). — SCHOPP-SELBACH: Pflügers Arch. **231**, 543 (1933). — SCHULTZE: Arch. Gynäk. **155**, 157 (1933). — SCHUR: Klin. Wschr. **1929 I**, 529. — SCHUR u. Mitarb.: Wien. Arch. inn. Med. **25**, 203 (1934). — SCOZ: Boll. Soc. Biol. sper. **9**, 441, 443 (1934). — SCOZ-BAER-BOERI: (1) Boll. Soc. Biol. sper. **10**, 680, 682 (1935). — (2) Arch. di Sci. biol. **22**, 142 (1936). — SCOZ-MICHEL: Boll. Soc. Biol. sper. **9**, 443 (1934). — SHI-HAO-MILLS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 191 (1926). — SILBERSTEIN-GOTTDENKER-GEIGER: Klin. Wschr. **1933 II**, 1225. — SOSKIN-CAMPBELL: Amer. J. Physiol. **90**, 524 (1929). — STIEVE: Pflügers Arch. **200**, 492 (1923).
- TANGL: Biochem. Z. **241**, 87 (1931). — TANZI-AGOSTINI: Ateneo parm., II. s. **10**, 365 (1938). — THADDEA: Die Nebennierenrinde. Leipzig 1936. — THANNHAUSER: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München 1929. — TRENDLENBURG: Die Hormone, Bd. II. Berlin 1934. — TURNER-KHAYAT: J. of exper. Med. **58**, 127 (1933).
- WANG u. Mitarb.: (1) Amer. J. Physiol. **71**, 729 (1925). — (2) Amer. J. Physiol. **73**, 581 (1925). — WERTHEIMER: (1) Pflügers Arch. **213**, 280, 287, 298 (1926). — (2) Pflügers Arch. **219**, 190 (1928). — (3) Pflügers Arch. **144**, 55 (1929). — (4) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **160**, 177 (1931). — WESTERLUND: Norsk. Med. **1939**, 1065. — WESTRA-KUNDE: Amer. J. Physiol. **103**, 1 (1933). — WHITE: Biochemic. J. **19**, 921 (1925).
- ZONDEK-MARX: Arch. internat. Pharmacodynamie **61**, 77 (1939).

2c. Die nervösen Regulationen des Fettstoffwechsels.

- ADLER-MÖNNICH-TIBERI: Wien. Arch. inn. Med. **30**, 259 (1937). — ASCHNER: (1) Med. Klin. **1924 II**, 1681. — (2) Klin. Wschr. **1929 II**, 2043. — (3) Z. klin. Med. **116**, 669 (1931). — (4) Z. klin. Med. **121**, 459 (1932).
- BAILEY-BREMER: (1) Endocrinology **5**, 761 (1921). — (2) Arch. int. Med. **28**, 773 (1921). — BARGI-POLITZER: Rass. Fisiopat. **9**, 554 (1937). — BAUR-WASSERMANN: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1932**, 403. — BERLIN: Z. exper. Med. **87**, 151 (1933). — BEZNAK-HASCH: Magy. orv. Arch. **38**, 125 (1937). — BIANCARDI: Fisiol. e Med. **2**, 267 (1931). — BOEKKE: (1) Z. mikrosk.-anat. Forsch. **33** (1933). — (2) Z. mikrosk.-anat. Forsch. **35** (1934). — BRUHN-HIMWICH: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 234 (1931).
- CAMUS-ROUSSY: (1) C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 764, 1578 (1920). — (2) C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 296 (1921). — (3) C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 1008, 1070 (1922). — CEDRANGOLO: Arch. di Sci. biol. **21**, 570 (1935).
- ERBEN-v. HASSELBACH: Z. exper. Med. **75**, 145 (1931). — ERDHEIM: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. III **113**, 537 (1904).

- FAZIKAS-SPIERS-FOULTON: Amer. J. Physiol. **97**, 533 (1931). — FRANK: Handbuch der Neurologie, Bd. 6, S. 1059. 1936.
- GIERCKE: Zit. nach GRAFE. — GRAFE: Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 707. 1936. — GRAFE-GRÜNTHAL: Klin. Wschr. **1929 II**, 1013. — GRÜNTHAL-MULLHOLLAND-STRECK: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **145**, 35 (1929).
- HAUSBERGER: (1) Z. mikrosk.-anat. Forsch. **36**, 231 (1934). — (2) Klin. Wschr. **1935 I**, 77. — (3) Z. exper. Med. **102**, 169 (1937). — (4) Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 274 (1937). — (5) Virchows Arch. **302**, 640 (1938). — (6) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **192**, 70 (1939). — HAUSBERGER-GUYOT: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **187**, 655 (1937). — HAUSBERGER-NEUENSCHWANDER-LEMMER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **192**, 530 (1939). — HIMWICH-FOULTON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 236 (1931). — HOESCH: Zbl. inn. Med. **1932**, 655.
- KARPLUS: (1) Jb. Psychiatr. **50**, 11 (1933). — (2) Handbuch der Neurologie, Bd. 2, S. 455. 1937. — KURÉ-OT-OKINAKA: Klin. Wschr. **1937 II**, 1789. — KURÉ-SAHARA-OKINAKA: Klin. Wschr. **1938 II**, 1366.
- LANCZOS: (1) Pflügers Arch. **231**, 571 (1933). — (2) Pflügers Arch. **233**, 787 (1934). — LANGEN: Acta med. scand. (Stockh.) **97**, 427 (1938). — LOSTAT-VITRY: Semaine méd. **1909**.
- MANSFELD-MÜLLER: Pflügers Arch. **152**, (1913). — MILL: Pflügers Arch. **224**, 304 (1930). — MOLNAR-V. MARSOVSZKY: Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 420 (1936). — MÜLLER: Dtsch. Z. Nervenheilk. **19**, (1901).
- NORDMANN: Z. exper. Med. **48**, 84 (1925). — NÜRNBERGER: Arch. Gynäk. **142**, 106 (1930). Or: Mitt. med. Ges. Tokyo **52**, 1 (1938).
- RAAB: (1) Z. exper. Med. **49**, 179 (1926). — (2) Z. exper. Med. **89**, 588 (1933). — RAAB-KERSCHBAUM: Z. exper. Med. **90**, 729 (1933). — RANSON-FISHER-INGRAM: Endocrinology **23**, 175 (1938). — REISER: Z. Zellforsch. **17**, (1933). — ROSENFELD: (1) Erg. Physiol. **1**, 651 (1902). — (2) Arch. Verdgskrkh. **15**, 325 (1908). — (3) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **157**, 149 (1930). — ROUSSY-MOSINGER: Ann. Méd. **33**, 193 (1933).
- SCOZ: Arch. di Sci. biol. **18**, 74 (1933). — SMITH: (1) J. amer. med. Assoc. **88**, 158 (1927). — (2) Amer. J. Anat. **45**, 205 (1930). — STEWART: J. Neur. a. Psychiatr. **1**, 68 (1938). — STÖHR: Z. Zellforsch. **12** (1930). — STRECK: Verh. Ges. dtsch. Nervenärzte **1934**, 40.
- USUELLI: Arch. Farmacol. sper. **49**, 97 (1930).
- WERTHEIMER: (1) Pflügers Arch. **213**, 262, 279, 280, 298 (1926). — (2) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **160**, 177 (1931).

III. Allgemeine Fettsucht und Fettleibigkeit.

Zusammenfassende Darstellungen.

- BAUER: Verh. Ges. Verdgskrkh. **1930**, 116. — BERGMANN, v.-STRÖBE: Handbuch der Biochemie, Bd. 7, 1927. Jena: Gustav Fischer 1927. — BRAM: Arch. of Pediatr. **55**, 381 (1938).
- EBSTEIN: Die Fettleibigkeit und ihre Behandlung. Wiesbaden 1904.
- FALTA: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1927. — FELLINGER: Die Fettleibigkeit. Berlin/Wien 1939.
- HANSEN: Acta med. scand. (Stockh.) **41**, 435 (1937).
- IMMERMANN: ZIEMSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. XIII/2. Berlin 1879.
- KISCH: Die Fettleibigkeit. Stuttgart 1888.
- LICHTWITZ: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/1, S. 892. 1926.
- MÜLLER: Schweiz. med. Wschr. **1935 II**, 1065.
- NOORDEN, v.: NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. VII/1. Wien 1910.
- PRIESEL-FREY: Die Fettsucht im Kindesalter. Stuttgart 1938.
- SCHLOSSMANN: Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. I. 1931. — SCHMIDT: Med. Klin. **1937 II**, 921, 968.
- THANNHAUSER: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten, S. 35. München 1929.
- UMBER: Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1925.
- VOIT: Zbl. inn. Med. **1939**, 129.

Einzelarbeiten.

- ABBA-BENVENUTO-CATTANEI-CEPPELO: Endocrinologia **13**, 393 (1939). — ALBU: Ther. Gegenw. **1909**, 505. — ALLISON: Lancet **1927 I**, 537. — ANDERSEN: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1934**, 521. — ANDERSON: Lancet **1935 I**, 604. — ANDREUCCI: Pathologica (Genova) **28**, 65 (1936). — ASCHNER: (1) Klin. Wschr. **1929 II**, 2043. — (2) Z. klin. Med. **116**, 669 (1931).
- BARKMANN: Acta med. scand. (Stockh.) **56**, 188 (1922). — BARTELHEIMER: 29. Sitzgsber. nordwestdtsh. Ges. inn. Med. 1939, S. 4. — BARTELS-BLUM: J. Labor. a. clin. Med. **20**,

401 (1935). — BAUER: (1) Innere Sekretion. Berlin/Wien 1927. — (2) Med. Klin. **1934 I**, 796. — BAYER-GRAY: Amer. J. med. Sci. **189**, 86 (1935). — BECK-FOWLER-KOENIG-BOWEN: Ann. int. Med. **9**, 662 (1935). — BERGMANN, v.: Funktionelle Pathologie. Berlin 1936. — BERNHARD: Med. Klin. **1934 II**, 1217. — BERTRAM: Med. Welt **1936 II**, 1061, 1146. — BEUMER: Zit. nach PRIESEL-FREY. — BEYER-MEEK: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **37**, 74 (1937). — BICKEL-OSUKA: Z. exper. Med. **75**, 297 (1931). — BIEDL: Innere Sekretion. Berlin/Wien 1922. — BODECHTEL-KAUFMANN: Fortschr. Neur. **10**, 51 (1938). — BOKELMANN: Fortschr. Röntgenstr. **49**, 364 (1934). — BOLLER: (1) Klin. Wschr. **1938 II**, 1018. — (2) Wien. klin. Wschr. **1938 II**, 757. — (3) Wien. klin. Wschr. **1939 I**, 530. — (4) Wien. klin. Wschr. **1940 I**, 130. — BONORINO-SCHTEINGART: Nutrition (Paris) **3**, 523 (1933). — BORNHARDT: Mschr. Kinderheilk. **67**, 270 (1936). — BOSTROEM: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. II/1. 1928. — BRAND: In VOGT: Die Meerwassertrinkkur, S. 49. Berlin 1938. — BRETSCHNEIDER: Arch. Verdgskrkh. **61**, 49 (1937). — BRODIEN-WOLPERT: Arch. f. Hyg. **39**, 298 (1901). — BRUGSCH: Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1501. — BUGLIESE: Dtsch. med. Wschr. **1922 I**, 49. — BULMER: Brit. med. J. Nr 3726, 1024 (1932).

CARYOPHYLLIS: Arch. internat. Neur. **6**, 50, 269 (1931). — CATEL: Zit. nach PRIESEL-FREY. — CHÂTEL-MOTICA: Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 700 (1934). — COLE: Brit. med. J. **1938 I**, 157. — COSTELLO: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. **10**, 449 (1935). — CROOKE: Zit. nach JORES. — CURSCHMANN: Beitr. Klin. Tbk. **89**, 556 (1937). — CUTTING-MEERTENS-TAINTER: J. amer. med. Assoc. **101**, 193 (1933). — CZERNY: Zit. nach PRIESEL-FREY.

DAPPER-SAALFELS: Z. klin. Med. **109**, 41 (1928). — DAVIDOFF-REIFENSTEIN: J. amer. med. Assoc. **108**, 1770 (1937). — DENNIG: Z. physik. u. diät. Ther. **2**, 292 (1899). — DEPISCH-HASENÖHRL: Klin. Wschr. **1928 II**, 1631. — DIETRICH-SCHWIEGK: Zit. nach HOCHREIN. — DODD: Zit. nach RANSON-MANGOUN. — DODDS: Lancet **1933 I**, 352, 1137, 1197. — DOGLIOTTI: (1) Ann. Obstetr. **55**, 367 (1931). — (2) Ann. Obstetr. **73**, 331. — DOLL-ROTHSCHILD: Klin. Wschr. **1922 II**, 2580. — DONLEY: Ohio State med. J. **33**, 1220 (1937). — DOUTHWAITE: Brit. med. J. **1934**, 699. — DUB-LURIE: Ohio State med. J. **35**, 39 (1939). — DUNCAN: Brain **47**, 76 (1924). — DURIG-LIEBESNY: Wien. med. Wschr. **1914 I**, 9.

EBSTEIN: Die Fettleibigkeit und ihre Behandlung. Wiesbaden 1904. — EDELKING: Dtsch. med. Wschr. **1920 I**, 1068, 1140. — EICHHOLTZ: Z. angew. Chem. **1940**. — EMBLETON: Brit. med. J. **1938**, 739. — EPPINGER-KISCH: Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 299. — EVANS: (1) Ann. int. Med. **5**, 574 (1931). — (2) Brit. J. Childr. Dis. **34**, 179 (1937). — EVELBAUER: Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 2123.

FALTA: (1) Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von v. BERGMANN und STAEHELIN, Bd. IV/2. Berlin: Julius Springer 1927. — (2) Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1927. — (3) Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 289. — FELLOWS: Amer. J. med. Sci. **181**, 301 (1931). — FEUDEL: Dtsch. med. Wschr. **1921 I**, 991. — FLORSCHÜTZ: Allgemeine Versicherungsmedizin. Berlin 1914. — FRERICHS: Zit. nach v. NOORDEN. — FÜRTH-RAPPAPORT: Biochem. Z. **272**, 81 (1934).

GAGEL: Handbuch der Neurologie, Bd. 5, S. 504. 1936. — GALDI: Adiposita e magrezza pathol. Rom 1936. — GARETTO: Policlinico, sez. prat. **1937**, 2341. — GELL: (1) Acta med. scand. (Stockh.) **85**, 210 (1935). — (2) Acta med. scand. (Stockh.) **87**, 454 (1936). — GIGON: Med. Klin. **1934 I**, 796. — GINZBERG-HEILMEYER: Klin. Wschr. **1932 II**, 991. — GLANZMANN: Jb. Kinderheilk. **110**, 253 (1925). — GOULLAIN-LACHELLE-GARCIA: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 515 (1931). — GRAFE: (1) Z. ärztl. Fortbild. **35**, 457 (1938). — (2) Dtsch. med. Wschr. **1940 II**, 1037. — GRAFE-STRIECK: In SCHLAYER-PRÜFER: Lehrbuch der Krankenernährung, Bd. 1. Berlin/Wien 1937. — GRAY: J. amer. med. Assoc. **110**, 1430 (1938). — GRIESBACH: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI/2, S. 667. 1928. — GROSSCURTH: Z. klin. Med. **111**, 357 (1929). — GROSSMANN: Arch. of Neur. **5**, 580 (1921). — GROTE: Med. Klin. **1934 I**, 796. — GÜNTHER: Dtsch. Arch. klin. Med. **165**, 42 (1929).

HALL: Epidemische Encephalitis. New York 1924. — HAMBURGER: Wien. med. Wschr. **1936 I**, 227. — HANSSSEN: (1) Hosp.tid. (dän.) **1935**, 441. — (2) Acta med. scand. (Stockh.) **88**, 97 (1936). — (3) Acta med. scand. (Stockh.) **91**, 435 (1937). — HAPKE: Med. Klin. **1935 II**, 1465. — HAUSLEITER: Z. exper. Path. u. Ther. **17**, 413 (1910). — HEFFTER: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3/I, S. 568. 1927. — HEFFTER-KESER: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3/I, S. 463. 1927. — HEILNER: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1907**, 284. — HEINRICH: Frankf. Z. Path. **41**, 512 (1931). — HENSCHEN: Morgagnis Syndrom. Hyperostosis frontalis int., Virilismus, Obesitas. Jena 1937. — HERING: Mschr. Kinderheilk. **73**, 11 (1938). — HEUN: Fortschr. Ther. **12**, 403 (1936). — HEYMANN-HATRY: Med. Klin. **1933 I**, 218. — HIMSWORTH: Clin. Sci. **2**, 117 (1935). — HIRSCH: Z. Neur. **140**, 710 (1932). — HOCHREIN: Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1548. — HOLBOLL: (1) Klin. Wschr. **1929 I**, 503. — (2) Ugeskr. Laeg. (dän.) **1931 I**, 686. — HOSKINGS: Zit. nach Jores. — HOTTINGER: Mschr. Kinderheilk. **46**, 281. — HUBBARD-BECK: J. clin. Invest. **18**, 783 (1939). — HUET: Rév. Physiol. Théor. **12**, 159 (1936).

- IZUKA: Zit. nach NISHINO-IJIRI-TANAKA. — INGLESSI: Riv. Clin. pediatr. **33**, 129 (1935).
- JAGUTTIS: Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 204 (1928). — JARLOV: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.-Bd. **42** (1932). — JORES: Klinische Endokrinologie. Berlin 1939. — JOSLIN: Treatment of Diab. mell. Philadelphia 1935.
- KAHLMETER: Acta med. scand. (Stockh.) **75**, 107 (1931). — KAUNITZ: Erg. inn. Med. **51**, 218 (1936). — KEESER: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Bd. 3, S. 162. 1937. — KEETON-BONE: Arch. int. Med. **55**, 262 (1935). — KEETON-DICKENS: Arch. int. Med. **51**, 890 (1933). — KELLER: Fortschr. Med. **45**, Orig.-Sonderh., 7 (1927). — KERR-LAGEN: Ann. int. Med. **10**, 569 (1936). — KESSEL: Erg. inn. Med. **50**, 620 (1936). — KISCH: (1) Das Mastfettherz. Prag 1894. — (2) Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 167. — KLOSE-VOGT: Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Tübingen 1919. — KNIPPING: Med. Welt **1934 I**, 753, 801. — KOEHLER: Med. Klin. **1932 I**, 335. — KRAUS: Zit. nach JORES. — KRAUSS: Lehrbuch der Stoffwechselfethodik. Leipzig 1927. — KREHL: (1) Pathologische Physiologie. Leipzig 1930. — (2) Behandlung innerer Krankheiten. Berlin 1933. — KUGELMANN: Z. klin. Med. **115**, 454 (1931). — KUP: (1) Endokrinologie **6**, 102 (1930). — (2) Frankf. Z. Path. **49**, 331 (1936).
- LABBÉ-BOULIN: (1) C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 432 (1932). — (2) C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 515 (1934). — LANDABURE: Zit. Kongreßzbl. inn. Med. **62**. — LANDGRAF: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**, 77. — LAURENTIUS: Kinderärztl. Prax. **11**, 143 (1940). — LAUTER-BAUMANN: Klin. Wschr. **1928 I**, 741. — LETTES-AGALETZKAJA: Acta med. scand. (Stockh.) **89**, 199 (1936). — LESSES-MYERSON: New England J. Med. **218**, 119 (1938). — LEYTON: Lancet **1934 II**, 1221. — LICHTWITZ: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/1, S. 911. Berlin 1926. — VAN LIERE-SLEETH: J. of Pharmacol. **62**, 111 (1938). — LITZNER: Arch. Gewerbekrkh. **1**, 749 (1931). — LIVET: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **37**, 656 (1921). — LÖWENTHAL: Zit. nach JORES. — LUBARSCH: Jkurse ärztl. Fortbildg **1911**.
- MAHLO: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 10. — MARBURG: Zit. nach JORES. — MARGITAY-BECHT: Endokrinol. **20**, 241 (1938). — MARX: Der Wasserhaushalt. Berlin 1935. — MASTER-OPPENHEIMER: J. amer. med. Assoc. **92**, 1652 (1929). — MATTHES: (1) In v. NOORDENS Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Bd. 2, S. 580. 1907. — (2) Kongr. Kreislauforschung 1936. — MATTHEWS: Amer. J. med. Sci. **195**, 448 (1938). — MAY-LAYANI: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **51**, 1728 (1935). — MCCLANDON: Amer. J. Physiol. **97**, 82 (1931). — MEDVEI: Z. klin. Med. **125**, 662 (1933). — MESSER: Nachuntersuchungen verschiedener Fälle von Fettsucht im Kindesalter. Inaug.-Diss. Kiel 1935. — MITTELMANN: Endocrinology **23**, 637 (1938). — MODEL-WOLF: Z. Nervenheilk. **86**, 113 (1929). — MOLLER: Acta med. scand. (Stockh.) **74**, 341 (1931). — MORITZ: Münch. med. Wschr. **1908 II**. — MÜLLER: Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1065. — MYERSON-RITVO: J. amer. med. Assoc. **107**, 24 (1936).
- NAGELSCHEIDT: Zit. nach LICHTWITZ. — NAITO: Arb. neur. Inst. Wien **25**, 183 (1924). — NAKAZAWA: Zit. nach NISHINO-IJIRI-TANAKA. — NATHANSON: J. amer. med. Assoc. **108**, 528 (1937). — NAUNYN: Diabetes mellitus. In NOTHNAGELS Handbuch, Bd. VII/1, S. 105. Wien 1906. — NEURATH: Cardiologia **3**, 353 (1939). — NEWBURGH-CONN: J. amer. med. Assoc. **112**, 7 (1939). — NIEDERSTEIN: Flüssigkeitsentziehung bei Behandlung der Fettleibigkeit. Inaug.-Diss. Tübingen 1889. — NISHINO-IJIRI-TANAKA: Mitt. med. Akad. Kioto **28**, 579 (1940). — NOBÉCOURT: Presse méd. **1938 I**, 449. — NOBEL: Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 157. — NONNE: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1923** (45). — NONNENBRUCH: Med. Klin. **1934 I**, 796. — NOORDEN, v.: Wien. med. Wschr. **1931 I**, 23. — NOORDEN, v. SALOMON: Handbuch der Ernährungslehre, Bd. 1, S. 992. Berlin 1920.
- OEDER: Med. Klin. **1909 I**. — OERTEL: Therapie der Kreislaufstörungen, 1891. — OGILVIE: Quart. J. Med., N. s. **4**, 345 (1935). — ONOZAKI-SATO: Zit. nach NISHINO-IJIRI-TANAKA. OPITZ: Kinderärztl. Prax. **1933**, 549. — OREL: Z. Konstit. lehre **16**, 435 (1932). — OXENIUS: Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 259.
- PARHON-BRIESE: Bull. Soc. roum. Neur. etc. **16**, 187 (1935). — PASCHKIS: Z. klin. Med. **125**, 654 (1933). — PEDDRAZINI: Pensiero med. (Milano) **18**, 12 (1929). — PLUM: Acta med. scand. (Stockh.) **93**, 65 (1937). — POGGI-LONGOSTREVI: Obesita e sua cura. Milano 1936. — PRIESEL-FREY: Die Fettsucht im Kindesalter. Stuttgart 1938. — PRODGER-DENNIG: J. clin. Invest. **11**, 789 (1932).
- RAAB: (1) Med. Klin. **1931 II**, 1760. — (2) Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 1284. — (3) Z. exper. Med. **94**, 284 (1934). — RACHMANN: Acta med. scand. (Stockh.) **82**, 43 (1934). — RANSON-MAGOUN: Erg. Physiol. **41**, 56 (1939). — RATHÉRY: J. Méd. et Chir. prat. **1931**, 685. — RATHÉRY-TURIAF: Paris méd. **1939 II**, 1. — REISS: Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 214. 1936. — DE RENZI: Rass. fisiopat. **9**, 530 (1937). — REYE: Kinderärztl. Prax. **6**, 149 (1935). — RICHTER: (1) ALBUS Sammlung zwangloser Abhandlungen, Bd. 1, H. 4. Halle 1908. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 339. — RIDDOCH: Zit. nach RANSON-MAGOUN. — RITTER: Frankf. Z. Path. **52**, 149 (1938). — RITVO: Amer. J. Roentgenol. **36**, 868 (1936). — ROGER-AYMÉS: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **45**, 1278 (1921). — ROGER

MONTAGNIER: Marseille méd. **1912**, 436. — ROMBERG: Die Krankheiten des Herzens. Stuttgart 1909. — ROEMHELD: (1) Münch. med. Wschr. **1908 II**, 1496. — (2) Münch. med. Wschr. **1913 II**, 2908. — ROSENFELD: (1) Dtsch. Ärztezg. **1904**, Nr 9. — (2) Zit. nach GÜNTHER: Die Lipomatosis. Jena 1923. — ROSENSTEIN: Erg. inn. Med. **41**, 789 (1931). — ROSENTHAL-SOLOMON: Endocrinology **26**, 807 (1940). — ROUGVIER-LACOMBE: Lyon méd. **134**, 147 (1924). — ROVE-LAWRENCE: Endocrinology **12**, 245, 321, 591 (1928). — ROWN-TREE: (1) Arch. Surg. **32**, 157 (1923). — (2) J. of Pharmacol. **29**, 1 (1926). — RUBNER: Beitrag zur Ernährung im Kindesalter, S. 70. Berlin 1902.

SAJITZ: Med. Klin. **1936 II**, 1335. — SALOMON: (1) Z. physik. u. diät. Ther. **5**, H. 3 (1901). — (2) In v. NOORDENS Sammlung klinischer Abhandlungen, H. 6. Berlin 1905. — SALUS: Med. Klin. **1934 II**, 1160. — SCHAEFER: Dtsch. Z. Nervenheilk. **126**, 285 (1932). — SCHATTENFROH: Arch. f. Hyg. **38**, 93 (1900). — SCHELLONG: (1) Ther. Gegenw. **76**, 451 (1935). — (2) Die Regulationsprüfung des Kreislaufs. Dresden/Leipzig 1938. — SCHELLONG-KAESTNER: Die Verwendung der Sojabohne in der Heilkost. Dresden/Leipzig 1935. — SCHITTENHELM-EISLER: (1) Klin. Wschr. **1931 I**, 680. — (2) Klin. Wschr. **1932 I**, 446. — SCHLECHT: Münch. med. Wschr. **1934 I**, 548, 593. — SCHLOSSMANN: Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 1, S. 712. 1931. — SCHMIDT: Med. Klin. **1937 I**, 921, 968. — SCHOEN: Dtsch. Arch. klin. Med. **1925**. — SCHWENKENBECHER: Dtsch. Arch. klin. Med. **79**, 29 (1904). — SEGESSER: Schweiz. med. Wschr. **1933 I**, 379. — SEIFERT-MÜLLER: Zit. nach v. NOORDEN. — SELIGMANN: Med. Rec. **146**, 523 (1937). — SHAPIRO: Endocrinology **13**, 144 (1929). — SHORT-CURRENCE: J. Labor. a. clin. Med. **24**, 395 (1939). — SIEBECK: (1) Handbuch der normalen Pathologie und Physiologie, Bd. 17, S. 161. 1926. — (2) In SIEBECK-SCHULTZ-HENCKE-v. WEIZSÄCKER: Über seelische Krankheitsentstehung. Leipzig 1931. — SIEGENBEEK VAN HEUKELOM: In NOLEN-HYMANS v. d. BERG-SIEGENBEEK VAN HEUKELOM: Lebensvers. Medizin, S. 292. Berlin 1925. — SIMKINS: J. amer. med. Assoc. **108**, 2110, 2193 (1937). — SMITH-CHAMBERLIN: Radiology **29**, 676 (1937). — SOHLERN: Med. Klin. **1912 II**, 1541. — SOLOTAREWA-SCHAAL-GOLDMANN-ZWILICHOWSKAJA: Acta med. scand. (Stockh.) **83**, 596 (1934). — SOSEMANN: J. amer. med. Assoc. **113**, 1282 (1939). — SPITZ: Dtsch. Arch. klin. Med. **181**, 286 (1938). — STAUB: Klin. Wschr. **1935 I**, 185. — STIEFLER: Mschr. Psychiatr. **50**, 123 (1921). — STOCKER: Med. Klin. **1937 I**, 545. — STORZ: Klin. Wschr. **1938 II**, 1280. — STORZ-KIRK: Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 393. — STRANG: Amer. J. med. Sci. **181**, 336 (1931). — STRANG-McCLUGAGE-FRANK: (1) Amer. J. med. Sci. **179**, 687 (1930). — (2) Amer. J. med. Sci. **181**, 336 (1931). — (3) Amer. J. med. Sci. **182**, 49 (1931). — STRASSER: (1) Physikalische Therapie der Fettsucht. Stuttgart 1906. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 97. — STRAUB: (1) Z. Biol. **38**, 537 (1899). — (2) In Pathologie und Therapie der peripheren Kresil, S. 109. Dresden-Leipzig 1936. — (3) Schweiz. med. Wschr. **1938 II**, 1341. — STUMPF: Virchows Arch. **209**, 339 (1912). — SYLLA: Z. klin. Med. **129**, 296 (1935).

TAINTER-CUTTING: (1) J. of Pharmacol. **48**, 410 (1933). — (2) J. of Pharmacol. **49**, 187 (1933). — TAINTER-STOCKTON-CUTTING: J. amer. med. Assoc. **105**, 332 (1935). — TAINTER-WOOD: J. amer. med. Assoc. **102**, 1147 (1934). — TALBOT-BROUGHTON: Amer. J. Dis. Childr. **55**, 42 (1938). — TALBOT-WORCESTER: J. of Pediatr. **16**, 146 (1940). — TANDLER-GROSS: Wien. klin. Wschr. **1908 I**, 29. — TERBRÜGGEN: Klin. Wschr. **1937 I**, 161. — THANN-HAUSER: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München 1929. — TÜRK: Wien. klin. Wschr. **1939 II**, 994. — TYNER: Amer. J. med. Sci. **185**, 704 (1933).

UHLENBRUCK: Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 299 (1935). — ULRICH: New England J. Med. **217**, 696 (1937).

VERZÁR-v. ARVAY: Biochem. Z. **240**, 28 (1931).

WAGNER: Verh. Ges. Verdgskrkh. **1929**. — WALINSKY-HERZFELD: Münch. med. Wschr. **1932 I**, 175. — WANG-STROUSE-SMITH: Arch. int. Med. **45**, 1004 (1930). — WEGELIN: Berl. klin. Wschr. **1913 II**. — WEIZSÄCKER, v.: (1) Wege psycho-physischer Forschung. Heidelberg 1934. — (2) Studien zur Pathogenese. Leipzig 1935. — (3) Entstehung und psycho-physische Behandlung sog. Organneurosen. Med. Klin. **1937 I**, 41. — (4) In SIEBECK-SCHULTZ-HENCKE-v. WEIZSÄCKER: Über seelische Krankheitsentstehung. Leipzig 1939. — WILBUR-McLEAN-ALLEN: J. amer. med. Assoc. **109**, 549 (1937). — WIMMER: Chronisch-epidemische Encephalitis. London 1924. — WINTERNITZ: Dtsch. Arch. klin. Med. **72**, 258 (1902). — WOHL-ETTELSON: J. Labor. a. clin. Med. **21**, 390 (1936). — WOLLMER: Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 122 (1931). — WOOD-CASH: Ann. int. Med. **13**, 81 (1939).

ZARDAY, v.: Münch. med. Wschr. **1930 II**, 1793. — ZEYNEK: Frankf. Z. Path. **44**, 387 (1933). — ZUNTZ: Zit. nach LICHTWITZ.

IV. Allgemeine Magersucht und Magerkeit.

Zusammenfassende Darstellungen.

BRUGSCH: Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 1. 1919.

KNIIPPING: Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1075. — KYLIN: Erg. inn. Med. **49**, 1 (1935).

LAUTER: Fortschr. Ther. 1938, 449. — LICHTWITZ: (1) Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/1, S. 942. 1926. — (2) Pathologie der Funktionen und Regulationen. Leiden 1936. — ROTHMANN: Acad. med. scand. (Stockh.) 87, 168 (1935). — THANNHAUSER: Stoffwechsel und Stoffwechselerkrankheiten. München 1929.

Einzelarbeiten.

ANDERSEN: Ugeskr. Laeg. (dän.) 1928 II, 1013. — ANDREJEW-NIKOLJSKAJA: Pflügers Arch. 234, 756 (1934). — ARON: (1) Biochem. Z. 30, 207 (1910). — (2) Jb. Kinderheilk. 86, 128 (1917).

BAILAY: Zit. nach GAGEL. — BAUER: Wien. med. Wschr. 1931 II, 1671. — BECKER: Psychiatr.-neur. Wschr. 1928 I, 547. — BENEDICT: Study of prolonged fasting. Carnegie Inst. Publ. 1915, 203. — BERGMANN, v.: (1) Funktionelle Pathologie. Berlin 1932. — (2) Dtsch. med. Wschr. 1934 I, 123, 159. — (3) Funktionelle Pathologie. Berlin 1936. — BERKMANN: Amer. J. med. Sci. 180, 411 (1930). — BRELING: Dtsch. med. Wschr. 1927 I, 182, 228. — BLOCH: Münch. med. Wschr. 1920 I, 1062. — BLOTNER: J. amer. med. Assoc. 100, 88, 1235 (1933). — BLUM: Münch. med. Wschr. 1933 II, 1441. — BLUMENTHAL: Med. Klin. 1905 I, 364. — BÖCKHELER: Münch. med. Wschr. 1926 II, 1921. — BOENHEIM-HEIMANN: (1) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1930, 644. — (2) Dtsch. med. Wschr. 1930 II, 1818. — BOLLER: (1) Klin. Wschr. 1936 I, 685. — (2) Z. klin. Med. 130, 163 (1936). — (3) Wien. klin. Wschr. 1939 I, 531. — (4) Wien. klin. Wschr. 1940 I, 130. — BORRUSO: (1) Klin. Wschr. 1935 I, 783. — (2) Policlinico, sez. med. 42, 637 (1935). — BORRUSO-RUGGERI: Policlinico, sez. med. 43, 153 (1936). — BRAUNMÜHL, v.: Die Insulinschockbehandlung der Schizophrenie. Berlin 1938. — BRAUNS: Fortschr. Ther. 11, 586 (1935). — BREMER: Zit. nach GAGEL. — BRUGSCH: Handbuch der Biochemie, Bd. 7/A. Jena: Gustav Fischer 1927. — BÜRGER: Klin. Wschr. 1931 I, 351.

CANNON: Bodily changes in pain hunger, fear and rage. New York-London 1925. — CARRINGTON: Vitality, fasting and nutrition. New York 1908. — CHATAGNON-SCHERRER: Presse méd. 1939, 1277. — CLOETTA: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6, S. 685. 1919. — COMBY: (1) Arch. Méd. Enf. 12, 926 (1909). — (2) Arch. Méd. Enf. 41, 638 (1938). — CURSCHMANN: Mschr. Geburtsh. 86, 253 (1930).

DÉJÉRINE: Zit. nach COMBY. — DENGLER-MAYER: Zbl. Physiol. u. Path. Stoffwechs. N. F. 1, 228 (1906). — DENNIG-BREITZKE: Hippokratès 1931, 31. — DEPISCH: (1) Klin. Wschr. 1927 I, 191. — (2) Klin. Wschr. 1927 II, 2338. — (3) Wien. Arch. inn. Med. 13, 685 (1927). — DIEHL-KISCHMANN: Klin. Wschr. 1939 I, 422. — DOGLIOTTI: Riv. Clin. med. 37, 302 (1936). — DUSSIK-SAKEL: Z. Neur. 155, 351 (1936).

EHRHARDT-KITTEL: Z. klin. Med. 132, 246 (1937).

FALTA: (1) Wien. klin. Wschr. 1926 I, Sonderbeil. 1. — (2) Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/2, S. 1035. Berlin 1927. — (3) Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1928. — (4) Ther. Gegenw. 1928, 97. — (5) Wien. klin. Wschr. 1928 II, 905. — (6) Schweiz. med. Wschr. 1931 I, 460. — (7) Wien. klin. Wschr. 1931 I, 644. — (8) Fortbildungskurse Wien. med. Fak. 1936, H. 84. — FANCONI: Mschr. Kinderheilk. 78, 30 (1939). — FARQUHARSON-HYLAND: J. amer. med. Assoc. 111, 1085 (1938). — FEISSLY: Presse méd. 1926, 1996. — FIESSINGER-ALBEAUX-FERNET-GAJDOS: Ann. Méd. 34, 101 (1933). — FLECKSEDER: Wien. med. Wschr. 1916 I, 1007. — FRANK: (1) Dtsch. med. Wschr. 1923 I, 608. — (2) Dtsch. med. Wschr. 1927 I, 219. — FREYBERG: Amer. J. med. Sci. 190, 28 (1935).

GAGEL: Handbuch der Neurologie, Bd. 5, S. 482. 1936. — GESSLER: Dtsch. Arch. klin. Med. 144, 188. — GLATZEL: (1) Med. Welt 1936 II, 1389, 1681. — (2) Med. Welt 1937 I, 103. — (3) In STEPP: Ernährungslehre, S. 485. 1939. — GRAFE: (1) Pathologische Physiologie des Stoff- und Kraftwechsels. Berlin 1923. — (2) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1928, 18. — (3) Zbl. inn. Med. 1933, 365. — (4) Ther. Gegenw. 76, 337 (1935). — (5) Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 689. 1936. — GRAFE-STRIECK: In SCHLAYER-PRÜFERS Lehrbuch der Krankenernährung, Bd. 1, S. 227. 1937. — GROTE: Hippokratès 1935, 629. — GROTE-MENG: Schweiz. med. Wschr. 1934 I, 137. — GRUBER: Klin. Wschr. 1926 II, 2091.

HAACK: Psychiatr.-neur. Wschr. 1929 I, 195. — HAMBURGER: Zit. nach TÜRK. — HERTWIG: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XVI/1, S. 865. 1930. — HILDITCH-LEA-PEDELTY: Biochemic. J. 33, 493 (1939). — HILDITCH-PEDELTY: Biochemic. J. 34, 40 (1940). — HISLOP: Lancet 1938 II, 308. — HÖNLINGER-STRICKER: Frankf. Z. Path. 29, 492 (1923). — HOFHAUSER-SCHÖN: Beitr. Klin. Tbk. 63, 827 (1926). — HOFMEISTER: Arch. f. exper. Path. 26, 355 (1890). — HOPPE-SEYLER: Münch. med. Wschr. 1900 I, 531. — HYLANDER: Zit. nach Z.org. Chir. 90, H. 9 (1938).

JAKOB: Virchows Arch. 246, 151 (1923). — JORES: Klinische Endocrinologie. Berlin 1939. — KALINKE: Z. klin. Med. 137, 181 (1939). — KALK: Dtsch. med. Wschr. 1934 I, 893. — KISSEL: Arch. Kinderheilk. 20, 382 (1896). — KIYONO: Virchows Arch. 259, 388. — KLEITMANN: Amer. J. Physiol. 77, 233 (1926). — KORBSCH: Dtsch. med. Wschr. 1936 II, 1948. — KRAUSS-KÜPPERS: Z. klin. Med. 118, 64 (1931). — KRAUSS: Zit. nach THANNHAUSER.

KREHL: Erkennung innerer Krankheiten. Leipzig 1930. — KUNSTADTER: *Endocrinology* **22**, 605 (1938). — KUTSCHERENKO-MAISLISCH: *Acta cancrol.* (Budapest) **1**, 507 (1935). — KYLIN: (1) *Sv. Läkartidn.* **1936**, 1009. — (2) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **180**, 115 (1937). — (3) *Acta med. scand.* (Stockh.) **96**, 75 (1938).

LANG: *Wien. klin. Wschr.* **1927 I**, 355. — LAUTER: (1) *Hunger, Appetit und Ernährung.* Leipzig 1937. — (2) *Fortschr. Ther.* **14**, 449 (1938). — LAUTER-TERHEDEBRÜGGE: (1) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **181**, 181, 193 (1937). — (2) *Z. klin. Med.* **133**, 432 (1938). — (3) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **183**, 91 (1938). — LEICHTENTRITT: *Med. Klin.* **1932 I**, 355. — LEPSKAJA-ROCHLIN: *Dtsch. med. Wschr.* **1927 I**, 527. — LONG-BISCHOFF: *J. Nutrit.* **2**, 245 (1930). — LONGENECKER: (1) *J. of biol. Chem.* **128**, 645 (1939). — (2) *J. of biol. Chem.* **130**, 167 (1939). — LUBLIN: *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **115**, 101 (1926). — LUCIANI: *Das Hungern.* Hamburg-Leipzig 1890. — LUCKE: *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1988. — LUEDERS-WATSON: *Arch. int. Med.* **49**, 330 (1932).

MACHOX: (1) *C. r. Soc. Biol. Paris* **123**, 1266 (1936). — (2) *Ann. Soc. sci. méd. et natur. Brux.* **1937**, 109. — MACKEY-CALLAWAY-BARNES: *J. Nutrit.* **20**, 59 (1940). — MAGNUS-LEVY: *Z. klin. Med.* **60**, 177 (1906). — MAHAUX: *C. r. Soc. Biol. Paris* **123**, 1266 (1936). — MAHLER-NONNENBRUCH: *Med. Klin.* **1932 II**, 1380. — MANSFELD-HAMBURGER: *Zit. nach SCHITTENHELM.* — MARRIOT: *J. amer. med. Assoc.* **83**, 600 (1924). — MARSHALL: *Lancet* **1895 I**, 149. — MARX: *Der Wasserhaushalt.* Berlin 1935. — MASSION-VERNIORY-MASSION: *J. belge Gastro-entérol.* **8**, 155 (1940). — MATHIAS: *Zbl. Path.* **52**, 289, 296 (1931). — MELLE-HARTMAN: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1938**, 1720. — MENDEL-ANDERSON: *J. exper. Biol. a. Med.* **3**, 107 (1930). — MENZEL: *Münch. med. Wschr.* **1937 I**, 969. — MEYER: (1) *Zur Pathologie und Physiologie des Durstes.* Straßburg 1918. — (2) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 351 (1938). — (3) *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1400. — MORGULIS: *Hunger und Unterernährung.* Berlin-Wien 1923. — MOUTIER: *Ann. Méd.* **22**, 616 (1927). — MÜLLER: *Zbl. Physiol. u. Path. Stoffwechs.* **1911**, 617.

NAVILLE-MACH: *Rev. méd. Suisse rom.* **61**, 100 (1941).

OSGOOD: *Endocrinology* **23**, 656 (1938).

PAGNIEZ: *Presse méd* **1939**, 669. — PARTURIER: *Rev. méd.-chir. Mal. Foie etc.* **13**, 91 (1938). — PEUTZ: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1926**, 1986. — PIRQUET, v.: *Mitt. Gen. Komm. amer. Kinderhilfsaktion* 1921, S. 157. — PITFIELD: *N. Y. med. J. a. med. Rec.* **118**, 217 (1923). — PLAUT: *Zit. nach THANNHAUSER.*

RATHÉRY: *Thérapeutique de la maigreur.* Paris 1938. — RAYMOND-ROUGEAU: *Ann. méd.-physiol.* **95 I**, 634 (1937). — REGAN: *Amer. J. Physiol.* **104**, 90 (1933). — REISS: *Handbuch der Biochemie*, 3. Erg.-Bd. (1936). — REYE: (1) *Münch. med. Wschr.* **1926 I**, 902. — (2) *Zbl. inn. Med.* **1931**, 946. — RIML: *Klin. Wschr.* **1939 I**, 265. — ROGER-JOSUÉ: *C. r. Soc. biol. Paris* **52**, 417, 419 (1900). — ROHMER: *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **1938**, 524. — RUBNER: *Beiträge zur Ernährung im Kindesalter.* Berlin 1902.

SCHELLONG-KRAMER: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1928**, 236. — SCHELLONG-HUF-SCHMID: *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1888. — SCHENCK: (1) *Das Fasten.* Stuttgart 1938. — (2) *Erg. inn. Med.* **46**, 269 (1934). — SCHITTENHELM: In STEPP: *Ernährungslehre*, S. 254. Berlin 1939. — SCHLOSSMANN: *Handbuch der Kinderheilkunde*, Bd. 1, S. 712. 1931. — SCHUR-MEDVEI: *Wien. Arch. inn. Med.* **31**, 67 (1937). — SCHWARZ: *Virchows Arch.* **266**, 151 (1927). — SIMON: *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 1694. — SŁOTOPOLSKY: *Z. Neur.* **136**, 367 (1931). — STEFAN: *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1608. — STEFKO: (1) *Z. Konstit.lehre* **9**, 501 (1924). — (2) *Z. Konstit.lehre* **12**, 416 (1926). — STEPHENS: *Lancet* **1895 I**, 31. — STEPP-KÜHNAU-SCHROEDER: *Die Vitamine.* Stuttgart 1939. — STRAUBE: *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1016. — STRAUER: *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1016. — STRECK-MULHOLLAND: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **162**, 51. — STROEBE: *Zit. nach v. BERGMANN.* — STROOMANN-LAUER: *Psychiatr.-neur. Wschr.* **1939 I**, 201 und 298.

TERROINE: *Zit. nach GLATZEL.* — TERROINE-TRIMBACH: *Zit. nach GLATZEL.* — THADDEA: *Erg. inn. Med.* **54**, 753 (1938). — THANNHAUSER: *Verh. Ges. Verdgskrkh.* **1930**, 96, 142. — TIGERSTEDT: *NAGELS Handbuch der Physiologie*, Bd. 1, S. 376. Berlin 1909. — TÜRK: *Wien. klin. Wschr.* **1939 II**, 994.

UMBER: *Ernährung und Stoffwechselkrankheiten.* Berlin-Wien 1925. — UNVERRICHT: *Münch. med. Wschr.* **1926 II**, 1473.

VERRON: *Zbl. Path.* **31**, 521. — VIEUX-FAU: *Paris méd.* **1939**, No 36. — VITERBI: *Zit. nach CANNON.* — VOGT: *Med. Klin.* **1935 II**, 1393.

WAHLBERG: *Acta. med. scand.* (Stockh.) **84**, 550 (1935). — WEIZSÄCKER, v.: *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 253, 294. — WENDT: *Zit. nach STEPP-KÜHNAU-SCHROEDER.* — WICHELS-LAUER: *Z. klin. Med.* **114**, 20 (1930). — WIECHMANN: *Münch. med. Wschr.* **1927 II**, 2207. — WIEDEKING: *Z. Neur.* **159**, 417 (1937). — WOHLWILL: *Z. Nervenheilk.* **105**, 62 (1928).

ZANGGER: *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. 6, S. 580. 1919. — ZONDECK: *Zit. nach THANNHAUSER.* — ZONDEK-KÖHLER: (1) *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, 1955. — (2) *Med. Klin.* **1932 II**, 1125.

V. Pathogenese der Fettsucht und Magersucht.

- ACHELIS-NOTHURFT: Pflügers Arch. **241**, 651 (1939). — ADLER-MÖNNICH-TIBERI: Wien. Arch. inn. Med. **30**, 259 (1937). — ARNOLDI-COLLAZO: Z. exper. Med. **40**, 323 (1924). — ATZLER: (1) Pflügers Arch. **208**, 184 (1925). — (2) Erg. Physiol. **40**, 325 (1938). — AUBERTIN-LACOSTE-SARIE: Paris méd. **1937 II**, 73.
- BAUR: Dtsch. Arch. klin. Med. **164**, 202 (1929). — BENEDICT: (1) Study of prolonged fasting. Carnegie Inst. Publ. **1915**, 203. — (2) A biometric Study of basal Metabolism in man, 1919. — BENEDICT-MILES-ROTH-SMITH: Carnegie Inst. Publ. **1919**, 280. — BERGMANN, v.: Handbuch der Biochemie, Bd. 7, S. 562. 1927. — BERNHARDT: Erg. inn. Med. **36**, 1 (1929). — BEST-RIDOUT: J. of Physiol. **94**, 47 (1938). — BEZNAK: Presse méd. **1938 I**, 996. — BING-HECKSCHER: Biochem. Z. **149**, 91 (1924). — BLIX: Stud. on diabetic lipemia. Lund 1925. — BLOTNER: Arch. int. Med. **55**, 121 (1935). — BOHENKAMP: (1) Klin. Wschr. **1931 II**, 1745. — (2) Klin. Wschr. **1932 I**, 899. — (3) Klin. Wschr. **1932 II**, 1510. — (4) Erg. Physiol. **34**, 848 (1932). — BONNET-TSCHANG-HYAO-TSCHI: Arch. internat. Physiol. **31**, 335, 358 (1929). — BORRUSO: Klin. Wschr. **1935 II**, 1746. — BOTTIN: Arch. internat. Physiol. **41**, 236 (1935). — BOZENRAAD: Dtsch. Arch. klin. Med. **103**, 120 (1911). — BRENTANO: (1) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **155**, 21 (1930). — (2) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **157**, 125 (1930). — (3) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **163**, 156 (1931). — (4) Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Ketonkörperstoffes. Habil.-Schrift Berlin 1932. — (5) Z. klin. Med. **124**, 237 (1933). — BRODEN-WOLPERT: Arch. f. Hyg. **39**, 298. — BRUGER-POINDEXTER: Arch. int. Med. **53**, 423 (1934). — BRUGSCH: (1) Handbuch der Biochemie, Bd. VII/1. 1927. — (2) Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 131. 1936. — BRUIN: (1) Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1931 II**, 4418. — (2) Jb. Kinderheilk. **132**, 257 (1931). — BRUMAN-DELACHAUX: Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 518 (1936). — BRUMAN-FINKENSTEIN: Z. exper. Med. **99**, 268 (1936).
- CHAMBERS: Physiologic. Rev. **18**, 248 (1938). — CHEVILLARD-HAMON-MAYER: Ann. de Physiol. **13**, 533, 539 (1937). — COLEMANN-BARR-DU BOIS: Arch. int. Med. **29**, 567 (1922). — COONS: Amer. J. Physiol. **98**, 698 (1931). — CRASSOUSIS: Dtsch. Z. Verdgs- u. Stoffw.krkh. **3**, 291 (1940). — CZERNY: Zit. nach PRIESEL-FREY.
- DEUTSCH-SCHLAPP: J. of Physiol. **83**, 478 (1935). — DU BOIS-DU BOIS: (1) Arch. int. Med. **15**, 864 (1915). — (2) Arch. int. Med. **17**, 863 (1916).
- ECKSTEIN-GRAFE: Hoppe-Seylers Z. **107**, 73 (1919). — EPPINGER: Verh. Ges. Verdgskrkh. **1926**, 108. — EPSTEIN-LANDE: Arch. int. Med. **30**, 563 (1922).
- FAYLLIE-LIBERSON: C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 1151 (1935). — FLECKSEDER: Wien. med. Wschr. **1916 I**, 1007. — FOLIN-DENIS: J. of biol. Chem. **21**, 183 (1915). — FRANCK-HERZGER: Klin. Wschr. **1926 I**, 834. — FRERICHS-LEHMANN: In WAGNER: Handwörterbuch der Physiologie, Bd. 3, S. 663. 1846. — FREUND: Z. Ges. physik. Ther. **33**, 133 (1927). — FREUND-GRAFE: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **70**, 135 (1912).
- GALDI-CASSANO-MONASTERIO-LAMI: Atti Soc. ital. med. internat. **1** (1936). — GANTENBERG: Erg. inn. Med. **36**, 325 (1929). — GELLHORN-DUNN: J. Nutrit. **14**, 145 (1937). — GESSLER: (1) Pflügers Arch. **207**, 370 (1925). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 36 (1927). — GESSLER-KRAUSS-RETTIG: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1927**, 227. — GLADSTEIN: Russk. Klin. **7**, 823 (1927). — GÖTTCHE: Mschr. Kinderheilk. **32**, 22 (1926). — GOLDZIEHER-SHERMAN-ALPERSTEIN: Endocrinology **18**, 505 (1934). — GRAFE: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **118**, 1 (1915). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **133**, 41 (1920). — (3) Pathologische Physiologie des Stoff- und Kraftwechsels. München 1923. — (4) Metabolism in health and disease. Philadelphia 1933. — (5) Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 2, S. 899. 1934. — (6) Scientia (Milano) **1940**, 11. — GRAFE-GRAHAM: Hoppe-Seylers Z. **73**, 1 (1911). — GRAFE-KOCH: Dtsch. Arch. klin. Med. **106**, 564 (1912). — GRUBER: Klin. Wschr. **1926 II**, 2091. — GUASTALLA: Arch. Sci. med. **59**, 193 (1935).
- HAAS-RAHM: Bruns' Beitr. **149**, 365 (1930). — HAHN: Grundzüge der Lehre vom Stoffwechsel und der Ernährung. Stuttgart 1938. — HAMBURGER: Wien. med. Wschr. **1936 II**. — HARRA: J. of Biochem. **27**, 157 (1938). — HARRIS-BENEDICT: Carnegie Inst. Publ. **1919**, 279. — HARTLEBEN: Münch. med. Wschr. **1933 I**, 1013. — HAUSLEITER: Z. exper. Path. u. Ther. **17**, 413 (1915). — HERXHEIMER: Z. klin. Med. **130**, 595 (1936). — HETÉNY: (1) Giorn. Clin. med. **17**, 696 (1936). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 134 (1936). — HEYDA: Amer. J. med. Sci. **180**, 84 (1930).
- ISENSCHMID: Med. Klin. **1922 I**, 217, 251. — ISENSCHMID-KREHL: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **70**, 109 (1912).
- JAQUET-SVENSON: Z. klin. Med. **41**, 375 (1900). — JIMÉNEZ-DIAZ-ZUMALACAREGNI-BANON: An. Med. int. **1**, 979 (1932). — JORES: Klinische Endokrinologie. Berlin 1939. — JUNKERSDORF-LIESENFELD: Pflügers Arch. **214**, 250 (1926).
- KEENEY-SHERILL-MACKAY: Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. **3**, 231 (1936). — KELLER: Zit. nach PRIESEL-FREY. — KESTNER-LIEBESCHÜTZ-PLAUT-SHADOW: Klin. Wschr. **1926 II**, 1646. — KISCH: Z. klin. Med. **132**, 504 (1937). — KIYONO: Virchows Arch. **259**, 388. — KNIPPING-RONA: Stoffwechsel und Energiewechsel. Berlin 1928. — KOMMERELL: (1) Z. klin.

Med. 118, 474 (1931). — (2) Zit. nach HERXHEIMER. — KRAUSS: Lehrbuch der Stoffwechselmethodik. Leipzig 1928. — KREHL: Pathologische Physiologie. Leipzig 1930. — KUCH-LAZAROVICH-HREBELJANOVICH: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 179, 191 (1935). — KUGELMANN: Z. klin. Med. 115, 454 (1931).

LAUTER: (1) Klin. Wschr. 1926 II, 1696. — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 150, 315 (1926). — (3) Klin. Wschr. 1932 I, 728. — (4) Hunger, Appetit und Ernährung. Leipzig 1937. — LAUTER-NEUENSCHWANDER-LEMMER: Z. exper. Med. 99, 745 (1936). — LAUTER-TERHEDEBRÜGGE: Dtsch. Arch. klin. Med. 181, 193 (1937). — LAZAROVICH-HREBELJANOVICH: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 180, 690 (1936). — LEBOWICH: Arch. of Path. 20, 742 (1935). — LEHMANN: (1) Handbuch der Biochemie, Bd. 6, S. 564. 1926. — (2) Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 2, S. 844. 1934. — (3) Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 113. 1936. — LEHMANN-SZÁKALL: Arb.physiol. 5, 278 (1932). — LEHNARTZ: (1) In STEPP: Ernährungslehre, S. 1. Berlin 1939. — (2) Einführung in die chemische Physiologie. Berlin 1939. — LEITES-AGALETZKAJA: Acta med. scand. (Stockh.) 89, 199 (1936). — LENNOX-O'CONNOR-BELLINGER: Arch. int. Med. 38, 553 (1926). — LEPPEN: Z. exper. Med. 81, 728 (1932). — LICHTWITZ: (1) Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/1, S. 892. 1926. — (2) Pathologie der Funktionen und Regulationen. Leiden 1936. — LÖWY: Wien. med. Wschr. 1934 I, 582, 601, 656, 687. — LOHMANN: Inaug.-Diss. München 1925. — LUBLIN: Klin. Wschr. 1926 I, 1265. — LUSK: (1) The Science of nutrition. Philadelphia-London 1919. — (2) Erg. Physiol. 33, 103 (1931). — LUSK-DU BOIS: J. of Physiol. 1924. — LYON-DUNLOP-STEWART: Biochemic. J. 26, 1107 (1932).

MAASS: Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 156. 1936. — MACKAY-EATON-SHERILL: Endocrinology 21, 677 (1937). — MAGNUS-LEVY: Z. klin. Med. 112, 468 (1930). — MANGILDEA: J. clin. Invest. 15, 203 (1936). — MANSFELD-HORN: Biochem. Z. 209, 34 (1929). — MARTINI-BONSIGNORE: Arch. di Sci. biol. 21, 167 (1935). — MCCARRISON: (1) Indian J. med. Res. 6, 275 (1919). — (2) Brit. med. J. 1920, 336. — MEANS: J. med. Res. 32, 121 (1915). — MEEH: Z. Biol. 15, 425 (1879). — MORGULIS-BOLLMAN-BROWN: J. of Biochem. 77, 627 (1928). — MOURIQUAND-LEULLIER-SÉDALLIAN: C. r. Soc. Biol. Paris 97, 763 (1927). — MÜLLER: LEYDENS Handbuch, Bd. 1, S. 208. Leipzig 1903. — MURLIN: Erg. Physiol. 42, 153 (1939).

NEUENSCHWANDER-LEMMER: Z. exper. Med. 99, 394 (1936). — NEUMANN: Arch. f. Hyg. 45, 1 (1902). — NEWBURGH-JOHNSTON: J. clin. Invest. 8, 197 (1930). — NIEDERWIESER: Wien. klin. Wschr. 1932 II. — NISSEN: Acta med. scand. (Stockh.) 73, 99 (1930). — NOORDEN, v.: (1) Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, S. 480. Berlin 1906. — (2) NOTHNAGELS Handbuch, Bd. VII/1. Wien 1910. — (3) Zit. nach JOST. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5, S. 606. 1928. — NOTHDURFT: Pflügers Arch. 242, 700 (1939).

OBERDISSE-ECKARDT: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1937, 135.

PASCHKIS: Z. klin. Med. 125, 654 (1933). — PASCHKIS-BUTTU: Z. klin. Med. 123, 776 (1933). — PETÉNYI-LAX: Mschr. Kinderheilk. 36, 381 (1927). — PFLEIDERER: (1) Klin. Wschr. 1932 I, 896. — (2) Verh. dtsch. Ges. Bäder- u. Klimaheilk. 1939. — PLAUT: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 139, 285 (1922). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 142, 266 (1923). — POINDEXTER-BRUGER: Arch. int. Med. 56, 884 (1934). — POLLITZER-STOLZ: (1) Wien. Arch. inn. Med. 9, 307 (1925). — (2) Wien. Arch. inn. Med. 10, 137 (1925). — (3) Wien. Arch. inn. Med. 11, 319 (1925). — (4) Wien. Arch. inn. Med. 12, 169 (1926). — PRIESEL-FREY: Die Fettsucht im Kindesalter. Stuttgart 1938. — PRODGER-DENNIG: J. clin. Invest. 11, 789 (1932).

RAAB: Erg. inn. Med. 51, 125 (1936). — RABINOVITCH: J. Nutrit. 16, 549 (1938). — REIN: Einführung in die Physiologie des Menschen. Berlin 1938. — ROLLY: Dtsch. med. Wschr. 1921 I, 887, 917. — ROMINGER: (1) Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 3. Berlin: Julius Springer 1927. — (2) Öff. Gesdh.dienst 3, 41 (1937). — RONY-LEVY: J. Labor. a. clin. Med. 15, 221 (1929). — ROSENSTEIN: Krkh.forsch. 3, 118 (1926). — ROTHSCCHILD: Arch. Verdgskrkh. 56, 279 (1934). — RUBNER: (1) Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig-Wien 1902. — (2) Beiträge zur Ernährung im Kindesalter. Berlin 1902. — RUSKA-OESTERREICHER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 177, 42 (1934).

SALOMON: Zit. nach v. BERGMANN. — SCHADOW-SEHESTEDT: Pflügers Arch. 221, 571 (1929). — SCHIRMER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 89, 263 (1921). — SCHITTENHELM: In STEPP: Ernährungslehre, S. 254. 1939. — SCHMIDT: Klin. Wschr. 1936 II, 1437. — SCHWARZ: Virchows Arch. 266, 151 (1927). — SCHWENKENBECHER: Dtsch. Arch. klin. Med. 79, 29 (1904). — SEUFFER: Zbl. inn. Med. 1933, 94. — SIMONSON-RIESSER: Pflügers Arch. 215, 743 (1927). — SNAPPER-VAN CREFELD: In KRAUS-BRUGSCH: Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Erg.-Bd. 5. 1931. — SOLOTAREWA-SCHAAL-GOLDMANN-ZWILICHOWSKAJA: Acta med. scand. (Stockh.) 83, 596 (1934). — STEFKO: Erg. Path. 22, 687 (1927). — STEGEMANN: Arch. klin. Chir. 167, 97 (1931). — STRANG-McCLUGAGE-BROWNLEE: Amer. J. med. Sci. 182, 49 (1931). — STROUSE-WANG-DYE: Arch. int. Med. 34, 275 (1924). — SYLLA: Z. klin. Med. 127, 396 (1934).

TALBOT: Amer. J. Dis. Childr. **56**, 61 (1938). — THANNHAUSER: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München 1929. — TOPPER-MULLER: J. amer. med. Assoc. **92**, 1903 (1929). — TORBERT: J. of exper. Med. **62**, 1 (1935). — TSUTSUI: Nagasaki-Igakkwai-Zasshi **14**, 305 (1936).

ULRICH: Frankf. Z. Path. **52**, 80 (1938). — UMBER: Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1925.

VERRON: Zbl. Path. **31**, 521. — VOIT: Z. Biol. **89**, 114 (1929).

WALDVOGEL: Dtsch. Arch. klin. Med. **89**, 342 (1906). — WETZEL-WOLLSCHITT-RUSKA-OESTREICHER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **181**, 703 (1936). — WILDER-SMITH-SANDIFORD: Ann. int. Med. **6**, 724 (1932). — WILLENBRAND, v.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **20**, 152. — WITSCH: Pflügers Arch. **211**, 185 (1926). — WOHL: Amer. J. med. Sci. **183**, 613 (1932). — WOHLWILL: Dtsch. Z. Nervenheilk. **105**, 62 (1928).

VI. Örtliche Fettsuchts- und Magersuchtszustände.

1. Lipomatosis.

Zusammenfassende Darstellungen.

BORST: (1) Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — (2) Lipoplastoma, Lipoma. In ASCHOFF: Pathologische Anatomie, Bd. 1, S. 682. 1923.

DIETEL: Lipoma-Lipoplastoma cutis. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. XII/2, S. 196. 1932.

FRIEBOES: Lipom. In RIECKE: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten S. 427. 1923.

GRÉMIEUX: Lipomatose. Thèse de Montpellier 1905. — GÜNTHER: Die Lipomatosis, Jena 1920.

SAALFELD-SAALFELD: Das Lipom. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. XII/2, S. 135. 1932.

Einzelarbeiten.

ALSBERG: (1) Neurolipome. Inaug.-Diss. Berlin 1892. — (2) Münch. med. Wschr. **1900 II**, 1834. — (3) Münch. med. Wschr. **1901 I**, 516.

BAKER-BOWLBY: Trans. med. a. chir. Soc. **69**, 41 (1886). — BROHL: Inaug.-Diss. Würzburg 1886. — BRUNS: Zit. nach LICHTWITZ. — BUCHTERKIRCH-BUMKE: Berl. klin. Wschr. **1887 I**, 634. — BUSCHKE-CASPER: Klin. Wschr. **1929 I**, 880. — BUSCHKE-MATTHISOHN: Arch. f. Dermat. **120**, 537 (1914).

CELLINA: Giorn. Clin. med. **12**, 1322 (1931). — COENEN: Arch. klin. Chir. **78**, 679 (1905). — CURSCHMANN: Ber. med. Ges. Leipzig 1889.

DARBEZ: Thèse de Paris 1868. — DIDIER: Arch. des Mal. Appar. digest. **28**, 1070 (1938).

FERIZ: Virchows Arch. **260**, 308 (1926). — FISCHER: Arch. klin. Chir. **69**, 271 (1903). — FLYNN: Radiology **35**, 90 (1940). — FRANCKENBERG: Med. Klin. **1918 I**, 1035. — FRANK: Wien. klin. Wschr. **1898 I**, 1108.

GOLDSTÜCKER: Inaug.-Diss. Breslau 1899. — GOURIOU-AUDOYE-CHEVALIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **53**, 1212 (1937). — GROSCH: Dtsch. Z. Chir. **26**, 307 (1887). — GURLT: Arch. klin. Chir. **25**, 421 (1880).

HAFERKORN: Arbeiten chir. Poliklinik, Leipzig 1892. — HARBITZ: Beitr. path. Anat. **62**, 531 (1916). — HERMAN: Wien. med. Wschr. **1938 II**, 1310.

KOCH: Inaug.-Diss. Erlangen 1893. — KRAUSE: Inaug.-Diss. Greifswald 1896.

LANDOUZY: Zit. nach LYON. Arch. int. Méd. **6**, 28 (1910). — LAVAESE-DELHAYE: Ann. Bull. Soc. méd. d'Anvers **1913**, 15. — LE DENTU: Zit. nach REHNS, Thèse de Paris 1898. — LICHTWITZ: Pathologie der Funktionen und Regulationen. Leiden 1936. — LÖWENSTEIN: Klin. Wschr. **1929 II**, 1614. — LUBARSCH: Erg. Path. **6**, 977 (1899).

MARBURG: Arb. neur. Inst. Wien **35**, 143 (1933). — MARINON: Zit. nach Zbl. Chir. **1913**, 401. — MARTIN: (1) Paris méd. **1903**, 245. — (2) Münch. med. Wschr. **1906 I**, 973. — MAUCLAIRE: Bull. méd. Soc. Chir. **1907**, 954. — MOREIRA-DA FONSECA: Nutrition (Paris) **3**, 569 (1933). — MOSCATO: Zit. nach Mschr. prakt. Dermat. **1897**, 54.

OSSAN: Arch. f. Psychiatr. **42**, 180 (1906).

PAYR: Wien. klin. Wschr. **1895 I**, 733. — POTAIN: Semaine méd. **1891**, 200, 285. — PRICHARD: Brit. med. J. **1881**, 271.

RÖSSLE: Z. angew. Anat. **5**, 127 (1919).

SCHEMENSKY: Münch. med. Wschr. **1912 II**, 1496. — STEFAN: Z. Neur. **145**, 445 (1933). — STRÜMPPELL: Zit. nach GÜNTHER.

UMBER: Zit. nach DIETEL.

VEGESACK: Bruns' Beitr. **69**, 578 (1910).

WAHL, v.: Zit. nach GROSCH. — WEBER: Trans. clin. Soc. Lond. **37**, 220 (1904). — WEISE: Dtsch. Z. Chir. **250**, 692 (1938). — WELLS: J. of exper. Med. **18** (1913). — WIEL: Inaug.-Diss. Würzburg 1904. — WINGENROTH: Gräfes Arch. **51**, 380 (1900).

2. Lipomatosis dolorosa.

- BINKLEY: J. amer. med. Assoc. **113**, 113 (1939). — BOLLER: (1) Klin. Wschr. **1931 I**, 120. — (2) Klin. Wschr. **1934 II**, 1786. — (3) Med. Welt **1939 I**, 329. — BRÜNING-WALTER: Z. Kinderheilk. **24**, 183 (1920).
 CURSCHMANN: Med. Klin. **1923 I**, 27.
 DERCUM-BURR-BALLETT: Amer. J. med. Sci. **1902**, 949. — DZIEMBOWSKI: Zbl. inn. Med. **1918**, Nr 30.
 FALTA: (1) Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913. — (2) Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/2, S. 1332. 1927. — FOOT-GOOD-MÉNARD: Amer. J. Path. **2**, 251 (1926).
 GRAM: Acta med. scand. (Stockh.) **73**, 139 (1930). — GÜNTHER: Lipomatosis. Jena 1920. — GÜNTZ: Klin. Wschr. **1928 I**, 1088.
 JORES: Handbuch der Neurologie, Bd. 15, S. 427. 1937. — JÜLICH: Med. Klin. **1923 I**.
 KLING: Arch. Surg. **34**, 599 (1937). — KÖTTNITZ: Dtsch. Z. Chir. **38**, 75 (1895).
 LICHTWITZ: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/1, S. 925. 1926 (Lit. bis 1926).
 MÈNGOLI: Arch. Pat. e Clin. med. **20**, 222 (1939). — MONTGOMERY: Brit. med. J. **1936**, Nr 3920.
 ORTNER: Klinische Symptomatologie innerer Krankheiten, Bd. I/2. 1919.
 PAGE: Virchows Arch. **279**, 262 (1930). — PRICE: Amer. J. med. Sci. **5** (1909). — PRICE-BIRD: J. amer. med. Assoc. **84**, 247 (1925).
 THANNHAUSER: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München 1929. — TRIZZINO: Sperimentale **92**, 66 (1938).
 VITAUT: Maladie de Dercum. Thèse de Lyon 1901.
 WALTER: Lancet **1921 I**. — WELCKER-RITTER: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 124. — WEYGAND: Klin. Wschr. **1928 I**, 1203. — WINKELMANN-ECKERL: J. amer. med. Assoc. **85**, 1935 (1925). — WOHL-PASTOR: J. amer. med. Assoc. **110**, 1261 (1938).
 ZIEGERT: Zbl. inn. Med. **1940**, 610.

3. Lipodystrophia progressiva.

- BARLOARO: Zit. nach MENDEL. — BARRAQUER: Zit. nach STRUNZ. — BERGER: Zit. nach STRUNZ. — BOE: (1) Med. Rev. (norw.) **52**, 481 (1935). — (2) Acta psychiatr. (Københ.) **11**, 165 (1936). — BONZANIGO: Schweiz. med. Wschr. **1937 II**, 968. — BOSTON: N. Y. med. J. a. med. Rec. **118**, 668 (1923). — BROCKNER-MORTENSEN: Hosp.tid. (dän.) **1933**, 922.
 CHRISTIANSEN: Revue neur. **1922**, 747. — COHEN-EIS: Arch. of Neur. **32**, 184 (1934). — COSTA: Riforma med. **1939**, 1245.
 DEMANGE: Rev. Méd. **57**, 28 (1940).
 EWSEROWA: Z. Neur. **118**, 489 (1929).
 GUALDI: Policlinico, sez. prat. **1934**, 885.
 HARTSTON: Lancet **1933 II**, 1416. — HORTON-EMMET: Med. Clin. N. Amer. **15**, 1505 (1932).
 JORES: Handbuch der Neurologie, Bd. 15, S. 423. 1937.
 KLIEN: Münch. med. Wschr. **1921 I**, 206.
 LEEUWEN, v.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1933**, 1625. — LICHTWITZ: (1) Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/1, S. 927. 1926. — (2) Pathologie der Funktionen und Regulationen. Leiden 1936.
 MARANON: Zit. nach STRUNZ. — MARBURG: Zit. nach JORES. — MENDEL: Z. Neur. **147**, 757 (1933). — MOLINA-CAVANNA: An. Med. int. **3**, 3 (1934). — MONRAD-KROHN-FORSBERG: Norsk. Mag. Laegevidensk. **97**, 249 (1936).
 RASMUSSEN: Norsk. Mag. Laegevidensk. **99**, 197 (1938). — ROGER-ALLIEZ-PAILLAS: Rev. franç. Endocrin. **13**, 443 (1935).
 SEREJSKI: Wien. klin. Wschr. **1937 I**, 562. — SIMONS: Berl. klin. Wschr. **1913 II**, 1454. — SPRUNT: South. med. J. **16**, 333 (1923). — STRUNZ: Inaug.-Diss. Leipzig 1933.
 UMBER: Die Stoffwechselkrankheiten in der Praxis. München: J. F. Lehmann 1939.
 WILDER: Z. Neur. **116**, 275 (1928).
 ZALLA: Zit. nach JORES.

4. Insulinlipodystrophie.

- ADLERSBERG: Med. Klin. **1935 I**, 779. — ALPERT-FERGUSON: Endocrinology **24**, 741 (1939). — AVERY: Brit. med. J. Nr 3560, 597 (1929).
 BABORKA: J. amer. med. Assoc. **87**, 1646 (1926). — BERTRAM-NEVER: Med. Welt **1939 I**, 150. — BLANCO-PEINADO: An. Med. int. **3**, 835 (1934). — BLOTWER: Endocrinology **23**, 233 (1938).
 CARMICHAEL-GRAHAM: Lancet **1928 I**, 601. — CHAPMANN: Lancet **1928 I**, 674.
 DEPISCH: (1) Wien. klin. Wschr. **1926 I**, 554. — (2) Klin. Wschr. **1926 II**, 1965. — (3) Wien. med. Wschr. **1930 I**, 168. — (4) Wien. klin. Wschr. **1937 I**, 378. — (5) Klin. Wschr.

- 1937 I, 605. — (6) Die Diät- und Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit. Wien 1939. — DINKLER: Münch. med. Wschr. 1936 I, 312.
- EEG-OLOFFSON: Acta med. scand. (Stockh.) 73, 89 (1930). — ENGELBACH: Ann. int. Med. 6, 1322 (1933).
- FREISE: Kinderärztl. Prax. 3, 382 (1932). — FRYTER: Wien. med. Wschr. 1935 I, 386.
- GELLERSTEDT: Endokrinol. 10, 412 (1932). — GRAFE: Neue Deutsche Klinik, Bd. 13, S. 731. 1935.
- HADORN: Schweiz. med. Wschr. 1937 I, 516.
- LAWRENCE: Lancet 1928 II, 1328.
- MENTZER-DU BRAY: California Med. 26, 212 (1927).
- NICHOLS: Amer. J. med. Sci. 180, 90 (1930).
- PRIESEL: Arch. Kinderheilk. 106, 1 (1935). — PRIESEL-WAGNER: (1) Z. Kinderheilk. 46, 453 (1928). — (2) Klin. Wschr. 1930 II, 1548. — (3) Die Fettsucht im Kindesalter. Stuttgart 1938.
- RABINOWITSCH: Canad. med. Assoc. J. 18, 560 (1928). — ROSENBERG-BERLINER: (1) Wien. klin. Wschr. 1936 II, 1253. — (2) Wien. klin. Wschr. 1937 I, 379. — ROWE-GARRISON: J. amer. med. Assoc. 99, 16 (1932).
- SCHLÜTER: Mschr. Kinderheilk. 63, 303 (1935). — SOBER-PEINADO: An. Hosp. José y Adela 6, 285 (1935). — STEFF: Münch. med. Wschr. 1935 II, 1307.
- UMBER: Dtsch. med. Wschr. 1938 II, 1025.
- WOODHOUSE: Lancet 1930 I, 1015.

5. Verschiedenartige andere örtliche Fettsuchts- und Magersuchtszustände.

- BARTOLOTTI: Zit. nach GÖRING. — BING: Handbuch der inneren Medizin, Bd. V/2, S. 1208. — BODECHTEL: Handbuch der inneren Medizin, Bd. V/2, S. 836. 1939. — BUCHTER-KIRCH-BUMKE: Berl. klin. Wschr. 1887 I, 634.
- CURSCHMANN: (1) Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von v. BERGMANN und STAEHELIN, Bd. V/2, S. 1540. Berlin: Julius Springer 1939. — (2) Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von v. BERGMANN und STAEHELIN, Bd. V/2. Berlin: Julius Springer 1939.
- DZIEMBOWSKI, v.: Zbl. inn. Med. 1918, Nr 30.
- GÖRING: Z. Konstit.lehre 8, 312 (1922). — GREGOR: Zit. nach PIAZZA.
- HOFFMANN: Z. Dermat. 22, 558 (1915). — HOFFMANN, A.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 24, 425 (1903).
- KEN KURÉ-KAWAGUZI: Z. exper. Med. 65, 473.
- LANGE: Zit. nach CURSCHMANN. — LAUTER-TERHEDEBRÜGGE: Z. klin. Med. 133, 434 (1938). — LICHTWITZ: Pathologie der Funktionen und Regulationen. Leiden 1936.
- MACKAY: Zit. nach CURSCHMANN. — MÜLLER, L. R.: Lebensnerven und Lebenstrieb. Berlin 1931.
- PIAZZA: Mschr. Psychiatr. 25 (1919). — PICHLER: Dtsch. Z. Nervenheilk. 61, 181 (1918).
- STRAMBERG: Z. Dermat. 22, 556 (1915). — STRASBURGER: Med. Klin. 1908 I.
- VIRCHOW: Zit. nach CURSCHMANN.
- WEINBERG-HIRSCH: Dtsch. Z. Nervenheilk. 66, 204 (1919).

VII. Vererbung von Fettsucht und Magersucht.

- ALBERDI-GONI: Zit. nach HANHART.
- BARRAQUER-FERRÉ: Presse méd. 1935 II, 1672. — BAUER: (1) Zit. nach WEITZ. — (2) Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1917. — (3) Z. Konstit.-lehre 8, 155 (1922). — BECK: Endocrinology 13, 375 (1929). — BENEKE: Zit. nach MARTIUS. — BING: Norsk Mag. Laegevidensk. 92, 956 (1931). — BOGAERT, v.: Z. menschl. Vererbgslehre 21, 314 (1937). — BORCHARDT: Klinische Konstitutionslehre. Berlin-Wien 1930. — BOUCHARD: Rallentissement de la nutrition. Paris 1890. — BRUGSCH: (1) Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 1, S. 316. — (2) Allgemeine Prognostik. Berlin-Wien 1918.
- CAMERER-SCHLEICHER: Z. menschl. Vererbgslehre 19, 32 (1935). — COCKAYNE-KRESTIN-SORSBY: Quart. J. Med., N. s. 1935, 93. — CURTIUS: Stoffwechselkrankheiten und Vererbung. Leipzig 1936.
- DANFORTH: Zit. nach HANHART. — DAVIES: Nervenarzt 8, H. 8 (1935). — DZIERZYNSKI: Z. Neur. 166, 81 (1939).
- EICKSTEDT, v.: Rassenkunde und Rassengeschichte der Menschheit. Stuttgart 1934.
- GIGON: Med. Klin. 1934 I, 718. — GÜNTHER: Die Lipomatosis. Jena 1920. — GURNEI: Arch. int. Med. 57, 557 (1936).
- HANHART: (1) Arch. Klaus-Stiftg 1, 181 (1925). — (2) Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Bd. 2, S. 679. 1940. — HART: Zit. nach MARTIUS. — HILDEBRANDT: Rassenmischung und Krankheit. Stuttgart 1935.
- JENKINS-PONCHER: Zit. nach HANHART.

KLIENEBERGER: Med. Klin. **1913 II**, 1924. — KRAUS: (1) Die Ermüdung als Maß der Konstitution. Cassel 1897. — (2) Allgemeine und spezielle Pathologie der Person. Klinische Syzygiologie. Leipzig 1919. — KREHL: Pathologische Physiologie. Leipzig 1930. — KRETSCHMER: Körperbau und Charakter. Berlin 1929 u. 1940.

LANDGRAF: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1930**, 77. — LANGE: Verh. dtsch. Ges. Vererbungswiss. **1937**, 145. — LAURENCE-MOON: Zit. nach COCKAYNE-KRESTIN-SORSBY. — LEEUWEN, v.: Z. klin. Med. **123**, 534 (1933). — LENZ: (1) Klin. Wschr. **1934 I**, 249. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 873. — LICHTWITZ: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/1, S. 908. 1926. — LIEBENDÖRFER: Arch. Rassenbiol. **15**, 18 (1923). — LUBARSCH: Dtsch. med. Wschr. **1917 II**. — LUCCHERINI: Policlinico, sez. med. **40**, 53 (1933).

MACKLIN: J. Hered. **27**, No 3 (1936). — MARTIUS: Konstitution und Vererbung. Berlin 1914. — MOLITCH-GLADEN-PIGOTT: Endocrinology **19**, 682 (1935).

NAEGELI: Allgemeine Konstitutionslehre. Berlin 1927.

ORNSTEEN: Amer. J. med. Sci. **183**, 256 (1932).

PALTAUF: Zit. nach MARTIUS. — PANSE: Z. Neur. **160**, 1 (1937). — PANSE-ELSÄSSER: Erbarzt **7**, 70 (1939).

RAAB: Wien Arch. inn. Med. **7**, 443 (1924). 1924. — RAHLFS: Z. Konstit. lehre **12**, 758 (1926). — REILLY-LISSER: Endocrinology **16**, 337 (1932). — RIEBLER: Klin. Wschr. **1936 I**, 864.

SCHMIDT: Die Bedeutung der Konstitution für die Entstehung von Krankheiten. Würzburg 1917. — SCHUMACHER: Erbarzt **8**, 167 (1940). — SIEBECK: Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. 1, S. 19. 1931. — SIEMENS: Einführung in die Vererbungs-pathologie. Berlin 1923. — SIGAUD: Zit. nach MARTIUS. — SOLIS-COHEN-WEISS: Amer. J. med. Sci. **169**, 489 (1925). — STILLER: Grundzüge der Asthenie. Stuttgart 1916.

TANDLER: Z. angew. Anat. **1914**. — TENDELOO: Konstitutionspathologie und Erblichkeit. Berlin 1931. — TROISSIER-MONNEROT-DUMAINE: Presse méd. **1929 I**, 575.

VELDEN, v. DEN: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/1, S. 377. 1926. — VERSCHUER, v.: (1) Verh. Ges. phys. Anthrop. **6**, 1 (1931). — (2) Erbpathologie. Dresden-Leipzig 1937. — VOGT: Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 399.

WEIDENREICH: Rasse und Körperbau. Berlin 1927. — WEISS: (1) Endocrinology **15**, 433 (1931). — (2) Amer. med. Sci. **183**, 268 (1932). — WEITZ: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart 1936.

Krankheiten der Knochen, Gelenke und Muskeln (mit Ausnahme des akuten Gelenkrheumatismus).

Von

H. ASSMANN-Königsberg i. Pr.

Mit 86 Abbildungen.

I. Erkrankungen der Knochen.

Entwicklungsstörungen der Knochen.

Am Knochensystem kommen zahlreiche verschiedenartige *Entwicklungsstörungen* vor. Oft liegt ihre Ursache in Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion, bei anderen allgemeinen Veränderungen der Knochenbildung sind derartige innersekretorische Einflüsse dagegen nicht bekannt.

Den größten Einfluß auf das Knochenwachstum hat der *Hypophysenvorderlappen*. Bei einer vermehrten Funktion derselben wird ein gesteigertes Wachstum, bei einer mangelhaften Inkretabscheidung im Wachstumsalter wird Zwergwuchs beobachtet. Bei Überfunktionsstörungen der *Thyreoidea* kommen Skeletveränderungen in Form von besonders schlanken Gliedmaßen und von Knochenresorption vor. Bei Myxödem im Wachstumsalter sind die gesamten Ossifikationsvorgänge verzögert und ist das Längenwachstum gehemmt, so daß in schweren Fällen ein thyreogener Zwergwuchs entsteht. Auch die *Nebenschilddrüsen* haben einen Einfluß auf die Skeletbeschaffenheit. Adenome derselben führen zu dem durch schwere Knochenentkalkung ausgezeichneten Bild der Ostitis fibrosa generalisata. Bei Geschwülsten der *Zirbeldrüse*, welche im Kindesalter entstehen, tritt eine allgemein gesteigerte Wachstumsenergie und eine verfrühte Bildung der Knochenkerne ein. Im einzelnen sind die Beeinflussungen der Knochenentwicklung durch innersekretorische Störungen in den diese behandelnden Abschnitten¹ gesondert geschildert. Hier sollen dagegen die wesentlichsten Entwicklungsstörungen des Skelets im Zusammenhang besprochen werden. Die Abweichungen der Skeletentwicklung von der Norm sind entweder rein quantitativer Art und betreffen lediglich die Intensität des Wachstums oder es handelt sich auch um qualitative Veränderungen der Knochenbildung.

Das Wachstum geht von den knorpeligen Epiphysen aus. Hierbei können mehrere Phasen unterschieden werden. Zunächst wuchert der Epiphysenknorpel, dann erfolgt eine Aufnahme von Kalk in den Knorpel. Die zweite Phase besteht in einer vom Knochenmark ausgehenden Gefäßwucherung und einer dadurch bewirkten Auflösung des kalkhaltigen Knorpels. Im dritten Stadium wird der abgebaute Knorpel durch neu gebildeten Knochen ersetzt. Das Längenwachstum wird beendet durch Aufhören der Knorpelwucherung.

¹ Vgl. Beitrag von MARX S. 1f. in diesem Bande.

Eine Steigerung der Knorpelwucherung über das übliche Maß hinaus führt zu Hoch- und Riesenwuchs. Dabei kann eine Verknöcherung der knorpeligen Epiphysenfugen entweder rechtzeitig oder verspätet eintreten.

Eine Minderung oder ein vorzeitiges Aufhören der Knorpelwucherung bewirkt Klein- oder Zwergwuchs. Hierbei kann es durch folgende Verknöcherung zur prämaturen Synostose kommen, oder es können die Epiphysenfugen sogar über die normale Zeit hinaus erhalten bleiben, aber keine wesentliche Knorpelwucherung mehr erkennen lassen. Dies Verhalten wird am häufigsten beobachtet.

Die Normalgröße, welche der gesunde Erwachsene bei Beendigung des Wachstums erreicht, ist nach Geschlecht und Rasse verschieden und weist außerdem beträchtliche individuelle Unterschiede auf. Abweichungen, welche die bei den meisten Rassen zwischen 130 und 200 cm liegenden Normalmaße nach oben oder unten überschreiten, werden als Riesenwuchs bzw. als Zwergwuchs bezeichnet; den Grenzen genäherte, aber noch innerhalb der Normalwerte liegende Maße werden Hoch- oder Kleinwuchs benannt.

Im folgenden soll eine kurze Übersicht über die verschiedenen Entstehungsarten dieser außerhalb der Norm liegenden Wuchsformen gegeben werden.

Riesenwuchs.

Sehr selten ist der sog. *primordiale Riesenwuchs*, bei welchem bereits bei der Geburt eine die Norm überschreitende Größe vorliegt und das Wachstum in verstärktem, aber qualitativ nicht verändertem Maße erfolgt, bis es zur normalen Zeit Anfang der 20er Jahre seinen Abschluß erreicht. Das Auftreten der Knochenkerne in den knorpeligen Epiphysen und ebenso der Schluß der Epiphysenfugen erfolgt rechtzeitig wie beim Normalen. Auch der allgemeine Kräftezustand und das Verhalten der Geschlechtsorgane entspricht der Norm.

Weit öfter werden beim Riesenwuchs Abweichungen vom normalen Wachstumsprozeß in der Weise angetroffen, daß die knorpeligen Epiphysenfugen in der Zeit, in der normalerweise ihr Schluß erfolgt, noch offen bleiben und die vorher gesteigerte Knorpelwucherung weiter geht. Diese Riesen wachsen also noch über das 20. Jahr hinaus weiter. Oft findet sich bei dieser Form ein Zurückbleiben des allgemeinen Kräftezustandes und der Genitalentwicklung hinter der Körpergröße. Auf Schädelaufnahmen wird die Sella turcica meist vergrößert angetroffen. Es ist dementsprechend an eine von der Hypophyse und zwar vom Hypophysenvorderlappen ausgehende Störung zu denken; doch liegen nicht genügend autoptisch gesicherte Beobachtungen vor, um eine regelmäßige Abhängigkeit dieser Form des Riesenwuchses von einer *Hypophysenstörung* behaupten zu können. Sicher ist aber, daß *eosinophile Adenome des Vorderlappens* vor Abschluß der Reife zum Riesenwuchs führen können. Nach Abschluß derselben rufen sie das bekannte Bild der Akromegalie hervor. Alsdann kann keine allgemeine Vergrößerung der Gliedmaßen mehr eintreten, da die Epiphysenfugen bereits geschlossen sind; dagegen entwickelt sich eine Vergrößerung der äußersten Teile des Knochenskelets und eine Verdickung der Weichteile an den äußersten Enden der Gliedmaßen sowie gewisse Änderungen der Knochengestalt, namentlich eine starke Ausbildung der Augenbrauenhöcker und Jochbogen, eine Erweiterung der pneumatischen Höhlen des Schädels und ein unverhältnismäßig starkes Wachstum des Unterkiefers, der den Oberkiefer übertrifft, ferner Verdickungen an den Phalangen der Hände und Füße mit Ausbildung knöcherner Zacken an den Ansatzstellen der Muskeln. Sind diese Veränderungen mit einer gleichzeitig abnormen Wachstumssteigerung vereinigt, die nur vor Abschluß der Reife bei noch offenen Epiphysenfugen möglich ist, so wird von akromegalem Riesenwuchs gesprochen.

Eunuchoider Hochwuchs.

Hiervon zu unterscheiden ist der *eunuchoide* Hochwuchs, der freilich nur selten riesenhafte Ausmaße erreicht. Dieser ist nicht nur durch eine abnorme Steigerung der Körperlänge, sondern auch durch ein Mißverhältnis zwischen dem Wachstum des Rumpfes und der Gliedmaßen ausgezeichnet. Infolge einer abnormen Länge der Beine übersteigt die von der Fußsohle bis zum oberen Rand der Symphyse gemessene Unterlänge die von dort bis zum Scheitel reichende Oberlänge. Ebenso ist die an den ausgebreiteten Armen gemessene Klafterweite größer als die Körperlänge. Dieses unverhältnismäßig starke Wachstum der Gliedmaßen kann auch experimentell durch frühzeitige Kastration erzeugt werden. Dementsprechend findet sich bei dieser als *eunuchoider* oder *kastratoider Hochwuchs* bezeichneten Form, die hauptsächlich beim männlichen Geschlecht angetroffen wird, eine mangelhafte Bildung der Genitalien, sowohl Unterentwicklung der Hoden als auch des Penis und der sekundären Geschlechtscharaktere, mangelhafte Behaarung der Scham- und Achselgegend, ein horizontales Abschneiden der Schamhaare wie beim weiblichen Geschlecht, fehlender oder geringer Bartwuchs usw. (vgl. Abb. 1 und 2). Dagegen ist die Kopfbehaarung reichlich. Oft zeigt die Hautfarbe einen leicht gelblichen Farbton wie bei den Eunuchen. Die Fettverteilung ist oft an den Brüsten und Nates am reichlichsten und zeigt Anklänge an die *Dystrophia adiposogenitalis* (vgl. Abb. 2). Bisweilen ist auch das ausgeprägte Bild derselben vorhanden. Die Muskulatur ist meist schlecht entwickelt. Im Röntgenbild der Knochen wird ein überlanges Offenbleiben der Epiphysen beobachtet. In der Regel sind X-Beine vorhanden. Die Sella turcica ist normal groß oder etwas klein (TANDLER und GROSS, FALTA). Oft wird eine erhöhte Assimilationsgrenze für Kohlehydrate gefunden (FALTA). Bisweilen ist auch die Insulinresistenz vermindert (vgl. Abb. 5). Im Blutbild beschreibt FALTA eine Monucleose. In eigenen Beobachtungen wurde eine Lymphocytose festgestellt.

Die Ursache des eunuchoiden Hochwuchses ist noch nicht sicher geklärt. Daß er mit einer Unterentwicklung der Geschlechtscharaktere verknüpft ist, ist schon durch die Bezeichnung ausgedrückt. Das Zustandekommen der Genitalatrophie selbst bedarf aber noch der Aufklärung. FALTA nimmt eine mangelhafte Funktion der LEYDIGSchen Zwischensubstanz der Hoden an. Diese Hypothese erscheint aber kaum einleuchtend. Wahrscheinlicher ist wohl auch hier wenigstens teilweise eine primäre hypophysäre Störung und eine dadurch hervorgerufene sekundäre Hypoplasie der Keimdrüsen anzunehmen, die ihrerseits in gleicher Weise wie eine Kastration den eunuchoiden Hochwuchs zur

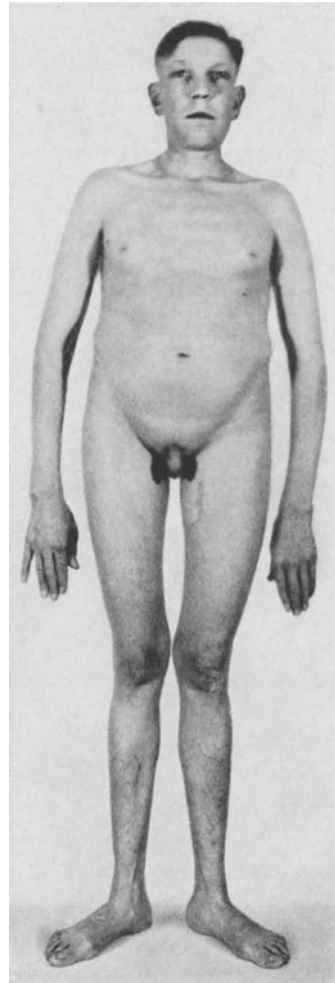


Abb. 1. Eunuchoider Hochwuchs ohne Störung der Fettverteilung. Unverhältnismäßig lange Gliedmaßen, X-Beine, Hypoplasie der Genitalien. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

Folge hat. Vielleicht spielen dabei die nach Kastration auftretenden Zellveränderungen im Hypophysenvorderlappen eine Rolle. Der Gegensatz zum hypophysären Zwergwuchs wäre dann so zu erklären, daß bei diesem von der

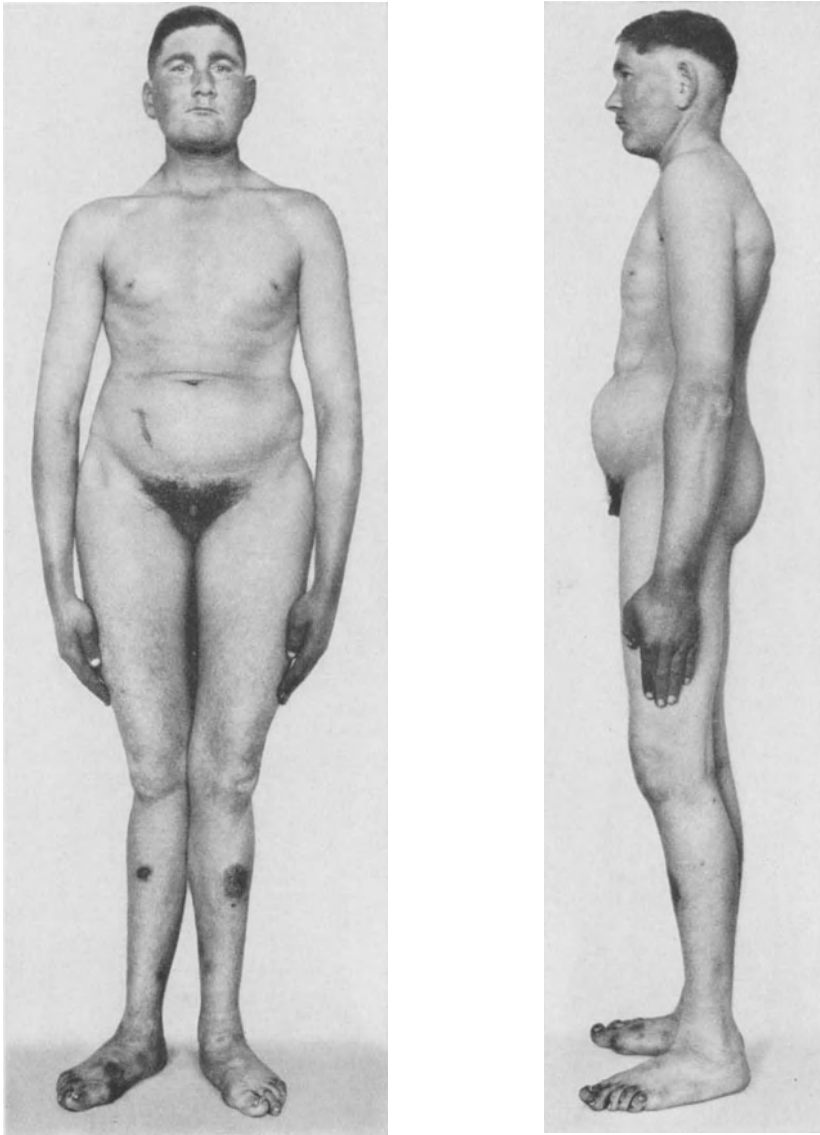


Abb. 2. Eunuchoider Hochwuchs mit gleichzeitiger mäßiger Dystrophia adiposo-genitalis. Überwiegen der Unterlänge über die Oberlänge. X-Beine. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

Hypophyse aus sowohl die Keimdrüsen als auch das Wachstum unmittelbar gleichsinnig beeinflußt und zwar gehemmt werden, beim eunuchoiden Hochwuchs dagegen von der Hypophyse unmittelbar nur die Keimdrüsen, das Wachstum aber erst mittelbar auf dem Wege über die Keimdrüsen beeinflußt wird. Eine solche Trennung der gonadotropen und der wachstumsfördernden Wirkungen

der Hypophyse steht im Einklang mit anderen Beobachtungen, z. B. bei der Akromegalie. Für eine hypophysäre Entstehung auch des eunuchoiden Hochwuchses spricht die nicht seltene Vereinigung mit dem Bilde der *Dystrophia adiposo-genitalis*.

In dem untenstehend mitgeteilten Falle bestanden außerdem Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, wie sie bei hypophysären Störungen gefunden werden, und eine Einengung des Gesichtsfeldes, welche auf einen von der Hypophyse ausgehenden Druck auf das Chiasma nervi optici bzw. einen Tractus opticus hinwies. In einem weiteren mir von HANTSCHMANN mitgeteilten Falle wurde autoptisch ein Adamantinom der Hypophyse festgestellt. In anderen Fällen mit kleiner Sella ist an eine mangelhafte Entwicklung der Hypophyse zu denken.

Eunuchoidismus. 37-jähriger Mann von 170 cm Körpergröße und 55 kg Gewicht (Abb. 2). Sehr lange Gliedmaßen, die Unterlänge überragt weit die Oberlänge. Spannweite der Arme 180 cm. X-Beinstellung der Beine. Kein Bartwuchs, keine Achselhaare, sehr geringe Schamhaare.

Genitalien mangelhaft gebildet, Hoden etwa linsengroß.

Hohe Stimme.

N. ist verheiratet, die Ehe ist kinderlos, die Frau gesund. Fettpolster mäßig entwickelt, zeigt keine Besonderheiten der Verteilung.

Blut. Hb. 84, Leukozyten 8900, Ery. 4500000. Stabkernige 3%, Segmentkernige 57%, Eos. 3%, Lymphocyten 37%.

Blutzucker 86 mg-%.

Nach Belastung mit 50 g Traubenzucker nur Anstieg bis 102 mg-% nach 20—60 Minuten. Nach 3 Stunden Abfall bis 84 mg-%.

Auf Belastung mit nur 10 Einheiten Insulin Absinken bis auf 43 mg-% nach 140 Minuten (vgl. Abb. 5). Später wieder Anstieg bis 56 mg-% nach 180 Minuten.

Röntgenaufnahme des Schädels: Sella klein. Dorsum sellae und Klinoidfortsätze dick.

Auf Röntgenaufnahme der Hände sind die distalen Epiphysenfugen von Radius und Ulna noch nicht geschlossen (Abb. 3).

Auf Röntgenaufnahme des Beckens ist die Vereinigung der Epiphyse der Beckenschaufel mit dem Os coxae ausgeblieben.



Abb. 3. Erhaltene Epiphysenfugen der Unterarmknochen bei 37-jährigem Mann mit eunuchoidem Hochwuchs. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

In der Universitäts-Augenklinik wird im rechten Gesichtsfeld eine typische temporale Hemianopsie für Farben und eine Einschränkung der temporalen Randteile für Weiß festgestellt; im linken Gesichtsfeld keine nennenswerte Einschränkung. Sehvermögen beiderseits mäßig herabgesetzt. Papilla nervi optici beiderseits scharf begrenzt, aber blaß.

Pubertas praecox.

Zu unterscheiden vom Riesenwuchs, der in jedem Lebensalter eine überdurchschnittliche Körpergröße und schließlich die Norm weit übersteigende riesenhafte Masse aufweist, ist die überstürzte Frühreife, *Pubertas praecox*,



Abb. 4. Pubertas praecox. 2 $\frac{1}{2}$ -jähriger Knabe (rechts) (vgl. Text). Daneben (links) normaler gleichgroßer 9-jähriger Knabe. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.) (Aus BORCHARDT, Klinische Konstitutionslehre.)

bei welcher im Kindesalter ein außergewöhnliches Wachstum erfolgt, dann aber in der Regel kein riesenhaftes Endergebnis erreicht wird. Dieses wird entweder durch frühen Tod bei malignen Tumoren oder durch verfrühte Verknöcherung der Epiphysen verhindert, welche durch eine vorzeitige Entwicklung der Keimdrüsen bewirkt wird. Ein solches krankhaft gesteigertes Wachstum wird bei Tumoren der Zirbeldrüse (*Glandula pinealis*), der Nebennierenrinde oder der Keimdrüsen beobachtet. Gleichzeitig mit dem gesteigerten Wachstum der Knochen tritt eine überstürzte Entwicklung der übrigen Organe, insbesondere der Genitalien ein, und es kommt zu genitaler Frühreife mit voller Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale, auch der Erektion und Ejaculation bei Knaben, der Menstruation bei Mädchen bereits im kindlichen Alter. Dabei zeigt die Schambehaarung bei Mädchen in der Regel den männlichen Typus. Bei Knaben tritt frühzeitiger Stimmwechsel ein.

Unter den Geschwülsten, welche Frühreife hervorrufen, werden die Tumoren der Zirbeldrüse fast nur bei Knaben im Alter von 3—8 Jahren,

die Tumoren der Nebennierenrinde in der Regel bei Mädchen, die Keimdrüsentumoren häufiger bei Mädchen als bei Knaben angetroffen.

Ferner hat FÖRSTER eine überstürzte Entwicklung des Wachstums und der Genitalreife bei hochgradigem Hydrocephalus infolge von einem Tumor des dritten Ventrikels beobachtet, während sich die Zirbeldrüse autoptisch als völlig normal erwies. In zwei anderen Fällen von Pubertas praecox war ebenfalls ein hochgradiger Hydrocephalus und eine starke Hypoplasie, aber kein Tumor der *Glandula pinealis* vorhanden.

Pubertas praecox: 2 $\frac{1}{2}$ -jähriger Knabe von 109 cm Länge und 27,2 kg Gewicht mit weit fortgeschrittener Entwicklung des gesamten Körpers und besonders der Genitalien sowie männlich tiefer Stimme (Abb. 4). Leidet an epileptoiden Anfällen.

Zwergwuchs.

Besser durchforscht als der Riesenwuchs sind die verschiedenen Formen des Zwergwuchses; doch stehen auch bei diesem noch manche Fragen zur Erörterung.

Auch hierbei wird zunächst der selten vorkommende *primordiale Zwergwuchs* (v. HANSEMANN) abgetrennt, bei welchem die Kinder bereits bei der Geburt abnorm klein sind und später ein mangelhaftes Wachstum zeigen, das zur normalen Zeit beendet wird. Das Auftreten der Knochenkerne und der Epiphysenschluß vollzieht sich zur normalen Zeit. Sonstige körperliche und geistige Abweichungen sind nicht vorhanden.

Ein Kleinwuchs, seltener ein die normalen Grenzwerte unterschreitender Zwergwuchs findet sich beim *Infantilismus*. Bei diesem zeigen die Neugeborenen eine normale Größe und allgemeine Entwicklung, später bleibt aber das Längenwachstum und die gesamte Entwicklung in verschiedener körperlicher und auch seelischer Hinsicht gegenüber der Norm zurück. Die Psyche bleibt kindlich, dagegen ist die Intelligenz nicht herabgesetzt. Die Körpermaße sind verkleinert, aber proportioniert. Die Unterlänge ist gleich der Oberlänge. Das Auftreten der Knochenkerne in den Epiphysen erfolgt verspätet, der Epiphysenschluß ist verzögert. Auch die Genitalentwicklung pflegt hier gegenüber der Norm zurückzustehen, aber nicht völlig auszubleiben. Die sekundären Geschlechtscharaktere sind mangelhaft entwickelt. Die Hemmung der Reife kommt durch verschiedenartige Krankheitszustände zustande, infolge mangelhafter Ernährung aller Organe durch Zirkulationsstörungen bei angeborenen oder früh erworbenen Herzfehlern, bei schweren Darmstörungen, bei denen die Resorption der aus der Nahrung stammenden Stoffe behindert ist, so bei der HEUBNER-HERTERSCHEN Erkrankung und bei verschiedenen chronischen Erkrankungen, welche den allgemeinen Kräftezustand wesentlich beeinträchtigen.

Auch bei der kongenitalen und selten auch bei frühzeitig erworbener Lues wird Kleinwuchs und allgemeine Unterentwicklung beobachtet. PERTZ sah infantilistischen Kleinwuchs bei zwei Mädchen, die im 4.—6. Lebensjahre bei einem Notzuchtsakt luisch infiziert worden waren.

Hiervon zu unterscheiden ist der *hypophysäre Zwergwuchs*, bei welchem ein mangelhaftes Wachstum durch Störungen im Hypophysenvorderlappen bewirkt wird (Abb. 6). Die Kinder kommen in normaler Größe zur Welt. Das Auftreten der Knochenkerne tritt in manchen, aber nicht in allen Fällen verspätet ein. Das Wachstum ist verzögert. Im Zeitpunkt des normalen Abschlusses der Reife werden die Epiphysenfugen noch offenstehend angetroffen. Deshalb wird manchmal noch ein Wachstum nach dem 21. Lebensjahre beobachtet. Die Wachstumsstörung ist in manchen Fällen an den Endgliedern der Finger und Zehen besonders ausgesprochen (Akromikrie BRUGSCH). Mitunter ist ein leichter Grad von Osteoporose vorhanden. Die Sella turcica ist gewöhnlich klein, selten wird sie erweitert gefunden, wobei dann eine Störung der Hypophyse durch einen Tumor anzunehmen ist.

Die Entwicklung der Genitalien und auch der sekundären Geschlechtsmerkmale ist in der Regel mangelhaft. Doch ist in leichten Fällen die Menstruation bei Frauen vorhanden und auch die Fortpflanzung möglich. Oft sind abnorme Fettverteilungen im Sinne einer hypophysären Unterentwicklung und auch unter dem ausgesprochenen Bilde einer *Dystrophia adiposo-genitalis* vorhanden. Die Intelligenz ist meist nicht wesentlich gestört, bisweilen etwas vermindert. Als besonderes Merkmal hypophysärer Störungen ist mir wiederholt eine seidenweiche Beschaffenheit der dichten Kopfbehaarung aufgefallen. Diese sticht mitunter in eigenartiger Weise von der faltigen Stirnhaut, die den Charakter

eines Geroderma trägt, ab. Die Altersbestimmung auf den ersten Blick wird durch dieses scheinbar widerspruchsvolle Verhalten sehr erschwert.

In mehreren eigenen Beobachtungen wurde eine erhöhte Assimilationsgrenze für Kohlehydrate und verminderte Insulinresistenz angetroffen, die bis zu einer starken Insulinempfindlichkeit gesteigert sein kann (vgl. Abb. 5).

Hypophysärer Zwergwuchs. 17 Jahre. Mädchen von 119 cm Körpergröße und 27,2 kg Gewicht (Abb. 6). Stammt aus gesunder Familie, hat gesunde Geschwister.

Gut proportionierter Wuchs. Fettpolster mäßig, an den Brüsten und Nates stärker entwickelt. Mäßige X-Beinstellung. Keine Scham- und Achselhaare. Stirnhaut auffällig gerunzelt. Die Periode ist bisher nicht aufgetreten.

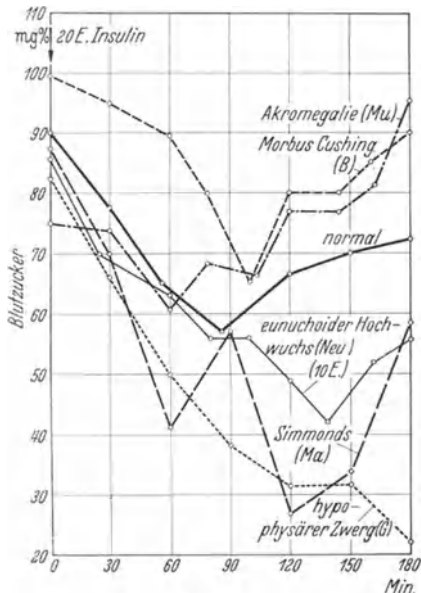


Abb. 5. Blutzuckerkurve bei hypophysären Erkrankungen nach 20 Einheiten Insulin. Bei dem eunuchoiden Hochwuchs (NEUMANN) wurden lediglich 10 Einheiten gegeben. Die hypophysären Unterfunktionszustände: Eunuchoider Hochwuchs, Morbus Simmonds und am stärksten der hypophysäre Zwergwuchs zeigen eine gesteigerte Insulinempfindlichkeit. Die hypophysären Überfunktionszustände: Akromegalie und Morbus Cushing zeigen eine verminderte Insulinempfindlichkeit. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

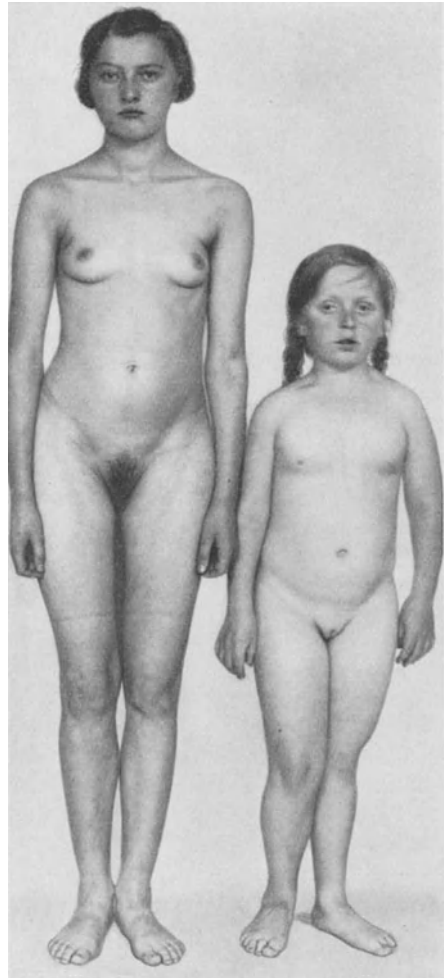


Abb. 6. Hypophysärer Zwergwuchs eines 17jährigen Mädchens (rechts). Angedeutete Dystrophia adiposo-genitalis und X-Beine. Daneben links normales etwas früh entwickeltes 13jähriges Mädchen. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

Blut: Hb. 91, Ery. 5050000, Leuko. 11000, davon stabk. 7,5%, segmentk. 48%, Eos. 2%, Mono. 4%, Lymphocyten 38%.

Blutzucker 95 mg-%. Nach Belastung mit 100 g Traubenzucker Anstieg nach 90 Minuten auf 161 mg-%, nach 120 Minuten 136 mg-%. Abfall nach $4\frac{1}{2}$ Stunden auf 106 mg-%. Nach Belastung mit 20 Einheiten Insulin fortschreitender Abfall nach 4 Stunden bis 22 mg-%. Grundumsatz +9,5%.

Auf Röntgenaufnahme der Hände Ossifikation dem Lebensalter entsprechend.

Unter den Angehörigen einer Liliputanergruppe, die von ECKE in der Königsberger Klinik untersucht wurde, zeigten nach dessen Auffassung die meisten

Zwerge den Typus des hypophysären Zwergwuchses. Meist lag gleichzeitig eine genitale Unterentwicklung vor, soweit die Untersuchung hierauf ausgedehnt werden konnte. Zum Teil handelte es sich um Geschwister, während die Eltern und anderen Angehörigen der Familie normal groß und in jeder Hinsicht normal entwickelt waren. Als besondere Eigenheit fand ECKE außer der meist vorhandenen Verzögerung des Epiphysenschlusses (vgl. Abb. 7) häufig Störungen der epiphysären Entwicklung im Sinne der Osteochondrosis juvenilis an der Hüfte, die unter dem Bilde der PERTHESSchen Erkrankung verläuft (vgl. Abb. 74) und sekundäre osteoarthrotische Veränderungen, ferner Veränderungen an den Köpfchen der Metacarpalia und Metatarsalia, welche nicht die normale Rundung,

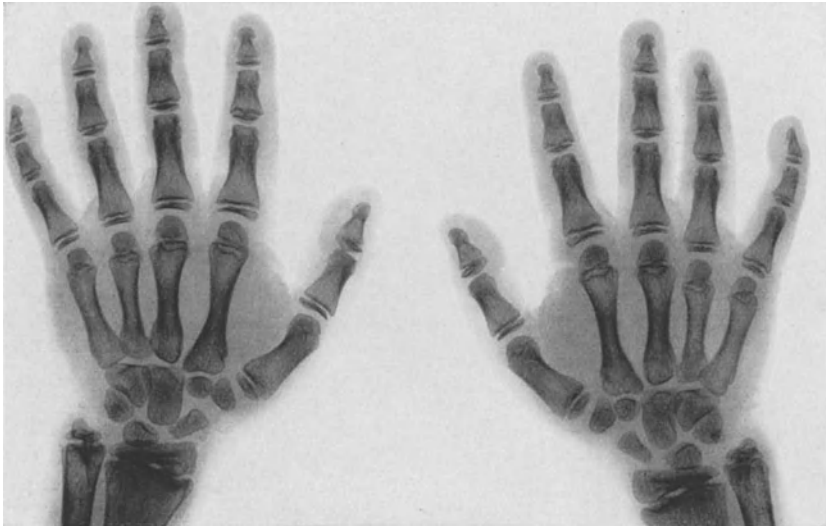


Abb. 7. Offene Epiphysenfugen bei 30jährigem hypophysärem Zwerg. (Aus ECKE, Zur Morphologie und Genese des Zwergwuchses. Fortschr. Röntgenstr. 60.) (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

sondern eine Abflachung aufweisen. Ähnliche Veränderungen im Sinne allgemeiner Epiphysenstörungen am Femurkopf und den Metacarpalia und Metatarsalia sind in einem von DORNER beobachteten Falle von hypophysärem Zwergwuchs im Lehrbuch der Röntgendiagnostik von ASSMANN beschrieben (vgl. Abb. 73 und 75). Weiter hat ECKE auf die mangelhafte oder sogar ausbleibende Entwicklung der pneumatischen Räume des Schädels namentlich der Stirnhöhlen aufmerksam gemacht, die im Gegensatz zu dem Verhalten bei der Akromegalie steht; dagegen geben SCHINZ, BAENSCH und FRIEDL an, daß die Pneumatisierung des Sinus sphenoidalis normal oder verfrüht ist.

Als Ursache des erblichen hypophysären Zwergwuchses, über den eine Anzahl von klinischen Mitteilungen vorliegt (BAUER, PAAL und SCHOLTZ, DZIERZYNSKI, ROCHLIN und SIMONSON) ist meist eine Hypoplasie des Hypophysenvorderlappens angenommen worden. In einem autoptisch untersuchten Falle von KOCH wurde eine cystische Degeneration des Hypophysenvorderlappens gefunden. Dementsprechend vermutet BERBLINGER, daß eine zum Hypophysenvorderlappenschwund führende Cystenbildung die erbliche Anlagestörung bei dem Zwergwuchs darstellt. Bei Tieren und zwar beim Grasfrosch (EIDMANN), bei Mäusen (SMITH und McDOWELL, KEMP und MARX) und bei Ratten (LAMBERT, SCUICHETTI) wurde erblicher Zwergwuchs und als dessen Ursache eine Hypoplasie des Hypophysenvorderlappens (zum Teil mit sekundärer Schilddrüsenatrophie) gefunden.

Wahrscheinlich ist der *PALTAUFsche Zwergwuchs*, bei dem das Wachstum nach normaler Geburtsgröße von den ersten Lebensjahren an zurückbleiben soll und normale Proportionen der Körpermaße aufweist, als identisch mit dem hypophysären Zwergwuchs anzusehen (ERDHEIM, EPPINGER).

Von dem hypophysären Zwergwuchs wird von HANHART der *heredo-degenerative Zwergwuchs* abgetrennt, den er in verschiedenen Familien im Samnauntal und im Appenzeller Land in der Schweiz sowie auf der Insel Veglia bei Fiume angetroffen hat. Die zwerghafte Wachstumsstörung betrifft mehrere Glieder einer sonst normal entwickelten Familie. Die Eltern sind stets normal groß. Es ist daher eine recessive Vererbung anzunehmen. Auch diese Zwerge werden in normaler Größe geboren; die Wachstumsstörung setzt erst im 3. Lebensjahr ein und dauert über das 20. Jahr hinaus an. Auf Röntgenaufnahmen ist ein verspäteter Schluß der Epiphysen festzustellen; dauernde persistierende Epiphysenfugen sind jedoch nicht vorhanden. Stets ist eine abnorme Fettverteilung vorhanden, die dem Typ der *Dystrophia adiposo-genitalis* entspricht. Diese Art des Zwergwuchses wird im Schrifttum oft auch als HANHARTScher Typus bezeichnet. Als Ursache wird von HANHART eine Störung nervöser Zentren vermutet. Ob aber tatsächlich eine Abtrennung dieser Form, die ein ganz ähnliches Bild wie der hypophysäre Zwergwuchs darbietet, von diesem gerechtfertigt ist, erscheint mir durch die von HANHART angegebenen Merkmale nicht genügend bewiesen zu sein. Auch die Heredität spricht nicht gegen eine hypophysäre Störung, wie die vorher genannten Beispiele von erblichem hypophysärem Zwergwuchs dartun. Bei den Zwergen des Samnauntales, die bereits 1907 von SCHMOLCK beschrieben worden sind, habe ich gelegentlich eines Aufenthaltes in *Kompatsch* selbst den Eindruck hypophysärer Zwerge gehabt.

Im Hinblick darauf, daß zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde enge Beziehungen bestehen und von beiden Organen in mancher Hinsicht gleichsinnige Wirkungen ausgeübt werden, hat LUCKE versucht, durch experimentelle Schädigung der Nebennierenrinde das Wachstum zu stören. Es gelang ihm nach Entfernung einer Nebenniere und Entnervung sowie Verlagerung des zweiten Organs beim jungen Hunde eine Wachstums- und Entwicklungsstörung zu erzeugen, die als *Nebennierenzwerchwuchs* zu bezeichnen ist. Dabei wurde auch ein isoliertes Zurückbleiben des Unterkieferwachstums als Zeichen einer echten Akromikrie beobachtet. Auch hinsichtlich der Stoffwechselabweichung bestand Übereinstimmung mit dem hypophysären Zwergwuchs, indem eine Neigung zur Hypoglykämie und erhöhte Insulinempfindlichkeit gefunden wurde. LUCKE vermutet, daß das Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens an zentralnervösen Gebilden, vielleicht im Gebiete des Hypothalamus, angreift, von denen aus durch Vermittlung peripherer vegetativer Nervenbahnen die Tätigkeit der Nebennierenrinde gesteuert wird.

Nebennierenzwerge beim Menschen sind bisher nicht sicher bekannt. Ein von HASTINGS GILFORD beschriebener Fall von Zwergwuchs mit etwas vorzeitigem Epiphysenschluß, der gleichzeitig eine hochgradige Kachexie, dünne gefälte Haut, vollständigen Mangel einer Behaarung sowie der sekundären Geschlechtscharaktere und somit ein greisenhaftes Aussehen (Progerie) aufwies, wurde von VARIOT und PIRONNEAU auf eine Nebennierenklerose und von APERT auf eine Schädigung der Nebennierenrinde bezogen und als *Nanisme type senile* bezeichnet. Einige wenige ähnliche Fälle sind von HUTCHINSON, VARIOT und PIRONNEAU und RANSOM beschrieben und von FALTA zusammengestellt, der aber nicht eine alleinige Schädigung der Nebennieren, sondern mit Wahrscheinlichkeit eine multiple Blutdrüsensklerose annimmt.

Eine weitere Form von Zwergwuchs kommt bei Unterfunktion der Schilddrüse zustande und wird als *thyreogener Zwergwuchs* bezeichnet. Er wird sowohl

bei der sporadisch auftretenden angeborenen Athyreose als beim endemischen Kretinismus angetroffen. Er ist in der Regel vergesellschaftet mit anderen Zeichen thyreogener Störung, insbesondere häufig mit kretinenhafter körperlicher Mißgestaltung und geistiger Unterentwicklung. Die Genitalentwicklung braucht nicht gestört zu sein. Die Knochenkerne der Epiphysen treten hierbei verspätet auf. Ebenso erfolgt der Epiphysenschluß verspätet oder gar nicht. Die Proportionen zwischen Kopf, Rumpf und Gliedmaßen sind nur wenig von

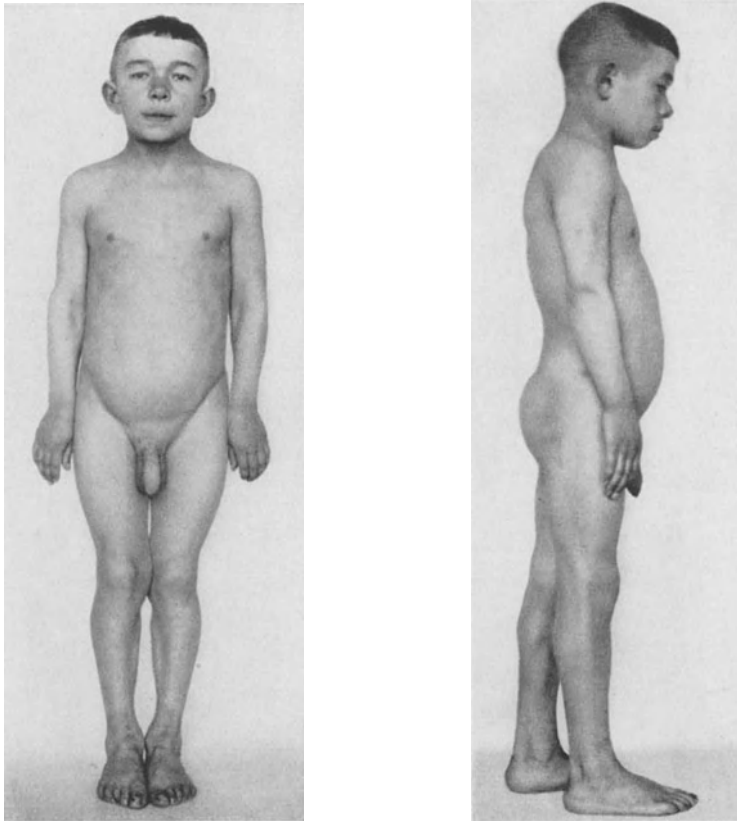


Abb. 8. Thyreogener Zwergwuchs. Vgl. Text. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

der Norm abweichend. Die Gliedmaßen pflegen etwas, aber nicht so erheblich wie bei der Chondrodystrophie, gegenüber der Rumpflänge verkürzt zu sein. Ferner finden sich nicht selten osteoarthrotische Deformitäten an den Gliedmaßen, die auf dem Boden einer an den Epiphysen sich abspielenden Osteochondrosis auf endokriner Basis zum Teil unter dem gleichzeitigen Einfluß der Belastung entstehen. So werden am Hüftgelenk eine Umgestaltung des Femurkopfes und eine dem rechten Winkel genäherte Stellung des Femurhalses gegenüber dem Femurschaft (*Coxa vara cretinosa*), in manchen Fällen auch entsprechende Veränderungen, Abschleifungen und Wucherungen in der Hüftgelenkskapsel beobachtet. Auch der Humeruskopf nimmt oft eine veränderte Gestalt an, indem er am *Collum anatomicum* abwärts gebogen ist; er erscheint dadurch mit verringertem Neigungswinkel seitlich gerichtet (*Humerus varus*). Die Hände sind plump, tatzenartig, die Handwurzelknochen eng zusammengeschlossen. Ähnliche

Veränderungen können sich auch in anderen Gelenken abspielen. Am Schädel zeigt die Basis ein ungenügendes Wachstum. Die basalen Knochen werden verkürzt, hierdurch erscheint die Nasenwurzel tief eingezogen. Dagegen ist der Gesichtsschädel und besonders der Unterkiefer vorgeschoben.

Hypothyreotischer Zwergwuchs, 16 Jahre, 131 cm groß (Abb. 8). Gewicht 33,5 kg. Schädel breit, Nasenwurzel eingezogen. Partie um Nase und Mund verdickt. Haut trocken und abschilfernd. Genitalien, namentlich Penis, stark entwickelt.

Grundumsatz + 2,6%.

Röntgenaufnahme des Beckens zeigt offene Epiphysenfugen, die normalerweise im 8. Lebensjahr geschlossen sein müßten, ferner *Coxa vara cretinosa*.

Blut. Hb. 42, Ery. 2780000, Leuko. 7500, davon 10% stabkernige, 46% segmentkernige, 1% eos., 2% Mono. 41% Lympho.

Blutzucker. Nüchtern 82 mg-%, nach Traubenzuckerbelastung nach 60 Minuten Ansteigen auf 146, nach 180 Minuten Abfallen auf 73 mg-%. — Nach 20 Einheiten Insulin Absinken des Blutzuckers auf 47 mg-%.

Pat. ist von klein auf körperlich und geistig zurückgeblieben. Als er auf ärztliches Anraten im 9. Lebensjahr Schilddrüsentabletten erhielt, setzte plötzlich rasches Wachstum und geistige Regsamkeit ein, so daß er mit Erfolg dem Unterricht in der Hilfsschule folgen konnte. Seither intermittierende, aber unregelmäßige Behandlung mit Thyroxintabletten. Seit 3 Jahren Stillstand des Wachstums.

In der Klinik Behandlung mit Thyroxin und Ferrostabil, darauf wesentliche Besserung der geistigen Regsamkeit und des Blutbildes auf Hb. 76, Ery. 4380000, Leukocyten 4450. Vorübergehende Steigerung des Grundumsatzes auf 55% und anschließendes Wachstum innerhalb 6 Wochen um 2 cm. Später, nach Aussetzen der Thyroxinbehandlung wieder Abfall des Grundumsatzes auf 3,5%.

Ferner wird ein *dyscerebraler Zwergwuchs* beschrieben (GIGON, RÖSSLÉ), bei dem besonders die mangelhafte geistige Entwicklung und auch eine ungenügende Genitalentwicklung auffällt. Schwere Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion sind hierbei nicht sicher nachweisbar. Auch in solchen Fällen ist eine verspätete Ossifikation beobachtet worden.

Als Sitz cerebraler Störungen, welche das Wachstum beeinflussen, ist die *Hypothalamusregion* festgestellt. Bei Craniopharyngeomen, welche diese Gegend zerstören, ist mehrfach Zwergwuchs bzw. Kleinwuchs beobachtet (BAILLEY, FÖRSTER). Besonders beweiskräftig ist ein von FÖRSTER autoptisch untersuchter Fall, bei welchem eine schwere Zerstörung der Regio hypothalamica durch ein supraselläres Craniopharyngeom vorlag, dabei aber eine völlig normale Hypophyse gefunden wurde. FÖRSTER und Mitarbeiter haben auch experimentell durch Läsion des Hypothalamus bei Lösung der Hypophyse von der Hirnbasis bei Hunden Kleinwuchs, teils mit, teils ohne Fettsucht erzeugt.

Mit Zwergwuchs verbunden ist mitunter eine *mongoloide Idiotie*, deren Ätiologie noch nicht geklärt ist. Es handelt sich meist um Kinder alter Eltern. Im Röntgenbild ist außer dem verringerten Längenwachstum ein verspätetes unregelmäßiges Auftreten der Knochenkerne festzustellen. Der Schädel ist klein und rund, die Nasenwurzel ist eingezogen, die Lidspalten sind schmal und schief gestellt, am inneren Augenwinkel ist ein Epicanthus sichtbar. Meist findet sich die von SIEGERT beschriebene Verkürzung der Mittelphalanx der kleinen Finger. Auch der Daumen ist meist zu kurz. Ferner beschreibt SIEGERT als Degenerationszeichen bei Mongoloiden am Metacarpus des Zeigefingers an dessen proximalem Ende eine Knopfbildung mit ringförmiger Abschnürung oder bei geringerer Ausbildung einen einseitigen Höcker.

Nicht auf innersekretorischen Störungen beruht der *chondro-dystrophische* und der *rhachitische Zwergwuchs*. Beide sind durch unproportionierte Körpermaße von den bisher besprochenen Formen des Zwergwuchses zu unterscheiden, außerdem auch durch weitere Abweichungen im Knochenbau, die eine besondere eingehende Schilderung erfordern.

Kurz sei noch auf die Vereinigung von renaler Osteopathie, sog. *renaler Rhachitis*, mit *Zwergwuchs*, die selten im Kindesalter angetroffen wird, hingewiesen.

Die weiter dabei beobachteten Knochenveränderungen sind im Abschnitt über renale Osteopathie (renale Rhachitis) besprochen (vgl. S. 659).

Bei den folgenden Entwicklungsstörungen, der Chondrodystrophie und der Osteogenesis imperfecta, sind die Ursachen, durch welche sie hervorgerufen wurden, noch völlig unbekannt.

Chondrodystrophie.

Mit dem vom Pathologen KAUFMANN geprägten Namen *Chondrodystrophie* wird eine Entwicklungsstörung bezeichnet, die auf einer mangelhaften Knorpel- und enchondralen Knochenbildung beruht; dagegen ist die periostale Ossifikation ungestört. Hierdurch leidet das Wachstum der Knochen und insbesondere der langen Röhrenknochen; es entsteht eine Kurzgliedrigkeit, *Mikromelie*, die schon die Gestalt der Feten und Neugeborenen kennzeichnet (*Mikromelia fetalis*). Im französischen Schrifttum wird auch die von PARROT 1878 geschaffene Bezeichnung *Achondroplasia* gebraucht; doch hat schon PARROT selbst das Wesen der Störung dadurch ausgedrückt, „que l'achondroplasia est caractérisée par une dystrophie du cartilage primordial“.

Die Entwicklungsstörung beginnt bereits im Fetalzustand und zwar im 2.—3. Embryonalmonat. Sowohl bei den Feten als bei Neugeborenen fällt an den Gliedmaßen die faltige Beschaffenheit der Haut auf, die zu weit für die kurzen Knochen ist; später pflegt sich dies Mißverhältnis mehr und mehr auszugleichen. In auffallendem Gegensatz zu den kurzen Gliedmaßen steht die Größe des Kopfes. Während der Kopfumfang normalerweise bei Neugeborenen 67% der Körperlänge beträgt, bewegt sich das Verhältnis bei der Chondrodystrophie um 100%, kann sogar bis 121% betragen. Auch beim Erwachsenen ist das Verhältnis von Kopfumfang zur Körperlänge gesteigert; es beträgt bei der Chondrodystrophie 40—50% gegenüber der Norm von 30—36%. Infolge der kurzen Gliedmaßen überwiegt die obere Körperlänge die untere ähnlich wie beim Kleinkinde, während in der Norm die bis zum oberen Rand der Symphyse einerseits vom Scheitel und andererseits von der Fußsohle gemessenen Entfernungen beim Erwachsenen annähernd gleich sind. Ebenso wie die Beine sind auch die Arme im Wachstum gehemmt. Es ist dies ein bemerkenswerter Gegensatz gegenüber dem rhachitischen Kleinwuchs, bei welchem nur die durch die Last des Rumpfes verkrümmten Beine und auch die verbogene Wirbelsäule verkürzt, die Arme dagegen von normaler Länge sind. Während die Fingerspitzen der herabhängenden Arme beim rhachitischen Zwerg oft bis zu den Knien hinabreichen, berührt der Chondrodystrophiker damit kaum den Trochanter (KASSOWITZ) (Abb. 9).

Die Ursache der mangelhaften Knorpelbildung ist angeboren, bisweilen vererbt. Es wird sowohl eine dominante als recessive Vererbung beobachtet. Eine endokrine Störung von seiten der Schilddrüse oder auch der Hypophyse

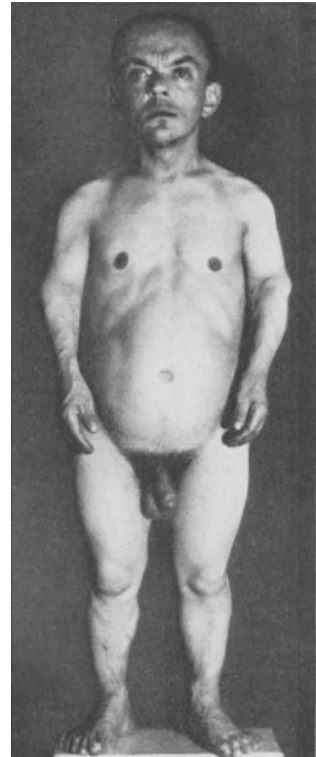


Abb. 9. Chondrodystrophie. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Fr.).

ist mehrfach behauptet, aber nicht überzeugend nachgewiesen worden. Von der Störung werden beide Geschlechter etwa in gleichem Maße betroffen.

Während die chondrodystrophischen Früchte oft vor der Geburt und die Neugeborenen bald nach der Geburt sterben, wird die Gesundheit der Chondrodystrophiker, die die ersten Lebensmonate überstanden haben, durch die Skeletveränderung nicht berührt, die Chondrodystrophiker erreichen dann das gewöhnliche Lebensalter. Die Muskulatur pflegt stark und das Fettpolster reichlich entwickelt zu sein. Dadurch, daß kräftige Muskeln einen kleinen Körper bewegen, sind die Chondrodystrophiker oft zu überdurchschnittlichen turnerischen Leistungen befähigt.



Abb. 10. Chondrodystrophie, Kniegelenk. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

Die körperliche Mißgestaltung ist nicht mit einer geistigen Störung verbunden. Oft wird die den kleinen Körper überragende auffallende Intelligenz der Chondrodystrophiker hervorgehoben. Manche haben sich durch einen schlagfertigen Witz bekannt gemacht und haben im Mittelalter als Hofnarren und Hofzerge, in der Neuzeit als Zirkusclowns eine gewisse Berühmtheit erlangt.

Der *pathologisch-anatomische Vorgang* besteht in einer mangelhaften Bildung und einem mangelhaften Wachstum des Knorpels, welcher nicht die regelmäßigen Zellsäulen

des normalen wachsenden Knorpels aufweist. KAUFMANN, der die histologische Struktur des chondrodystrophischen Knorpels eingehend erforscht hat, unterscheidet eine hypertrophische, eine atrophische und eine osteomalacische Form, je nachdem die Epiphysenfugen ein gesteigertes, aber verändertes unregelmäßiges oder ein verringertes bzw. aufgehobenes Wachstum zeigen oder endlich erweicht sind. Die letzte Form betrifft fast nur das allererste Lebensalter. Beim Erwachsenen sind häufig hypoplastische und hyperplastische Formen miteinander vereinigt. Während das Längenwachstum vermindert ist, erfolgt ein gesteigertes und dabei unregelmäßiges Wachstum hauptsächlich in der Breitenausdehnung an den Epiphysenfugen.

Im einzelnen sind als Folge dieser Entwicklungsstörung mit großer Regelmäßigkeit bestimmte Formveränderungen zu bemerken, die dem chondrodystrophischen Skelet ein in den Grundzügen immer wiederkehrendes Gepräge geben, so daß geradezu von einer Familienähnlichkeit aller Chondrodystrophiker untereinander gesprochen worden ist. Fast stets ist eine völlige Symmetrie der Körperhälften vorhanden. Nur als ganz seltene Ausnahme kommt eine Halbseitenchondrodystrophie vor. Am Kopf ist außer seiner Größe die Kürze der Schädelbasis hervorzuheben. VIRCHOW hat die vorzeitige Verknöcherung

zwischen den einzelnen Teilen des Os tribasilar als kennzeichnendes Merkmal beschrieben; dies ist aber später nicht als konstanter Befund anerkannt worden. Oft ist nur ein mangelhaftes Wachstum der knorpelig angelegten Knochen der Schädelbasis vorhanden, während die häutig präformierten Knochen des Schädeldaches eine normale Entwicklung zeigen. Infolge der Kürze der Schädelbasis springt die Nasenwurzel meist tief ein; oft ist eine ausgesprochene Sattelnase vorhanden. Am Rumpfskelet ist die besonders enge Beschaffenheit des nierenförmig gestalteten Beckeneingangs von praktischer Bedeutung, da sie ein nur durch den Kaiserschnitt zu behabendes Geburtshindernis darstellt. Die Wirbelsäule zeigt meist eine Lordose im Lendenteil. An den Gliedmaßen fallen außer ihrer Kürze oft leichte Biegungen auf. An den Unterschenkeln ist die Tibia in der Regel gegenüber der Fibula verkürzt; dadurch wird eine nach außen gerichtete Krümmung hervorgerufen.

Im Röntgenbild ist an den kurzen und plumpen Röhrenknochen ein Hervortreten besonders starker Muskelansätze sichtbar. Die Knorpelknochengrenze ist unregelmäßig gestaltet, erscheint oft wie auf-

gefasert. Den kurzen Diaphysen sitzen stark verbreiterte Epiphysen oft geradezu pilzförmig auf (vgl. Abb. 10). An den Phalangen fällt die kurze und breite, fast quadratische Form auf (vgl. Abb. 11). Infolge der Verdickung der Weichteile zwischen den Mittelhandknochen stehen die 3 mittleren Finger wie ein Dreizack auseinander (main en trident).

Durch therapeutische Maßnahmen ist die Entwicklungsstörung nicht zu beeinflussen.

Multiple Epiphysenstörungen (MORQUIOSCHE Krankheit).

Zur Chondrodystrophie wohl mit Unrecht in Beziehung gesetzt und auch als atypische Form derselben bezeichnet worden sind *multiple Störungen der Epiphysenentwicklung*, welche die Bildung und Weitergestaltung der Knochenenden in den normal angelegten knorpeligen Epiphysen betreffen. Oft ist ein familiäres Vorkommen und Vererbung der Störungen beobachtet worden. Demgemäß hat MORQUIO, nach welchem die Krankheit oft benannt wird, von

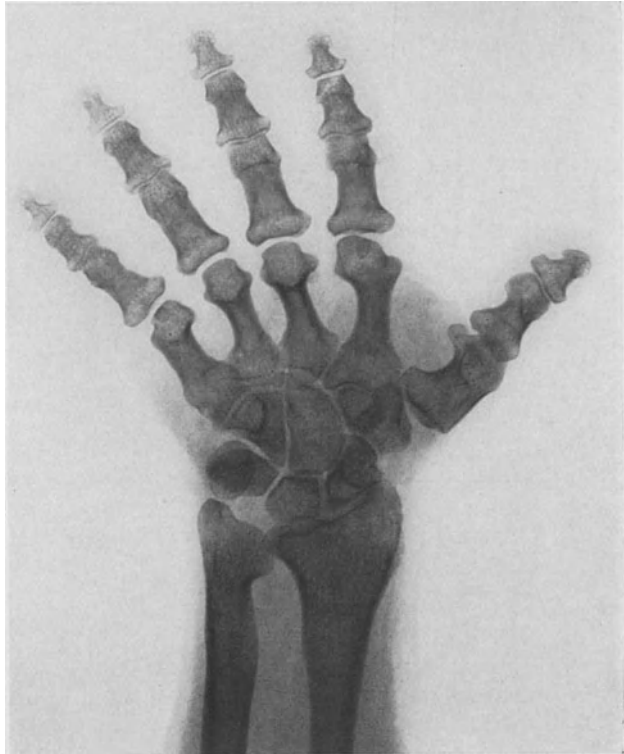


Abb. 11. Hand bei Chondodystrophie. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

einer *Dystrophie osseuse familiale* gesprochen. Die Entwicklungsstörung betrifft meist die Knochenenden zahlreicher Gelenke, vorwiegend den Femur- und Humeruskopf, ferner die Knochenenden an den Knie- und Hüftgelenken, die Köpfchen der Metacarpalia (W. MÜLLER) usw. Im Röntgenbild erscheinen die betreffenden Epiphysen abgeflacht und unregelmäßig begrenzt. Die Knochenkerne zeigen ungleichmäßige Aufhellungen; oft sind sie völlig unregelmäßig gestaltet. Die Wirbel sind meist abgeflacht, mitunter auch vorn zugespitzt und dadurch keilförmig gestaltet; ihre Abgrenzung gegenüber den Zwischenwirbelscheiben ist



Abb. 12. Multiple epiphysäre Knochenstörungen. Abplattung und Deformierung der Wirbelkörper hauptsächlich im Brustteil, starke Lordose im Lendentheil der Wirbelsäule. Vgl. Text. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

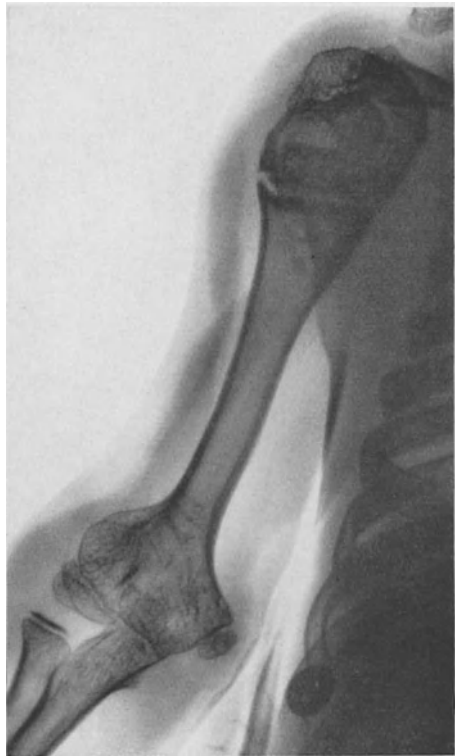


Abb. 13. Multiple Epiphysenstörungen. Derselbe Fall wie in Abb. 12 u. 14. Besonders starke Deformierung am Humeruskopf. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

unregelmäßig. Infolge der Verschmälerung der Wirbelkörper ist die Wirbelsäule und damit auch die Körperlänge verkürzt; ausgesprochene Fälle sind daher meist kleinwüchsig. Außer von MORQUIO sind gleichartige und ähnliche Fälle unter anderen von CAMPBELL, JANSEN, W. MÜLLER, NILSONNE, RIBBING, RUGGLES, E. VOLHARD, VALENTIN beschrieben worden.

Ein typischer Fall ist in Abb. 12, 13 und 14 dargestellt.

Beistehende Abb. 12—14 stammen von einem 15jährigen Jungen von nur 91 cm Körperlänge und 17 kg Gewicht, der einen behinderten, etwas watschelnden Gang hatte. Auf den Röntgenaufnahmen tritt auf der Beckenaufnahme eine sehr starke Deformierung der Femur-epiphysen und Verunstaltung der Hüftgelenke, auf einer Aufnahme des Armes eine unregelmäßige Gestaltung der Humerusepiphyse, am Rumpf eine Abplattung der Wirbelkörper besonders im Brustteil und eine Kyphose daselbst hervor.

Die Veränderungen sind sämtlich auf schwere Störungen in der Entwicklung der Epiphysen zurückzuführen. Sie betreffen die gleichen Stellen wie die Vorgänge bei der Osteoarthrosis bzw. Osteochondrosis deformans juvenilis, deren Hauptvertreter die CALVÉ-LEGG-PERTHESSche Erkrankung am Femurkopf ist, und zeigen hiermit auch in ihrem Wesen eine weitgehende Ähnlichkeit, nur sind sie meist beidseitig und auf einen viel größeren Bereich an den verschiedensten Epiphysen des Körpers ausgedehnt und vielfach sehr viel stärker ausgeprägt. Aus diesem Grunde lehnt W. MÜLLER jeden Zusammenhang ab. Dennoch ist zu beachten, daß durch solche Beobachtungen wie in dem von DORNER und mir



Abb. 14. Multiple Epiphysenstörungen. Starke Zerstörungen beider Femurköpfe. Derselbe Fall wie in Abb. 12 und 13. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

mitgeteilten Falle eines hypophysären Zwergwuchses, der zahlreiche epiphysäre Veränderungen, z. B. am Femurkopf im Sinne der PERTHESSchen Erkrankung und an den Köpfchen der Metacarpalia und Metatarsalia aufwies (vgl. S. 641 und Abb. 73 und 75), eine Brücke zwischen beiden Krankheitsformen geschlagen und vielleicht ein Weg gewiesen wird, auf dem die ätiologische Forschung weiter zu suchen hat.

Osteogenesis imperfecta.

Das Wesen der *Osteogenesis imperfecta* liegt, wie der Name besagt, in einer *unvollständigen Knochenbildung*. Eine mangelhafte Tätigkeit der Osteoblasten bewirkt einen nur unvollständigen Knochenaufbau, welcher sowohl die endostale als auch die periostale Knochenbildung betrifft, während die Abbauvorgänge ungehemmt oder sogar in verstärktem Maße vor sich gehen. Das Ergebnis ist ein zarter Knochenbau mit dünner Rindenschicht und dünnen Knochenbälkchen und demgemäß verhältnismäßig weiten Markräumen, also ein Zustand, der als *Osteoporose* bezeichnet wird. Das Markgewebe ist teils faserig, teils auch Lymphoidmark. Der unvollständig gebildete Knochen zeigt eine starke *Knochenbrüchigkeit*,

Osteopsathyrosis. Dementsprechend ist auch für die kongenitale Form der Osteogenesis imperfecta die Bezeichnung *Osteopsathyrosis congenita* in Gebrauch.

Die Osteogenesis imperfecta kommt kongenital schon bei Feten und bei Neugeborenen vor und stellt dann ein so schweres Leiden dar, daß die Kinder



Abb. 15. Osteogenesis imperfecta. (Aus dem Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie von HENKE-LUBARSCH, Bd. 12.)

tot geboren werden oder schon im frühen Lebensalter sterben. Eine andere Form des gleichen Krankheitsvorganges tritt erst im späteren Leben bei Kindern oder auch Erwachsenen auf, die vorher keine Abweichungen im Knochenbau erkennen ließen. Diese seltenere, als *Osteogenesis imperfecta tarda* benannte Erscheinung wurde ursprünglich als eine eigene, von der Osteogenesis imperfecta congenita verschiedene Krankheit angesehen. Nach dem LOOSER 1905 nachgewiesen hat, daß beiden Erscheinungsformen der gleiche Krankheitsvorgang zugrunde liegt, wird jetzt nach längerem Streit der Meinungen von den meisten eine Identität beider Krankheitsbilder angenommen und das in einzelnen Fällen beobachtete späte Auftreten so gedeutet, daß von vornherein die gleiche Krankheitsanlage vorhanden ist und nur später in Erscheinung tritt. Für diese einheitliche Auffassung spricht nicht nur die Gleichartigkeit im anatomischen Bau der Knochen, sondern auch die Beobachtung, daß in einer Familie beide Arten der Erkrankung vorkamen (ECKMANN) oder daß in einer Familie ein Vorfahre an *Osteogenesis imperfecta tarda* erkrankt war und eines oder mehrere seiner Kinder eine *Osteogenesis imperfecta congenita* aufwies (O. SCHMIDT, REBBELING und ZURHELLE, zit. nach S. KRAMER).

Im *klinischen Bilde* treten folgende Erscheinungen der mangelhaften Knochenbildung hervor. Der Kopf ist häufig auffallend groß; infolge der weichen Beschaffenheit der Kopfknochen kann das Schädeldach mit dem Rand der Schädelbasis über die Halswirbelsäule herabsinken und ihr dadurch pilzförmig aufsitzen. Bei der kongenitalen Form ist der Schädel manchmal nur ein häutiger Sack mit einigen Knocheninseln und zeigt dann das Symptom des Pergamentknitterns. An den Knochen des Rumpfes und der Gliedmaßen treten als Folge der abnormen Brüchigkeit zahlreiche Frakturen auf, die hauptsächlich die langen Röhrenknochen und die Rippen, aber auch andere Knochen betreffen und zu einer Verkürzung der Gliedmaßen sowie zu einer Verunstaltung des Brustkorbes und auch der Wirbelsäule führen können (vgl. Abb. 15 und 16).

Das *Röntgenbild* zeigt einen durchsichtigen Knochen mit zarten feinen Randschatten und kaum erkennbaren dünnen Bälkchen sowie häufig Frakturen mit Bildung eines reichlichen, aber kalkarmen Callus (Abb. 16).

Die Verkürzung der Gliedmaßen, die meist auf die vielfachen Brüche zurückzuführen ist, aber auch ohne diese vorkommt und dann auf ein Zurückbleiben des Längenwachstums durch die mangelhafte Knochenbildung bezogen wird,

tritt im Gesamtbilde vielfach so stark hervor, daß die Kurzgliedrigkeit — *Mikromelie* — zur Namengebung verwandt wurde. Damit ist eine Unterscheidung gegenüber anderen Zuständen nötig, die ebenfalls durch kurze Gliedmaßen ausgezeichnet sind; es sind dies einerseits die Chondrodystrophie und andererseits die Rachitis. Gegenüber der Chondrodystrophie, die durch einen plumpen Knochenbau mit festen Strukturen ausgezeichnet ist, bestehen derartige Gegensätze, daß eine Verwechslung ausgeschlossen ist. Leichter ist dies bei der Rhachitis



Abb. 16. Osteogenesis imperfecta. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

möglich, die auch zu einer Verkürzung der Gliedmaßen und zu einer Verunstaltung des Brustkorbes führen kann, welche auch zum Teil auf Brüchen, weit mehr aber auf Verbiegungen der Knochen beruhen. Ein grundsätzliches Unterscheidungsmerkmal liegt in der Epiphysengrenze, die bei der Osteogenesis imperfecta keine Abweichungen von der Norm zeigt und scharf und glatt ausgeprägt ist, dagegen bei der Rhachitis die diese kennzeichnenden bekannten Krankheitsvorgänge mit den Unregelmäßigkeiten der enchondralen Ossifikation und den verwaschenen Grenzen im Röntgenbilde erkennen läßt. Immerhin haben früher Unklarheiten der Unterscheidung bestanden und manche für eine fetale Rhachitis gehaltenen Fälle dürften eine Osteogenesis imperfecta congenita gewesen sein.

Sehr häufig vergesellschaftet mit der unvollkommenen Knochenbildung und der Knochenbrüchigkeit ist eine andere mangelhafte Bildung des Stützgewebes an der Lederhaut der Augen. Diese ist infolge ihrer dünnen Beschaffenheit durchscheinend und erweckt dadurch den Eindruck einer blauen Färbung.

Die Kombination: Unvollkommene Knochenbildung und *blaue Skleren* findet sich verhältnismäßig so häufig, daß bei dem an den Augen auffallenden Merkmal stets auf die Beschaffenheit der Knochen geachtet werden soll. Selten findet sich eine Osteogenesis imperfecta ohne blaue Skleren, häufiger werden blaue Skleren ohne abnorme Knochenbildung angetroffen.

Als drittes klinisches Symptom gesellt sich hierzu, freilich nur in einer Minderzahl von Fällen, eine *Schwerhörigkeit*. Diese wird meist auf eine Otosklerose, also Knochenverdichtungen im Felsenbein, bezogen; mitunter sollen aber auch davon unabhängige labyrinthäre Schädigungen dabei eine Rolle spielen.

Die *Ursache* der Osteogenesis imperfecta ist noch nicht geklärt. Zwar sind von manchen Autoren Störungen der inneren Sekretion angeschuldigt und in einzelnen Fällen auch Veränderungen an endokrinen Organen gefunden worden, so Hyperplasie der Nebenschilddrüsen (H. K. BAUER, FAHR, RITTER, HART, DIETRICH), ferner Tumoren der Hypophyse (HAGENBACH, MEISSNER) und auch gelegentlich Veränderungen der Schilddrüse, des Thymus und der Nebenniere sowie der Keimdrüsen, aber es handelt sich bisher um keine konstanten Befunde, so daß es vorläufig nicht zugänglich ist, eine endokrine Störung als allgemeine Ursache der Osteogenesis imperfecta anzusehen.

Der *Stoffwechsel* ist in einzelnen Fällen von Osteogenesis imperfecta tarda untersucht worden, es haben sich aber keine ständigen Änderungen ergeben. In einem Falle von HASSMANN und VERDINO wurden erhöhte Ca- und Mg-Werte im Blut gefunden; in einem von KRAMER genau untersuchten Falle bestand vorübergehend eine beträchtliche Erhöhung des Ca-Spiegels im Blut bis 14,9 mg-%, zu anderer Zeit aber nicht. Die Erhöhung konnte durch Gaben von A.T. 10 auf normale Werte gesenkt werden.

Im *Blut* ist mitunter eine leichte Lymphocytose gefunden worden.

Die *Therapie* hat sich namentlich bei den schweren kongenitalen Formen fast stets erfolglos gezeigt. Vereinzelt sind günstige Beeinflussungen durch Strontium-, Calcium-, Phosphorzufuhr und Höhensonne sowohl bei der kongenitalen als bei der Spätform der Erkrankung angegeben worden.

Osteomalacie.

Die Osteomalacie stellt eine allgemeine Erweichung des gesamten Skelets durch Entkalkung des Knochens dar, von welcher nur die Schädelknochen verschont zu bleiben pflegen. An den weichwerdenden Knochen treten Verbiegungen, Einknickungen und Spontanfrakturen auf. Die Knochenveränderungen entsprechen dem anatomischen Verhalten nach ganz denen der Rhachitis. Ein Unterschied besteht nur darin, daß jene den wachsenden Knochen, die Osteomalacie dagegen den fertig gebildeten Knochen betrifft.

Das *histologische Bild* zeigt bei der Osteomalacie ebenso wie bei der Rhachitis eine gleichmäßige Knochenentkalkung. Um die rarefizierten Knochenbälkchen herum wird osteoides Gewebe gebildet, das die normalerweise eintretende Verkalkung und dadurch entstehende Umwandlung in fertiges Knochengewebe vermissen läßt.

Ätiologie und Wesen der Osteomalacie. Die Erkrankung entsteht unter verschiedenen Umständen, zwischen denen wahrscheinlich Beziehungen vorhanden sind. Eine völlige Klärung der Ätiologie ist bisher nicht erfolgt.

Auf *innersekretorische Einflüsse* zurückgeführt wird diejenige Form, welche ausschließlich Frauen im geschlechtsreifen Alter befällt und besonders in der *Schwangerschaft* oder im unmittelbaren Anschluß daran im *Wochenbett* auftritt. Nachdem die Erfahrung gemacht wurde, daß eine zur Verhütung weiterer Schwangerschaften ausgeführte operative Entfernung der Ovarien das Leiden wesent-

lich besserte [FEHLING (1888)] und daraufhin auch von vornherein bei Osteomalacie vorgenommene Kastrationen mehrfach eine günstige Wirkung auf die Erkrankung erkennen ließen, scheint hieraus eine ursächliche Bedeutung der inneren Sekretion der Keimdrüsen für diese Fälle hervorzugehen. Diese ist wohl auch in jenen Fällen anzunehmen, bei welchen eine Osteomalacie im klimakterischen Alter sich einstellt. Die Tatsache, daß die Osteomalacie oft bei Frauen angetroffen wird, die schon mehrfach geboren haben, wird eher auf eine Erschöpfung des mütterlichen Organismus und vermehrte Abgabe lebenswichtiger Stoffe durch die wiederholten Schwangerschaften bezogen, als daß die osteomalacische Frau durch eine erhöhte Fruchtbarkeit ausgezeichnet ist, wie früher oft angegeben wurde.

Auch andere endokrine Organe, wie die Hypophyse, ferner das chromaffine System (CRISTOFOLLETTI) und die Schilddrüse (H. CURSCHMANN), welche mit den Keimdrüsen in innerer Beziehung stehen, auch die Thymusdrüse (SCIPIADES), sind mit der Osteomalacie in ursächlichem Zusammenhang gebracht worden. Ferner ist bei der Osteomalacie mehrfach eine Hypertrophie der Epithelkörperchen von ERDHEIN, SCHMORL und MARESCH gefunden worden. Hierbei handelt es sich aber vielleicht nur um einen sekundären Vorgang, der auch bei anderen Arten der Knochenentkalkung beobachtet wird (vgl. S. 660). Da in neuerer Zeit immermehr vielfache Beziehungen der endokrinen Organe untereinander und teilweise auch zum Knochensystem angenommen werden, wird jetzt hauptsächlich an pluriglanduläre Einflüsse gedacht; allgemein gesicherte anatomische Grundlagen sind aber auch für diese Auffassung bisher nicht beigebracht worden.

Durch solche Annahmen nicht erklärt wird die Tatsache, daß die Graviditäts- und puerperale Osteomalacie in auffälliger Weise in gewissen Landstrichen, so in der Rheingegend und in manchen Teilen von Süddeutschland, in Oberitalien, in der Bukowina, ferner in außereuropäischen Ländern in manchen Teilen von China, Japan und Indien endemisch auftritt, dagegen in anderen Landesteilen, z. B. in Norddeutschland fast unbekannt ist. Die Ursache dieser verschiedenartigen geographischen Verbreitung liegt noch im Dunklen. Untersuchungen des Kalkgehaltes, des Trinkwassers und der Bodenbeschaffenheit haben zu keinem faßbaren Ergebnis geführt.

Als unterstützende Umstände bei der endemischen Graviditäts- und puerperalen Osteomalacie betont v. WINKEL schlechte und ungenügende Ernährung, die in seinen Fällen aus saurem Brot und viel Kartoffeln bestanden hat, und dunkle unhygienische Wohnräume. KEHRER hat aber derartige Mängel in den Lebensverhältnissen vieler von ihm gesehener osteomalacischer Frauen aus der Heidelberger Gegend vermißt.

Von POSSELT sind auf Grund seiner in Nordtirol gemachten Beobachtungen erbliche Einflüsse bei der Osteomalacie angegeben; sonst sind diese aber nicht gefunden worden.

Von einigen Autoren wurde wegen der endemischen, in einigen Teilen von Japan sogar angeblich epidemischen Verbreitung der Erkrankung eine infektiöse Ursache angenommen. Diese Ansicht hat aber im neueren Schrifttum allgemein wenig Anklang gefunden. Eher ist an den Einfluß einer einseitigen bzw. in gewisser Hinsicht mangelhaften Ernährung großer Menschenmassen, die unter gleichen äußeren Verhältnissen leben, zu denken.

Unter besonderen Bedingungen wurden entsprechende Knochenveränderungen in Hungerzeiten, so namentlich in der zweiten Hälfte des Weltkrieges und in den ersten Nachkriegsjahren auch in solchen Landesteilen in auffälliger Häufigkeit beobachtet, wo sie sonst nur ganz vereinzelt vorkommen, so in

Norddeutschland und in besonders hohem Maße in Wien. Wahrscheinlich spielt hierbei weniger eine ungenügende Zufuhr von Gesamtcalorien als ein Mangel bestimmter Nährstoffe eine Rolle, wobei in erster Linie ein Mangel an Vitamin D in Betracht kommt. Die in Hungerzeiten auftretenden Knochenveränderungen sind in der vorigen Auflage dieses Handbuches von ALWENS eingehend dargestellt worden. Dabei vertritt ALWENS die auch von manchen anderen Autoren geteilte Auffassung, daß die *Hungerosteopathie* auf anderen Vorgängen als die typisch Osteomalacie beruhe. Sie wird anschließend gesondert geschildert werden.

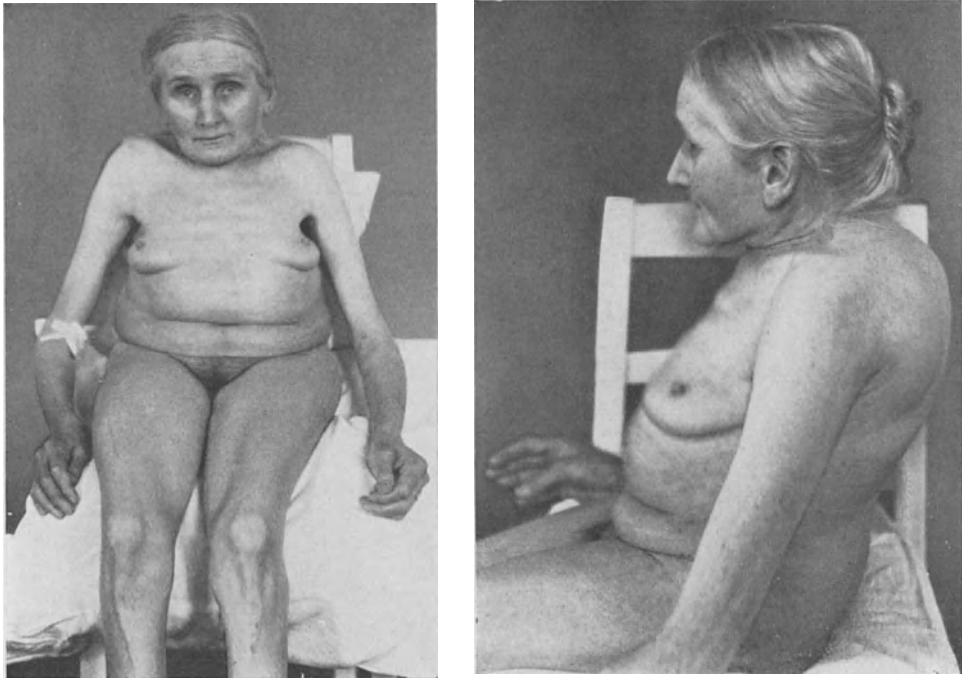


Abb. 17. Osteomalacie. Kyphose der Brustwirbelsäule, Verkürzung des Rumpfes, epigastrische Querfalte. 68jährige Frau. Erste Erscheinungen der Osteomalacie bei der ersten Gravidität im 25. Lebensjahr. Verschlimmerung im 42. Lebensjahr. Weitere Zunahme der Krankheitserscheinungen seit 1918. (Aus ALWENS, Osteomalacie, in der 2. Aufl. dieses Handbuches 1926.)

Doch scheinen mir die angegebenen Unterschiede kaum ausreichend für eine grundsätzliche Trennung beider Krankheitszustände zu sein.

Weiterhin wird von einer *Altersosteomalacie* gesprochen, die beide Geschlechter betrifft. Zweifellos kann die Osteomalacie unter Bedingungen wie den vorher genannten auch im Alter auftreten. Bei dem gewöhnlichen, allgemein verbreiteten Knochenschwund des Greisenalters, welcher zu einer Knochenbrüchigkeit, zu einer Krümmung des Rückens und einer im Röntgenbild erkennbaren verminderten Schattendichte und Verschmälerung der Knochenbälkchen führt, handelt es sich aber um eine Osteoporose, die im Abschnitt Knochenatrophie (Osteoporose) geschildert ist.

Skeletveränderungen. In den weichen Knochen, deren spongiöse Knochenbälkchen ebenso wie die Rinde hochgradig bis zu papierdünnen Wänden verschmälert werden, treten Einknickungen und Verbiegungen mehr als vollständige Brüche unter schon geringsten äußeren Einwirkungen, auch allein unter dem Einfluß der Körperlast auf. Die Wirbelsäule sinkt zusammen, sie wird kyphotisch

verkrümmt und verkürzt (vgl. Abb. 17). Am Bauch bildet sich eine typische Querfalte aus (vgl. Abb. 17). Der Brustkorb erfährt unter der Einwirkung des Zuges des Zwerchfells und der Brustmuskeln an den seitlichen unteren Partien Einbuchtungen, während die unteren Ränder auseinanderweichen, so daß eine Glockenform entsteht (vgl. Abb. 18). Das Becken wird durch den seitlichen Druck der Schenkelköpfe zusammengedrückt und nimmt Kartenherzform an, indem die Schambeinäste schnabelförmig vorspringen (vgl. Abb. 19). Durch diese Verengung des Beckeneingangs werden schwere Geburtshindernisse geschaffen.

Bemerkenswerterweise blieb diese sonst äußerst charakteristische und in schweren Fällen nahezu regelmäßig eintretende Verbildung des Beckens in einem selbst beobachteten, sehr schweren Fall aus, in welchem Spontanfrakturen beider Femurhälsen eingetreten waren, so daß hier der seitliche Druck der Oberschenkel fortfiel.

Oft tritt bei Osteomalacie eine schnell verlaufende Caries und Ausfallen der Zähne ein.

Sonstige klinische Symptome. Das erste

Krankheitssymptom bilden meist rheumatoide Schmerzen, namentlich im Rücken, deren Natur oft verkannt wird. Erst eine auftretende Verkrümmung der Wirbelsäule oder eine auffällige Verkürzung des Rumpfes, seltener ein Eintritt von Spontanfrakturen der



Abb. 18. Senile Osteomalacie. (Glockenförmiger Thorax bei 72jähriger Frau.)

Gliedmaßen deckt das zugrundeliegende Knochenleiden auf. An den Knochen besteht oft eine ausgesprochene Druckempfindlichkeit, die ausgedehnt, nicht auf einzelne Punkte beschränkt, aber an verschiedenen Stellen verschieden stark ausgeprägt ist. Besonders schmerzhaft ist der Versuch, den Brustkorb oder das Becken von beiden Seiten her zusammenzudrücken. Dabei kann man das Gefühl eines federnden Widerstandes haben. Sehr charakteristisch ist die bei Osteomalacie sich einstellende Gangstörung. Sie besteht darin, daß die Kranken mit ganz kleinen Schritten gehen und dabei die Füße nicht gerade vorwärts, sondern mit einer Drehung des Rumpfes einwärts setzen, so daß ein watschelnder Gang entsteht. Er kommt dadurch zustande, daß die Hüftgelenke durch eine krampfartige Anspannung der Adductoren der Oberschenkel fixiert werden. Die Ursache des Adductorenkrampfes ist wahrscheinlich nicht, wie von manchen Seiten vermutet wird, in einer Miterkrankung des Nervensystems, sondern in einer Schonhaltung zu sehen, durch welche eine schmerzhaft bewegte zusammengedrückten Beckens vermieden werden soll.

Ferner wird von manchen Autoren eine der Knochenerkrankung koordinierte Störung in der Beschaffenheit von Muskeln und Nerven angenommen. Tatsächlich sind in der Muskulatur bei histologischer Untersuchung Degenerationsvorgänge, insbesondere Verfettungen, gefunden worden. Diese Veränderungen können aber auch als sekundäre, durch die Inaktivität hervorgerufene Erscheinungen aufgefaßt werden.

Das *Röntgenbild* zeigt infolge der Knochenresorption sehr geringe Kontraste der Knochenschatten, die Rindenschicht ist ebenso wie die Spongiosabälkchen verdünnt. Oft ist die Bälkchenstruktur ganz aufgehoben oder verwaschen.



Abb. 19. Osteomalacie. Kartenzahrförmig verengtes Becken. Die Knochen des Beckenringes sind durch den Druck der Femurköpfe nach innen vorgetrieben. Infraktion der Schambeine.

Dagegen erscheinen die Markräume erweitert. Oft werden Infraktionen oder nur querverlaufende Aufhellungen der Knochensubstanz beobachtet, die als Querbrüche bezeichnet werden; zum Teil sind diese wahrscheinlich aber wohl nur als sog. *LOOSER'SCHE* Umbauzonen zu deuten, in denen eine Kalkresorption an ganz umschriebener Stelle stattfindet. An Brustkorb, Becken und Wirbelsäule finden sich die beim anatomischen Verhalten beschriebenen Verbiegungen; zum Teil werden ähnliche Veränderungen auch an den Knochen der Gliedmaßen beobachtet.

Der Kalkgehalt des Blutes ist meist nicht verändert. Dagegen ist teilweise eine leichte Herabsetzung der Serumphosphatwerte gefunden worden.

Der Allgemeinzustand des Körpers wird durch die Knochenerkrankung selbst kaum gestört. Sofern ein Nahrungs- und besonders ein Vitaminmangel vorliegt, kann auch die Blutbildung im Knochenmark Schaden leiden und eine Anämie sekundären Charakters eintreten. Manchmal ist eine Albuminurie leichten Grades vorhanden.

Der *Verlauf* des Leidens ist meist ein chronischer. Er erstreckt sich in der Regel über mehrere, sogar viele Jahre. Sowohl Remissionen als Exacerbationen kommen vor.

Behandlung. Die Behandlung hat die bei der Entstehung der Erkrankung genannten Umstände zu berücksichtigen. Bei der besonders bei Frauen an manchen Orten endemisch auftretenden puerperalen Osteomalacie kann eine Kastration durch Röntgenstrahlen, welche jetzt meist der Operation vorgezogen wird, Stillstand und Besserung, unter Umständen sogar Heilung des Leidens bewirken. Sie ist aber nur in schweren, durch andere Maßnahmen nicht zu beeinflussenden Fällen anzuwenden; auch kann ein Erfolg nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden. Tritt die Osteomalacie bereits in der Gravidität auf, so ist diese in schweren Fällen zu unterbrechen. Nach der Entbindung ist das Stillen einzustellen.

Vornehmlich bei den Formen, bei welchen ein Mangel an Nährstoffen, insbesondere an Vitaminen anzunehmen ist, sind die entsprechenden Nahrungsmittel, wie Eier, Butter, frische Gemüse und Obst zuzuführen. Als sehr wirksam hat sich bei der Osteomalacie ebenso wie bei der Rhachitis die Behandlung mit Phosphorlebertran gezeigt, deren Erfolg hauptsächlich auf den Gehalt an Vitamin D, außerdem auch auf den Phosphorgehalt zurückzuführen ist. Jetzt wird vorwiegend Vigantol (bestrahltes Ergosterin) gegeben. Auch Höhensonnenbestrahlungen haben oft eine günstige Wirkung.

Von innersekretorischen Mitteln ist in einzelnen, aber keineswegs in allen Fällen das von BOSSI und CRISTOFOLLETTI empfohlene Adrenalin, das in Dosen von $\frac{1}{2}$ mg 1mal täglich subcutan injiziert wird, von guter, manchmal überraschender Wirkung.

Hungerosteopathie.

Den eben geschilderten Formen der Osteomalacie zumindest in der äußeren Form außerordentlich ähnlich und auch wesensverwandt ist die schon erwähnte *Hungerosteopathie*, die in den Hungerjahren zu Ende des Weltkrieges und nach demselben in den von der Hungerblockade betroffenen Ländern auftrat. Nach dem heutigen Stand der Forschung wird angenommen, daß nicht nur eine allgemeine kalorische Unterernährung, sondern der Mangel besonders lebenswichtiger Stoffe von entscheidender Bedeutung ist. Dabei wird in Analogie zu den bei der Rhachitis näher bekannten Verhältnissen in erster Linie an einen Mangel an Vitamin D gedacht, welches im Eigelb und anderen Nahrungsmitteln und in besonders großen Mengen im Lebertran enthalten ist. Vielleicht spielen aber auch andere Vitamine wie das in der Butter vorkommende Vitamin A eine Rolle.

Die klinischen und anatomischen Veränderungen entsprechen im wesentlichen denen der Osteomalacie überhaupt. Zur Unterscheidung führt jedoch ALWENS an, daß bei der Hungerosteopathie das histologische Bild einen Mangel an osteoidem Gewebe aufweise und somit mehr dem Verhalten bei der Knochenatrophie als der Osteomalacie entspreche, ferner daß die Hungerosteopathie besonders durch einen in der Knochenasche nachgewiesenen Phosphormangel und eine Verschiebung des Verhältnisses von Kalk zu Phosphor zu Ungunsten des Phosphors (LOLL) ausgezeichnet sei. Der Kalkgehalt des Blutes ist meist nicht verändert.

Bei der Hungerosteopathie treten mitunter, ähnlich wie bei der Rachitis, tetanische Symptome auf.

Es können hauptsächlich zwei in manchen Beziehungen voneinander abweichende Gruppen unterschieden werden, die aber hinsichtlich der Ursache (Unterernährung) und der allgemeinen Veränderung des Knochensystems (Kalkarmut und Verbiegung der Knochen) übereinstimmen.

Die erste von SCHLESINGER, EDELMANN, ALWENS, PARTSCH u. a. beschriebene Gruppe betrifft hauptsächlich alte Leute jenseits des 60. Lebensjahres, und zwar in überwiegender Weise Frauen, aber seltener auch Männer. Es besteht dasselbe klinische Bild wie bei der Osteomalacie, nämlich hochgradige Druckempfindlichkeit der erkrankten Knochen, besonders am Thorax, watschelnder Gang, Adductorenspasmen usw. Im Röntgenbild findet sich ebenso eine vermehrte Durchlässigkeit und eine verwaschene Zeichnung oft mit völliger Aufhebung der Bälkchenstruktur. Wo diese noch zu erkennen ist, sind die Knochenbälkchen verdünnt und spärlich, die Markräume erweitert. Oft werden Infraktionen und Querbrüche beobachtet. Am Thorax hat ALWENS als typische Veränderung die Glockenform beschrieben. Dagegen werden die bei der Osteomalacie geschlechtsreifer Frauen so häufigen typischen Beckenveränderungen bei alten Personen selten beobachtet, kommen aber vereinzelt auch vor.

Eine zweite, gleichfalls unter dem Einfluß der Unterernährung des deutschen Volkes im Weltkriege aufgetretene Form, die besonders von FROMME, BÖHME, EISLER, HASS u. a. beschrieben ist, betrifft junge Personen fast ausschließlich männlichen Geschlechts, meist im Alter von 17—20 Jahren, welche schwere Arbeit im Stehen verrichtet haben. Auch hier ist im Röntgenbild eine allgemeine Durchlässigkeit der Knochen und Rarefikation oder völlige Verwaschenheit der Bälkchenzeichnung sichtbar. Als typische Veränderung wird eine Verbreiterung der Epiphysenfuge zwischen Diaphyse und oberer Epiphyse an der Tibia und oft eine Infraktion an dieser Stelle, bisweilen mit Einknickung nach innen beschrieben. Aber auch an anderen Stellen, so an Rippen, Ulna, Femur kommen Infraktionen und „Querbrüche“ vor. STROHMANN und O. HAHN bezweifeln die von den meisten anderen Autoren vertretene Anschauung, daß quere Aufhellungen der Knochenschatten an sich schon eine Fraktur bedeuten, und führen diese Erscheinung, meines Erachtens mit Recht, auf die Bildung streng begrenzter osteomalacischer Herde zurück. Es handelt sich hierbei offenbar um die von LOOSER näher beschriebenen „Umbauzonen“. Die klinischen Erscheinungen, unter denen Schmerzen in den Beinen und Unfähigkeit zu gehen und zu stehen sowie Knochenverbiegungen hervortreten, decken sich mit dem Bilde der Rachitis tarda.

Auf eine weitere Lokalisation des gleichen Prozesses an der Wirbelsäule, der bei beiden Geschlechtern besonders im mittleren Alter beobachtet wird, haben EISLER und HASS hingewiesen und ihn als Wirbelmalacie bezeichnet. Es besteht hierbei eine schon äußerlich sichtbare Totalkyphose der Wirbelsäule. Auf sagittalen und seitlichen Röntgenaufnahmen fällt die geringe Schattenintensität und in schweren Fällen eine Formveränderung der Wirbelkörper auf, die zu schmalen, nach oben und unten sattelförmig eingebuchteten, bikonkaven Scheiben zusammengedrückt sind (sog. Fischwirbel). Die Zwischenwirberräume sind nicht verschmälert. Die klinischen Symptome bestehen in Rückenschmerzen, die am heftigsten beim Erheben aus der sitzenden Stellung, aber auch bei ruhigem Sitzen auftreten und schließlich zu vollständiger Bettlägerigkeit führen. Daneben sind die Zeichen allgemeiner Schwäche und nervöser Erschöpfung vorhanden.

Die *Behandlung* entspricht der der Osteomalacie überhaupt. Bei der Hungerosteopathie ist auf quantitative und qualitative ausreichende Ernährung, darunter besonders auf genügende Zufuhr von Vitamin-, namentlich von Vitamin D-haltigen Nahrungsmitteln, auch von Phosphor-Lebertran oder Vigantol besonderer Wert zu legen. Von LEHNERDT ist bei der Hungerosteopathie eine abwechselnde Calcium- und Strontiumtherapie empfohlen worden, bei welcher mehrere Wochen lang täglich 3mal 1—2 g Strontium lacticum und dann einen Monat lang 3 g Calcium lacticum gegeben werden. Es soll hierdurch besonders die Schmerz-

haftigkeit der Knochen erheblich gebessert worden sein. In der Gravidität und Laktation ist die Strontiumtherapie zu vermeiden.

Renale Osteopathie, renale Rachitis.

In Fällen von schweren Nierenerkrankungen, die zur Niereninsuffizienz führen, werden Veränderungen der Knochen angetroffen, die eine Verminderung des Kalkgehaltes derselben gemeinsam haben, im einzelnen aber mannigfache Verschiedenheiten aufweisen. Der bestehende Zusammenhang ist zuerst von FLETCHER und PARSONS bei Kindern erkannt, die neben einer Nierenerkrankung gleichzeitig Zwergwuchs aufwiesen, und seither allgemein bestätigt worden.

Bei Kindern werden vorwiegend fleckförmig auftretende Osteoporose in der Gegend der Metaphysen und dem Typus der Rachitis entsprechende Veränderungen, starke Verbreiterung der Epiphysen und unregelmäßige Begrenzung der knöchernen Diaphysen, beobachtet. Schon äußerlich sind die bei der avitaminotischen Rachitis bekannten Krankheitszeichen, eine Verdickung der Epiphysen der Röhrenknochen, der rachitische Rosenkranz, die HARRISONSCHE Furche und ein verspäteter Fontanellenschluß festzustellen. Im Röntgenbild ist an den Metaphysen eine wabige, fleckige, wie von Motten zerfressene, auch als wollig bezeichnete Struktur (TEALL) des Knochens und eine unregelmäßige aufgefaserte Abgrenzung gegen die Epiphyse sichtbar. Bei jugendlichen Fällen finden mehr Umbaustörungen ähnlich der Osteomalacie statt, bei welchen die Knochenbälkchen von breiten osteoiden Säumen umgeben und das Mark teilweise fibrös umgewandelt ist; die Epiphysen zeigen dagegen hierbei ein normales Verhalten, keine der Rachitis entsprechenden Veränderungen. Sowohl bei der kindlichen als bei der jugendlichen Form wird Klein- oder Zwergwuchs beobachtet. Dieser ist nicht auf rachitische Verkrümmungen der Knochen, sondern auf mangelhafte, unregelmäßige oder ungenügende Entwicklung der Knochenkerne zurückzuführen. Bei Erwachsenen sind die Knochenveränderungen am geringsten ausgesprochen; es kommt hier eine Osteoporose durch osteoklastische Resorption des Knochens vor, diese erreicht aber selten höhere Grade.

Bei den Nierenerkrankungen handelt es sich meist um eine Schrumpfniere, die primären Charakter tragen oder bei einer Pyelitis entstehen oder sich an kongenitale Mißbildungen anschließen kann. Teilweise ist familiäres Vorkommen beobachtet worden. Meist tritt das Stadium schwerer Niereninsuffizienz mit Störung der Konzentrationsfähigkeit und Stickstoffausscheidung ein. Im Blut finden sich außer der Rest-N-Erhöhung meist eine Erhöhung des Phosphorspiegels und oft etwas verminderte Calciumwerte. Der Calcium-Phosphorquotient ist vermindert, die Alkalireserve erniedrigt. Das Verhalten ist vom Zustand der Nierenfunktion abhängig; es zeigt die stärksten Veränderungen bei Urämie, die dem Leiden in der Regel ein frühes Ende setzt. Selten ist eine Erniedrigung der Phosphorwerte im Serum bei Nierenerkrankungen, die den Typus einer fortgeschrittenen Nephrose trugen, gefunden worden (FANCONI).

Experimentell können nach Nierenschädigung durch Blei- und Uransalze Knochenveränderungen mit Auflockerung der Knochenbälkchen und fibröser Umwandlung des Knochenmarks im Sinne einer Ostitis fibrosa erzeugt werden (EGER). Gleichzeitig wird dabei eine Hypertrophie der Epithelkörperchen beobachtet. Dagegen bleiben nach Exstirpation der Epithelkörperchen die Knochenveränderungen aus. Deshalb nimmt EGER an, daß eine primäre Nierenschädigung auf dem Wege über eine Mehrfunktion der Epithelkörperchen die Knochenveränderungen hervorruft. Bei Verwendung junger Tiere wurden die Knochenveränderungen besonders in den Wachstumszonen der Knochen und eine allgemeine Wachstumshemmung beobachtet. Aus diesen Versuchen ergibt sich eine Stütze für die von ALBRIGHT, DRAKE und SULKOWITSCH vertretene Auffassung, daß die renale Rachitis der Kinder als Gegenstück zur nephrogenen Ostitis fibrosa generalisata der Erwachsenen anzusehen sei.

Therapeutisch ist Schonung und diätetische Behandlung der Nieren angezeigt. Eine antirachitische Vitamin- und Strahlenbehandlung pflegt erfolglos zu sein. Dieser Umstand spricht dafür, daß Vitaminmangel keine Rolle bei der Entstehung der renalen Knochenveränderungen spielt.

Bezüglich der

Rachitis und *MÖLLER-BARLOWSCHEN Krankheit*

muß auf die Darstellung in Werken über Kinderheilkunde verwiesen werden. Vgl. auch den Abschnitt Spätrachitis (S. 783) in diesem Bande.

Knochenatrophie. Osteoporose.

Eine *Knochenatrophie* besteht in einem Schwund der Knochensubstanz, indem durch die physiologische Abbautätigkeit der Osteoklasten bei vermindertem Knochenanbau die Knochenbälkchen und die Rindenschicht vermälert werden. Infolgedessen tritt eine Erweiterung der Markräume ein, und es entsteht der Zustand der *Osteoporose*, der auch zur vermehrten Knochenbrüchigkeit, *Osteopsathyrosis*, führen kann.

Eine Knochenatrophie kann aus sehr verschiedenen Gründen eintreten.

Auf angeborener Grundlage bzw. Entwicklungsstörungen beruht die schon S. 649 beschriebene *Osteogenesis imperfecta* (*Osteopsathyrosis congenita*).

Geringere, aber auch recht erhebliche Grade von Knochenschwund stellen sich oft als *senile* oder *marantische Erscheinungen* ein; auch sie können zu Knochenbrüchigkeit und Spontanfrakturen führen (vgl. 654).

Infolge von *Ernährungsstörungen* kommt eine Knochenatrophie außer bei der schon beschriebenen Hungerosteopathie auch bei chronischer *Gastroenteritis* vor, die unter dem Bilde der kindlichen *Coeliacie* (*GEE-HUNTER-HERTERSCHEN Krankheit*), der einheimischen *Sprue* (*HESS-THAYSEN, HANSEN und v. STAA*) und der *Coeliacie* der Erwachsenen (*KOLL*) auftritt. Hierbei ist der Blutkalkspiegel und auch der Phosphatspiegel oft leicht erniedrigt. In Zeiten starker Knochenentkalkung und Kalkmobilisation werden aber auch erhöhte Blutkalkwerte gefunden.

Ferner kommt eine Knochenatrophie bei ständigem *Gallensaftfluß* durch Gallen fisteln, durch welche alkalische Valenzen dem Körper verloren gehen und infolgedessen eine *Acidose* eintritt, zustande.

Auch *endokrine Störungen* können zur Osteoporose führen. Der besondere Einfluß, welchen die *Epithelkörperchen* auf Abbau und Entkalkung des Knochens ausüben, ist bei der Beschreibung der *Ostitis fibrosa generalisata* näher geschildert worden. Wahrscheinlich spielen sie auch bei anderen Knochenerkrankungen eine Rolle, die aber noch nicht ganz geklärt ist.

Eine Überfunktion der Epithelkörperchen braucht nicht immer nur von primären Adenomen auszugehen, sondern kann auch bei Hypertrophien derselben zustande kommen, die von Adenomen schwer zu unterscheiden sind. Solche Hypertrophien werden bei Azidose, bei Vitamin D-Mangel, bei Osteomalacie und *Osteogenesis imperfecta* sowie bei verbreiteter Knochenarcarinose mit Knochenentkalkung beobachtet.

Experimentell kann eine Hypertrophie der Epithelkörperchen und Rarefikation der Knochenbälkchen mit fibröser Umgestaltung des Knochenmarks durch verschiedenartige Herbeiführung einer Azidose (*KATASE*) bzw. von Nierenschädigungen (*EGER, S. 659*) erzeugt werden.

Auch bei Überfunktion der Schilddrüse bei der *BASEDOWSCHEN Krankheit* und bei experimenteller Verabfolgung von Thyroxin an Versuchstiere wird eine Knochenatrophie mit fibrösen Markveränderungen beobachtet (*ASKANAZY und RUTISHAUSER*).

Weiter kommt eine Knochenatrophie neben einer Atrophie und Verhärtung der Haut bei der Sklerodermie vor.

Eine diffuse Osteoporose findet sich ferner bei dem CUSHINGSchen Krankheitsbild, das durch *basophile Adenome des Hypophysenvorderlappens* und durch



Abb. 20. Osteoporose der Wirbelsäule bei Morbus Cushing. Rechts ein kalkhaltiger Nierenstein. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)



Abb. 21. Hochgradige Osteoporose bei Morbus Cushing. Seitliche Aufnahme. Ausgesprochene Fischwirbel. Vor der Wirbelsäule ein kalkhaltiger Nierenstein. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

Geschwülste der Nebennierenrinde, seltener des Ovariums und des Thymus hervorgerufen wird.

Beistehende Röntgenaufnahmen (Abb. 20—22) stammen von einem 37jährigen Mann von 1,52 m Körpergröße und 70 kg Gewicht. Er hat in den letzten Jahren eine Verkürzung der Körperlänge um 10 cm bemerkt. Der Oberkörper erscheint im Verhältnis zu den Beinen sehr kurz. Starker Fettansatz im Gesicht (Vollmondgesicht) und am Rumpf bei normal entwickelten Gliedmaßen. Über den Bauch zieht eine ausgesprochene Querfalte, die durch Verkürzung der Wirbelsäule entstanden ist.

Auf den Röntgenaufnahmen tritt eine starke *Osteoporose der Wirbelkörper* und eine *fischwirbelähnliche Verunstaltung* derselben hervor, indem die Wirbel wie konkav eingebuchtet sind (vgl. Abb. 20 und 21). Außerdem ist ein Nierensteinschatten sichtbar (in den letzten

3 Jahren sind 17 Steine abgegangen; ein in der Klinik abgegangener Stein ist aus kohlen- und phosphorsaurem Kalk zusammengesetzt).

Auf der Schädelaufnahme sind zahlreiche rundliche Aufhellungen infolge *fleckförmiger Osteoporose* sichtbar (Abb. 22).

Blutcalciumwert normal 9,9 mg-%.

Bei *Tabes* tritt oft eine auf *trophoneurotischen* Störungen beruhende Knochenbrüchigkeit ein.

Ferner wird eine *Inaktivitätsatrophie* infolge Nichtgebrauchs von Gliedern bzw. eine sog. akute trophoneurotische Atrophie (SUDECK) nach entzündlichen und traumatischen Knochenveränderungen und bei Gelenkerkrankungen beobachtet. Wahrscheinlich ist diese Art der Atrophie hauptsächlich auf Störungen

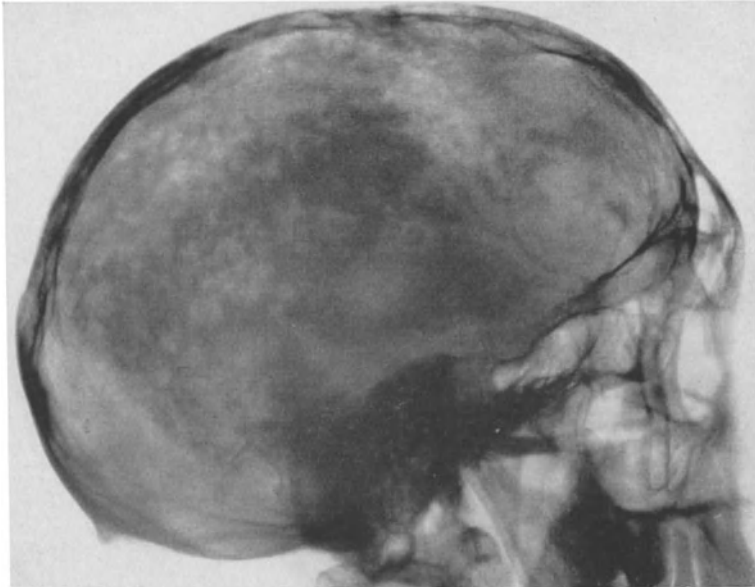


Abb. 22. CUSHINGSche Krankheit. Fleckige Osteoporose des Schädels. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

der Blutzirkulation und auf den Fortfall des formbildenden Reizes von Druck und Zug bei Ausschaltung der Bewegung und Belastung zurückzuführen. Auf Grund neuerer Untersuchungen geben RIEDER und SUDECK für die akuten trophoneurotischen Atrophien freilich eine andere Erklärung, indem sie annehmen, daß auf einen entzündlichen oder traumatischen Reiz hin kollaterale Umbauvorgänge mit erhöhter Tätigkeit der dem Knochen zugehörigen Zellen einsetzen.

Im Röntgenbilde zeigt die Atrophie in frühen Stadien fleckförmige Aufhellungen der Knochenschatten, die in der Umgebung, aber auch in größerer Entfernung von den geschädigten Stellen auftreten (Abb. 23). Dadurch, daß andere Partien zunächst noch normale Schattentiefe aufweisen, kommt ein scheckiges Aussehen zustande. Später tritt eine allgemeine Knochenresorption mit stärkerem Schwund der Bälkchen und Verschmälerung der Corticalis ein. Das Röntgenbild erhält dadurch eine durchsichtige, glasartige Beschaffenheit. Auf dem hellen Untergrunde treten alsdann die noch erhaltenen Spongiosabälkchen und die Randschichten als feine, wie mit einem scharfen Bleistift gezogene Striche hervor (vgl. Abb. 24).

Eine hochgradige Entkalkung des Knochens mit gleichzeitiger fibröser Umwandlung des Knochenmarks, die an verschiedenen Stellen des Skelets auftritt und sich allmählich fortschreitend verbreitet, ist zuerst von v. RECKLINGHAUSEN 1898 beschrieben worden. Sie wird als

Ostitis fibrosa generalisata (RECKLINGHAUSEN)

bezeichnet.

Nachdem bei dieser Erkrankung häufig Adenome der Epithelkörperchen aufgefunden worden sind, auf die besonders ERDHEIM die Aufmerksamkeit gelenkt hat, und MANDL 1926 die seither mehrfach bestätigte



Abb. 23.

Abb. 23. Knochenatrophie bei Gelenkversteifung infolge von Polyarthrits rheumatica, die seit $\frac{1}{4}$ Jahr besteht. Scheckige Zeichnung infolge örtlicher Aufhellungen an den proximalen und distalen Enden der Metacarpalia und Phalangen.



Abb. 24.

Abb. 24. Hochgradige Knochenatrophie infolge Ankylose des Fußgelenkes und sämtlicher Mittelfußgelenke bei sekundärer chronischer Polyarthrits (vgl. die Handaufnahme desselben Falles in Abb. 56).

Erfahrung gemacht hat, daß durch operative Entfernung dieser Tumoren der Entkalkungsprozeß aufgehalten wird, wird eine hormonale Entstehung der Knochenveränderungen angenommen. Dementsprechend ist die *Ostitis fibrosa generalisata* unter den hormonalen Erkrankungen S. 201 beschrieben. Auf diese Darstellung und die dort vorgenommene Abgrenzung und Differentialdiagnose gegenüber anderen Systemerkrankungen des Skelets, insbesondere gegenüber der PAGETSchen Erkrankung wird verwiesen.

Osteofibrosis deformans juvenilis (ÜHLINGER).

Von der generalisierten Form der Ostitis fibrosa (RECKLINGHAUSEN) ist eine örtlich beschränkte Knochenkrankung mit fibröser Umwandlung des Knochenmarks und Änderung der Knochenstruktur zu trennen, die lange Zeit oder dauernd keine Fortschritte zeigt. Während schon früher bekannte derartige Fälle nur als Sonderformen der RECKLINGHAUSENSCHEN Erkrankung angesehen wurden, gaben neuere Untersuchungen namentlich pathologisch-anatomischer

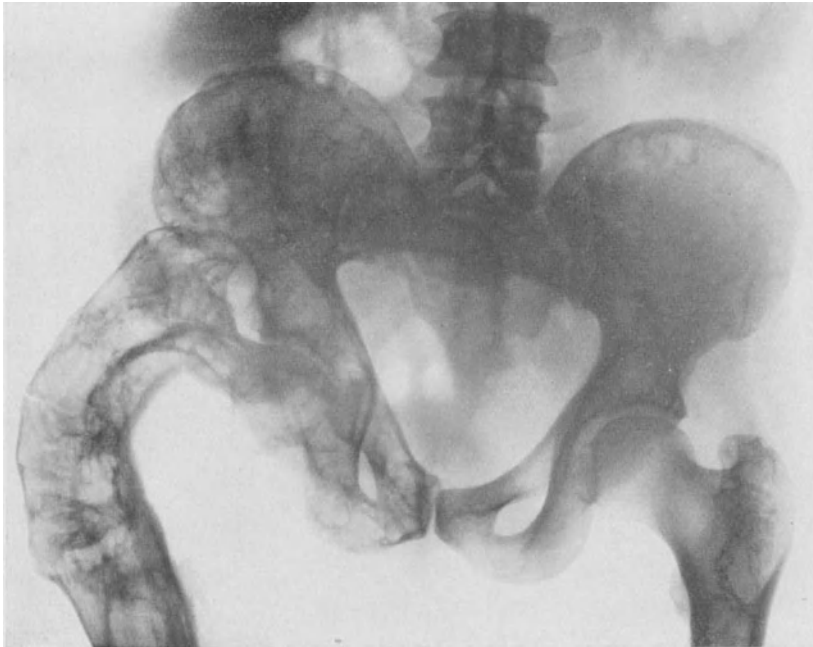


Abb. 25. Polyostotische fibröse Dysplasie. Hirtenstabartige Verkrümmung des rechten Femurs. Fibrocystischer Umbau der proximalen Femurhälfte und der rechten Beckenhälfte, Impression der rechten Hüftgelenkpfanne. Linke Beckenhälfte vollständig intakt. (Aus ÜHLINGER, Virchows Arch. 306.)

Art zur Aufstellung eines eigenen Krankheitsbildes Anlaß. Dieses ist von JAFFE und LICHTENSTEIN 1938 als *polyostotische fibröse Dysplasie*, von ÜHLINGER 1940 als *Osteofibrosis deformans juvenilis* bezeichnet worden. Im Schrifttum wird auch von einer *polyostotischen Ostitis fibrosa* gesprochen.

Der Beschreibung von ÜHLINGER folgend ist die Krankheit als fehlerhafte Skelettentwicklung aufzufassen, welche mehrere oder viele, oft strahlenartig aneinander gereichte Knochen umfaßt und vorherrschend einseitig oder eingliedrig zur Entwicklung kommt. Das Wesen der Krankheit besteht in einer fehlerhaften Differenzierung des Knochenmarks in fibröses Mark und Fasernknochen. Es entwickelt sich eine diaphysäre Markfibrose besonders der langen Röhrenknochen, welche von innen heraus zu einer Spongiosierung, Verschmälerung, Verbiegung und Auseinanderdrängung der Compacta führt. Die normale lamelläre Tela ossea wird sekundär in Mitleidenschaft gezogen. Durch Schwächung derselben kommt es zu statischen Belastungsdeformitäten und Spontanfrakturen.

Die Krankheit beginnt in der Kindheit, verläuft in Schüben und kommt im Nachpubertätsalter zum spontanen Stillstand. Calcium- und Phosphorwerte

im Serum sind normal, die Phosphatase ist normal oder leicht erhöht. Es besteht keine ursächliche Mineralstoffwechselstörung. Die Epithelkörperchen sind intakt. Eine maligne Entartung wird nicht beobachtet.

Die fibröse Dysplasie ist immer örtlich beschränkt entweder monostotisch, oligostotisch oder polystotisch, aber nie generalisiert. Die erkrankten Knochen liegen gewöhnlich in einer geschlossenen Reihe (Achsen- oder Strahlentypus). Bevorzugt sind die langen Röhrenknochen und die zugeordneten Abschnitte des Schulter- und Beckengürtels. Am häufigsten erkranken Becken, Femur und Tibia. Besonders charakteristisch ist die hirtentabartige Verkrümmung des Femur (vgl. Abb. 25). Die Wirbelsäule bleibt intakt.

Die *röntgenologischen Merkmale* bestehen in starker Ausweitung, Verbiegung und Verschmälerung der Compacta der langen Röhrenknochen, gelegentlich auch in Ausbildung eines engmaschigen Spongiosanetzes im zentralen Markraum und in einem fibrocystischen Umbau der platten Knochen. Als sekundäre Veränderungen finden sich statische Verbiegungen und Spontanfrakturen, insbesondere des Schenkelhalses und des Trochantergebietes (Abb. 25).

Die *Ursache* der Erkrankung ist noch ungeklärt. Die oft beobachtete halbseitige oder strahlenförmige Anordnung der Krankheitserscheinungen spricht für eine angeborene Veranlagung der ergriffenen Skeletteile. Außerdem finden sich aber auch Anhaltspunkte für die Wirksamkeit innersekretorischer Einflüsse. Die Epithelkörperchen sind freilich im Gegensatz zur generalisierten RECKLINGHAUSENSchen Erkrankung normal befunden worden; auffallend ist aber die mehrfach festgestellte Vergesellschaftung der Knochenerkrankung mit großen Pigmentflecken der Haut und das Auftreten einer geschlechtlichen Frühreife nur beim weiblichen Geschlecht, welches von der Erkrankung doppelt so häufig befallen wird als das männliche. Es ist daher an eine Überfunktion der Nebennierenrinde oder der weiblichen Keimdrüsen zu denken.

Die gleichen Erscheinungen: Eine einseitige Knochenerkrankung vom Typus der Ostitis fibrosa cystischer Art, bei welcher durch Probeexcision ein fibrös-cystischer Prozeß festgestellt wurde, ferner eine ausgesprochene geschlechtliche Frühreife eines 9jährigen Mädchens und Pigmentnaevi der Haut fanden sich zusammen mit einem Epithelkörperchentumor, der operativ entfernt wurde, und einer mäßigen Erhöhung des Blutkalkspiegels auf 12,2 mg-% in einem von GOLDHAMER beschriebenen Fall, so daß dieser wieder ein Bindeglied zwischen den neuerdings getrennten Krankheitsbildern der generalisierten Form (RECKLINGHAUSEN) und der polyostotischen Form der Ostitis fibrosa (Osteofibrosis deformans juvenilis) darstellt.

Eine *Behandlung* der Krankheit ist vorläufig nicht möglich. Örtliche Maßnahmen, wie Teilexcision des erkrankten Knochengewebes oder Auskratzungen mit dem scharfen Löffel, die versucht worden sind, erscheinen um so weniger notwendig, als das Leiden nach Abschluß der Pubertät zum Stillstand zu kommen pflegt.

Ostitis deformans (PAGET).

Von der Ostitis fibrosa RECKLINGHAUSEN völlig verschieden ist die früher oft für wesensgleich gehaltene *Ostitis deformans*, die 1877 von PAGET beschrieben ist. Sie besteht in einer unregelmäßigen Umbildung des Knochengewebes, welches zunächst einzelne Knochen befällt und sodann oft ausgedehnte Teile des Skelets ergreift. Es handelt sich hierbei um eine Mischung von Abbau- und Umbauprozessen, die zur Bildung eines ganz unregelmäßig gestalteten schwammähnlichen Gewebes führen.

Innersekretorische Störungen sind hierbei nicht erwiesen. Insbesondere sind keine Veränderungen der Epithelkörperchen gefunden worden. Neuerdings wird von SCHNEIDER und WIDMANN die Ursache der Erkrankung in einer Störung im Vitamin A-Umsatz vermutet, da sie einen verminderten Vitamin A-Spiegel

bei erhöhten Kalkwerten im Blut feststellten. Sonst ist der Blutkalkspiegel im Gegensatz zu dem Verhalten bei der Ostitis fibrosa generalisata in der Regel unverändert gefunden worden.

Von DUVOIR, M. F. LAYANI und J. PAUTRAT wurden bei der Ostitis PAGET erhöhte Phosphatasewerte festgestellt; der Grad ihrer Zunahme entsprach dem Entwicklungsgrad der Krankheit.

Die Erkrankung tritt in höheren Lebensaltern, in den vierziger bis fünfziger Jahren auf. Sie befällt häufiger Männer als Frauen.

In einigen Fällen ist ein familiäres Vorkommen der Krankheit beobachtet worden (MAYNARD-SMITH, CHAUFFARD, BERGER, HANGE, PARKES-WEBER und HUBER).

BOGAERT berichtet über eine hereditäre Form der PAGETSchen Ostitis

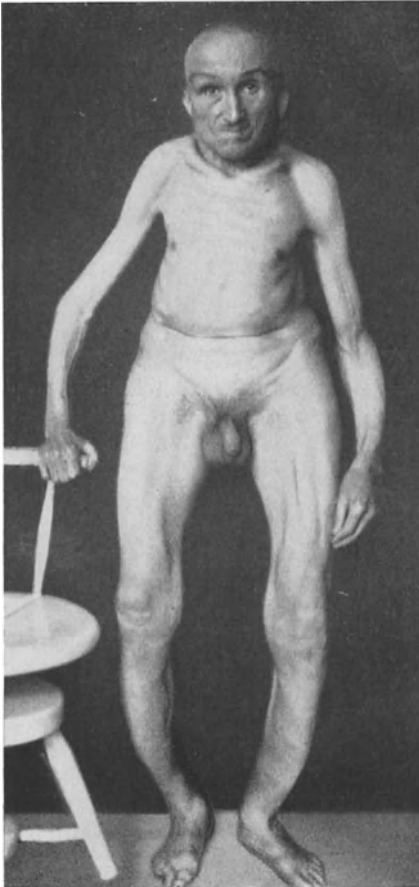


Abb. 26. PAGETSche Erkrankung.
(Med. Univ.-Poliklinik, Leipzig.)

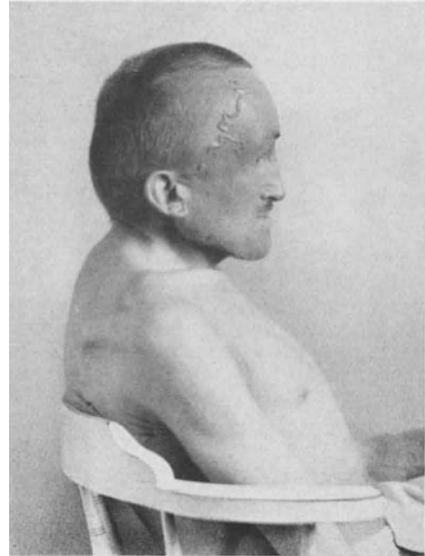


Abb. 27. PAGETSche Erkrankung. Derselbe Fall wie in Abb. 26. (Med. Univ.-Poliklinik, Leipzig.)

deformans mit Chorioretinitis pigmentosa, die durch fünf Generationen verfolgt werden konnte. Die Retinitis wurde als dominantes Merkmal mit Bevorzugung des männlichen Geschlechtes übertragen.

Von dem krankhaft veränderten Umbau ergriffen werden zuerst meist die Unterschenkelknochen, besonders die Tibia, dann die Schädelknochen, im weiteren Verlauf oft zahlreiche Röhrenknochen der Gliedmaßen und die Knochen des Rumpfes.

Die *histologischen Veränderungen* der erkrankten Knochenteile bestehen in einer Einschmelzung von Knochensubstanz und unregelmäßigem Anbau von mangelhaft verkalktem osteoidem Gewebe. Die kompakte Substanz ist verdickt, die Markhöhle des Knochens eingeengt. Der in verstärktem Maße neu gebildete Knochen ist wegen seines völlig ungeordneten Aufbaues und mangelnden Kalk-

gehalten nicht tragfähig. Es kommt daher zu unregelmäßigen Verbiegungen der Knochen, auch können Spontanfrakturen entstehen. In manchen Fällen tritt in dem so veränderten Knochengewebe eine *maligne Entartung* ein und es entwickelt sich ein Knochensarkom, das zu Metastasen führen kann.

Klinische Symptome. Auch bei dieser Veränderung der Knochensubstanz entstehen oft Schmerzen, die für Rheumatismus gehalten werden. Die Aufmerksamkeit auf das Vorliegen einer Knochenerkrankung wird dadurch geweckt, daß meist zuerst Auftreibungen und Verbiegungen der Schienbeine entstehen, die nach vorn und außen gerichtet sind (vgl. Abb. 26). Ferner wird oft eine

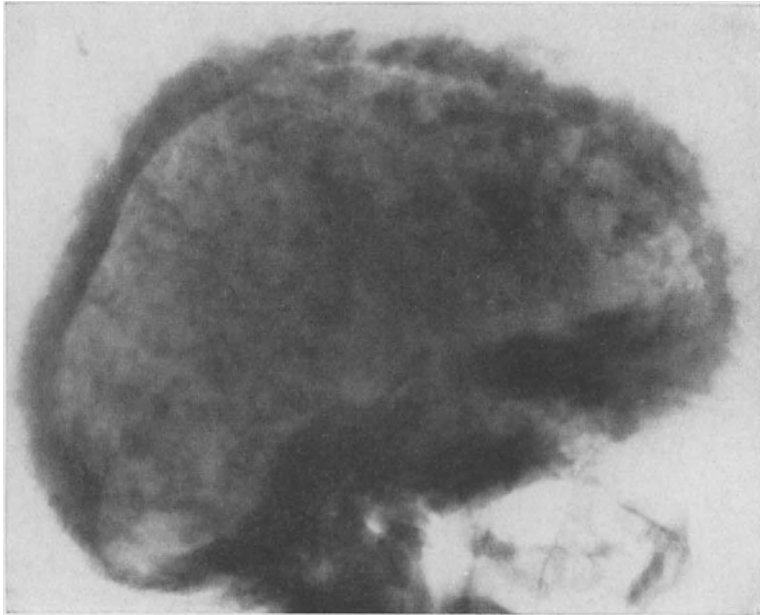


Abb. 28. Schädel bei Ostitis deformans (PAGET). (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

Umfangszunahme des Kopfes, die durch eine Verdickung der Schädelknochen entsteht, daran bemerkt, daß die Hüte zu eng werden. Innerhalb einiger Jahre kann die Kopfweite um mehrere Zentimeter zunehmen. Gleichzeitig tritt auch eine Veränderung der Schädelbildung auf, indem Stirn- und Scheitelbeine sich vorwölben und die Augenbrauenhöcker und Jochbogen stärker hervortreten. Der Gesichtsteil des Kopfes bleibt dagegen unverändert und tritt gegenüber dem unförmig verdickten Schädel zurück (vgl. Abb. 27).

Durch Knochenverdickungen an der Schädelbasis können die Knochenkanäle der austretenden Nerven verengt werden und infolge Kompression der Nerven Lähmungen und Reizsymptome, unter anderem auch Seh- und Hörstörungen, auftreten.

Indem die Erkrankung auch die Wirbelsäule befällt, entsteht an dieser eine kyphotische Verkrümmung und Verkürzung ähnlich wie bei den entsprechenden Altersveränderungen. An der Gestalt fällt die gebückte Haltung mit tief nach vorn geneigtem Kopf auf. Durch Druck der austretenden Nerven können heftige ausstrahlende Schmerzen hervorgerufen werden.

In seltenen Fällen werden außer den beschriebenen typischen Knochenveränderungen an anderen Stellen auch fibrocystische Umwandlungen der Knochen

beobachtet, welche an die Vorgänge bei der Ostitis fibrosa generalisata erinnern (PARKES-WEBER und HUBER). Andererseits kommen bei der RECKLINGHAUSEN-schen Krankheit Knochenveränderungen vor, die Anklänge an die PAGETSche Erkrankung darbieten. Ein derartiger Fall ist von v. DOMARUS beschrieben.

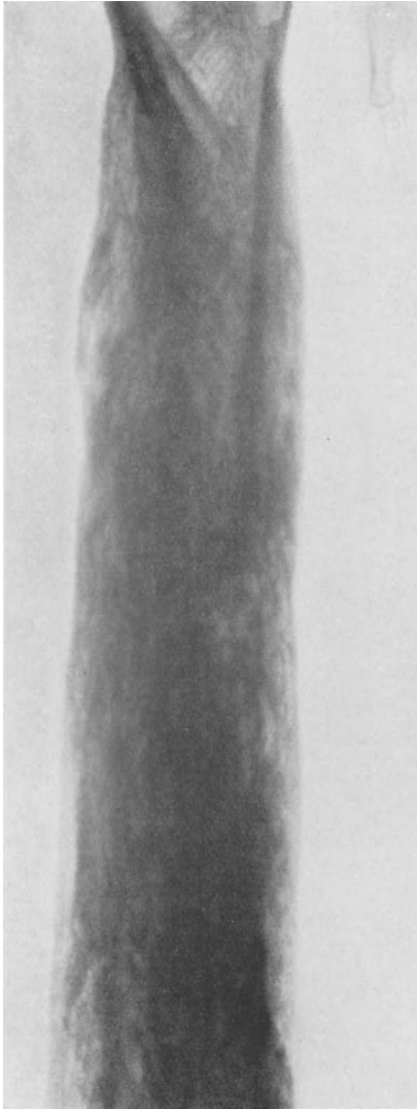


Abb. 29. Ostitis deformans (PAGET), Oberschenkel.
(Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)



Abb. 30. Ostitis deformans (PAGET).
(Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

Das Vorkommen solcher örtlicher Übergangsbilder hindert aber nicht die grundsätzliche Trennung beider Krankheiten.

Das *Röntgenbild* zeigt stark verbreiterte Knochenschatten, in denen Aufhellungen und wolkige Trübungen in unregelmäßiger Weise und meist ohne scharfe Abgrenzung miteinander abwechseln und ein schwammähnliches Aus-

sehen hervorrufen. Die Corticalis ist meist erheblich und zwar in unregelmäßiger Weise verdickt, manchmal aber auch an einzelnen Stellen verdünnt und gegenüber der Spongiosa nicht deutlich abgesetzt. Infolge Mitbeteiligung des Periosts am Wucherungsprozeß ist die Oberfläche des Knochens unregelmäßig wellig gestaltet. Nur an den Schädelknochen pflegt die Oberfläche glatt zu sein. Die Schädelkapsel ist verdickt und zeigt infolge des Wechsels von osteoporotischen und osteosklerotischen Prozessen ein schwammig-wolkiges Aussehen (vgl. Abb. 28). Unter den starken Verkrümmungen der Gliedmaßen fällt die gewöhnlich am ehesten auftretende säbelscheidenförmige Verkrümmung der Tibia besonders auf.

Die in Abb. 29 und 30 dargestellten Röntgenaufnahmen stammen von einer 46jährigen Patientin, welche seit Jahren an Schmerzen in den Beinen und im Kreuz leidet, die bisher auch bei verschiedenen Begutachtungen stets als rheumatisch angesehen waren. An den Ober- und Unterschenkeln ist eine tastbare Verdickung der Knochen festzustellen. Blutcalciumwert 10,2 mg-%.

Der *Verlauf* der Erkrankung ist in der Regel langsam fortschreitend. Mitunter tritt aber auch ein langdauernder Stillstand ein. Der Tod wird nicht durch die Knochenkrankung, sondern durch arteriosklerotische Altersveränderungen oder andere Erkrankungen herbeigeführt.

Eine wirksame Behandlung der Erkrankung ist nicht bekannt.

Osteosklerose.

Eine *Osteosklerose*, welche durch endostale, zum Teil auch periostale Knochenneubildung zustandekommt und in einer Verdickung der Corticalis und spongiösen Knochensubstanz besteht, kommt teils örtlich, teils in ganz diffuser Verbreitung vor. Zum Teil ist sie als reaktive Folgeerscheinung bekannter Ursachen aufzufassen, in anderen Fällen ist ihre Entstehung aber noch ungeklärt.

Lokale Osteosklerose wird bei Osteomyelitis, Lues usw., außerdem aber auch als scheinbar idiopathische Erkrankung am Schädel (*Hyperostosis cranii*, *Craniosclerosis*, *Leontiasis*) beobachtet.

Von praktischer Bedeutung ist besonders die schon von MORGAGNI gefundene und neuerdings von MOORE eingehend beschriebene *Hyperostosis cranialis interna*; bei welcher höckerige oder beetartige knöcherne Auflagerungen auf der Tabula interna eine Verdickung der Innenfläche des Schädels im Bereiche der Stirn- oder Scheitelbeine hervorrufen. Die Erkrankung kommt hauptsächlich bei Frauen vor. Oft ist gleichzeitig Fettsucht vorhanden. Die klinischen Symptome bestehen in dauerndem Kopfschmerz, Schwindel, mitunter Krämpfen, gelegentlich auch flüchtigen Hemiparesen und psychischen Störungen. Der Mineralstoffwechsel ist hierbei unverändert. Dieses Krankheitsbild ist zuerst von STEWART auf einen hormonalen Ursprung bezogen worden. MORELL nimmt eine Funktionsstörung der Hypophyse und des Zwischenhirns an; HENSCHEN denkt an eine atypische Vermischung von Akromegalie und CUSHINGERScher Krankheit (zit. nach LESZLER); doch liegen keine Beweise für diese Auffassungen vor.

In allgemeiner Verbreitung kommt die *Osteosklerose* als sekundärer Vorgang bei diffuser Durchsetzung des Knochenmarks mit Carcinometastasen vor, die am häufigsten bei einem Krebs der Prostata, ferner auch des Magens usw. eintritt, selten bei primärem Sarkom, ferner bei Blutkrankheiten (Leukämie, Lymphogranulomatose usw.). Auch bei Phosphorvergiftung kann eine Knochenverdickung entstehen; hier handelt es sich meist um periostale Knochenwucherungen und eine zentrale Nekrose. Bei intermittierender Phosphorvergiftung an Kinder können durch enchondrale Ossifikation Jahresringen ähnliche Verdichtungszone im wachsenden Knochen zustande kommen. Ähnliche Verdichtungszone an den Metaphysen sind ferner bei Bleivergiftung im jugendlichen

Alter beobachtet. Bei Kryolitharbeitern ist eine eigenartige diffuse sklerotische Veränderung der Knochen, ferner auch von Bändern und Muskelansätzen beschrieben, die auf Niederschläge von Calciumfluorid zurückgeführt wird. Bei der Akromegalie tritt eine gewisse Verdickung des gesamten Knochen-systems mit Bevorzugung besonderer Teile ein, andererseits werden dabei aber auch stellenweise osteoporotische Vorgänge beobachtet.

Herdförmige Knochenverdichtungen entstehen ferner bei der *CAISSON-Krankheit*, welche durch zu schnelle Entschleusung aus Räumen mit hohem Druck zustandekommt. Hierbei wird gasförmiger Stickstoff innerhalb des Knochens frei. Er



Abb. 31. Marmorknochen. Präparat desselben Falles von Abb. 32. Verkleinerung der Markräume durch neu gebildetes osteoides Gewebe. (Patholog. Institut, Königsberg, Pr.)

erzeugt aseptische Nekrosen, die zu neuer Knochen- und Bindegewebsbildung mit sekundärer Verkalkung Anlaß geben. Derartige Veränderungen werden besonders an den Epiphysen unterhalb der Gelenkoberfläche namentlich im Kopf des Femur und Humerus sowie auch in der Tibia angetroffen. Im Anschluß hieran werden bisweilen auch Veränderungen in den benachbarten Gelenken in Gestalt einer Osteoarthrosis deformans leichteren Grades beobachtet (KAHLSTROM, BURTON und PHEMISTER, RENDICH und HARRINGTON). Ihrer Entstehung nach noch ungeklärt ist die seltene, in diffuser Weise das ganze Skelet durchsetzende Osteosklerose (Osteopetrosis), welche im Röntgenbild von ALBERS SCHÖNBERG 1904 als

Marmorknochenkrankheit

beschrieben worden ist. Sie ist vereinzelt schon bei neugeborenen Kindern (ASSMANN, M. B. SCHMIDT), in einer etwas größeren, aber auch spärlichen Anzahl von Fällen bei jugendlichen und erwachsenen Personen beobachtet worden.

In einigen Fällen ist familiäres Auftreten beobachtet (Fälle von SICK, LOREY und REYE, DUST und JACOTTI, KUDRJAWTZEWA, FRANK, HARNAPP, PAGENSTECHER, McPEAK, KRAMER u. a.). Mehrfach war Blutsverwandtschaft der Eltern vorhanden (Fälle von OREL, WINDHOLZ, ALEXANDER, D'ISTRIA u. a.). Dementsprechend wird ein recessiver Erbgang angenommen. Bei manchen Fällen sind Beziehungen zu innersekretorischen Erkrankungen, insbesondere der Hypophyse (M. B. SCHMIDT u. a.), auch der Schilddrüse (LAURELL und WALLGREN) und endlich der Epithelkörperchen (Fall von PÉHU, POLICARD und DUFOURT, in welchem ein Epithelkörperchenadenom gefunden wurde), erwogen worden, ohne daß aber überzeugende Beweise für diese Annahme bisher erbracht worden sind. Endlich ist eine Stoffwechselstörung angeschuldigt worden, indem eine Erhöhung des Blutkalkspiegels von LAURELL und WALLGREN, SCHULZE, GLORIEUX festgestellt und zum Teil Kalkmetastasen in den Nieren und auch in den Arterienwandungen (SCHULZE) sowie Ausscheidung von Kalkkonzrementen im Urin, die in den Nierenbecken liegen blieben (Fall von PÉHU, POLICARD und DUFOURT), gefunden wurden; in anderen Fällen wurden aber Veränderungen des Kalkstoffwechsels völlig vermißt.

Anatomisch liegt eine allgemeine endostale Sklerosierung des Skelets ohne Beteiligung des Periosts vor. Die Markhöhlen sind hochgradig eingengt oder

fast völlig zum Schwund gebracht (vgl. Abb. 31). Das enchondrale Längenwachstum an den Epiphysenfugen, die oft ungewöhnlich lange erhalten bleiben, ist gehemmt; meist erreichen die Patienten mit Marmorknochen nicht die normale Körpergröße. An den Epiphysen und den benachbarten Knochenteilen ist eine schwere Störung der enchondralen Ossifikation zu erkennen und zwar im Sinne eines verlangsamten, aber steten Anbaues von primären Osteoidbälkchen ohne vorherige völlige Resorption des Knorpelgrundgerüsts. Somit kommt es gar nicht zur Ausbildung der sekundären Knochenbälkchen und der HAVERSCHEN Lamellenstruktur. Diese wird nur in den ältesten Knochenteilen im Schaft gefunden (LAUBMANN). Hierdurch entsteht eine keulenförmige Auftreibung der Metaphysen, die sich nach der Diaphyse zu verjüngen. Diese sitzt in ausgeprägten Fällen wie ein Flaschenhals der verbreiterten Meta- und Epiphyse auf. Durch abwechselnde Perioden von stärkeren und schwächeren Ossifikationen entstehen Jahresringen ähnliche Strukturen (vgl. Abb. 32).

Besonders ausgeprägt waren diese Verhältnisse an einem selbstbeobachteten Fall, von dem die Abb. 31 und 32 stammen. Er betraf einen 25jährigen Mann von 154 cm Körperlänge bei 40 kg Gewicht. Außerdem bestanden in diesem Fall eine Atrophie der Hoden und allgemeine Unterentwicklung im Sinne eines ausgesprochenen Infantilismus, ferner eine hochgradige Anämie mit jugendlichen Reizformen im Blut und eine myeloische Metaplasie in Leber, Milz und Lymphknoten, die auch anatomisch nachgewiesen wurde.

Das Röntgenbild zeigt in allen Skeletteilen eine tiefe gleichmäßige Verschattung, die nur wenig oder gar keine Strukturen und an einigen Stellen enge Markräume erkennen läßt. Unter den wenigen Einzelheiten der gerade durch ihre Gleichmäßigkeit ausgezeichneten Röntgenbilder sind an den wachsenden Knochen jugendlicher Fälle besonders dichte Schattenbänder an den den Epiphysen benachbarten Metaphysen und in gewissen Abständen davon außerdem parallel verlaufende, schichtweise angeordnete Querstreifen in verschiedenen Röhrenknochen

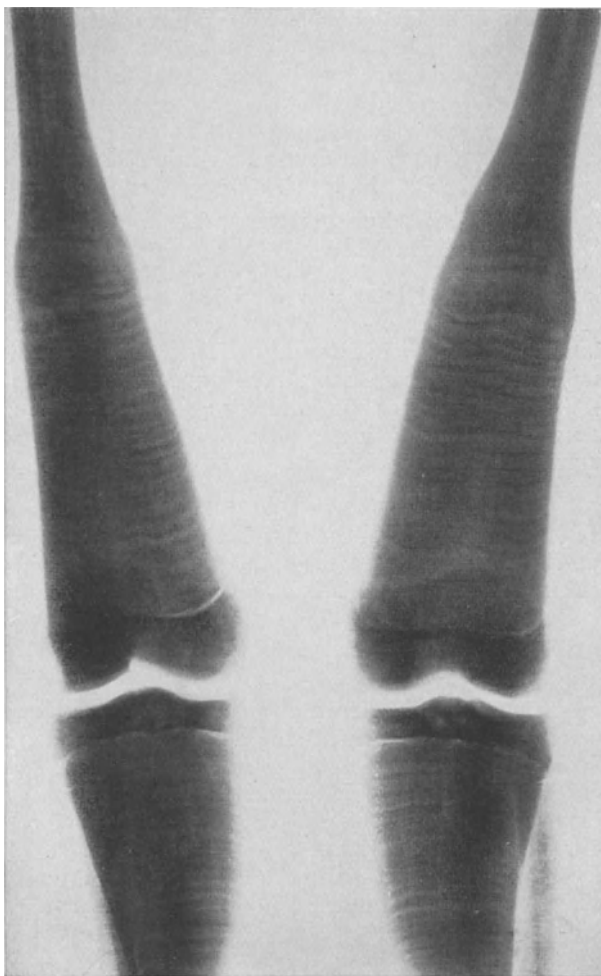


Abb. 32. Marmorknochen. Quergerippte, Jahresringen ähnliche Zeichnung. (Med. Univ.-Klinik; Königsberg, Pr.)

(vgl. Abb. 32), ferner eine zirkuläre konzentrische Schichtung in einigen Fußwurzelknochen zu erwähnen. Die infolge des Elastizitätsverlustes des ganz verkalkten Knochens eintretenden Frakturen sind ausgesprochene Querbrüche.

Klinische Symptome. Die genannten Knochenveränderungen können lange Zeit unbemerkt bestehen; in anderen Fällen führen verschiedenartige Folgeerscheinungen zu auffallenden Störungen. So treten infolge der vermehrten Brüchigkeit des harten unelastischen Knochens verhältnismäßig häufig Knochenbrüche auf und zwar meist als ausgesprochene Querbrüche. Auf die Einengung der Markräume wird eine in vielen Fällen bestehende Anämie zurückgeführt. Andererseits werden auch regenerative Vorgänge im Markgewebe und häufig auch eine myeloische Metaplasie in Leber, Milz und Lymphknoten angetroffen. Diese sind oft auch durch die Betastung als erheblich vergrößert zu erkennen. Im strömenden Blut finden sich Myelocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen.

Die Knochenverdickung an der Schädelbasis kann am Foramen opticum zu einer Einengung des Sehnerven und dadurch entstehender Blindheit führen. Verschiedene derartige Fälle von Marmorknochenkrankheit mit frühzeitiger Erblindung im Kindesalter sind in einer Familie von LOREY und REYE beschrieben worden. Am Unterkiefer können von den Zähnen aus in dem widerstandslosen Knochen Eiterungsprozesse entstehen, die zu langdauernden Fisteln und septischen Prozessen Anlaß geben.

In umschriebener Anordnung findet sich eine Knochenverdickung in Gestalt kompakter Knocheninseln, die in das normal strukturierte Knochengewebe eingefügt sind, bei einer als

Osteopoikilie

auch von ALBERS SCHÖNBERG 1915 beschriebenen Knochenanomalie, die auch Osteopathia condensansdisseminata benannt wird. Sie ist ohne klinische Bedeutung und wird deshalb hier nicht näher geschildert.

Bei einer von LERI 1918 als

Melorheostose

bezeichneten osteosklerotischen Entwicklungsstörung betrifft die Knochenverdichtung lediglich ein streifenförmiges Gebiet, das in der Hauptachse nur eines Gliedes verläuft. Die Benennung *μέλος* = Glied, *ῥέω* = fließen) knüpft an das Bild eines von einer brennenden Kerze herunterfließenden Wachstropfens an. Mitunter findet sich eine Wachstumsstörung, eine Verlängerung oder seltener eine Verkürzung der sklerotischen Teile, z. B. einzelner Finger. Die verdichteten Partien treten im Röntgenbild als intensive Schattenstreifen hervor, welche die sonst normalen Knochen durchziehen.

Periostitis hyperplastica (Osteoarthropathie hypertrophiante PIERRE MARIE).

Trommelschlegelfinger.

Eine besondere Form periostaler Neubildung, die namentlich an den Diaphysen der Röhrenknochen zu einer schalenförmigen Umkleidung derselben führt, kommt verbunden mit einer eigenartigen Weichteilverdickung der Endglieder der Phalangen (*Trommelschlegelfinger und -zehen*) und uhrglasförmiger Verbiegung der Nägel bei verschiedenartigen Krankheitszuständen vor (vgl. Abb. 33). Sie ist gleichzeitig von MARIE 1890 als *Osteoarthropathie hypertrophiante pneumique* und von BAMBERGER 1889 und 1891 beschrieben worden. Anatomisch ist die Veränderung als *Osteoperiostitis ossificans* von STERNBERG und EUGEN

FRÄNKEL bezeichnet worden. In vielen Fällen kommt es lediglich zu einer Ausbildung der Veränderungen an den Endgliedern der Phalangen und an den Nägeln. Namentlich bei schwereren Formen finden sich außerdem auch periostale Neubildungen, am häufigsten an den Metacarpalia und Metatarsalia sowie an den Unterarm- und Unterschenkelknochen (vgl. Abb. 34).

Die Ursache zu diesen Wachstumsreizen ist einmal in einer venösen Stauung gelegen; so finden sich *Trommelschlegelfinger und -zehen* mit großer Regelmäßigkeit bei gewissen angeborenen Herzfehlern, namentlich bei Pulmonalstenose, aber auch bei lokaler Stauung, so an den Fingern einer Hand bei Kompression

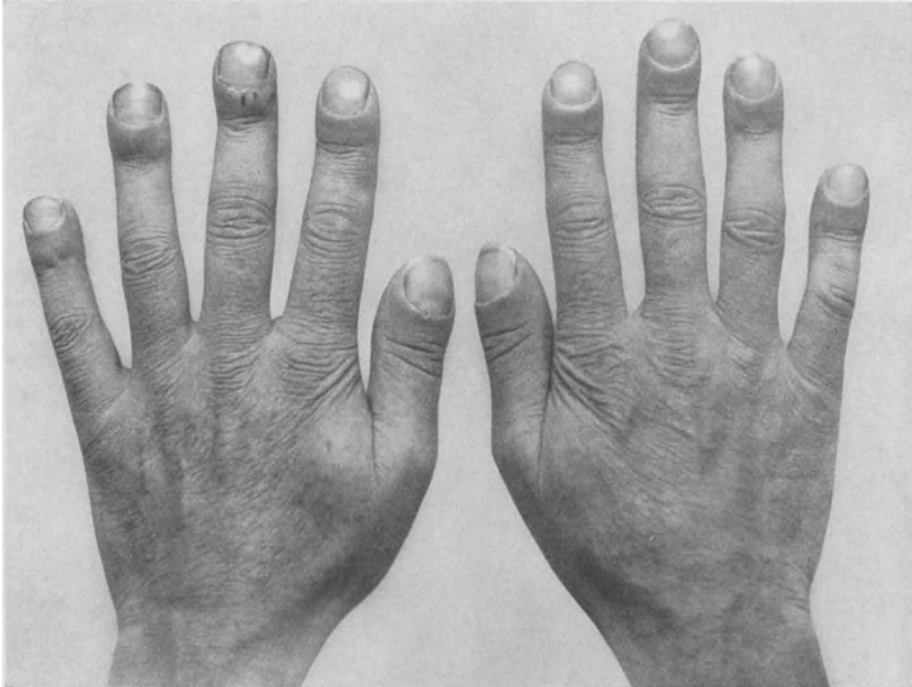


Abb. 33. Trommelschlegelfinger. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.).

der Armvenen durch ein Aneurysma der Aorta oder Subclavia. Andererseits kommen die gleichen Veränderungen auf toxische Reize hin zustande, die von chronischen Eiterungen und sonstigen Entzündungen sowie auch von Wucherungen ausgehen und zwar besonders solchen, welche in den Lungen oder im Mediastinum lokalisiert sind — daher der von PIERRE MARIE zur Krankheitsbezeichnung gewählte Zusatz „pneumique“ — so bei Bronchiektasen, bei Bronchial- und Oesophaguscarcinomen, bei Lymphogranulomatose des Mediastinums, ferner bei Thymusgeschwülsten usw., aber auch bei infektiösen Allgemeinerkrankungen, so bei der Endokarditis lenta, endlich in seltenen Fällen bei manchen Formen von cirrhösen Lebererkrankungen. Manchmal fehlt auch jeglicher Anhalt für eine ursächliche andersartige Erkrankung.

Eine Abhängigkeit der periostalen Wucherungen und plumpen Gestaltung der Gliedmaßen von Lungentumoren ist zuweilen auch dadurch nachzuweisen, daß diese Wucherungen nach Entfernung der Geschwülste zurückgehen. So verschwanden sie völlig in einem von NEF veröffentlichten Falle nach operativer

Entfernung eines granulomartigen Xanthofibroms und bildeten sich deutlich zurück in einem von BLUMENSAAT beschriebenen Falle nach Rückgang eines faustgroßen metastatischen Melanocytoblastoms durch Röntgenbestrahlung.

Im *Röntgenbild* sind an den Endphalangen trotz starker Weichteilverdickung gewöhnlich normale Knochenkonturen vorhanden. Nur ausnahmsweise wurde



Abb. 34. Periostitis hyperplastica bei Thymuscarcinom.
(Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

eine pilzförmige oder blumenkohlartige Auftreibung der äußersten Knochenenden beobachtet. Die in manchen Fällen mit den Trommelschlegelfingern verbundenen Periostwucherungen an den Diaphysen der Röhrenknochen zeichnen sich im Röntgenbild als schmale Begleitsäume dieser Knochen ab (vgl. Abb. 34).

Ähnliche periostale Auflagerungen an den Diaphysen der Röhrenknochen und mitunter auch am Unterkiefer kommen ferner bei Perlmutterdrechslern vor, die einige Zeit nach Aufnahme dieser Arbeit von heftigen Knochenschmerzen, mitunter unter leichten Fieberscheinungen befallen werden. Später kann sich eine Osteosklerose entwickeln.

Akromegaloide Ostose.

Eine andere eigenartige Form einer *periostalen Knochenverdickung*, die gleichzeitig mit Weichteilverdickungen vorwiegend an den distalen Enden der Gliedmaßen, also besonders an den Fingern und Händen, aber in geringerem Maße auch an den Vorderarmen und ebenso an den Zehen, Füßen und Unterschenkeln einhergeht und somit eine gewisse Ähnlichkeit mit akromegalen Symptomen aufweist, kommt als seltenes erbliches Leiden vor und ist

bisher nur bei männlichen Personen beobachtet worden (vgl. Abb. 35). Zum Unterschied von der echten Akromegalie ist das Fehlen hypophysärer Veränderungen, insbesondere einer Erweiterung der Sella turcica, anzuführen.

Das *Röntgenbild* zeigt verdickte Knochenschatten an den distalen Gliedmaßen, die durch periostale Knochenapposition entstanden sind (vgl. Abb. 36). Derartige Fälle sind von FRIEDRICH, ÖHME, W. MÜLLER, GLITSCH beschrieben.

Die beistehende Photographie und Röntgenaufnahme des Unterarmes (vgl. Abb. 35 und 36) betreffen einen 33jährigen Arbeiter, der seit 15 Jahren ein Größer- und Plumperwerden der Hände und Füße bemerkt hat. Röntgenaufnahmen der tatzenartigen Hände zeigen Knochenwucherungen an den Phalangen und Mittelhandknochen, aufgetriebene

Endphalangen sowie Verdickungen der Weichteilkonturen. An Radius und Ulna ist die Corticalis verdickt und trägt periostale Auflagerungen.

Bei einem Bruder des Patienten, der ebenfalls hier beobachtet wurde, haben sich die gleichen Veränderungen allmählich entwickelt. Sonstige Familienanamnese o. B.

Neurofibromatosis.

Bei der als RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit bezeichneten *Neurofibromatose*



Abb. 35. Akromegaloide Ostose.
(Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

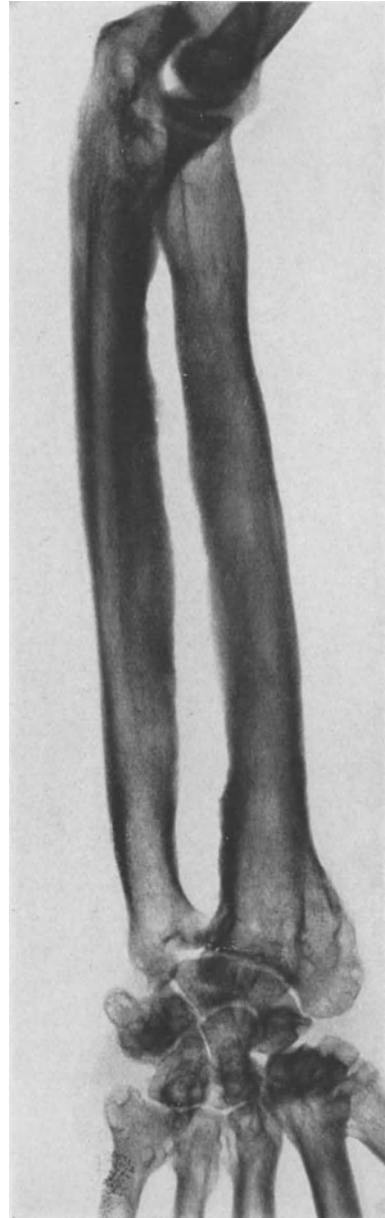


Abb. 36. Akromegaloide Ostose. Familiäre, bei 2 Brüdern aufgetretene Erkrankung. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

kommen nicht selten Veränderungen im Skelet vor, die auf eine gleichzeitig sowohl am Nerven- als auch am Knochensystem einwirkende Störung der Erbanlage bezogen werden. So werden Verbildungen der Wirbelsäule, Kyphosen, Skoliosen,

osteomalacieähnliche Bilder, periostale Cysten und auffällige in verstärktem oder vermindertem Längenwachstum einzelner Knochen oder ganzer Gliedmaßen bestehende Mißbildungen beobachtet.

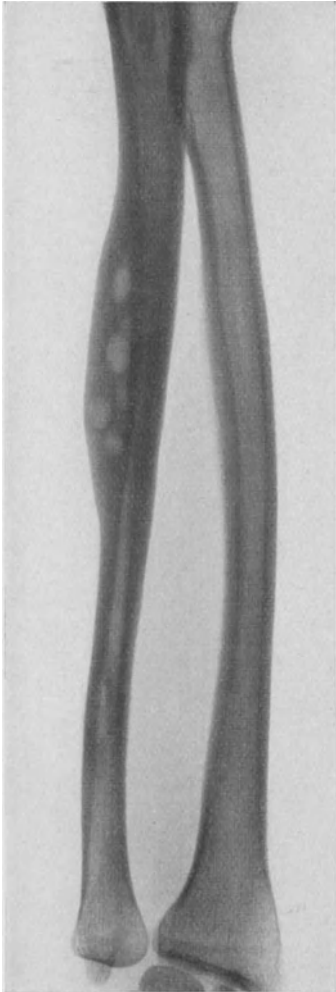


Abb. 37. Typhus-Osteomyelitis der Ulna.
1 Jahr nach Überstehen des Typhus
aufgetreten.

Entzündliche Knochenerkrankungen.

Entzündungen am Knochen können sowohl von der Knochenhaut (Periost) als vom Knochenmark ausgehen und sich auf beide Teile erstrecken.

Bei einer *Periostitis* bildet sich eine Auftreibung des Knochens, über welcher die Haut oft hyperämisch und ödematös geschwollen ist. Es besteht meist eine sehr starke Druckempfindlichkeit. Bisweilen sind auch Temperatursteigerungen vorhanden.

Bei *Entzündungen des Knochenmarks* bilden sich in diesem Leukocytenansammlungen, die zur Abscedierung führen können. Im Bereich der Entzündung wird der Knochen nekrotisch und zum Teil eingeschmolzen, teils sequestriert. Je nach der Art des entzündlichen Prozesses ist höheres oder geringeres Fieber vorhanden.

Im Anschluß an Entzündungen des Periosts und des Knochenmarks treten periostale oder endostale Knochenwucherungen auf, die zu einer erheblichen Verdickung des Knochens (*Osteosklerose*), mitunter zur Bildung einer gleichmäßig dichten Knochenmasse (*Eburneation*) Anlaß geben.

Diese entzündlichen Veränderungen des Knochens kommen aus sehr verschiedenen Ursachen zustande. Sie können sich in der Nachbarschaft eines Entzündungsherdes, z. B. am Kiefer in der Umgebung einer Zahneiterung, entwickeln oder metastatisch durch Einschleppung von Krankheitserregern auf dem Blutweg entstehen.

Osteomyelitis durch Eitererreger.

Die Entzündungen des Knochens, namentlich die des Marks (*Osteomyelitis*) betreffen vorwiegend chirurgisches Gebiet, da sie meist ein

operatives Eingreifen erfordern. Ihre Kenntnis ist aber auch für den inneren Arzt von Wichtigkeit, zumal sie nicht selten im Verlauf einer septischen Allgemeinerkrankung eintreten. Die durch die bekannten Eitererreger (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken usw.) hervorgerufene Osteomyelitis, welche vornehmlich in den Diaphysen bei jugendlichen Personen vor Abschluß des Wachstums auftritt, zeichnet sich meist durch starke Schmerzhaftigkeit, deutliche Wucherung des Periosts und erhebliche Schwellung und Rötung der Haut über dem erkrankten Gebiet und hohes Fieber aus.

Knochenkrankungen bei Typhus und BANGscher Krankheit.

Milder pflegen dagegen die durch den Typhusbacillus hervorgerufenen entzündlichen Knochenkrankungen zu verlaufen. Es kommen im Anschluß an den *Typhus abdominalis* sowohl Entzündungen und Wucherungen des Periosts vor, die am häufigsten an der Tibia sowie an Rippen und Sternum auftreten, als auch Erkrankungen des Knochenmarks, die dieselben Knochen und auch häufig die Wirbelsäule betreffen. Sie rufen oft Knochenschmerzen hervor. Durch Knochenschmelzung entstehen im Röntgenbild kenntliche umschriebene Aufhellungen des Knochenschattens (Abb. 37), später infolge reaktiver Knochenwucherung Verdichtungen desselben. Klinisch bedeutungsvoll ist die oft lange Latenz des Prozesses, die mehrere Jahre betragen kann, so daß der Zusammenhang mit der lange vorangegangenen Typhuserkrankung häufig nicht von vornherein erkannt wird.

Selten werden auch bei der BANGschen Krankheit osteomyelitische Herde und Periostitis beobachtet. JENSEN sah eine durch BANG-Bacillen hervorgerufene Spondylitis, die dem Bild der typhösen Spondylitis glich.

Knochenlues.

Bei der Lues spielen Erkrankungen der Knochen eine erhebliche Rolle. Sie werden weit häufiger bei unkultivierten Völkern als in den heutigen Kulturländern beobachtet; vielleicht ist dies auf Verschiedenheit der Behandlung zurückzuführen. Sie kommen in allen Stadien der Erkrankung vor.

Bei der kongenitalen Lues ist zunächst die *Osteochondritis* der Feten und Neugeborenen zu nennen, bei welcher die normalerweise zarte

geradlinige, rein weiße Verkalkungszone eine zackige verbreiterte gelbweiße Linie darstellt, die von der Epiphyse durch eine weiche Granulationsmasse abgegrenzt ist. An dieser Stelle auftretende Verschiebungen des distalen Teils gegenüber dem Schaft bilden die Ursache der PARROTSchen Pseudoparalyse.

Weiter tritt die kongenitale Knochenlues des Kindesalters in Form einer *Periostitis* auf, bei welcher das Periost der langen Röhrenknochen, namentlich der Tibien, in beiderseits symmetrischer Weise auf längere Strecken ziemlich gleichmäßig wuchert und Knochengewebe bildet. Im Röntgenbild erscheint

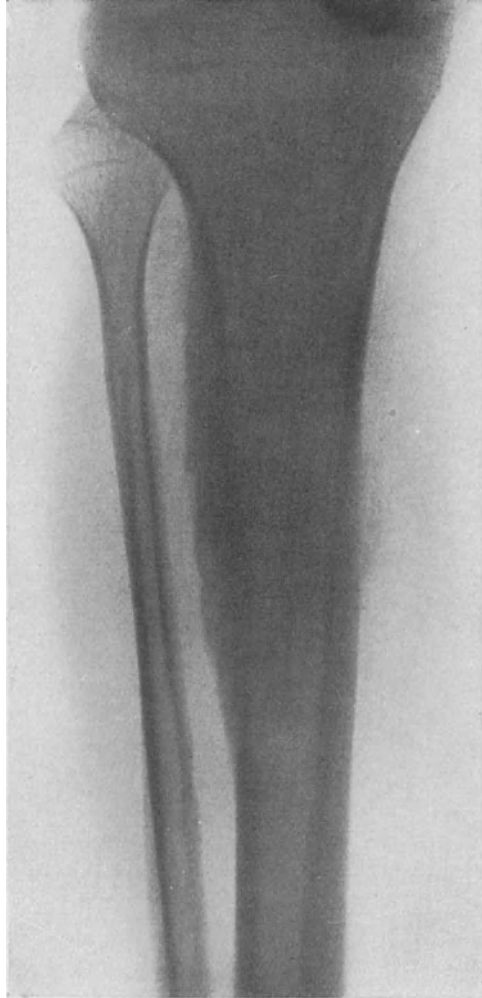


Abb. 38. Periostitis luetica der Tibia bei Lues acquisata.

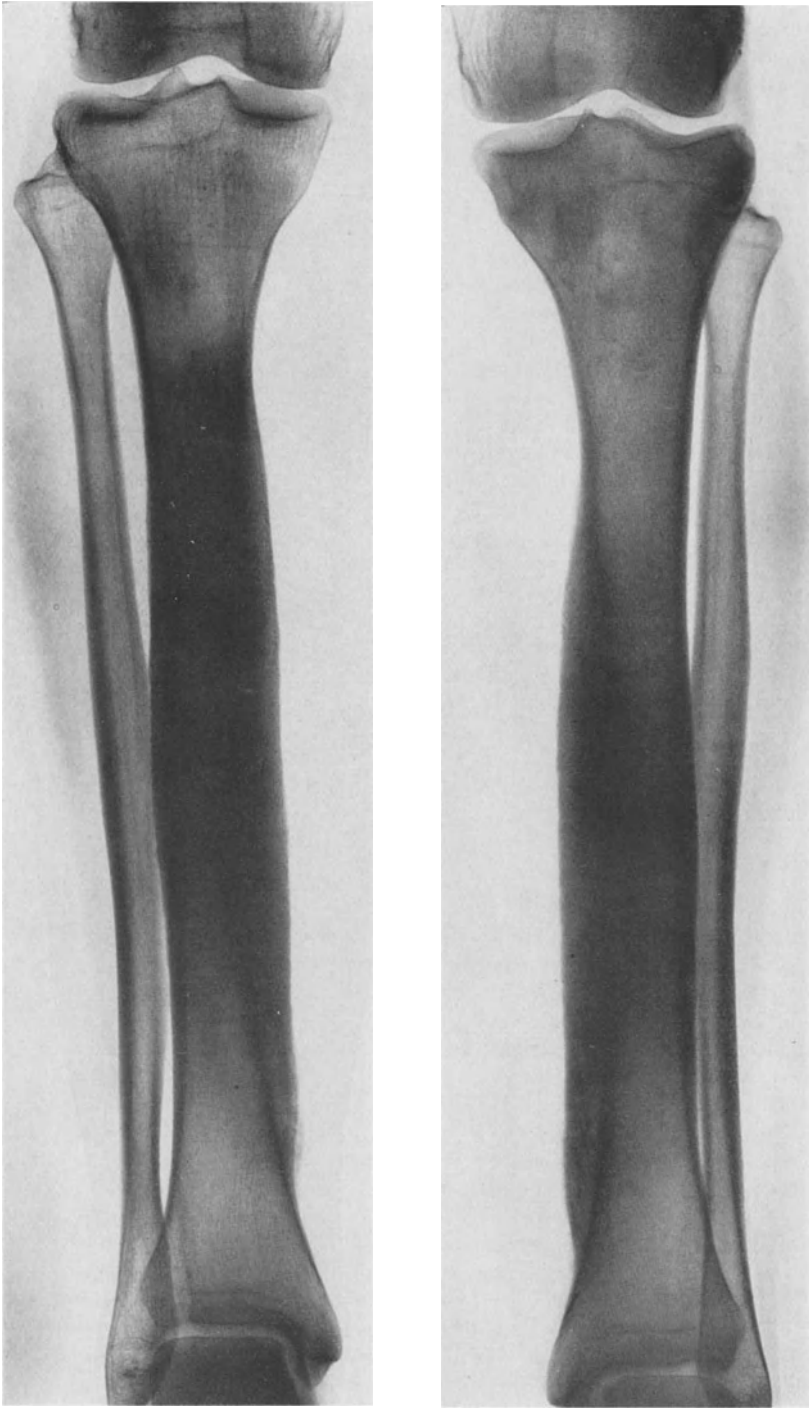


Abb. 39. Symmetrische Osteosklerose beider Tibien bei Lues hereditaria.
(Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

die Diaphyse von parallel verlaufenden Streifen begleitet. Seltener ist eine kongenitale Osteomyelitisluetica, die besonders an den Grund- und Mittelphalangen der Hände und Füße Knochenverdickungen hervorruft.

Eine im späteren Jugendalter auftretende sog. *Lues congenita tarda* führt zu Verdickungen (vgl. Abb. 39) und Verbiegungen, zum Teil auch Verlängerungen der langen Röhrenknochen, am häufigsten zu typischen säbelscheidenartigen Verkrümmungen der Schienbeine.

Bei der *erworbenen Lues* kommen Knochenerkrankungen sowohl im sekundären als im tertiären Stadium vor.

Bei der *sekundären Knochenlues* handelt es sich meist um Entzündungen der Knochenhaut, welche schmerzhafte Schwellungen und derbe hyperämische Infiltrationen hervorrufen.

Im *tertiären Stadium* treten umschriebene *Gummiknoten* im Knochen auf, die im Inneren zerfallen und Fluktuation zeigen; nach erfolgter Resorption wird über dem entstandenen grubigen Knochendefekt narbig zusammengezogen. Außerdem entwickeln sich im Tertiärstadium der Lues durch endostale und periostale Wucherungen erhebliche

Knochenverdickungen (*Osteosklerose*). Als charakteristisch für Lues

werden die nächtlich auftretenden Knochenschmerzen (*Dolores osteocopi*) angegeben. Die tertiären luischen Veränderungen können in allen Teilen des Skelets auftreten. Besonders häufig werden die Schädelknochen befallen.

Unter einer antiluischen Behandlung mit Salvarsan, Quecksilber oder Wismut bilden sich die luischen Knochenveränderungen oft überraschend schnell zurück. Die Knochengummata werden auch nach innerlichen Gaben von Jodkali (10,0 auf 150 mehrmals täglich 1 Eßlöffel) oft in kurzer Zeit, sogar innerhalb weniger Tage resorbiert.



Abb. 40. Tuberkulöser Einschmelzungsherd mit zentralem Sequester im Femurkopf (Operation).

Knochentuberkulose.

Die Knochentuberkulose tritt am häufigsten in Gestalt umschriebener Zerstörungsherde auf, die vorwiegend in den Epiphysen der Knochen gelegen sind. Von diesen geht oft eine sekundäre Gelenktuberkulose aus. Sie erscheinen im Röntgenbild als umschriebene Aufhellungen, innerhalb derer oft ein Knochen-sequester erkennbar ist (vgl. Abb. 40). Das Knochengewebe der Umgebung zeigt häufig eine Atrophie, dagegen neigt es nicht, wie bei der Lues, zu einer Sklerose. Periostale Veränderungen kommen bei der Tuberkulose selten vor, verhältnismäßig am meisten noch bei der im Kindesalter auftretenden Spina ventosa der Fingerknochen. Häufig gehen von tuberkulösen Knochenherden

Abscesse aus, die sich entlang den anatomisch gegebenen Bahnen weithin verbreiten können und meist der Schwere entsprechend sich abwärts senken. So können von einer Caries der Wirbelsäule ausgehende Senkungsabscesse sich oft auf und entlang dem Musculus psoas zur Leistengegend hin entwickeln. Die Haut zeigt über diesen kalten Abscessen keine oder nur geringe Rötung.



Abb. 41. Lymphogranulomatose an der Humerusdiaphyse. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)



Abb. 42. (Lymphogranulomatose des 2. Lendenwirbels. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

Eine besondere Form multipler tuberkulöser Knochenherde, die vorwiegend in den distalen Knochen, namentlich in den Phalangen, lokalisiert sind und nur wenig auffällige örtliche Krankheitserscheinungen verursachen, findet sich bei einer eigenartigen torpide verlaufenden Form der Tuberkulose. Dabei treten auch an anderen Organen ähnliche tuberkulöse Herde, die durch ihr blandes Verhalten und histologisch durch eine großzellige Hyperplasie des Granulationsgewebes ausgezeichnet sind (MYLIUS, SCHÜRSMANN), so an der Haut (Lupus pernio

BESNIER, BÖCK) in Milz, Leber, Lungen usw. in hämatogener Verbreitung auf. Obwohl die Tuberkulinreaktionen meist negativ ausfallen, ist an der tuberkulösen Natur dieser Herde nach dem histologischen Verhalten nicht zu zweifeln. Im Röntgenbild erscheinen die multiplen Knochenherde als umschriebene kreisrunde Aufhellungen und sind danach auf Grund dieser Erscheinungen von JÜNGLING als *Ostitis tuberculosa multiplex cystoides* beschrieben worden.

Die Behandlung der Knochentuberkulose und davon ausgehender Abszesse gilt als chirurgisches Gebiet. In erster Linie kommen jedoch vor operativen Maßnahmen konservative Behandlungsmethoden, namentlich Bestrahlungen mit natürlicher oder künstlicher Höhensonne, in Betracht. Diese können bei entsprechend langer Ausdehnung zu guten Erfolgen führen.

Knochenkrankungen bei Lymphogranulomatose, Lepra, Aktinomykose.

Die *Lymphogranulomatose* setzt nicht selten aus spezifischem Granulationsgewebe bestehende Herde in den Knochen, die im Röntgenbild als rundliche, unscharf begrenzte Aufhellungen erkannt werden. Durch Zerstörung von Wirbelkörpern (vgl. Abb. 42) kann eine Kompression des Rückenmarks und dadurch eine Querschnittsunterbrechung desselben bewirkt werden.

Bei *Lepra* kommen sowohl Knochenleprose als eine ossifizierende Periostitis vor. Von diesen echt leprösen Veränderungen sind die Knochenzerstörungen durch *Lepra nervosa* zu unterscheiden, die nicht durch direkte Einwirkung von *Lepra*-bacillen auf den Knochen, sondern auf dem Weg über die Nervenschädigung zustande kommen.

Die *Aktinomykose* ruft langdauernde fistelnde Knochenentzündungen hervor, die selten vom Knochen selbst, häufiger von den umgebenden Weichteilen ausgehen.

Knochenechinokokken.

Echinokokken können in seltenen Fällen im Knochen sich ansiedeln und hier hochgradige Zerstörungen hervorrufen, auch Knochenfrakturen herbeiführen. Das Röntgenbild zeigt umschriebene rundliche Aufhellungen innerhalb „aufgeblasener“ Knochenkonturen oder in späteren Stadien ganz unregelmäßige, von Aufhellungen durchsetzte, wie zerfressen aussehende Schattenbildungen.



Abb. 43. Knochenzerstörungen bei Lepra. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

Knochenveränderungen bei Erkrankungen des Blutes

sind zum Teil bei deren Darstellung geschildert. Hier sei nur eine kurze Zusammenfassung gegeben.

Bei *leukämischen Erkrankungen* des Kindesalters werden mitunter periostale und endostale Knochenwucherungen mit Ausgang in Sklerose beobachtet (HÄSSLER und KRAUSPE, TAYLOR, LE WALD, ALLISON, FEER). Bei der Leukämie im Erwachsenenalter kommen derartige osteoplastische und andererseits noch seltener auch den Knochen einschmelzende osteoklastische Veränderungen nur ausnahmsweise vor. Bei den osteosklerotischen Prozessen handelt es sich teils um typische leukämische, teils um aleukämische Myelosen mit nur geringer Leukocytenzahl, aber unreifen Markzellen, Myelocyten usw. in dem im übrigen anämischen Blutbild, so in den Fällen von HEUCK, SCHMORL, SCHWARZ, NAUWERK und MORITZ, nur ausnahmsweise um lymphatische Leukämie (ASSMANN). Aufhellungen der Knochenschatten im Röntgenbild, die auf Knocheneinschmelzung hinweisen, sind von HÄNISCH und QUERNER sowohl bei lymphatischer als bei myelotischer Leukämie beobachtet. PFÖRRINGER sah eine Fraktur durch Knochenarrosion. Die geschwulstartigen leukämischen Bildungen des Chloroms rufen örtliche Zerstörungen des Knochens hervor.

In seltenen Fällen kommt bei schwer anämischen Zuständen, bei welchen Veränderungen des Knochenmarks verschiedener Art gefunden werden, eine Osteosklerose vor (*Osteosklerotische Anämie* ASSMANN, OVERGAARD).

Die bei der *Marmorknochenkrankheit* (ALBERS-SCHÖNBERG) auftretenden Blutveränderungen werden als Folge der Einschränkung des blutbildenden Marks durch die verdickte Knochensubstanz aufgefaßt. Dieses Krankheitsbild ist einem besonderen Abschnitt näher geschildert (vgl. S. 670).

Bei der zuerst von COOLEY beschriebenen kindlichen *Erythroblastenanämie*, die bei Bewohnern der Nordküste des Mittelmeeres vorkommt, haben die Knochen oft eine veränderte Struktur, indem die Markräume erweitert, die Trabekel vergrößert sind und die Corticalis verdünnt ist. Hierdurch entwickelt sich der sog. Bürstenschädel, bei welchem das Röntgenbild innerhalb der verbreiterten Diploë die groben Marktrabekel wie Igelstacheln senkrecht auf der Tabula interna stehend erkennen läßt. An anderen Knochen, z. B. an den Phalangen und auch an manchen Rumpfknochen wird eine netzförmige Zeichnung beobachtet; die Schattenstreifen der vergrößerten Trabekel teilen die hellen, stark erweiterten spongiösen Markräume felderartig innerhalb einer verschmälerten Rindenschicht ab.

Hierzu in Parallele setzt GÄNSSLEN gewisse von ihm bei *hämolytischem Ikterus* beobachtete Veränderungen im Knochenbau namentlich im Bereiche des Schädels, die oft als Turmschädel, bisweilen auch als Rund- oder Quadratschädel in Erscheinung treten und auf frühzeitige Verknöcherung der Schädelnähte, insbesondere der Coronarnähte zurückgeführt werden. Ein Vorkommen ähnlicher Skeletveränderungen stellte GÄNSSLEN auch bei anderen Formen von hämolytischer Anämie, der Sichelzellenanämie und Elliptocytose, ferner auch bei der Polycythämie, der chronischen Malaria und bei chronischen Infektionen mit gesteigertem Bluterfall im Kindesalter fest. Er faßt sie als Folgeerscheinungen einer in das Entwicklungsalter fallenden langdauernden Hyperaktivität des Knochenmarks auf. Diese Annahme, daß derartige bei den hämolytischen Anämien bisher als konstitutionelle Merkmale angesehenen Bildungsanomalien in Wirklichkeit nur sekundäre Merkmale sind, stößt jedoch namentlich bezüglich weiterer Bildungsfehler am Schädel, z. B. eines hohen Gaumens, einer Mikrognathie und in Anbetracht der vielen Bildungsdefekte an Auge, Ohr, Haut und Gliedmaßen, die auch häufig beim hämolytischen Ikterus beobachtet werden,

auf erhebliche Schwierigkeiten und widerlegt nicht die Auffassung, daß es sich hierbei um koordinierte Entwicklungsstörungen auf dem Boden von Erbschäden handelt.

Knochenveränderungen bei Erkrankungen des Stoffwechsels.

Bei *Morbus Gaucher* entstehen durch Einlagerung von GAUCHER-Zellen ins Knochengewebe herdförmige Zerstörungen des Knochens, der dadurch sehr verbreitete Rarefikationen erleiden kann, so daß das Röntgenbild ein durchlöcherteres, mitunter geradezu wurmstichiges Aussehen zeigt.

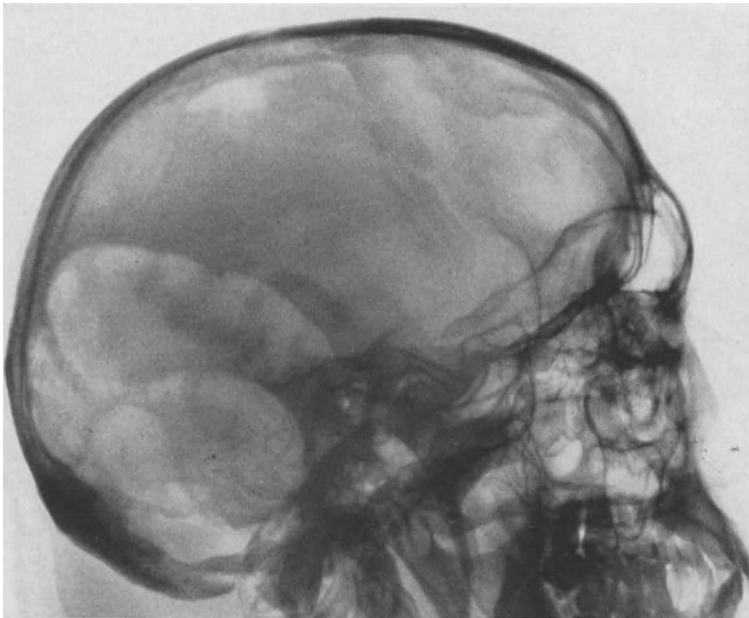


Abb. 44. CHRISTIAN-SCHÜLLERSche Erkrankung. Schädeldefekte. (Univ.-Ohrenklinik und Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.).

Bei der CHRISTIAN-SCHÜLLERSchen Krankheit entstehen durch Lipoid-einlagerungen Einschmelzungen von Knochensubstanz in oft erheblicher Ausdehnung von scharfer Begrenzung, namentlich in den Schädelknochen, die im Röntgenbild als rundliche oder unregelmäßig gestaltete landkartenartige Aufhellungen erscheinen. Solche cholesterinhaltigen Massen können auch vom Keilbeinkörper aus den Hypophysenstiel und auch die Hypophyse selbst umgeben und durch Druck hierauf die Symptome des Diabetes insipidus oder der Dystrophia adiposo-genitalis erzeugen oder andererseits in die Orbita vordringen und zu einer Protrusio bulbi Anlaß geben. Dieses vollständige Symptomenbild der CHRISTIAN-SCHÜLLERSchen Krankheit ist aber nicht immer ausgeprägt. Am häufigsten sind die Knochenveränderungen, die auch isoliert auftreten können. Im Blutserum wird oft, aber nicht regelmäßig eine Erhöhung der Cholesterinwerte gefunden. Der Kalkphosphorstoffwechsel ist nicht verändert.

CHRISTIAN-SCHÜLLERSche Krankheit: 28jähriger Mann. Wiederholte Oberschenkel-frakturen bei geringfügigen Unfällen, langdauernde Fistel hinter dem linken Ohr. Operation in der Universitäts-Ohrenklinik ergab typische *Schaumzellen* und granulomartiges Gewebe.

Auf Röntgenaufnahmen multiple scharf begrenzte *Aufhellungen* in den Schädelknochen (Abb. 44), Schulterblättern, Darmbeinschaukeln und Oberschenkeln (Abb. 45).

Auffallend niedrige Blutcholesterinwerte (um 80 mg-%).

Ähnliche Knochenzerstörungen durch Einlagerung von lipoidhaltigen Zellen kommen auch bei der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung vor.

Es gibt auch eine *generalisierte Xanthomatose* der Knochen, bei welcher eine Cholesterinspeicherung hauptsächlich im Knochenmark, aber auch an anderen

Stellen des reticulo-endothelialen Apparates auftritt. Im Röntgenbild sind cystenartige Aufhellungen an den Knochen sichtbar, die eine Ähnlichkeit mit dem Bild der Ostitis fibrosa generalisata aufweisen können (SHELLING und ALLEN, VOSHELL). In hochgradigen Fällen treten an den Stellen der Einlagerungen Aufbauchungen und Deformierungen der Knochenkonturen ein. Es können auch Frakturen entstehen.



Abb. 45. CHRISTIAN-SCHÜLLERSche Erkrankung. Oberschenkel von zahlreichen Herden durchsetzt. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.).

Geschwülste der Knochen.

Die isolierten Knochengeschwülste, unter denen Sarkome und Mischgeschwülste am häufigsten sind, bedürfen der chirurgischen Behandlung und sind deshalb hier nicht zu beschreiben. Dagegen finden sich bei den multiplen Knochengeschwülsten vielseitige, das Gebiet der inneren Medizin berührende Symptomenbilder.

Es gibt primär auftretende multiple Knochentumoren benignen und malignen Natur und metastatische, stets bösartige Knochengeschwülste.

Multiple gutartige Knochenkrankungen sind die *Enchondrome* und die *kartilaginären Exostosen*, welche sich auf vererbter Grundlage entwickeln.

Multiple Enchondrome (Chondromatose)

treten besonders an den Händen und Füßen, außerdem auch an anderen Knochen der Gliedmaßen und am Rumpf auf. Oft wird ein symmetrisches Verhalten auf beiden Seiten beobachtet. Es kommen aber auch im wesentlichen einseitig entwickelte Geschwülste vor. Durch gleichzeitige Wachstumshemmung der befallenen Knochen tritt dann eine Verkürzung einer Seite auf. Diese Wachstumsstörung wird als *OLLIERSche Krankheit* bezeichnet. Bisweilen treten die Knorpelgeschwülste, vergesellschaftet mit Fibromen und Hämangiomen, auf.

Das Wesen dieser Geschwülste besteht darin, daß sowohl Rinden- als Marksubstanz des Knochens durch wucherndes Knorpelgewebe ersetzt werden. Dieses kann auch nach außen hin wachsen und derbe knollige Auswüchse bilden.

Im Röntgenbild entstehen an Stelle der normalen Knochenzeichnung Schatten von mittlerer Dichte, die nur ungefähr den ursprünglichen Knochenumrissen entsprechen, oft unförmige Verbreiterungen derselben darstellen. Im Inneren dieser Knorpelwucherungen werden oft krümelige Verkalkungen gebildet, die im Röntgenbilde als fleckige Schatten sichtbar sind (vgl. Abb. 46).

Während die Chondrome im allgemeinen gutartige Geschwülste darstellen, tritt mitunter an einer Stelle eine maligne sarkomatöse Degeneration ein, von der aus Metastasen im übrigen Körper gebildet werden.

Kartilaginäre Exostosen.

Nicht zu den echten Geschwülsten gehören die hier nur kurz erwähnten multiplen kartilaginären Exostosen. Es handelt sich um ein Leiden mit dominanter Vererbung. Es befällt beide Geschlechter, kommt aber beim männlichen doppelt so häufig vor als beim weiblichen. Die Knochenneubildungen treten meist zur Zeit der Pubertät an solchen Stellen des Skelets auf, die knorpelig präformiert sind. An den Knochen, welche mit den kartilaginären Exostosen behaftet sind, treten oft Wachstumshemmungen auf; z. B. bleibt ein Metacarpalknochen, der eine Exostose trägt, gegenüber den normalen Nachbarknochen oder ein Vorderarmknochen gegenüber den anderen im Wachstum zurück. Am häufigsten finden sich die Exostosen an den Metaphysen der langen Röhrenknochen, insbesondere in der Umgebung des Kniegelenks an der unteren Femur- und der oberen Tibia-, ferner an der oberen Humerusmetaphyse und an den distalen Abschnitten der Vorderarmknochen, seltener am Becken und Schultergürtel. Sehr selten ist eine maligne Degeneration.

Im Röntgenbilde sind die multiplen kartilaginären Exostosen als Ansätze und Vorsprünge an den Knochen Schatten mit deutlicher Differenzierung in Rinden- und Marksubstanz und ausgeprägter Bälkchenbezeichnung zu erkennen.

Von größerem Interesse für die innere Medizin sind die *malignen multiplen Knochengeschwülste* und zwar deshalb, weil dadurch häufig Knochenschmerzen hervorgerufen werden, die oft fälschlich als Rheumatismus oder Neuralgie gedeutet werden, und weil andererseits durch die Schädigung des Knochenmarks schwere Blutveränderungen entstehen können.

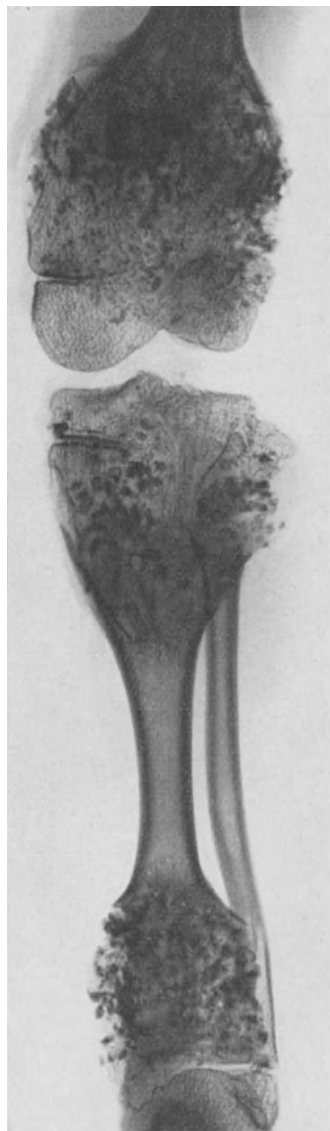


Abb. 46. Multiple Enchondrome. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.).

Primäre multiple Knochengeschwülste sind die

multiplen Myelome und Endotheliome.

Sie unterscheiden sich nur histologisch voneinander und rufen ganz ähnliche Krankheitsbilder hervor.

Makroskopisch-anatomisch handelt es sich bei beiden um multiple, recht scharf begrenzte Tumoren des Knochenmarks von annähernd gleicher Größe, die fast das ganze Rumpfskelet sowie den Schädel und oft auch einen Teil der Extremitätenknochen zu durchsetzen pflegen. Rippen, Sternum, Wirbelsäule, Beckenknochen, Schlüsselbeine sowie der Schädel sind von meist dichtstehenden Tumoren erfüllt. Durch die von innen nach außen wachsenden

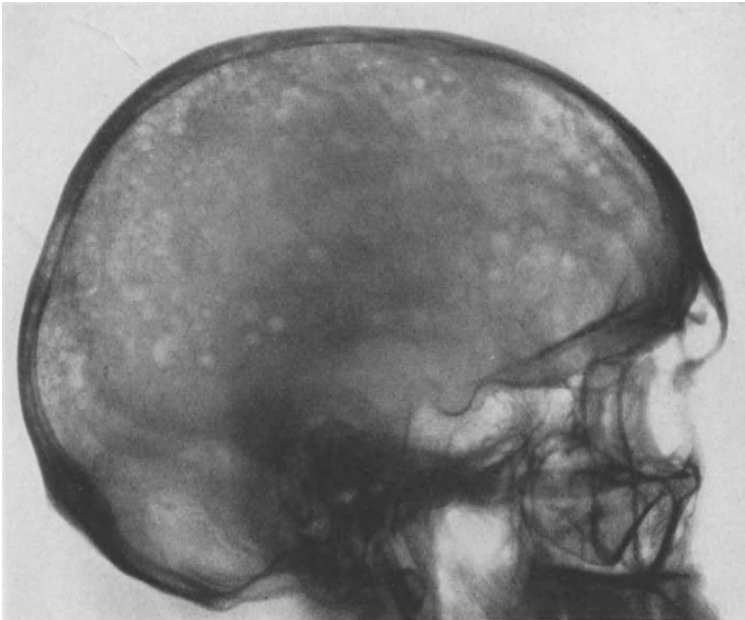


Abb. 47. Multiple Myelome. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.).

Geschwülste wird die Corticalis verdünnt und schließlich zerstört. Bei Betastung zeigt der Knochen durch Eindringen feiner Teile der Corticalis bisweilen ein Pergamentknittern. Manchmal bilden die Geschwülste des Marks palpable Auftreibungen der Knochen. An vielen Teilen des Skelets kommt es durch Einschmelzung des Knochens zu Spontanfrakturen und Deformationen der Knochen, so an Rippen und Sternum, das S-förmig verbogen werden kann, und an der Wirbelsäule, die sich kyphotisch oder kyphoskolyotisch krümmt, so daß der Rumpf des Kranken bisweilen auffallend verkürzt wird und ganz in sich zusammensinkt. Besonders typisch im anatomischen Bild sind die wie mit einem Locheisen ausgestanzten Vertiefungen am Schädeldach (vgl. Abb. 47). An den langen Röhrenknochen werden an der Innenfläche der Corticalis aneinandergereihte lacunäre Einbuchtungen gebildet, die durch scharfe Kämme voneinander geschieden werden, so daß der Innenrand der Corticalis auf dem Sägeschnitt ein feingekerbtes Aussehen erhält.

Diesem anatomischen Verhalten entspricht das Röntgenbild. Es zeigt gleichfalls wie mit einem Locheisen ausgestanzte multiple Aufhellungen (vgl. Abb. 47).

Diese sind meist schärfer abgegrenzt als die ähnlichen osteoklastischen Carcinomherde der Knochen; doch kann auf solch feine und nicht immer ausgesprochene Unterschiede hin eine sichere Unterscheidung kaum getroffen werden. An der Wirbelsäule entstehen durch hochgradige Knochenzerstörung und Kalkverarmung ganz ähnliche Bilder wie bei der Osteomalacie und bei Osteoporose im Senium und bei der CUSHINGSchen Krankheit. Die Wirbelkörper sind stark verkürzt, durch die Zwischenwirbelscheiben zu bikonkaven Scheiben zusammengedrückt (Fischwirbel) und im Röntgenbilde von glasklarer Beschaffenheit.

In dem zuerst von KAHLER beschriebenen *klinischen Krankheitsbilde* treten Knochenschmerzen von oft periodischem Charakter hervor, die vielfach für rheumatisch gehalten werden. Von seiten des Nervensystems bestehen Parästhesien und Hyperalgesien der Haut. Ferner kann es durch Druck der Nervenstämmen zu lokalen Nervenstörungen sensibler und motorischer Art und durch Kompression des Rückenmarks zum Bilde der Querschnittsmyelitis kommen. Eine Anämie mit Reduktion des Hämoglobingehaltes und der Erythrocytenzahl besteht gewöhnlich auch in mäßigem Grade. Reizungserscheinungen des Knochenmarks sind im Blutbild meist weniger ausgesprochen als bei den metastatischen Knochengeschwülsten; insbesondere werden seltener so zahlreiche Normoblasten aufgefunden wie bei jener Erkrankung; einige Myelocyten werden oft auch bei den multiplen Myelomen angetroffen. Die Blutkörperchengeschwindigkeit ist außerordentlich stark erhöht.

Den besten Aufschluß über das Verhalten des Knochenmarks gibt das Sternalpunktat, welches vorwiegend aus gleich großen rundlichen Myelomzellen mit rundlichem Kern und basophilem, nicht gekörntem Protoplasma besteht (vgl. Abb. 48); bisweilen sind in diesem einzelne Vakuolen sichtbar.

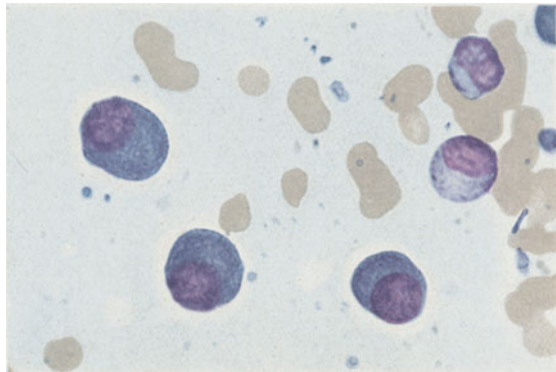


Abb. 48. Sternalpunktat bei multiplem Myelom. Links 3 große Myelomzellen mit stark blau gefärbtem Protoplasma. Daneben rechts 2 Myelocyten. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

Im Blutserum wird oft eine erhebliche Erhöhung der Proteine angetroffen; sie sind nach SNAPPER statt der Normalwerte von 65—85 mg-% auf etwa 130 mg-% erhöht. Der Blutkalkspiegel ist oft mäßig erhöht, der Phosphatspiegel dagegen nicht verändert.

Im Blutserum wird oft eine erhebliche Erhöhung der Proteine angetroffen; sie sind nach SNAPPER statt der Normalwerte von 65—85 mg-% auf etwa 130 mg-% erhöht. Der Blutkalkspiegel ist oft mäßig erhöht, der Phosphatspiegel dagegen nicht verändert.

Eine besondere Eigenart der multiplen Myelome ist das Auftreten des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers, welcher sowohl im Blut als im Harn, aber nicht immer in beiden gleichzeitig gefunden wird. Der Nachweis im Blut erfordert besondere Methoden. Im Harn fällt der BENCE-JONESSche Körper bei saurer Reaktion schon bei 40—60° als Niederschlag aus, welcher sich bei stärkerer Erhitzung wieder löst und beim Erkalten wiederum auftritt. Freilich wird er nicht in jedem Falle und nicht ständig beobachtet, bei wiederholter Untersuchung wird er aber in den meisten Fällen wenigstens zeitweise angetroffen. Sein alleiniger Nachweis macht die Diagnose der multiplen Myelome sehr wahrscheinlich, sichert sie aber nicht vollständig, da er auch in seltenen Fällen bei anderen Erkrankungen des Knochenmarks, so bei lymphatischer Leukämie und bei Nebenringeschwulstmetastasen im Knochenmark beobachtet ist.

Neben dem BENCE-JONESSchen Körper findet sich mitunter Albumen als Ausdruck einer gleichzeitig bestehenden Schrumpfniere. Auch nephrotische Veränderungen der Niere werden beobachtet.

Als *Behandlung* kommt nur eine Röntgenbestrahlung der befallenen Knochen in Frage, welche mitunter einen deutlich schmerzlindernden Einfluß ausübt, aber keine Heilung des fortschreitenden Prozesses herbeiführen kann.

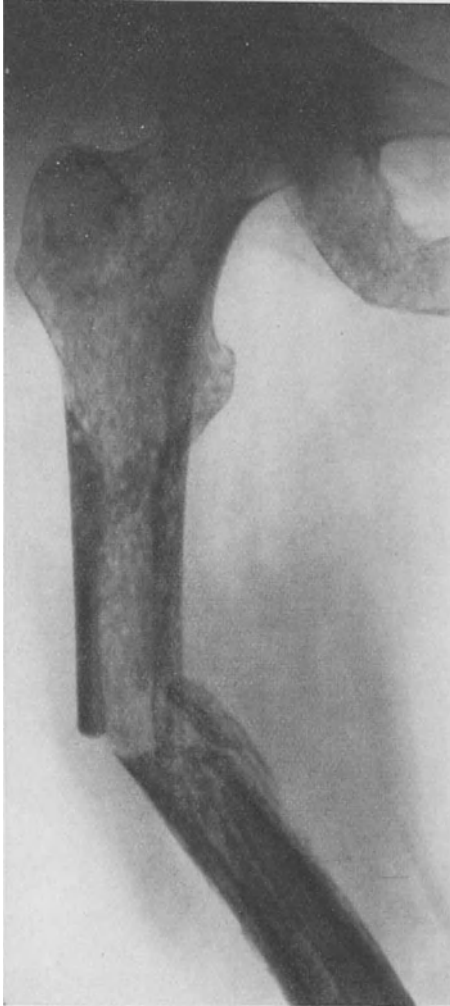


Abb. 49. Knochencarcinose in Femur und Becken infolge Mammacarcinom. Spontanfraktur des Femur. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

pergewicht, Temperatur usw.). Hierzu kommen die von dem Primärtumor ausgehenden Symptome.

Die *Skeletmetastasen* kommen am häufigsten an den Knochen des Rumpfes, an der Wirbelsäule, den Rippen, Schlüsselbeinen, Becken und Sternum vor, weniger oft, aber auch keineswegs selten, an den Knochen des Schädels und der Gliedmaßen. Mitunter sind lokale Auftreibungen der Knochen durch Tumorknoten palpabel. Manchmal eröffnen Spontanfrakturen, die ganz aus heiterem Himmel ohne Vorboten erfolgen, das Krankheitsbild.

Metastatische Knochengeschwülste.

Die metastatischen Knochengeschwülste sind am häufigsten *Carcinome*. Sie nehmen ihren Ausgang von Primärtumoren der verschiedensten Organe, unter denen aber einige in sehr auffälliger Weise an Häufigkeit vorherrschen. In erster Linie handelt es sich um Carcinome der Prostata und Mamma, ferner der Thyreoidea und des Magens, mitunter auch der Nebennieren, seltener um Geschwülste anderer Organe wie z. B. der Ovarien, der Gallengänge usw. Die an sich nicht sehr häufigen Prostatacarcinome setzen in einem so hohen Prozentsatz Knochenmetastasen, daß bei ihnen eine besondere Affinität zu dem Knochensystem angenommen werden muß. Die Knochenmetastasen werden im Knochenmark gebildet, dessen Capillaren mit Krebszellen vollgestopft erscheinen. Durch deren Wucherung kann einerseits der Knochen selbst angenagt und zerstört werden (*osteoklastische Carcinose*), andererseits kann sich in einer Minderzahl von Fällen an die Krebswucherungen im Mark eine Neubildung von Knochen anschließen (*osteoplastische Carcinose*, RECKLINGHAUSEN).

Die *klinischen Krankheitszeichen* der multiplen Knochengeschwülste können eingeteilt werden in solche der Knochen, des Blutes und der blutbildenden Organe, des Nervensystems und des Allgemeinzustandes (in bezug auf Kör-

Das geläufigste Krankheitszeichen ist eine spontane Schmerzhaftigkeit der Knochen und besonders ihre Empfindlichkeit auf Druck und bei Beklopfen. Diese Beschwerden werden oft lange Zeit für rheumatisch, manchmal auch für hysterisch oder simuliert gehalten. Ihre Hartnäckigkeit bei gleichzeitigem allgemeinem Rückgang der Körperkräfte zusammen mit den Zeichen der Anämie läßt manchmal bei dem Erfahrenen zuerst den Verdacht auf die wahre ernstere Ursache aufkommen.

Am sichersten können die Knochenveränderungen im *Röntgenbild* erkannt werden, welches den sichtbaren Ausdruck des anatomischen Verhaltens darstellt.

Bei der *osteoklastischen Form* der Knochenkarzinose zeigt das Röntgenbild der Knochen teils umschriebene örtlich begrenzte, teils ineinanderfließende Aufhellungen von sehr verschiedener Ausdehnung. Teils handelt es sich um lokale Defekte mit ungleichmäßigen zerrissenen Rändern der knöchernen Begrenzung, so namentlich bei den größeren Herden in den Extremitätenknochen, teils um multiple, manchmal geradezu zahllose rundliche kleine Aufhellungen von annähernd gleicher Größe, etwa von Linsengröße (vgl. Abb. 49), so z. B. in den Rippenshatten, welche dadurch wie mit Poren durchsetzt sind; teils fließen diese auch zu größeren Defekten zusammen, so daß einzelne Rippen oder Rippenteile oder auch das Sternum im Röntgenbilde wie ausgelöscht erscheinen. Carcinometastasen der Wirbelknochen bewirken Defekte der Wirbelschatten, die im ventrodorsalen sagittalen Bild oder manchmal noch besser auf Quer- oder Schrägaufnahmen erkannt werden. Am Schädeldach werden durch osteoklastische Prozesse sowohl örtlich beschränkte als verbreitete vielfach ineinanderfließende Aufhellungen erzeugt, so daß das Bild ein landkartenähnliches Aussehen erhält.

Die *osteoplastische Form* der Knochenkarzinose, bei welcher ein Knochenanbau stattfindet, ist dementsprechend wenigstens teilweise durch eine Schattenvermehrung ausgezeichnet; hiermit kann aber infolge Kombination mit gleichzeitig vorhandenen osteoklastischen Herden eine Schattenverminderung an anderen Stellen vereinigt sein (vgl. Abb. 50). Die größere Rolle spielt meist eine endostale Knochenwucherung; diese führt zu einer Verdichtung der Knochenbälkchen, die sich gleichfalls an verschiedenen Stellen in unregelmäßiger Weise vollzieht, und gibt dadurch zu einer Verwaschenheit und Verdichtung der Knochenstruktur Anlaß. Infolgedessen erscheint das Röntgenbild der Knochen im Innern und an den Rändern von dichterem, aber dabei unregelmäßigem Gefüge, „watteähnlich“. Bei noch höheren Graden der Osteosklerose, in denen die Markräume vollständig durch Knochen ersetzt sind, verursacht diese sog. *Eburnisation* des Knochens im Röntgenbild eine gleichmäßige tiefe Verschattung.

Oft ist eine ausgesprochene *Blutarmut* das am meisten hervorstechende Krankheitszeichen, welches aber naturgemäß sehr verschiedenartige Ursachen haben kann. Die Blutuntersuchung ergibt fast stets eine Verminderung des Hämoglobingehaltes meist mittleren, seltener hohen Grades; die Zahl der Erythrocyten ist gewöhnlich herabgesetzt und zwar meist in geringerem Maße als der Hämoglobingehalt; der Färbeindex pflegt also geringer als 1 zu sein. Die Form, Größe und Färbbarkeit der Erythrocyten zeigt oft erhebliche Änderungen im Sinne einer Poikilocytose, Anisocytose und Polychromatophilie. Zeichen einer Blutregeneration sind sehr häufig in ausgesprochenster Weise vorhanden, werden aber in einzelnen Fällen vermißt. Hierunter ist in erster Linie das Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen und zwar von Normoblasten im strömenden Blute zu nennen. Diese sind manchmal in außerordentlich großer Menge vorhanden, so daß in jedem Gesichtsfeld ein oder mehrere kernhaltige Blutkörperchen im Ausstrichpräparat gefunden werden. Eine solche Menge von Normoblasten ist gerade bei multiplen Tumormetastasen im Knochenmark

besonders häufig und deshalb geeignet, den Verdacht auf das vorliegende Krankheitsbild zu lenken, wenngleich sie auch vorübergehend bei „Blutkrisen“ aus anderen Ursachen, z. B. nach schweren Ulcusblutungen vorkommt. Die nicht-gekernten Erythrocyten zeigen oft Granulierung bei der Vitalfärbung, die diagnostisch in demselben Sinne als Zeichen einer Knochenmarksreizung zu werten ist wie das gehäufte Auftreten von Normoblasten.

Die Leukocyten sind an Zahl meist, aber nicht immer, vermehrt. Gewöhnlich findet sich eine polynukleäre Leukocytose mäßigen Grades um 10—15 000 Leukocyten herum. In selteneren Fällen erreicht sie höhere Grade bis zu 50 000 Leuko-



Abb.50. Vorwiegend osteoplastische Carcinose des Beckens und der Wirbelsäule infolge von Prostatacarcinom (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

cyten, ausnahmsweise sogar noch wesentlich höhere Werte (s. unten). Andererseits kann aber auch eine Vermehrung der Leukocyten vollständig vermißt werden und im Gegenteil eine mäßige Verminderung der Leukocyten, insbesondere der polynukleären Leukocyten vorhanden sein, also eine mäßige Leukopenie mit relativem Überwiegen der Lymphocyten bestehen. Dies Verhalten zeigt einen Torpor des Knochenmarks an. Dort, wo auch sonst Zeichen einer vermehrten Regeneration vorhanden sind, findet man unter den Leukocyten oft Jugendformen, insbesondere vereinzelt Myelocyten. Das Vorhandensein und die Zahl der Myelocyten geht aber nicht immer mit der Menge der Normoblasten parallel, welche meist höhere Grade erreicht.

In außergewöhnlichen Fällen kann eine gesteigerte myeloische Metaplasie, die dann auch extramedullär in Leber, Milz, Nieren und Lymphknoten ausgeprägt zu sein pflegt, so hohe Grade erreichen, daß das Blut einer myeloischen Leukämie außerordentlich ähnlich sehen kann. So sind Leukocytenwerte zwischen 120 000 und 140 000 von SCHENK, DIEBALLA und ENTZ, KAST, SONNENFELD gefunden worden. Eine außerordentliche Ausschwemmung unreifer Leukocytenformen wurde von PETRANYI bei einer Gesamtzahl von 22 000 Leukocyten beobachtet.

Vor dem Tode waren hier 40% Myelocyten und 10% Myeloblasten vorhanden. Einen Unterschied gegenüber dem Blutbild der Leukämie bietet in solchen Fällen das Fehlen des Hiatus leucaemicus und die oft auffallend große Zahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen.

Die Blutplättchen sind meist vermehrt im Gegensatz zur perniziösen Anämie, bei welcher sie in der Regel vermindert sind. Gelegentlich wird aber auch eine Thrombopenie bei Knochenmarkscarcinose beobachtet.

Unter den blutbildenden Organen ist außer dem Knochenmark auch das Verhalten der *Milz* zu beachten. In den meisten Fällen wird diese zwar nicht verändert gefunden, in einer Minderzahl ist sie aber in verschiedenem Grade vergrößert und unter dem Rippenbogen zu fühlen.

Lymphknotenvergrößerungen werden manchmal angetroffen. In den meisten Fällen dürften diese auf Metastasen des Primärtumors zu beziehen sein.

Von seiten des *Nervensystems* werden bei den Tumormetastasen des Knochens verschiedenartige Symptome beobachtet.

So führt nicht selten eine Caries der Wirbelsäule, die am häufigsten nach Mammacarcinom beobachtet wird, zur Querschnittsunterbrechung des Rückenmarks, die aus dem bekannten Symptomenkomplex im Nervenstatus und außerdem am Kompressionssyndrom des Liquor cerebrospinalis (starke Eiweißvermehrung, starke NONNESche und PANDYSche Reaktion bei kaum vermehrter Zellzahl, Xanthochromie, QUECKENSTEDTSches Symptom) erkannt wird. Auch durch ein direktes Überwuchern der Tumoren vom Knochen auf die Meningen und ein Eindringen der Geschwulstmassen in diese können Wurzelsymptome in Gestalt radikulärer Schmerzen und Lähmungen hervorgerufen werden.

An der Schädelbasis entstehen infolge Kompression der austretenden Nerven und durch Wucherungsprozesse am Knochen nicht selten Lähmungen einzelner Hirnnerven z. B. am Facialis und Abducens sowie Parästhesien und Neuralgien im Trigemimus. Auf Durchsetzung des Felsenbeins durch Tumoren und eine dadurch hervorgerufene Osteosklerose zu beziehen ist eine Otosklerose, welche sowohl Störungen der Schallempfindung von labyrinthärem Charakter als auch der Schalleitung aufweist.

Allgemeine Störungen, die durch Erfüllung der Knochen mit Tumormetastasen hervorgerufen werden, spielen in vielen Fällen eine große Rolle. Es entsteht dadurch eine allgemeine Hinfälligkeit. Oft wird ein Schwund des Fettgewebes und der Muskulatur mit Rückgang des Körpergewichtes beobachtet; zusammen mit der meist gleichzeitig bestehenden Anämie und der fahlen Gesichtsfarbe wird hierdurch das Bild der Kachexie erzeugt. In manchen Fällen besteht ein wechselndes Fieber, welches sich meist um 38° herum bewegt, manchmal auch bis 40° ansteigen kann, meist aber keinen charakteristischen Typus erkennen läßt.

Weit seltener als Carcinome sind *multiple Sarkome* der Knochen. Sie entstehen von einem durch frühere Entwicklung und oft auch durch erhebliche Größe ausgezeichneten Primärtumor oder lassen einen bestimmten Ausgangspunkt, ähnlich wie die multiplen Myelome, vermissen. Im klinischen Bilde der ziemlich selten vorkommenden Fälle tritt meist ein *Milztumor* von oft beträchtlicher Größe hervor, der die mitunter bei Knochencazinose vorkommende Milzvergrößerung in der Regel übertrifft, ferner eine zunehmende Kachexie und oft sehr beträchtliche Schmerzen. Das Blutbild entspricht dem der carcinomatösen Knochenmetastasen. Auch hier wird eine sekundäre Anämie mit Zeichen der Knochenmarksreizung, insbesondere zahlreichen Normoblasten und vitalgranulierten Erythrocyten, gefunden.

Das *Röntgenbild* läßt bei der oft massenhaften Durchsetzung der Knochen mit sarkomatösen Geschwülsten eine allgemeine hochgradige Atrophie der

Knochenschatten und darin unregelmäßig begrenzte Aufhellungen erkennen, so daß der gesamte Knochen ein mottenfräßiges Aussehen zeigen kann.

Bei einem 23jährigen Manne traten Knochenschmerzen von lanzinierendem Charakter in den Beinen und später im ganzen Körper auf. Die Haut zeigte eine auffällige braune Pigmentierung. *Milztumor*, welcher den Rippenbogen um 2 Querfinger überragt. Das Blut zeigt eine Anämie mit Linksverschiebung der Leukocyten und zahlreichen Jugendformen. Hämoglobin 60%, Ery. 3380000, Leukocyten 8850, davon 1% Promyelocyten, 10% Myelocyten, 10% Jugendliche, 40% Stabkernige, 18% Segmentkernige, 3% Eos., 18% Lymphocyten. Auf 100 Leukocyten 1 Megaloblast, 6 Normoblasten. Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie. Thrombocyten 148000. Calcium im Blut = 11 mg-%.

Röntgenaufnahmen des Skelets ließen an verschiedenen Knochen, am deutlichsten auf Fußaufnahmen, an den Fußwurzeln und Mittelfußknochen eine hochgradige Atrophie und die Ausbildung einzelner rundlicher, ziemlich begrenzter Hohlräume erkennen. Im Urin kein BENCE-JONESScher Eiweißkörper.

Die *Autopsie* ergab eine *Durchsetzung zahlreicher Knochen mit Zellen von sarkomähnlichem Bau*.

Die häufig bei *Hypernephromen* auftretenden Knochenmetastasen rufen oft Schmerzen und Spontanfrakturen der Knochen hervor. Die dadurch gesetzten Knochenzerstörungen sind im Röntgenbild als umschriebene, meist ovaläre Schattenausparungen von oft beträchtlicher Größe deutlich sichtbar. Diese metastatischen Geschwülste sind aber im Gegensatz zu der Carcinose und Sarkomatose der Knochen meist mehr örtlich beschränkt, und führen daher in der Regel nicht zu so erheblichen Allgemeinerscheinungen im Sinne von schwerer Anämie, myeloischer Metaplasie und hohen Fiebersteigerungen.

Therapeutisch sind Röntgenbestrahlungen zu versuchen, die oft schmerzlindernd wirken, in einzelnen Fällen sogar das Wachstum von Tumormetastasen hemmen und eine neue Knochenbildung anregen können.

II. Erkrankungen der Gelenke.

Akute Arthritiden.

Der *akute Gelenkrheumatismus* ist im 1. Band dieses Handbuches von HEGLER ausführlich geschildert worden. Die noch ungelöste Frage seiner Entstehung ist verknüpft mit Problemen, welche die Entstehung chronisch rheumatischer Gelenkerkrankungen betreffen, die in diesem Abschnitt abgehandelt werden. Aus diesem Grunde und weil auch Beziehungen zu den ebenfalls hier zu schildernden akuten Infektarthritiden bekannter Ätiologie und zu anaphylaktischen Gelenkerkrankungen bestehen, soll hier nochmals die Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus im Rahmen einer zusammenfassenden Besprechung über die Pathogenese der gesamten als „rheumatisch“ bezeichneten Krankheitsvorgänge kurz erörtert werden:

Die wesentlichsten Anschauungen, welche über die Entstehung des akuten Gelenkrheumatismus gegenwärtig vertreten werden, sind folgende:

1. Es handelt sich um eine *besondere Infektionskrankheit*, welche durch einen bestimmten noch unbekanntem Erreger hervorgerufen wird. Diese Lehre wird in Deutschland besonders von den Anatomen ASCHOFF, FAHR und GRÄFF vertreten. Unter den Klinikern ist namentlich SCHOTTMÜLLER hierfür eingetreten. Ebenso ist in Frankreich die Annahme einer besonderen rheumatischen Infektionskrankheit verbreitet. Diese Lehre stützt sich vorwiegend auf anatomische Befunde, unter denen die zuerst von ASCHOFF im Herzmuskel nachgewiesenen rheumatischen Knötchen und ferner bestimmte Degenerationsformen des Bindegewebes hauptsächlich zu nennen sind. Die ASCHOFFschen Knötchen bestehen aus Wucherungen von länglichen Bindegewebszellen, welche im interstitiellen

Gewebe zwischen den Herzmuskelfasern um die Gefäßhüllen herum angeordnet sind. Gelegentlich werden auch mehrkernige Riesenzellen beobachtet. Ferner finden sich besonders an der Peripherie lymphocytäre Infiltrationen und im Zentrum ein hyalines, zum Teil nekrotisches Gewebe. Gleichartige Knötchen sind später auch an vielen anderen Stellen im Bindegewebe, insbesondere an den sehnigen Ansätzen der Muskulatur (Sehnenknötchen), ferner im periartikulären Gewebe, im Endokard, in den Wandungen der großen und auch kleineren Gefäße und an verschiedenen anderen Orten gefunden worden. An denselben Stellen sowie überhaupt weit verbreitet im Bindegewebe sind umschriebene Degenerationen des kollagenen Gewebes, welche mit Zerfall und Verflüssigung der Bindegewebssubstanz einhergehen und Neigung zur Kalkablagerung zeigen; innerhalb des straffaserigen Bindegewebes treten Zellwucherungen in der Regel zurück. GRÄFF nimmt an, daß zunächst ein spezifisches Infiltrat von dem beschriebenen histologischen Aufbau in der Kapsel der Gaumenmandeln entsteht, welche die Eintrittspforte für die rheumatische Infektion bilden. Von hier aus entwickeln sich ähnliche Infiltrationen und Knötchen in der Muskulatur des Rachens und verbreiten sich an der hinteren Rachenwand und im perioesophagealen Gewebe abwärts über den ganzen Körper, wobei besonders die Herzmuskulatur, die Sehnenansätze und das periartikuläre Gewebe befallen werden. Die Gelenkergüsse selbst werden als sympathische Entzündungserscheinungen, die auf den Reiz der periartikulären Krankheitsherde eintreten, aufgefaßt. Der Annahme einer besonderen Infektion wird von GRÄFF durch die Bezeichnung „*Rheumatismus infectiosus specificus*“ Ausdruck gegeben.

2. Seit langem ist an ätiologische Beziehungen von Gelenkrheumatismus und *Streptokokken* gedacht worden. Zwar sind Streptokokken nur in vereinzelten Ausnahmefällen im Gelenkpunktat nachgewiesen, aber häufiger im periartikulären Gewebe und nach den Berichten von UMBER und LÖWENHARDT bei wiederholten Untersuchungen regelmäßig im Blut von Kranken, welche an Gelenkrheumatismus litten, gefunden worden. Viele andere Autoren, wie namentlich SCHOTTMÜLLER, haben dagegen fast stets negative Ergebnisse der Blutuntersuchung gehabt. Dies ist kein Beweis gegen die ätiologische Bedeutung der Streptokokken, da diese im Blut und innerhalb der Gelenke zugrunde gegangen sein können, wie dies v. ALBERTINI und GRUMBACH im Tierexperiment bei geschwächten Erregern nachgewiesen haben. Eine sehr wesentliche klinische Stütze hat die Annahme der Streptokokken als Erreger des Gelenkrheumatismus dadurch gefunden, daß sehr häufig kurz vor seinem Auftreten eine Mandelentzündung beobachtet wird. Seitdem GÜRICH und sodann namentlich PÄSSLER die Aufmerksamkeit hierauf gelenkt hat, ist diese Erfahrung fast allseitig bestätigt worden. In anderen Fällen wurden Eiterherde an den Zähnen oder auch an anderen Körperstellen, so z. B. in der Gallenblase, gefunden. In einem Teil der Fälle verschwanden die Gelenkerscheinungen nach operativer Beseitigung der Eiterherde. Diese hauptsächlich von PÄSSLER begründete und ausgearbeitete Lehre von der fokalen Infektion als Ursache des Gelenkrheumatismus akuter und chronischer Form und zahlreicher als rheumatisch bezeichneten Veränderungen an anderen Organen, so vorwiegend am Herzmuskel, an den Herzklappen, den Wandungen der Blutgefäße, ferner an Nieren, Nerven usw. und auch mannigfacher subjektiver Beschwerden, für welche anatomische Unterlagen bisher nicht aufgefunden worden sind, gehört heute zu den umstrittensten Problemen der inneren Medizin. Die größte Verbreitung hat diese Lehre in Amerika gefunden und hier auch den weitestgehenden Ausbau sowohl in theoretischer als in praktischer Hinsicht erfahren. ROSENOW ist auf Grund ausgedehnter experimenteller Untersuchungen zur Überzeugung von der sog. Organspezifität der Bakterien gekommen. Er nimmt an, daß bestimmte Streptokokkenarten, die aus erkrankten

Organen gezüchtet sind, bei Verimpfung auf geeignete Versuchstiere die gleiche Erkrankung an denselben Organen zu erzeugen vermögen. In praktischer Hinsicht sind in Amerika und zum Teil auch in England vielfach die radikalsten Folgerungen gezogen und alle nur irgendwie erkrankten Zähne, oft auch das gesamte Gebiß, ferner vielfach die Gaumenmandeln aus therapeutischen, die Mandeln zum Teil sogar lediglich aus prophylaktischen Gründen entfernt worden. Auch in Deutschland wird oralen und auch anderen Entzündungsherden namentlich bei Vorhandensein rheumatischer Organerkrankungen und Beschwerden besondere Beachtung geschenkt und vielfach ihre Entfernung, jedoch mit Auswahl, empfohlen. Die Meinungen, die in den Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Medizin geäußert wurden, sind 1930, als PÄSSLER und ROSENOW diese Lehre vertraten und SCHOTTMÜLLER sie scharf ablehnte, und in ähnlicher Weise 1939, als KISSLING einen äußerst skeptischen, vielfach an Ablehnung streifenden Bericht erstattete und W. H. VEIL sich leidenschaftlich dafür einsetzte, stark auseinander gegangen.

VEIL mißt den Streptokokken die weitestgehende Bedeutung bei allen möglichen Lebensvorgängen patho-physiologischer Art des Menschen bei und gibt dieser Anschauung damit Ausdruck, daß er von einer Symbiose des menschlichen Organismus mit den Streptokokken spricht und alle durch die Streptomykose verursachten Krankheitserscheinungen unter der Bezeichnung „rheumatisch“ zusammenfaßt. Hierzu rechnet er nicht nur die schon bisher allgemein hiermit in Beziehung gebrachten Vorgänge an Gelenken, Muskeln, Herz usw., sondern auch Störungen des Stoffwechsels und endokriner Organe wie Diabetes, Morbus Basedow, Gefäßstörungen wie Angina pectoris, Hypertonie, Apoplexie, ferner Ulcus ventriculi usw. Als Allgemeinausdruck der rheumatischen Krankheitsvorgänge führt er Blutveränderungen wie Anämie und Eosinophilie, Eisenmangel im Plasma und Kupferanreicherung in demselben, die von PEMBERTON gefundene Kohlehydratassimilationsstörung und Neigung zum Komplementschwund (BUCHHOLZ) an.

Aus den Anschauungen eines weiteren energischen Vertreters der Lehre von der fokalen Infektion, SLAUCK, ist besonders hervorzuheben, daß er unabhängig vom Typus der am Krankheitsherd befindlichen Krankheitskeime zwei grundsätzlich wesensverschiedene Entwicklungsmöglichkeiten rheumatischen Krankheitsgeschehens unterscheidet. Ein „hämatogener Streuinfekt“ entsteht bei Einbruch von Krankheitskeimen in die Blut-Lymphgefäßbahn und Siedlung am Endokard, in den Gelenken oder im venösen System; die „rheumatische Fokaltoxikose“ wird erzeugt durch Überleitung bakterieller Toxine oder reaktiver Reizstoffe des Fokusgewebes über Nervenlymphbahnen in den Liquor mit nachfolgenden motorischen Neuronschädigungen (Muskelfibrillieren, spinale Muskeldystrophie) und vegetativ-sympathischen Capillarbetriebsstörungen, die über Ischämie, Durchblutungsstörungen, Gewebsacidose, Exsudation, Osteoporose, Proliferation, Maceration und Knochendeformierung, alle Übergangsstadien von der Myalgie bis zu chronisch-deformierender Polyarthritid und Bechterew hervorgerufen vermögen.

Einen Beweis für die Wirksamkeit von Fokalinfekten sieht SLAUCK in dem von ihm beobachteten Muskelfibrillieren, welches seiner Ansicht nach als Reizäußerung geschädigter motorischer Vorderhornganglienzellen aufzufassen ist. Er mißt den fibrillären Muskelzuckungen eine diagnostische Bedeutung für die Früherkennung fokaltoxischer Einflüsse bei und betrachtet sie als Wegweiser für zahn- und halsärztliche Spezialuntersuchungen. Diese Ansicht hat nur teilweise Bestätigung, aber keine allgemeine Anerkennung gefunden. Die fibrillären Muskelzuckungen sind mir ebenso wie ROTR außer als Krankheitszeichen bei Nervenerkrankungen auch als häufige Erscheinungen bei völlig gesunden Menschen nach körperlichen Anstrengungen bekannt und können meines Erachtens daher nicht als pathognostisches Zeichen im Sinne von SLAUCK bewertet werden.

Unabhängig von solchen bisher nicht bewiesenen theoretischen Gedankengängen ist als Grundlage für die praktischen Folgerungen, die aus der Lehre von der fokalen Infektion gezogen werden, der Nachweis zu fordern, daß ein Zusammenhang zwischen den örtlichen Infektionsherden, die als Ursache angeschuldigt werden, und den zahlreichen Leiden und Beschwerden, die damit in Verbindung gebracht werden, wirklich besteht. Gerade diese grundsätzliche Frage ist im Einzelfalle oft schwer und vielfach nicht völlig sicher zu beantworten, weil latente Infektionsherde namentlich in der Mundhöhle außerordentlich häufig vorkommen und die in Betracht gezogenen allgemeinen Beschwerden und Erkrankungen der inneren Organe ebenfalls sehr verbreitet sind. Es bedarf daher einer großen Erfahrung und einer sorgfältigen Kritik bei der Beurteilung, um zu klaren Erkenntnissen zu kommen. Wichtige Stützen für die Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges sind folgende Beziehungen:

1. Es kann eine nahe zeitliche Aufeinanderfolge der Herdinfektion und der Allgemeinerkrankung nachgewiesen werden.
2. Nach Aktivierung des entzündlichen Herdes, z. B. durch mechanische Reizung, tritt zunächst eine Verschlimmerung des internen Krankheitsbildes auf.
3. Nach Beseitigung des Infektionsherdes zeigen die internen oder allgemeinen Krankheitserscheinungen einen schnellen Rückgang.

Bei kritischer Sichtung der unter diesen Gesichtspunkten gewonnenen praktischen Erfahrungen ist trotz mancher noch bestehender Unklarheiten und Widersprüche doch der bedeutungsvolle Kern, der in der Lehre von der fokalen Infektion steckt, bei zahlreichen Erkrankungen, namentlich beim akuten Gelenkrheumatismus, bei vielen chronischen entzündlichen Gelenkerkrankungen, bei gewissen Erkrankungen der Niere, des Endokards und ganz besonders bei zahlreichen Herzmuskelschädigungen, bei manchen Nervenstörungen, z. B. Ischias, und bei nicht seltenen Fällen mit lang sich hinziehenden Temperatursteigerungen, erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit, Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und mannigfachen subjektiven Beschwerden nicht zu verkennen. Was die hier in erster Linie zu erörternden Gelenkbeschwerden anbetrifft, so ist das häufige Auftreten der akuten Polyarthritiden im zeitlichen Anschluß an eine Angina und die in vielen, aber keineswegs in allen Fällen von chronisch rheumatischen Gelenkleiden beobachtete günstige Beeinflussung durch die Entfernung von Krankheitsherden, die hierbei vorwiegend an den Zähnen und Mandeln gefunden wurden, hervorzuheben.

4. Von REITTER sind im Gelenkpunktat von Rheumatismuskranken und später von LÖWENSTEIN im Blut derselben nahezu regelmäßig säurefeste Stäbchen gefunden, kulturell gezüchtet und als Tuberkelbacillen angesprochen worden. Die darauf gegründete Annahme einer *tuberkulösen Ätiologie* des Gelenkrheumatismus berührt sich mit den Anschauungen von PONCET, welcher bereits früher für die Entstehung zahlreicher Gelenkerkrankungen durch Toxinwirkung von Tuberkelbacillen eingetreten ist, ferner mit der Ansicht besonders schwedischer Autoren (WALLGREN usw.), welche dem oft namentlich bei Kindern zusammen mit Gelenkrheumatismus vorkommenden Erythema nodosum eine tuberkulöse Ätiologie zuschreiben. In einzelnen Fällen von rezidivierendem Gelenkrheumatismus ist die tuberkulöse Entstehung durch sorgfältige Beobachtungen sehr wahrscheinlich gemacht (BERGER). Der Annahme einer allgemeinen tuberkulösen Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus steht aber die Mehrzahl der Kliniker ablehnend gegenüber. Veränderungen der Lungen nennenswerter Art werden meist vermißt. Auch ist die PIRQUETSche Reaktion bei Gelenkrheumatismus nicht häufiger als im Durchschnitt der betreffenden Altersklassen positiv gefunden worden. Die Befunde von REITTER und LÖWENSTEIN sind von den meisten Nachuntersuchern nicht oder höchstens nur zu einem kleinen Teil, so von BERGER und CORANINI und POPPER, bestätigt worden.

5. Außerdem sind verschiedenartige andere Bakterien von einzelnen Autoren als Krankheitserreger angesprochen worden. So ist unter anderem von LEVADITI und Mitarbeitern ein eigenartiger Streptobacillus sowohl beim Erythema nodosum des Menschen als bei einer rheumatischen Erkrankung von Mäusen gefunden worden, die mit Gelenkschwellungen und den beim Menschen beobachteten Komplikationen am Herzen, serösen Häuten, Iris usw. einherging. Andererseits sind von COLES, SCHLESINGER, SIGNY und AMIES kleinste nach GIEMSA färbbare Elementarkörperchen in der Perikardflüssigkeit bei Gelenkrheumatismus beschrieben, deren Bedeutung sich vorläufig noch nicht beurteilen läßt.

6. Bereits auf Grund klinischer Überlegungen ist zuerst von WEINTRAUD, später von HEGLER u. a. die Ansicht geäußert worden, daß beim Gelenkrheumatismus ähnlich wie bei den Gelenkschwellungen, die nach wiederholter Seruminjektion entstehen, anaphylaktische Vorgänge eine Rolle spielen. Das Auftreten eines Gelenkergusses wird dabei als *allergische bzw. hyperergische Reaktion* gegenüber der wiederholten Einwirkung besonderer Schädlichkeiten aufgefaßt. Diese Theorie, welche neben vielen Klinikern besonders RÖSSLE vom anatomischen Standpunkt aus vertritt, ist mit der Annahme einer ätiologischen Bedeutung von Infektionserregern, z. B. von Streptokokken, die in Eiterherden der Tonsillen, Zähne usw. enthalten sind, gut vereinbar. Sie ist auch experimentell durch Erzeugung von Gelenkergüssen durch wiederholte, zuletzt auch intravenöse Streptokokkeninjektionen bei Tieren gestützt (BIELING).

Einen weiteren anatomischen Beleg der Auffassung von der allergischen Natur des Gelenkrheumatismus hat besonders KLINGE dadurch erbracht, daß er durch wiederholte Seruminjektionen in die Gelenke, später auch in andere Gewebe, sowohl in der Herzmuskulatur als im Bindegewebe des Körpers weit verbreitete Knötchen erzeugte, welche aus Bindegewebs- und adventitiellen Zellen zusammengesetzt sind, auch Riesenzellen enthalten und von ihm den rheumatischen Knötchen von ASCHOFF gleichgestellt werden. Dieser Ansicht ist jedoch von ASCHOFF, GRÄFF und FAHR widersprochen worden. KLINGE sieht das Wesen des Gelenkrheumatismus in einem allergischen Vorgang, welcher auf die verschiedensten Schädlichkeiten hin auftreten kann und von der Natur besonderer Erreger unabhängig ist.

Bei dem gegenwärtigen Streit dieser zum Teil gegensätzlichen Ansichten ist es nicht möglich, ein sicheres und allgemein anerkanntes Urteil über die Ätiologie des Gelenkrheumatismus abzugeben. Vom klinischen Standpunkt ist aber die Erfahrungsstatsache hervorzuheben, daß dieser sich sehr häufig an Anginen und andere Eiterherde, die meist Streptokokken enthalten, anschließt. Deshalb liegt eine ätiologische Bedeutung derartiger fokaler Infekte sehr nahe. Nicht sicher zu entscheiden ist, ob eine einheitliche oder verschiedenartige Ätiologie des gleichartigen Krankheitsbildes vorliegt. In jedem Falle ist nach dem Charakter der Erkrankung ein belebter Krankheitskeim anzunehmen, wenn auch Übertragungen kaum beobachtet werden.

Außer Infektionserregern und anaphylaktischen Vorgängen spielen bei der Entstehung des akuten Gelenkrheumatismus oft auch andere *endogene* und *exogene Umstände* eine Rolle. In einer Anzahl von Fällen ist eine *konstitutionelle Veranlagung* zum Teil auf erblicher Grundlage unverkennbar. In manchen Familien treten rheumatische Erkrankungen bei mehreren Mitgliedern in verschiedenen Generationen auf. Oft werden wiederholte Erkrankungen an Gelenkrheumatismus bei denselben Personen beobachtet. Der akute Gelenkrheumatismus tritt bei beiden Geschlechtern vorwiegend im jugendlichen und mittleren, weit seltener in höherem Alter auf. Er kommt auch im Kindesalter, aber seltener bei kleinen Kindern vor.

Als *äußere Ursachen*, welche den Eintritt von Gelenkrheumatismus begünstigen, sind *Erkältungen, Abkühlungen, Durchnässungen* zu nennen.

Abgesehen von der akuten Polyarthrits rheumatica, welche nach dem klinischen und anatomischen Verhalten als Infektarthritis aufzufassen ist, deren Erreger freilich noch nicht feststeht, gibt es zahlreiche ähnliche Krankheitsbilder, welche auch durch akut auftretende multiple Gelenkschwellungen gekennzeichnet sind, bei denen der Krankheitserreger selbst oder wenigstens die Art der Infektionskrankheit bekannt ist. Es können hierbei folgende Gruppen unterschieden werden.

Arthritis durch Streptokokken-, Pneumokokken-, Meningokokken-, Staphylokokkeninfektionen.

Daß eine durch Streptokokken hervorgerufene Polyarthrits unter dem Bilde eines akuten Gelenkrheumatismus verlaufen kann, geht schon aus den Fällen hervor, bei welchen Streptokokken im Blut oder gar in der Gelenkflüssigkeit, zum mindesten aber in einem als Infektionsquelle anzusprechenden Eiterherd, z. B. in den Mandeln nachgewiesen sind. In der Regel handelt es sich um hämolytische Streptokokken. Hierauf gründet sich die vorher erwähnte Ansicht vieler Ärzte, welche im Gegensatz zu ASCHOFF, GRÄFF, SCHOTTMÜLLER u. a. Streptokokken allgemein für die Erreger der Polyarthrits rheumatica halten. Bezüglich der klinischen Erscheinungen wird auf die Schilderung der Polyarthrits rheumatica verwiesen.

Ferner werden Gelenkschmerzen, seltener flüchtige Schwellungen im Verlauf der in der Regel tödlich endenden Endokarditis lenta beobachtet, welche durch den Streptococcus viridans (SCHOTTMÜLLER) hervorgerufen wird. Sie sind hierbei aber keineswegs regelmäßig vorhanden und treten hinter der Erkrankung des Herzens und den schweren sonstigen Erscheinungen im klinischen Bilde zurück.

Durch besonders starke Entzündungserscheinungen ausgezeichnete Gelenkschwellungen, die mit hohem Fieber, starken Schmerzen und Hautrötung einhergehen, werden als Metastasen bei *Streptokokkensepsis* beobachtet, welche sich z. B. an eine puerperale Infektion oder ein Erysipel anschließt.

Hierbei werden oft auch Streptokokken im Gelenkpunktat festgestellt. Die Prognose dieser eitrigen Arthritiden hängt hauptsächlich von der zugrunde liegenden allgemeinen Sepsis ab. Heilt diese ab, so können auch die eitrigen Gelenkerkrankungen in Heilung ausgehen. Häufig entwickeln sich jedoch hierbei narbige Schrumpfungsprozesse, die mit einer Bewegungsbeschränkung, unter Umständen sogar mit einer Ankylosierung des Gelenkes einhergehen. Auch schwere Zerstörungen des Gelenkknorpels und des darunterliegenden Knochens kommen hierbei vor.

Die *Behandlung* der eitrigen Gelenkentzündungen besteht in Ruhigstellung des Gelenks und schützenden Verbänden, unter Umständen auch in Punktion des Gelenkergusses. Im übrigen hat sich die Behandlung gegen die allgemeine Sepsis zu richten (Prontosil per os, Injektionen von Trypaflavin, Silberpräparaten, z. B. Fulmargin usw.) und nach Möglichkeit eine Beseitigung des Ursprungsherdes anzustreben. Wenn die schwer entzündlichen Erscheinungen im erkrankten Gelenk abklingen, ist unter großer Vorsicht mit passiven Bewegungen und einer Massage der Muskulatur des erkrankten Gliedes, jedoch nicht des Gelenkes selbst zu beginnen, um der drohenden Versteifung und Inaktivitätsatrophie vorzubeugen. In späteren Stadien, in denen die Entzündungserscheinungen abgeklungen sind, ist eine physikalische Behandlung nach den bei der Therapie der chronischen Polyarthrits geschilderten Grundsätzen einzuleiten, jedoch

in besonders vorsichtiger und milder Form, um ein Neuaufflackern des Entzündungsprozesses zu vermeiden.

Ähnliche Formen von Infektarthritiden in Gestalt von serösen oder serofibrinösen Ergüssen und auch von Gelenkeiterungen werden bei Allgemeininfektion mit *Pneumokokken* und *Meningokokken* beobachtet. Bei *Staphylokokkeninfektionen* handelt es sich in der Regel um metastatische Eiterungen.

Gonokokkenarthritis.

Eine besonders wichtige Form der Infektarthritiden stellt die *Gonokokkenarthritis* dar, die von Gonokokkenherden in der männlichen Urethra, Prostata oder in den weiblichen Genitalien ihren Ausgang nimmt.

Sie beginnt häufig ziemlich plötzlich mit Fieberanstieg und multiplen Gelenkschwellungen nach Art einer Polyarthritis rheumatica. Gewöhnlich gehen die meisten Gelenkstörungen aber schnell zurück. Dagegen bleibt oft an einem Gelenk eine schwere Entzündung bestehen. Nicht selten verläuft die Erkrankung auch sofort als ausgesprochene Monarthritis. Am häufigsten sind die großen Gelenke, insbesondere ein Kniegelenk, bei Frauen häufig ein Handgelenk befallen. Die Gelenkerkrankung ist durch eine ausgedehnte Schwellung der Haut, der umgebenden Weichteile und durch eine außergewöhnliche Schmerzhaftigkeit ausgezeichnet, welche die entsprechenden Erscheinungen bei der rheumatischen Polyarthritis in der Regel weit übertrifft.

Wird eine Punktion des Gelenkes ausgeführt, so ergibt diese ein trübes Exsudat, welches zellreicher ist als bei der rheumatischen Polyarthritis. In diesem sind mitunter, aber nicht immer Gonokokken nachweisbar, die zum Teil innerhalb polynukleärer Leukocyten gelegen sind.

Die Gelenkerkrankungen können sowohl als alleinige Metastasen der Gonokokkeninfektion auftreten als Teilerscheinungen einer allgemeinen Gonokokkensepsis sein, die oft mit hohem Fieber einhergeht und Entzündungen an Endokard, Perikard und anderen serösen Häuten, mitunter auch an den Meningen hervorruft.

Der Verlauf der gonorrhöischen Arthritis ist gegenüber anderen Gelenkerkrankungen dadurch ausgezeichnet, daß sich außerordentlich schnell eine Atrophie der Muskulatur des erkrankten Gliedes und auch eine im Röntgenbild schon nach 1—2 Wochen nachweisbare *Knochenatrophie* entwickelt. Dieses überraschend schnelle Auftreten der Atrophie hat zwar KIENBÖCK dazu veranlaßt, besondere trophoneurotische Einflüsse hierfür anzuschuldigen; jedoch sind diese nicht erwiesen, und es erscheint die schnelle Entstehung der Atrophie bei der Gonokokkenarthritis im Sinne einer Inaktivitätsatrophie dadurch verständlich, daß die ungewöhnliche Schmerzhaftigkeit bei dieser eine weit vollständigere Ruhigstellung des erkrankten Gliedes verursacht als bei anderen Gelenkerkrankungen. Eine weitere hierfür ursächlich in Betracht kommende Besonderheit der Gonokokkenarthritis liegt darin, daß der Entzündungsprozeß in viel stärkerem Maße auf das umgebende periartikuläre Gewebe übergreifen pflegt als bei anderen Gelenkentzündungen. An den Entzündungsvorgang schließt sich schnell ein narbiger Schrumpfungsvorgang an. Die Folge ist häufig eine Gelenkversteifung.

Diesem Ausgang hat die *Therapie* von vornherein zielbewußt entgegenzuwirken.

Im akuten Stadium ist zunächst eine Ruhigstellung und Einwicklung des Gelenks in einen Schutzverband sowie Einfettung der Haut nötig. Zur Linderung der ungemein heftigen Schmerzen sind häufig analgetische Mittel wie *Gelonica antineuralgica*, *Allional* usw. erforderlich; bei besonderer Schmerzhaftigkeit ist zeitweise die Anwendung von Morphium oder Pantopon nicht zu umgehen, sie darf aber nicht dem Patienten selbst überlassen werden.

Sobald die heftigsten Erscheinungen abklingen, ist noch innerhalb des schmerzhaften Stadiums mit leichten passiven Bewegungen zu beginnen, so sehr sich auch die Patienten dagegen zu sträuben pflegen. Wird diese rechtzeitige Einleitung einer Bewegungstherapie versäumt, so ist die Ausbildung einer Gelenkversteifung in schweren Fällen unvermeidlich. Unter Umständen ist es zweckmäßig, vorher ein schmerzlinderndes Mittel zu geben und unter dessen Einwirkung die Bewegungsübungen vorzunehmen. Frühzeitig ist Wärmeanwendung mittels Glühlichtkasten usw. wie bei den sonstigen Gelenkerkrankungen zu empfehlen und daran die vorsichtige Vornahme passiver Bewegungen anzuschließen. Besonders bewährt hat sich bei der gonorrhöischen Arthritis die Anwendung der BIERSEN'Schen Stauung, die mittels einer oberhalb des Gelenks angelegten Gummibinde ausgeübt wird. Die Zeitdauer der Stauung ist von wenigen Minuten anfangend je nach Lage des Falles und der Verträglichkeit bis zu Stunden zu steigern. Dabei ist sorgfältig darauf zu achten, daß der arterielle Puls unterhalb der Stauungsbinde erhalten bleibt.

Neben dieser örtlichen Behandlung kann eine Allgemeinbehandlung durch Gonokokkenvaccine stattfinden, die entweder aus den von Patienten erhaltenen Gonokokken hergestellt wird oder als fertiges Präparat (Arthigon, Gonargin, Gonokokkenvaccine Merck, Gono-Yatren) verwandt wird. Medikamentös können ferner Salicylsäurepräparate oder Atophan gegeben werden, die mitunter gewisse Besserungen herbeiführen können, wenn sie auch in der Regel nicht die spezifische Wirkung wie bei der Polyarthritus rheumatica entfalten. Besonders intravenöse Leukosalylinjektionen wirken oft schmerzlindernd.

Die Behandlung des primären Krankheitsherdes an den Genitalien hat in örtlicher Weise erst nach Abklingen der Entzündungserscheinungen am Gelenk zu erfolgen; doch kann von vornherein eine Bekämpfung der Grundkrankheit durch die auf Gonokokken spezifisch wirkenden Mittel Uliron oder Albuclid und entzündungshemmende Gonosankapseln betrieben werden.

Im Falle einer Gonokokkensepsis sind Injektionen von Trypaflavin und Silberpräparaten angezeigt. Insbesondere hat sich hierbei das Fulmargin bewährt.

Arthritiden bei Scharlach und anderen exanthematischen Infektionskrankheiten.

Am häufigsten bei Scharlach, mitunter auch bei anderen mit Exanthenen einhergehenden Infektionskrankheiten, so bei Variola, Varicellen usw., werden polyartikuläre Schwellungen meist flüchtiger Art beobachtet. Dementsprechend wird von einem *Scharlachrheumatismus* oder *Scharlachrheumatoid* gesprochen. Selten spielen die Gelenkerkrankungen hierbei eine wesentliche Rolle, das Grundleiden beherrscht meist das Krankheitsbild. Ist dieses aber im Abklingen begriffen, so können die Gelenkerscheinungen stärker hervortreten. Meist erfolgt baldige Rückbildung der Gelenkschwellungen und Ausgang in Heilung.

Die Behandlung geschieht nach den bei den übrigen Gelenkentzündungen geschilderten Grundsätzen.

Arthritiden bei Ruhr, Typhus, Morbus Bang usw.

Bei der *Ruhr* treten nicht selten Gelenkschwellungen mit hartnäckigen Ergüssen meist nach Abklingen der Darmerscheinungen unter erneutem Temperaturanstieg auf. Sie kommen sowohl bei der KRUSE-SHIGA-Ruhr als bei anderen durch sog. Pseudoruhrbacillen hervorgerufenen Formen der Dysenterie vor. Die durch Punktion gewonnene Gelenkflüssigkeit ist serös, fibrinreich, stets steril. Hiermit zusammen treten bisweilen auch Conjunctivitis, Iritis, Episkleritis und eine nichtspezifische Urethritis auf. Gleichzeitig werden mitunter auch Sehnenscheidenentzündungen, kleine periostitische Entzündungsherde mit

leichter Hautrötung und Druckempfindlichkeit sowie rheumatoide Schmerzen in der Brust und Neuralgien, dagegen keine Herzkomplicationen beobachtet.

Der gleiche zuerst von REITER beschriebene Symptomenkomplex: Darm-erkrankung, Gelenkergüsse, Conjunctivitis und Urethritis wird auch bei anderen Erkrankungen des Darms gefunden (Polyarthritus enterica, SCHITTENHELM und SCHLECHT). Die bakteriologischen Untersuchungen sind in diesen Fällen meist negativ ausgefallen; im Falle von REITER wurde eine besondere Spirochätenart im Blut, in einem Falle von PFLEGER wurden Enterokokken außerdem im Stuhl und im Urin nachgewiesen.

Verhältnismäßig selten treten Gelenkschmerzen und Schwellungen beim *Typhus* und *Paratyphus* auf.

Bei *Morbus Bang* werden mitunter hartnäckige Gelenkschmerzen, die gewöhnlich als Rheumatismus angesprochen werden, seltener auch Schwellungen und Ergüsse in den Gelenken, beobachtet.

Die Prognose dieser Gelenkentzündungen und Beschwerden ist günstig. Die örtliche Behandlung geschieht nach allgemein bekannten Grundsätzen. Salicylsäuregaben pflegen erfolglos zu sein. Bei stärkeren Ergüssen, die namentlich bei Dysenterie beobachtet werden, ist manchmal wiederholte Punktion erforderlich.

Tuberkulöse Arthritiden.

Die Gelenkerkrankungen tuberkulösen Ursprungs treten in verschiedener Form auf.

Auch hierbei kommt im Laufe einer hämatogenen Aussaat ein der Polyarthritus rheumatica ähnliches Krankheitsbild vor, bei welchem zugleich oder bald nacheinander mehrere Gelenke unter Ausbildung eines serösen Ergusses erkranken. Ein besonders beweiskräftiger Fall ist von MELCHIOR mitgeteilt, in dem die histologische Untersuchung und der positive Tierversuch bei einer unter dem Bilde des akuten Gelenkrheumatismus verlaufenen Erkrankung das Vorliegen einer tuberkulösen Polyarthritus ergab. Wenn auch andere Zeichen einer hämatogenen Metastasierung vorhanden sind, ist an der tuberkulösen Natur dieser Gelenkerkrankungen kaum zu zweifeln. Schwieriger ist die Frage, wenn diese fehlen und lediglich multiple Gelenkschwellungen bei einem vielleicht nur geringfügigen tuberkulösen Herd in anderen Organen vorliegen. Hierbei wird von manchen Seiten angenommen, daß es sich um eine Polyarthritus rheumatica bei einem tuberkulösen Individuum handelt. Im Einzelfalle ist diese Frage bei der Häufigkeit tuberkulöser Lungenherde einerseits und der Polyarthritus rheumatica andererseits schwer zu entscheiden. Daß aber auch ohne sonstige Zeichen tuberkulöser Allgemeininfektion bei nur geringfügigen Ausgangsherden multiple Gelenkerkrankungen tuberkulöser Natur vorkommen, liegt durchaus im Bereiche der Möglichkeit und ist mit eingehender Begründung vor allem von PONCET behauptet und als häufiges Vorkommnis hingestellt worden. Gerade beim Kinde ist der Rheumatismus nodosus oft das erste Zeichen der Tuberkulose, die später ihre Maske abwirft (PONCET, zit. nach BERGER). Anatomisch unterschied PONCET die histologisch und bakteriologisch gekennzeichnete Miliartuberkulose der Gelenke von einer einfachen „banalen“ Entzündung von serofibrinösem, später fibrösem Charakter, die er tuberculose inflammatoire nannte und auf eine geschwächte Form der Gewebsreaktion gegen eine tuberkulöse Infektion bezog. Tuberkelbacillen konnten freilich nur in einem kleinen Teil der Fälle färberisch oder durch den Tierversuch nachgewiesen werden. Dieser Ansicht haben sich zahlreiche, besonders französische, Autoren angeschlossen; die Lehre hat aber auch mannigfache Widersprüche erfahren. Neuerdings wird sie in Deutschland besonders von KIENBÖCK und BERGER vertreten.

Wichtiger als die zahlreichen, im Schrifttum erörterten hypothetischen Meinungen ist die genaue Beobachtung einzelner Fälle. In dieser Hinsicht seien angeführt:

Fall von BEZANÇON, WEIL, DELARUE, OUMANSKY und PAU. Bei einer hereditär tuberkulös belasteten 31jährigen Frau, die selbst mehrfach rezidivierende Pleuritiden durchgemacht hatte, traten im Anschluß an eine Geburt und später mehrfach schubweise akute schmerzhaft zur Versteifung neigende Gelenkentzündungen auf. Der radiologische Befund der Gelenke war gering. Zuletzt wenige Tuberkelbacillen im Sputum. Bacillämie durch Tierversuch nachgewiesen. Tod an Kachexie. Histologisch: In der verdickten Synovialis keine tuberkulösen Strukturen, dagegen Lymphocyten und Plasmazelleninfiltrate. Vereinzelt intracellulär in Makrophagen säurefeste Stäbchen. Tierversuch mit Teilen der Synovialis von Knie- und Ellenbogengelenk deutlich positiv. Ganz ähnlich der Befund am entzündeten und obliterierten Herzbeutel, ferner in Milz, Lungen und Herzmuskel. Im Myokard wurden den ASCHOFFSchen Knötchen ähnliche Bildungen gefunden (diese sind auch in systematischen anatomischen Untersuchungen der Herzen von Tuberkulösen von MASUGI, FRANZ u. a. als häufiger, aber ätiologisch noch nicht sicher geklärt Befund festgestellt worden).

In einem von BERGER genau beobachteten Falle einer 43jährigen Patientin, die erblich tuberkulös belastet war und selbst in der Jugend einen Spitzenkatarrh gehabt und röntgenologisch nachgewiesene tuberkulöse Herde in den Spitzen hatte, entwickelte sich im Laufe vieler Jahre schubweise eine chronische Gelenkerkrankung unter dem Bilde einer primären chronischen Polyarthrititis mit stark periarthritischem exsudativem Einschlag. Die tuberkulöse Natur der Gelenkerkrankung ist mit einem hohen Grad von Wahrscheinlichkeit erwiesen durch einen fünfmaligen, in parallelen Untersuchungen an mehreren Instituten auch durch den Tierversuch gesicherten Nachweis von Tuberkelbacillen im Blut, ferner durch eine ausgesprochene Herdreaktion und anschließenden Heilerfolg von Tuberkulineinwirkung, nachdem mehrfach unspezifische Reizkörperbehandlungen gänzlich erfolglos gewesen waren.

Fünf von BERGER und LEUBNER mitgeteilte Fälle einer Kombination von tuberkulöser Caries mit chronischer Polyarthrititis. Diese war auch in einem selbstbeobachteten Falle vorhanden, bei welchem in einem der erkrankten Gelenke eine operativ nachgewiesene typische Caries tuberculosa sich entwickelte, während die anderen Gelenkerkrankungen dem Bilde eines chronischen Gelenkrheumatismus entsprachen.

Die Behandlung besteht zunächst in Ruhigstellung der erkrankten Gelenke, später in vorsichtigen passiven Bewegungen und Anwendungen von Höhensonne oder Röntgenstrahlen. In dem oben erwähnten von BERGER beschriebenen Fall und auch in anderen Beobachtungen war eine Tuberkulintherapie von günstiger Wirkung.

Eine schwere Form der tuberkulösen Gelenkerkrankung stellt die *fungöse Arthritis (Tumor albus)* dar, welche meist an einem Gelenk oft unter heftigen Entzündungserscheinungen auftritt und mit starker Schmerzhaftigkeit und Schwellung von langer Dauer einhergeht. Mitunter schließt sich ein hartnäckiger Erguß in einem Gelenk, am häufigsten im Kniegelenk, an ein Trauma an, der sich im Laufe der Zeit als Symptom einer tuberkulösen Monarthrititis erweist. Weiter können tuberkulöse Gelenkerkrankungen unter dem Bild der *Caries sicca* auftreten, welche durch starke Knorpel- und Knochenzerstörung ausgezeichnet ist, aber ohne Erguß verläuft und am häufigsten die Schulter- und Hüftgelenke betrifft. Diese Formen der tuberkulösen Gelenkerkrankungen erfordern eine chirurgische Behandlung und sind daher hier nicht zu schildern.

Luische Arthritiden.

Gelenkerkrankungen auf luischer Grundlage sind allgemein wenig bekannt; sie kommen aber nicht ganz selten, wenn auch nicht in großer Häufigkeit vor. Sie treten in verschiedenen Stadien der Lues unter verschiedenen Formen auf.

Im *Sekundärstadium* der Lues treten mitunter Gelenkschmerzen, seltener auch Schwellungen unter Fieberscheinungen auf, welche nach einer antiluischen Therapie gewöhnlich bald zurückgehen.

Im *Tertiärstadium* kommen noch viele Jahre nach erfolgter Infektion Gelenkschwellungen vor, welche meist nicht sehr schmerzhaft sind, aber umschriebene Druckpunkte aufweisen und oft eine nächtliche Exacerbation der Schmerzen zeigen. Es können gleichzeitig unter Auftreten von hohem Fieber mehrere Gelenke wie bei der Polyarthritus rheumatica acuta ergriffen werden. Auffällig häufig sind die Sternoclavicular- und Sternocostalgelenke betroffen, welche selten der Sitz rheumatischer Erkrankung sind; gelegentlich werden diese auch bei gonorrhöischer Infektion befallen. Die Gelenkschwellungen bestehen oft lange Zeit, sie reagieren nicht auf eine Salicylsäurebehandlung, dagegen meist auf eine antiluische Therapie. Die WASSERMANNsche Reaktion fällt im Gelenkpunktat in der Regel positiv aus, auch wenn sie im Blut negativ ist (SCHLESINGER).

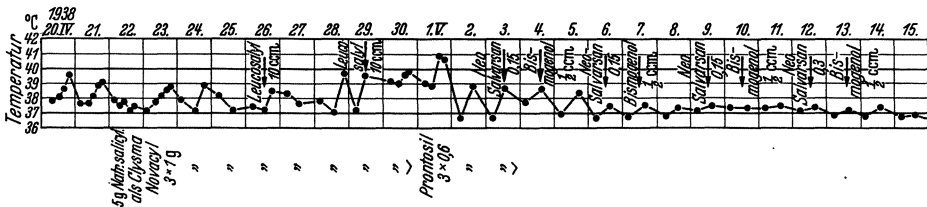


Abb. 51. Temperaturkurve bei luischer Polyarthritus. Behandlung mit Salicylsäurepräparaten und Prontosil erfolglos. Sofortiger Abfall der Temperaturkurve bei antiluischer Behandlung. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

Anzeichen einer luischen Erkrankung des Knochens oder des Periostes sind nur in einzelnen Fällen vorhanden. Besonders auf eine luische Ätiologie verdächtig, wenn auch nicht hierfür völlig beweisend sind periostale Schwellungen im Bereich der Diaphysen (FREUND). Manche mono- oder polyartikuläre tertiäre syphilitische Gelenkerkrankungen gehen mit Zerstörung des Knorpels und des darunter liegenden Knochens einher und können auch dem Krankheitsbild einer Gelenktuberkulose (DUFOUR, SCHLESINGER) ähneln.

Eine 41jährige Frau erkrankte unter Fieber bis 39° an Schmerzen und Schwellungen in zahlreichen Körpergelenken. Auf eine antirheumatische Behandlung mit Natrium salicylicum, Novacyl und Prontosil gingen die Gelenkschmerzen und Fiebersteigerungen nicht zurück. Besonders schmerzhaft waren unter anderem die Sternoclaviculargelenke. Nachdem am Rumpf und an den Armen kleine rote rundliche Efflorescenzen auftraten und auch schmerzhafte Schwellungen an der Stirn und am Periost der Unterschenkel sich einstellten, tauchte der Verdacht auf eine luische Entstehung auf. Die WASSERMANNsche Reaktion fiel stark positiv aus. Eine antiluische Neosalvarsan-Bismogenolkur brachte schlagartige Entfieberung und schnellen Rückgang der Gelenkschwellungen und Beschwerden (vgl. Abb. 51).

Auf dem Boden einer *hereditären Lues* entstehen im Kindesalter, manchmal aber auch erst bei jugendlichen Erwachsenen Gelenkschwellungen, welche durch auffallende Schmerzlosigkeit trotz beträchtlicher Ergüsse und durch ein symmetrisches Vorkommen ausgezeichnet sind. Besonders häufig sind beide Kniegelenke gleichzeitig erkrankt. Diese Doppelseitigkeit ist wichtig bei der Differentialdiagnose gegenüber einer fungösen tuberkulösen Erkrankung, die meist einseitig auftritt. Oft entwickelt sich gleichzeitig oder später eine Keratitis parenchymatosa. Das Röntgenbild zeigt hierbei oft auch wieder durch die Sym-

metrie ausgezeichnete Veränderungen im Sinne von Knochenusuren, die gewöhnlich an den seitlichen Konturen der Knochen, nicht an der Gelenkfläche selbst sitzen.

Bei allen luischen Gelenkerkrankungen ist, abgesehen von der üblichen Behandlung durch Einpackungen, Wärme und Stauung eine *antiluische Therapie* anzuwenden. Oft ist besonders die innere Darreichung von Jodkalium in großen Dosen bis zu täglich 3 g erfolgreich. Außerdem ist eine Behandlung mit Quecksilber, Wismut oder Salvarsan einzuleiten.

Den vorstehend geschilderten Gelenkerkrankungen, die sämtlich auf Infektionen verschiedener Art zurückzuführen sind und demgemäß als *Infekt-arthritiden* bezeichnet und zusammengefaßt werden können, wird eine andere Art akuter Gelenkerkrankungen angefügt, bei welchen keine Infektion mit Krankheitserregern vorliegt.

Anaphylaktische Gelenkerkrankungen.

Abgesehen davon, daß anaphylaktische Vorgänge beim Gelenkrheumatismus wahrscheinlich eine Rolle spielen, kommen lediglich durch Anaphylaxie ohne infektiöse Ursache hervorgerufene Gelenkschwellungen bei der sog. *Serumkrankheit* vor, welche durch wiederholte Einspritzung artfremden Serums erzeugt wird. Die schmerzhaften Schwellungen treten meist gleichzeitig mit Fieber an mehreren großen Gelenken, oft zusammen mit Hautexanthenen und urtikariellen Erscheinungen, auf und gehen meist nach einigen Tagen wieder vollständig zurück.

Auch der *Hydrops articulorum intermittens*, bei welchem flüchtige Gelenkschwellungen in Abständen mitunter alle 8—14 Tage oder auch in größeren unregelmäßigen Zwischenräumen auftreten, ist zu den anaphylaktischen Erscheinungen zu rechnen, wenn auch nicht in jedem Einzelfalle eine Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Stoffen nachgewiesen werden kann. Zum Teil sind die Gelenkschwellungen mit anderen allergischen Erscheinungen verbunden, die den Ausdruck einer auf konstitutioneller Basis beruhenden sog. angioneurotischen exsudativen Diathese bilden.

Ich habe einen besonders eindrucksvollen Fall beobachtet, in dem zunächst in unregelmäßigen Zwischenräumen Gelenkschmerzen und Ergüsse auftraten, im späteren Verlauf aber zahlreiche Symptome einer Überempfindlichkeit der Gefäße in Gestalt von Migräne und epileptiformen Anfällen sowie heftigen Schmerzen infolge arterieller Kontraktion in den verschiedensten Körpergebieten sich hinzu gesellten, die zu Blutungen in den Harnorganen, circumscripiter Hautangrän und RAYNAUDScher Angrän an den Gliedmaßen führten. Hierdurch scheint die allergische Natur der intermittierenden Gelenkergüsse, die zunächst schwer zu deuten waren und für tuberkuloseverdächtig gehalten waren, erwiesen. Eine anatomische Ursache war auch durch die Sektion nach dem infolge einer hämorrhagischen Infarzierung der Blase und ausgedehnter RAYNAUDSchen Angrän eines Unterschenkels eingetretenen Tode nicht nachzuweisen.

Die intermittierend auftretenden Gelenkschwellungen sind meist flüchtiger Natur und bilden sich in kurzer Zeit spontan zurück.

Die *Behandlung* besteht in Ruhigstellung der geschwollenen Gelenke. Von inneren Mitteln, deren Anwendung nur selten notwendig ist, kommt die Verordnung von Kalkpräparaten z. B. Calcium Sandoz mehrmals täglich 1 Eßlöffel oder deren intravenöse Injektion in Betracht.

Chronische Gelenkerkrankungen.

Unter den häufig vorkommenden *chronischen Gelenkerkrankungen* werden vielfach ätiologisch und pathogenetisch ganz verschiedenartige Krankheitsbilder unter gleichen Bezeichnungen zusammengefaßt, da die Endstadien derselben oft eine weitgehende Übereinstimmung zeigen. Früher wurde ein großer Teil

der Erkrankungen in ärztlichen und Laienkreisen ohne weiteres als Gicht bezeichnet. Nachdem erkannt ist, daß die Gicht auf einer Stoffwechselstörung beruht, diese aber nur selten gefunden wird, wird an Stelle der Gicht jetzt oft von chronischem Gelenkrheumatismus und, wenn dabei Formveränderungen der Glieder vorhanden sind, von einer Arthritis deformans gesprochen, gleichgültig in welcher Weise diese Erkrankung entstanden ist. Zu einem Verständnis vom Wesen der chronischen Gelenkerkrankungen kann man aber nur gelangen, wenn man die Entwicklung derselben verfolgt und den Ursachen nachgeht.

Dabei stellt sich dann freilich oft die weitere Schwierigkeit heraus, daß beim Zustandekommen nicht lediglich *eine* Ursache wirksam gewesen ist, sondern mehrere Einflüsse zusammengewirkt haben. Insbesondere ist häufig eine *konstitutionelle*, mitunter *hereditäre Veranlagung* vorhanden, welche die Entstehung der Erkrankung begünstigt. In einem Teil der Fälle spielen *endokrine Einflüsse* eine Rolle. Ferner sind oft *äußere Umstände*, teils *Traumen*, teils *Injektionen* nachweisbar. Wegen dieser oft verwickelten und ineinandergreifenden Beziehungen stößt auch eine Einteilung nach rein ätiologischen Gesichtspunkten, die sonst grundsätzlich am klarsten erscheint, auf Schwierigkeiten. Es ist ärztliche Aufgabe, in jedem Einzelfall die besonderen Ursachen zu ermitteln und zu bewerten. Bei einer gemeinsamen Besprechung ist aber eine Einteilung nach allgemeinen Gesichtspunkten erforderlich. Es sollen daher einige Einteilungsschemata verschiedener Autoren, die sich besonders eingehend mit diesem schwierigen Gebiete beschäftigt haben, angeführt werden.

PRIBRAM, der im deutschen Schrifttum wohl zuerst eine umfassende Übersicht auf Grund großer eigener Erfahrungen und unter Verarbeitung der ausländischen, namentlich der englischen und französischen Literatur im NOTHNAGELschen Handbuch gegeben hat, unterscheidet:

1. Den primären chronischen Rheumatismus (sensu strictiori) Rheumatismus chron. primitivus.
2. Den sekundären chronischen Gelenkrheumatismus nach akutem Gelenkrheumatismus und den Rheumatismus fibrosus (JACCOUD).
3. Die polyartikuläre und monartikuläre Osteoarthritis deformans.
4. Die Osteoarthritis vertebralis.
5. Anhangsweise die chronischen Rheumatoide nach bestimmten Infektionskrankheiten (Gonokokken, Pneumokokken usw.).

Vom anatomischen Standpunkt aus hat BENEKE eine ätiologische Einteilung der von ihm als Arthronosen bezeichneten chronischen Gelenkerkrankungen vorgenommen. Er unterscheidet 2 Hauptgruppen:

I. Solche vorwiegend physikalischen (meist mechanischen) Ursprunges,
teils bedingt a) durch endogene Ursachen (Raumverschiebungen durch Lageanomalien, abnorme funktionelle Beanspruchung. Veränderungen der physikalischen Beschaffenheit der Gewebe,

teils b) durch exogene Ursachen, ein- oder mehrmalige mechanische Traumen (Zerreißen, Verschiebung bis zur Ablösung, abnorme Beanspruchung, sowie thermische und aktinische Schädigungen).

II. Arthronosen vorwiegend chemischen Ursprunges, teils bedingt

a) durch endogene Ursachen,

α) allgemeine Saftveränderungen (ererbte oder erworbene Stoffwechselkrankheiten, abnorme Hormonbildungen,

β) lokale Änderungen des Gewebsstoffwechsels (abnorme Saftbewegung, Ablagerung abnormer Stoffwechselprodukte),

teils b) durch exogene Ursachen,

α) allgemeine Intoxikationen (Alkohol, Blei u. a.; infektiöse Toxämien),

β) lokale Intoxikationen und infektiöse Entzündungen: Tuberkulose, Syphilis, Gonorrhöe, Typhus, Rheumatismus usw.).

Ebenfalls nach ätiologischen Gesichtspunkten, aber von klinischer Seite teilt UMBER 3 große Gruppen von Gelenkerkrankungen ab:

1. Infektarthritis, bei welcher die Noxe (Infekte oder Infekttoxine) bei vorhandener mesenchymaler Infektbereitschaft von den Synovialgefäßen oder den Gefäßen der subchondralen Markräume her das Gelenk bedroht (Infekt ist das Wesentliche, nicht die Entzündung!).

2. Die endokrine Periarthritis destruens, bei der endokrine Noxen das periartikuläre Bindegewebe schädigen, sofern eine physikalisch-chemische Affinität des Mesenchyms zur Noxe vorhanden ist.

3. Osteoarthropathia deformans MÜLLER (Osteoarthritis deformans VIRCHOW), bei welcher primäre Knorpelschädigungen (exogene oder endogene!) zu sekundären, reaktiven Wucherungs- und Neubildungsprozessen an Synovialis, Knorpel, Perichondrium, Knochen und Periost führen (im AXHAUSENSCHEN Sinne!).

Auf Grund einer zusammenfassenden klinischen, anatomischen und röntgenologischen Betrachtung, bei welcher den Röntgensymptomen eine besonders wichtige Rolle zuerkannt wird, stellt MUNK folgende Gruppen auf:

1. Arthritis urica bzw. Osteoarthritis urica, die „Gelenkgicht“.

2. Arthritis exsudativa infectiosa chronica, „sekundär-chronischer Gelenkrheumatismus“ mit verschiedenen Arten des Beginns und Verlaufs. Hierher ist auch die sehr seltene „STILLSche Krankheit“ zu rechnen.

3. Arthritis exsudativa fibrosa chronica polyarticularis, allmählicher Beginn, vorwiegend fibrinöses Exsudat, ebenfalls infektiöse Ätiologie.

4. Arthritis sicca usurosa genuina (endocrina) polyarticularis = Typus die klimakterische Polyarthritis chronica, meist in den Händen, Knien und Füßen mit Kapselverdickung und Knochenusur ganz allmählich beginnend, häufiges Vorkommen. Ätiologie = Störungen der endokrinen Korrelation (3 und 4 häufig als „primär chronische Arthritis“ oder als „Rheumatoidarthritis“ zusammengefaßt).

5. HEBERDENSCHE Knoten = systematisch und symmetrisch angeordnete proliferative Hypertrophie der knöchernen Gelenkteile, Osteophytenbildung (CHARCOT).

6. Monarthritis deformans, monartikulärer bzw. oligartikulärer Prozeß; „atrophische“ Form, hauptsächlich am Hüftgelenk (Malum coxae senile), und „hypertrophische“, proliferative Form, verschiedene, vorwiegend traumatisch-mechanische Ätiologie.

7. Arthritis tuberculosa, eine primär-ossale Form, eine primär synoviale Form mit Erguß und eine fungöse Form, letztere monartikulär als „Tumor albus“ sowie auch polyartikulär auftretend.

8. Arthritis syphilitica, eine synoviale Form mit Erguß und eine „ostearthritische“ Form, die „Arthropathie“ bei Tabes dorsalis.

9. Chronische Arthritis als Residuum verschiedener akuter infektiöser Arthritiden, z. B. bei gonorrhöischer, dysenterischer, Diphtherie-, Pneumokokken- usw. Infektion.

10. Chronische Arthritis als Folge besonderer Entwicklungs- und Wachstumsstörungen oder bestimmter konstitutioneller Zustände (Hämophilie usw.). Hierher gehört auch die PÉRTHESSCHE Form und die KÖHLERSCHE Krankheit.

11. Spondylitis ankylopoetica = BECHTEREW-PIERRE-MARIE-STRÜMPPELLSCHE Krankheit, Versteifung der Wirbelsäule infolge Verknöcherung der Gelenkbänder und knöcherner Verschmelzung der Wirbelgelenke sowie der Bandscheiben.

12. Spondylitis deformans = Versteifung der Wirbelsäule durch verknöchernde Wucherung des Periostes der benachbarten Wirbel nach Zerstörung der Bandscheiben, meist im späteren Alter an Brust- und Lendenwirbeln auftretend.

Von der Anführung zahlreicher weiterer Einteilungsversuche, die meist eine Verwandtschaft mit den vorstehend angeführten Schemata zeigen, wird Abstand genommen.

Der kürzeste Weg, zu einer übersichtlichen Gruppierung nach großen allgemein pathogenetischen Gesichtspunkten zu gelangen, scheint mir durch FRIEDRICH MÜLLER gewiesen zu sein. F. MÜLLER unterscheidet *entzündliche* und *nichtentzündliche degenerative* Erkrankungen der Gelenke. Die Tatsache, daß Übergangsformen vorkommen und daß bei genauerem theoretischen Eingehen auf den Entzündungsbegriff ganz scharfe Abgrenzungen desselben nicht möglich sind, beeinträchtigt nicht den Wert dieses für praktische Verhältnisse klaren Einteilungsprinzips. Die entzündlichen Gelenkerkrankungen werden als *Arthritis*, die nichtentzündlichen als *Arthropathie* oder gemäß meinem Vorschlag als *Arthrosis* bzw. auch als *Osteoarthrosis* bezeichnet, da degenerative Erkrankungen der Gelenke oft mit reaktiven Veränderungen des Knochens verbunden sind.

Chronische Arthritis.

Mit der Bezeichnung *Arthritis* soll also unter der Betonung der Endung: „itis“ der entzündliche Charakter der Gelenkerkrankungen von vornherein scharf hervorgehoben werden. Unter diese Gruppe fallen die Polyarthritiden rheumatica und sonstige chronische Infektarthritiden aller Art, deren akute Stadien im vorigen Abschnitt besprochen sind. Dem naheliegenden Vorschlag, diese Gruppe in ätiologisch noch klarerer Begriffsbestimmung als *Infektarthritis* zusammenzufassen, steht der Umstand entgegen, daß bei manchen zur chronischen Arthritis gehörigen Formen noch Meinungsverschiedenheiten darüber bestehen, ob sie auf Infekte oder nur auf endokrine Einflüsse oder auf Stoffwechselstörungen zurückzuführen sind oder ob mehrere Ursachen dabei zusammenwirken, so z. B. bei den von UMBER als Periarthritis destruens bezeichneten Fällen, bei der Arthritis psoriatica u. a.

Eine *chronische Polyarthritiden* kann sich aus einer akuten Gelenkerkrankung, die nicht abheilt bzw. nach anfänglicher Heilung in Schüben immer wieder auftritt, entwickeln oder ohne ein akutes Vorstadium allmählich entstehen. Im ersten Fall wird von einer sekundären, im zweiten Fall von einer primären chronischen Polyarthritiden gesprochen. Beide Gruppen können ein ähnliches Zustandsbild darbieten. Häufig sind aber auch die äußeren Formen, abgesehen von dem Entwicklungsgang der Erkrankung, voneinander verschieden.

Die *anatomischen Vorgänge* der chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen sind dadurch ausgezeichnet, daß zunächst die Synovialis auf den Reiz meist bakterieller Giftstoffe hin in Entzündung gerät. Bei stärkeren Graden derselben kommt es zu einer Abscheidung eines fibrinreichen Exsudats in die Gelenkhöhle, bei weniger heftig und namentlich bei den schleichend verlaufenden Formen fehlt dagegen eine stärkere Exsudation. Der Knorpel wird erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen, teils durch chemische Stoffe, die in der Synovialis gebildet werden, angegriffen, teils durch Bindegewebswucherungen, die sich von der Synovialis her über die knorpelige Gelenkfläche verbreiten und einen sog. Pannus bilden, geschädigt. Wenn ein völliger Schwund des Knorpels auftritt, kann durch das in den Gelenken gewucherte Bindegewebe zunächst eine bindegewebige, später eine knöcherne Ankylose (Synostose) der Knochen eintreten. Es kann aber auch durch entzündliche bindegewebige Wucherungen zu einer Arrosion des Knochens kommen, in dem grubige Vertiefungen entstehen, so daß der Knochen ein angenagtes Aussehen erhält.

In späteren Stadien der entzündlichen Vorgänge verwandelt sich das gewucherte, von der Kapsel ausgehende jugendliche Bindegewebe in straffes Narbengewebe, die entzündlich veränderte Gelenkkapsel schrumpft, die gegenüberliegenden Knochenenden des Gelenkes werden durch Zug der Gelenkkapsel aufeinander gepreßt und dadurch verbreitert.

Indem der Schrumpfungsprozeß an verschiedenen Teilen der Gelenkkapsel oft in unregelmäßiger Weise vor sich geht, werden an der Stelle der stärkeren Schrumpfung die Knochen stärker aufeinander gedrückt als an anderen Stellen; sie geben dem erhöhten Drucke stärker nach. Auf diese Weise, teils auch unter Mitwirkung eines einseitig stärkeren Muskelzuges kommen Deviationen der benachbarten Knochen zustande. Diese können hohe Grade erreichen. Es entstehen so Stellungsanomalien, mitunter äußerst auffällige unregelmäßige Verkrümmungen der Gliedmaßen, die namentlich an den Fingern und Zehen oft sehr beträchtlich sind.

Wenn man eine so verkrümmte Hand unbefangen betrachtet (vgl. Abb. 52 und 53), so kann man es verstehen, daß dieses Bild von manchen internen Klinikern, die es bei der Beobachtung der entzündlichen Erkrankungen am

häufigsten zu sehen bekommen, als Arthritis deformans bezeichnet ist. Die Benennung Arthritis ist hierfür ja auch vollkommen gerechtfertigt. Die sog. Deformation besteht hier aber in einer Stellungsänderung, nicht in einer stärkeren Formveränderung der einzelnen Knochen, wie sie durch Abschleifung und andererseits vor allem durch Knochenneubildung bei der Osteoarthrosis deformans, der historischen Arthritis deformans der Anatomen und Chirurgen, entsteht. In geringerem Maße kommen freilich Knochenneubildungen auch bei den entzündlichen arthritischen Prozessen vor. Sie erscheinen hierbei aber nur als kleine spitze Zacken, zu denen sie durch den Zug der schrumpfenden Kapsel ausgezogen werden, und nicht als grobe massive Wülste wie bei der



Abb. 52.



Abb. 53.

Abb. 52. Hand bei chronischer Polyarthritis des Falles von Abb. 53 und 54. Vollständige Ankylose aller Gelenke. Starke Verkrümmungen der Finger. Hochgradige trophische Veränderungen der Haut mit abnormer Verhornung und Verunstaltung der Nägel.

Abb. 53. Chronische Polyarthritis (sekundäre Form). Röntgenbild der Hand des Falles von Abb. 52. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

Osteoarthrosis deformans. Nachdem die Bezeichnung der Deformation also für einen ganz anderen Prozeß vergeben ist, ist es mißverständlich und deshalb unzweckmäßig, wenn solche Stellungsänderungen der Gliedmaßen ebenso benannt werden. Derartige Verkrümmungen stellen übrigens kein besonders charakteristisches Merkmal dar, da auf dem gleichen Boden einer entzündlichen Polyarthritis in manchen Fällen hochgradige Verkrümmungen sich entwickeln, in anderen dagegen eine Versteifung in ganz gerader Stellung der Glieder eintritt (vgl. Abb. 53 und 56).

Bei chronischer Arthritis werden mitunter, aber keineswegs regelmäßig etwas erhöhte Calciumwerte gefunden. Wenn eine Hypercalcämie besteht, so

beruht diese offenbar auf Mobilisation und Verschiebung des Calciums im Blut. Analogien zu den Veränderungen bei Überfunktion der Parathyreoidea bestehen nicht. Der Gehalt an anorganischem Phosphor hält sich meist an der oberen Grenze der Norm oder ist leicht erhöht.

Sekundäre Polyarthrit.

Das klinische Krankheitsbild der sekundären Polyarthrit, welche aus einem akuten Gelenkrheumatismus hervorgeht, ist durch allmählich sich entwickelnde oder schubweise verlaufende, teils mit deutlichen Gelenkergüssen, teils ohne wesentliche Schwellungen einhergehende zunehmende Versteifung mehrerer Gelenke gekennzeichnet. Meist sind hauptsächlich die großen Körpergelenke, daneben aber auch oft die Fingergelenke betroffen. Das Leiden tritt in allen Lebensaltern, auch schon bei Jugendlichen bei beiden Geschlechtern auf.

Anfangs werden oft hohe Temperatursteigerungen beobachtet. Im Laufe der Zeit pflegen diese auch bei akuten Schüben niedriger zu werden. Oft ist eine begleitende Endokarditis und ein daraus entstehender Herzklappenfehler, meist eine Mitralinsuffizienz, vorhanden.

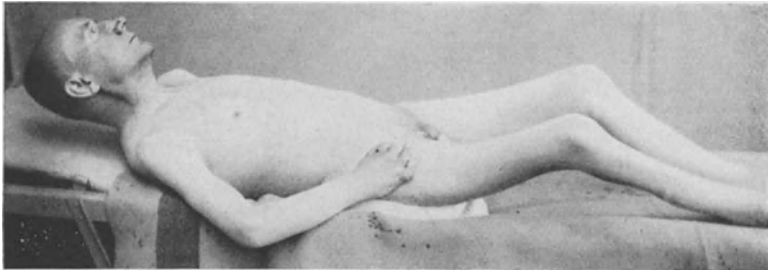


Abb. 54. Chronische Polyarthrit (sekundäre Form) mit Ankylose sämtlicher Körpergelenke. (Medizinische Klinik, Leipzig.)

Ein besonders schweres Krankheitsbild stellt die von JACCOUD beschriebene Form des sog. *Rheumatismus fibrosus* dar, welcher durch eine Ankylosierung zahlreicher Gelenke ausgezeichnet ist. Es gibt Fälle, in denen sämtliche Körpergelenke einschließlich der Wirbelgelenke und des Atlantooccipitalgelenkes völlig versteifen, so daß der Körper buchstäblich stocksteif wird (vgl. Abb. 54). Auch die Kiefergelenke können versteifen und eine Ernährung der unglücklichen Menschen nur in künstlicher Weise nach Exaktion von Zähnen ermöglicht werden.

An den versteiften Gliedmaßen nimmt die Haut oft eine glänzende Beschaffenheit an (glossy skin). Oft tritt eine Pigmentierung oder Pigmentverschiebung ein. An den Nägeln kommen klauenartige Verhornungen und andere tropische Veränderungen vor (Abb. 52).

Mit zunehmender Versteifung der Gelenke, welche die Kranken in schweren Fällen dauernd ans Bett fesselt, tritt im Laufe der Zeit meist eine beträchtliche Herabsetzung des allgemeinen Kräftezustandes und eine starke Abmagerung ein. Die Muskulatur wird besonders in den versteiften Gliedmaßen, aber auch am übrigen Körper atrophisch. Die Kranken haben meist ein auffallend blasses Aussehen. Mitunter liegt nur eine Pseudoanämie durch Kontraktion der Hautgefäße vor. Oft bildet sich aber eine echte Anämie sekundären Charakters aus, die durchschnittlich etwa 50—60% Hämoglobin bei $2\frac{1}{2}$ —3 Millionen Erythrocyten beträgt. Im leukocytären Bilde ist häufig eine Lymphocytose zu bemerken.

In besonders schweren langwierigen Fällen wird die Ausbildung eines Amyloids aller Organe beobachtet; in den abhängigen Körperpartien entwickeln sich Ödeme der wachsbleichen Haut.

Das *Röntgenbild* zeigt im ersten Stadium die Merkmale, die durch einen Gelenkerguß hervorgerufen werden, nämlich Verbreiterung des Gelenkspaltes



Abb. 55.

Abb. 55. Polyarthrit subacuta. Klinisch: Verdickung der Weichteile und leichte Verschmälерung der Gelenkspalten in den Interphalangealgelenken, besonders am 3. Finger. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)



Abb. 56.

Abb. 56. Chronische Polyarthrit (sekundäre Form). Dieselbe Hand wie in Abb. 55 nach 10 Jahren. Inzwischen ist eine völlige Versteifung fast sämtlicher Körpergelenke aufgetreten. Röntgenbefund: Verschmälерung und hochgradige Atrophie sämtlicher Knochen. Knöchernen Ankylose sämtlicher Gelenke. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

und Erweiterung sowie eine auf weichen Aufnahmen erkennbare Schattenverdichtung der Gelenkkapsel, mitunter auch eine leichte diffuse Trübung in der Umgebung des Gelenkes, die durch eine ödematöse Durchtränkung und Schwellung des periartikulären Gewebes hervorgerufen wird (vgl. Abb. 55).

In späteren Stadien der Kapselschrumpfung erscheint der Gelenkspalt verschmälert; bei eingetretener Ankylose ist er aufgehoben. In der Folge bildet sich an einem ankylosierten Gelenk vielfach ein neues Bälkchensystem aus, welches von dem einen Knochen auf den anderen übergeht und in regelmäßiger Weise das nunmehr zusammengeschmolzene Glied durchzieht (Synostose, vgl. Abb. 56).

An ruhiggestellten Gelenken, deren Bewegung im akuten exsudativen Stadium durch Schmerzen, später durch Kapselschrumpfung und endlich durch Ankylose stark eingeschränkt oder ganz aufgehoben wird, pflegt sich der Knochen Schatten durch eine auffällig geringe Intensität auszuzeichnen. Es kommt dies daher, daß der Knochen an Kalksalzen verarmt und daß auch sowohl die einzelnen Knochenteile der Corticalis als die Spongiosabälkchen an Dicke abnehmen und



Abb. 57. Sekundäre Polyarthrit. Sowohl Usuren als Ankylose. Starke Knochenusuren, besonders an den Köpfchen der Metacarpalia. Zerstörungen und Verkrümmungen an den Fingergelenken. Ankylose am Handgelenk. 42jährige Frau, Entwicklung im Anschluß an eine fieberhafte Polyarthrit in der Jugend. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

rarefiziert werden, wohingegen die Markräume des Knochens sich erweitern. Hierdurch erscheinen die Knochenkonturen im Röntgenbild schmal und scharf, wie mit dem Bleistifte gezogen, durch große Aufhellungen voneinander getrennt. Ein derartiges Bild der Knochenatrophie tritt zunächst fleckweise in der Umgebung der Gelenke und an den peripheren Abschnitten der benachbarten Knochen auf (vgl. Abb. 23), später erfaßt es gleichmäßig den ganzen Knochen (vgl. Abb. 24, 53 und 56).

Nicht alle Gelenkerkrankungen bei einer sekundären Polyarthrit gehen in eine Ankylosierung mit Knochenatrophie aus. Man sieht nicht selten, daß neben ankylosierten Gelenken andere ebenfalls erkrankte Gelenke noch einen freien Gelenkspalt zeigen, der nur infolge Kapselschrumpfung und vielleicht durch Knorpelschwund verschmälert ist. Hierbei treten dann häufig Verbreiterungen der Knochenenden an den Gelenken auf, und es entstehen auch feine zackige Knochenneubildungen.

In anderen selteneren Fällen, die gleichfalls aus einem akuten Gelenkrheumatismus sich entwickeln, zeigt das Röntgenbild viel stärkere Veränderungen der Kno-

chenkonturen. Den vorher geschilderten anatomischen Vorgängen entsprechend entstehen durch Arrosion des Knorpels und Knochens grubige Vertiefungen an der Gelenkfläche, in welche der gegenüberliegende Knochen sich einräbt. Auch an den seitlichen Knochenrändern werden bei der sekundären Polyarthrit unregelmäßige, wie ausgenagt erscheinende Konturen beobachtet (*Arthritis usurosa seu ulcerosa*). In manchen Fällen sind solche usurösen Veränderungen der Gelenkflächen an vielen Gelenken gleichzeitig sichtbar, in anderen treten sie nur an einigen Gelenken, besonders häufig an den Köpfchen der Metacarpalia und Fingerphalangen auf, während an anderen Gelenken, namentlich an den Handgelenken, eine Schrumpfung der Gelenkkapsel mit Verschmälerung des Gelenkspaltes oder sogar eine vollkommene Ankylosierung des Gelenkes zu beobachten ist (vgl. Abb. 57). Das gleichzeitige Vorkommen so verschieden-

artiger Formen in demselben Falle beweist, daß Unterschiede der äußeren Form, welche im Röntgenbild deutlich erkennbar sind, nicht zur Grundlage einer pathogenetischen Einteilung der Gelenkerkrankungen gewählt werden dürfen, wie dies vielfach geschehen ist.

Primäre chronische Polyarthrit.

Häufig entwickelt sich ein ähnliches zu Versteifung und Verkrümmung der Gliedmaßen führendes Krankheitsbild, wie es als Folgezustand eines ursprünglichen akuten Gelenkrheumatismus geschildert wurde, ohne ein solches erstes akutes Stadium scheinbar primär in schleichender Weise. Dieses Krankheitsbild ist im Schrifttum unter sehr verschiedenen Namen beschrieben worden, unter denen besonders die *Rheumatoidarthritis* (GARROD), *Rhumatisme nouveau* (TROUSSEAU), *primärer progressiver chronischer Gelenkrheumatismus* (PRIBRAM), *primäre chronische progressive Polyarthrit (destruens)* (HOFFA und WOLLENBERG) angeführt seien.

Am häufigsten werden zuerst die kleinen Gelenke, namentlich die Fingergelenke in charakteristischer symmetrischer Weise betroffen, im weiteren Verlauf mitunter aber auch die größeren Körpergelenke ergriffen. Oft wird schon im Beginn vor dem Auftreten objektiv erkennbarer Veränderungen über Parästhesien in den Fingern und Händen und das Gefühl einer Schwellung und Spannung in denselben geklagt. Zuweilen ist auch eine leichte ganz allgemeine Schwellung in der Umgebung der Gelenke wahrnehmbar, jedoch keine nennenswerte Rötung und meist auch kein deutlicher oder erheblicher Erguß in den Gelenken selbst festzustellen. Am meisten fällt eine gewisse Steifigkeit und Unbeholfenheit in den Bewegungen auf, die allmählich immer stärkere Grade erreicht. Mit der zunehmenden Einschränkung des Gebrauches entwickelt sich eine Atrophie der Muskulatur. Dann treten an den abgemagerten Fingern die Gelenke, auch ohne daß größere Schwellungen bestehen, infolge einer Verbreiterung der durch die Kapselschrumpfung aufeinander gepreßten Knochenenden als Verdickungen hervor. Häufig entwickelt sich eine ulnare Abduktion der Finger, die meist gleichzeitig eine gekrümmte Stellung einnehmen. Oft kommen Subluxationen der Gelenke zustande.

Von den größeren Gelenken werden am häufigsten die Knie- und zuweilen auch die Hüft- und Schultergelenke ergriffen. An den Knien bilden sich oft Flexionskontrakturen aus. Besonders starke Muskelatrophien werden am Oberschenkel im M. quadriceps und an der Schulter am M. deltoideus beobachtet.

In manchen Fällen sind auch die Sehnenscheiden beteiligt, an denen Schwellungen und umschriebene Hygrombildungen meist in symmetrischer Anordnung auftreten (*Hygromatosis rheumatica*, H. GÜNTHER). Diese Veränderungen zeigen einen chronischen, lang sich hinziehenden meist stationären Verlauf, doch kommen auch schubweise Verschlimmerungen vor. In einigen Fällen ist eine Steigerung der Schwellungen während der Menstruation beobachtet (ALBERT, COULSON, R. SCHMIDT, SCHLESINGER, BAUER), so daß an Beziehungen zu endokrinen Regulationen zu denken ist.

Auch bei der primären, chronischen Polyarthrit werden oft Pigmentierungen und Pigmentverschiebungen der Haut sowie auch trophische Veränderungen der Nägel beobachtet.

Zuweilen sind Vergrößerungen der Lymphknoten z. B. in der Achselhöhle (CHAUFFARD, FREUND) und eine leichte Vergrößerung der Milz festzustellen. Wenn gleichzeitig mit der chronischen Polyarthrit eine Milzvergrößerung und Lymphknotenschwellungen sowie eine mäßige Anämie und Leukopenie verbunden ist, wird vom FELTYSchen Syndrom gesprochen. An der Haut wird hierbei

eine gelbbraune Pigmentation an den nicht bedeckten Körperstellen beobachtet. Obwohl eine schleichend verlaufende Infektion angenommen werden muß, hatten eingehende bakteriologische Untersuchungen derartiger Fälle von BREU und FLEISCHHACKER u. a. ein negatives Ergebnis.

Eine Herzbeteiligung kommt bei primärer Polyarthrits im Gegensatz zum sekundären Typus kaum vor.

In einzelnen Fällen sind Temperatursteigerungen im Beginn der Erkrankung



Abb. 58. Primäre chronische Polyarthrits. Kniegelenk. Versmälnerung des Gelenkspaltes und zackige Konturen an den seitlichen Knochenflächen von Tibia und Femur. Klinisch: Torpide Entstehung im Klimakterium mit nachgewiesenen geringen Temperatursteigerungen, gleichzeitig Gelenkschmerzen und Schwellungen an den Fingern und völlige Versteifung der Handgelenke. Im Kniegelenk Knirschen und vermehrtes Wärmegefühl. Stark beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit des Blutes. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

nachzuweisen. Häufig wird das Leiden auch als fieberfrei erklärt. Eine genaue und lange Krankenhausbeobachtung liefert aber doch, wie ich aus eigener Erfahrung sagen kann, den Nachweis, daß namentlich zur Zeit stärkerer Schmerzattacken deutliche, wenn auch meist nur geringfügige Temperatursteigerungen vorkommen, ohne daß bei eingehendster Untersuchung an anderen Teilen des Körpers irgendwelche fiebererregende Krankheitsprozesse nachweisbar sind. Dieser Umstand hat schon viele ältere klinische Beobachter, so VOLKMANN und WALDMANN, PRIBRAM u. a. dazu veranlaßt, auch für diese Erkrankung eine entzündliche Entstehung anzunehmen.

Über die Art dieser Entzündung ist freilich nichts ausgesagt. Allgemein wird an eine „rheumatische“ Schädlichkeit gedacht. Es kommen also für die primäre Form der chronischen Polyarthrits die gleichen Ursachen wie für die sekundäre Form in Frage, die sich aus einem akuten Gelenkrheumatismus entwickelt hat. Wie bei Besprechung der Ätiologie desselben erörtert wurde, werden teils

unbekannte spezifische Erreger (ASCHOFF, GRÄFF), teils nach Ansicht vieler Kliniker Streptokokken, teils auch Tuberkelbacillen in Betracht gezogen. So fanden CECIL, NICHOLLS und STAINSBY in 83% von chronischer Infektarthritis Streptokokken im strömenden Blut bei Verarbeitung einer genügenden Blutmenge und genügend langer Bebrütung auf geeigneten Nährböden. Andererseits ist neuerdings KIENBÖCK für die tuberkulöse Natur der primären chronischen Polyarthrits besonders vom röntgenologischen und anatomischen Standpunkt aus eingetreten. Diese Annahme ist für bestimmte Fälle mit eingehender Begründung von BERGER, gestützt worden. Es ist vorläufig nicht möglich und wahrscheinlich auch nicht richtig, sich für eine alleinige Ursache der chronischen Poly-

arthrit. zu entscheiden. Vielmehr steht nichts der Annahme entgegen, daß das gleiche Krankheitsbild bei verschiedenartiger Ätiologie zustande kommen kann.

Eine weitere Stütze für die entzündliche Natur der primären chronischen Arthritis bietet die Beobachtung der Blutkörperchengeschwindigkeit, die im Gegensatz zu der Osteoarthritis deformans bei diesen Erkrankungen in der Regel stark beschleunigt gefunden wird.

Dies trifft auch für die häufigen Fälle zu, welche sich bei Frauen um die Menopause herum oder nach dem Klimakterium entwickeln, bei welchen also endokrine Einflüsse wahrscheinlich eine wesentliche Rolle spielen.

Von dieser entzündlichen Form der auch von ihm als chronische Infektarthritis anerkannten Gelenkerkrankung trennt UMBER eine von ihm als *endokrine Periarthritis destruens* bezeichnete Gruppe ab, bei welcher er eine rein endokrine Störung als Ursache annimmt. Er hebt die weiche sülzige Beschaffenheit der Gegend der Gelenke hervor und weist besonders auf eine periartikuläre Schwellung hin. Im weiteren Verlauf soll es alsdann in ähnlicher Weise wie bei der entzündlichen progressiven Polyarthrit. zur Kapselschrumpfung mit der Folge der genannten Stellungsänderungen der Glieder kommen. Als besondere Stütze der rein endokrinen Entstehung der Erkrankung führt UMBER an, daß sich hierbei gewöhnlich solche Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde finden, welche mit Sicherheit auf innersekretorische Einflüsse hinweisen sollen, namentlich eine glatte glänzende gespannte Haut (*glossy skin*), Pigmentierung der Haut, Verunstaltung und Rissigsein der Nägel.

MUNK behauptet demgegenüber, daß bei dieser endokrinen Gelenkerkrankung die von UMBER in den Vordergrund gestellten periartikulären Schwellungen völlig fehlen und daß es sich lediglich um eine Verdickung der Kapsel selbst handelt. Er betont die trockene Beschaffenheit der Gelenkerkrankung und bezeichnet sie deshalb als *Arthritis sicca* und fügt noch besonders das Vorwort *ulcerosa* bzw. *usurosa* zu, weil er hierbei im Röntgenbild auf ulceröse Vorgänge hinweisende wie angenagt aussehende Konturen namentlich an den seitlichen Rändern der an das Gelenk anstoßenden Knochen gefunden hat.

Gegen die Beweisgründe, welche UMBER und MUNK für die rein endokrine Entstehung dieser von ihnen etwas abweichend geschilderten Gelenkerkrankung anführen, ist folgendes anzuführen: Die Veränderungen der Haut in Gestalt von glänzender Haut, Pigmentanomalien, Störungen des Nagelwuchses habe ich mehrfach und zwar auch bei Männern auch in solchen Fällen beobachtet, bei welchen die Gelenkkkrankheit sich mit Sicherheit aus einem akuten Gelenkrheumatismus entwickelt hatte (vgl. Abb. 52 und 53). Hier kann also ihre Natur als Infektarthritis gar nicht bezweifelt werden und überdies bei den Männern von ovariellen Störungen keine Rede sein. Ebenso wenig kann ich die von MUNK in den Vordergrund gestellten im Röntgenbild sichtbaren Veränderungen, die er als Merkmal einer Arthritis ulcerosa sicca bezeichnet, als beweiskräftig für die rein endokrine Natur der Störung anerkennen. Denn ich habe gleichartige Röntgenbilder mit den beschriebenen angeblich typischen Veränderungen z. B. den angenagten Knochenkonturen bei solchen Erkrankungen gesehen, welche aus einem akuten Gelenkrheumatismus hervorgegangen waren (vgl. Abb. 57), und zwar sowohl bei Frauen als bei Männern. Demnach scheinen mir keine ausreichenden Gründe für die Abtrennung einer rein endokrinen Form der als Periarthritis destruens UMBER oder als Arthritis ulcerosa sicca MUNK beschriebenen Krankheitsbilder von der chronischen Polyarthrit. vorhanden zu sein, bei welcher das überwiegend häufige Vorkommen bei Frauen während des Klimakteriums von jeher anerkannt ist.

Symptomatisch ähnliche, oft in Schüben verlaufende Gelenkerkrankungen, die häufig mit Destruktion der knöchernen Gelenkenden einhergehen und zu

Ankylosen führen, werden bei gleichzeitig vorhandener *Psoriasis* der Haut besonders bei Männern beobachtet, und zwar ist mehrfach ein zeitliches Zusammenfallen von Verschlimmerung des Gelenkleidens mit einer Zunahme der Hauterkrankung festgestellt, so daß an einen freilich noch nicht näher geklärten ursächlichen Zusammenhang gedacht wird.

Die 53jährige Patientin, von welcher die in Abb. 59 dargestellte versteifte Hand stammt, leidet seit dem 26. Lebensjahr an Schuppenflechte, welche sich allmählich über den ganzen Körper verbreitete. Mit dem ersten Auftreten der Schuppenflechte stellten sich auch Schmerzen und Schwellungen der Gelenke ein, die zum Teil im Laufe der Jahre versteiften. Dabei traten die Schmerzen in zeitlichem Zusammenhang, und zwar immer schon kurz vor dem Auftreten der Schuppenflechte in Erscheinung.

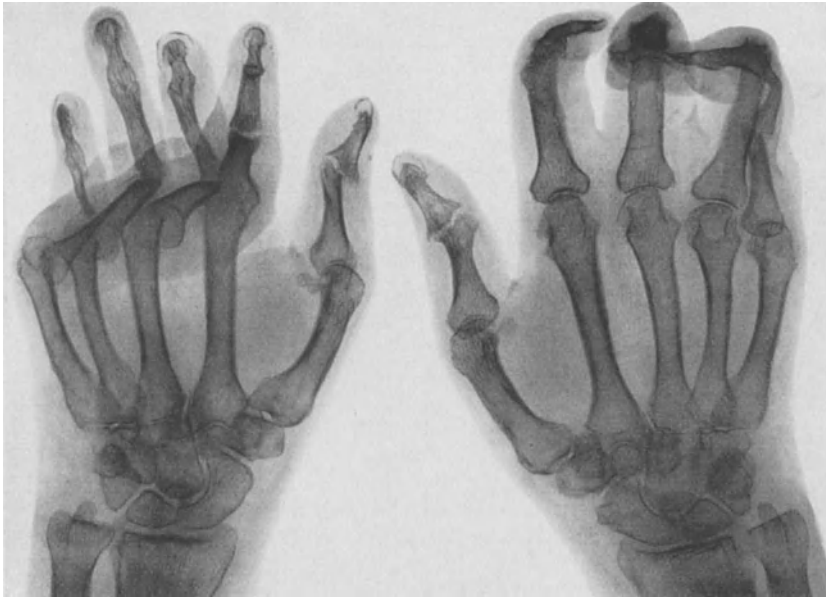


Abb. 59. Chronische Polyarthrits bei Psoriasis. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

Befund. Das rechte Schultergelenk und zahlreiche Fingergelenke sind völlig versteift. Die Bewegung in den Hüft- und Kniegelenken eingeschränkt. Temperatur normal. Blut senkung beschleunigt 35/70 mm. Die Haut zeigt ausgebreitete *Psoriasis*.

Das Röntgenbild der primären chronischen Polyarthrits zeigt in der Gegend der Gelenke eine freilich nur auf weichen Aufnahmen hervortretende, seitlich bogenförmig begrenzte Verschattung, welche die benachbarten Knochen miteinander verbindet und der verdickten Gelenkkapsel entspricht. Ferner wird meist eine Verschmälerung des Gelenkspaltes (vgl. Abb. 58) und oft eine Verbreiterung der knöchernen Gelenkenden, namentlich an den Fingergelenken gefunden. In Fällen von stärkerer Kapselschrumpfung können sich auch bei der primär chronischen Form Verkrümmungen besonders der Finger entwickeln, wie sie bei der sekundären Polyarthrits geschildert sind. Echte Ankylosen kommen vor, sind aber wesentlich seltener als bei der sekundären Form, die aus einem akuten Gelenkrheumatismus hervorgegangen ist.

Das Zurücktreten der Häufigkeit der Ankylosen ist wohl darauf zurückzuführen, daß es bei diesem schleichenden Entzündungsprozeß meist nicht zu einer Bildung von erheblichem serofibrinösen Exsudat kommt, sondern daß die Erkrankung von vornherein mehr oder weniger „trocken“ verläuft. Es erscheint

mir aber nicht zugänglich, eine ätiologische Trennung einer exsudativen Arthritis von einer Arthritis sicca vorzunehmen; vielmehr werden sowohl exsudative als trockene Formen bei der infektiös-entzündlichen Polyarthritits ebenso wie beispielsweise bei einer Pleuritis beobachtet.

Eine besondere Form der chronischen Polyarthritits wird an den Wirbelgelenken beobachtet und führt auch hier allmählich zu einer Versteifung der Gelenke.

Auch dieses als

Spondylarthritis ankylopoetica

bezeichnete Krankheitsbild stellt aber nur eine Teilerscheinung der chronischen Polyarthritits dar, welche sowohl sekundär aus einem akuten Gelenkrheumatismus sich entwickeln als auch primär ohne ein derartiges Vorstadium schleichend entstehen kann.

Diese Erkrankung ist etwa gleichzeitig von STRUMPELL, der sie der heutigen Ansicht gemäß als chronischen Gelenkrheumatismus auffaßte, sowie von PIERRE MARIE und von BECHTEREW beschrieben worden, welcher hierfür Lues und Traumen anschuldigte und die Erkrankung von einer chronischen Entzündung der Meningen herleitete. Für diese Anschauung haben spätere Untersuchungen aber keine Anhaltspunkte geliefert. Gewisse Unterschiede zwischen den ersten Beschreibungen dieser Forscher, in denen teils eine fortschreitende Erkrankung von unten nach oben, teils von oben nach unten geschildert ist, sind unwesentlicher Natur, so daß eine Zusammenfassung der einzelnen Typen als *Spondylarthritis ankylopoetica* gerechtfertigt ist. Mit dieser Bezeichnung wird auch der besonders durch anatomische Untersuchungen von EUGEN FRÄNKEL klargestellte wesentlichste Umstand zum Ausdruck gebracht, daß die Wirbelgelenke erkrankt und versteift sind, im Gegensatz zur Spondylosis deformans, bei welcher die Wirbelgelenke frei, dagegen die Zwischenwirbelscheiben und später auch die Wirbelkörper selbst verändert sind.

Neben der Erkrankung der Wirbelgelenke wird häufig eine Verknöcherung zahlreicher Bänder zwischen einzelnen Teilen der Wirbelsäule und den daran ansetzenden Rippen sowie auch eine knöcherne Verbindung der Wirbelkörper untereinander über die Zwischenwirbelscheiben hinweg angetroffen; doch sind diese Bandverknöcherungen und Brückenbildungen nicht in jedem Falle vorhanden.

Ätiologie. Daß die Erkrankung entzündlicher Natur ist, geht nicht nur aus der Minderzahl von Fällen hervor, die sich an einen akuten Gelenkrheumatismus anschließt, sondern auch aus der bemerkenswerten Tatsache, daß die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit durchweg stark erhöht gefunden wird. Hierfür spricht auch das häufige Vorkommen einer *Iridocyclitis*, welche in einigen Fällen des Schrifttums erwähnt ist und in einer erheblichen Zahl selbst beobachteter Fälle festgestellt wurde. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um eine rheumatische Schädlichkeit, deren verschiedenartig gedeutete und vielleicht auch nicht einheitliche Ätiologie bei der Frage der Entstehung des akuten Gelenkrheumatismus und der rheumatischen Polyarthritits besprochen worden ist. Die hierbei erörterte Ansicht, daß oft auch eine tuberkulöse Ätiologie zugrunde liegen kann, ist auch für die Spondylarthritis ankylopoetica namentlich von französischen Autoren geäußert worden. Sie wird nicht durch ein häufiges Vorkommen anderer Tuberkuloseherde gestützt. Das gelegentlich in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung bekannte Auftreten einer tödlichen Lungentuberkulose kann auch dadurch erklärt werden, daß die durch Versteifung der Rippenwirbelgelenke hervorgerufene Starre des Brustkorbes die sekundäre Entwicklung einer Lungentuberkulose begünstigt. In einzelnen Fällen werden

Gonokokken als Erreger angeschuldigt. E. VOLHARD führt neuerdings auf Grund eingehend aufgenommenen Vorgeschichten allgemein die sog. BECHTEREWSche Wirbelerkrankung auf eine gonorrhöische Ätiologie zurück, hat aber außer der Anamnese keine Beweisgründe im Sinne eines positiven bakteriologischen oder serologischen Nachweises angeführt. Es ist die Frage der Krankheitserreger also noch ungeklärt. Die von manchen (z. B. STEFFENS) geäußerten Zweifel an der Natur der Spondylarthritis als Infektarthritis erscheinen aber unbegründet angesichts der großen Häufigkeit der gleichzeitig beobachteten Iridocyclitis, die weit über ein zufälliges Zusammentreffen hinausgeht.

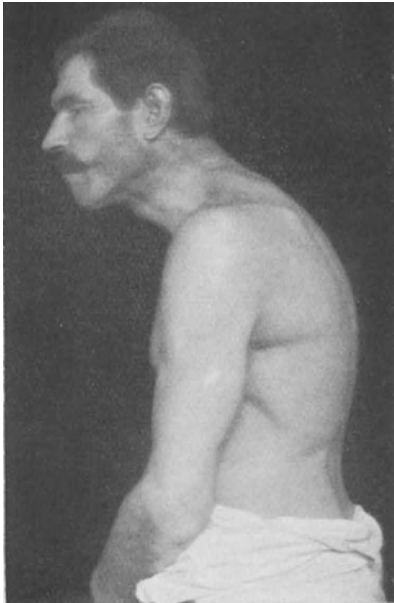


Abb. 60. Verkrümmung und Versteifung der Wirbelsäule infolge Spondylarthritis ankylopoetica. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

Oft scheinen konstitutionelle Momente eine Rolle zu spielen. In manchen Fällen wird ein gehäuftes Vorkommen rheumatischer Erkrankungen auch mit Gelenkversteifungen in derselben Familie angetroffen. Sehr auffällig ist das fast ausschließliche Befallensein des männlichen Geschlechtes. Es liegen nur ganz vereinzelte Beobachtungen von Erkrankungen bei Frauen vor. Hierbei mögen die weitaus größeren äußeren Schädlichkeiten, insbesondere Abkühlungen und Durchnässungen, denen Männer oft ausgesetzt sind, von Einfluß sein. In dieser Hinsicht ist das gehäufte Auftreten von Spondylarthritis ankylopoetica, ähnlich wie von Thrombangiitis obliterans, bei Kriegsteilnehmern hervorzuheben. Auch Traumen werden mehrfach im Schrifttum angegeben; doch kommt diesen in der Mehrzahl der Fälle wohl keine wesentliche Bedeutung zu. Ganz allein wird durch solche äußeren Momente die fast ausnahmslose Beschränkung der Krankheit auf das männliche Geschlecht aber kaum erklärt, und es sind wohl auch hier endokrine Einflüsse als begünstigende Umstände anzunehmen.

Im *klinischen Bild* treten besonders Rückenschmerzen hervor. Die ganz allmählich entstehende Versteifung der Wirbelsäule wird sehr oft lange vom Kranken selbst und auch häufig vom Arzt übersehen, da die Bewegung in Knie- und Hüftgelenken meist nur wenig gestört und hierdurch eine weitgehende Beweglichkeit des Körpers ermöglicht ist. Fordert man aber den Patienten auf, den Rumpf zu beugen, so wird hierbei die Versteifung der Wirbelsäule oft überraschend deutlich erkennbar. Hierbei kann die Gestalt der Wirbelsäule unverändert bleiben. Häufiger tritt eine Krümmung in Höhe des oberen Brustteiles auf, so daß der Oberkörper vorn übergeneigt wird (vgl. Abb. 60); seltener entsteht eine ausgesprochene Kyphose. Später tritt auch eine Versteifung der zwischen den Wirbeln und Rippen bestehenden Gelenke ein, so daß die Rippen nicht gehoben und nicht gesenkt werden können. Der Atmungsunterschied in der Brustweite schrumpft auf ganz geringe Werte zusammen; es tritt ein rein abdominaler Atemtypus durch ausschließliche Bewegung des Zwerchfells auf. In manchen Fällen erkranken auch andere Gelenke, besonders häufig die Iliosacralgelenke (*Krebs*), die Sternoclaviculargelenke und bisweilen auch die Hüftgelenke, seltener andere Gelenke der Gliedmaßen.

Die *Diagnose* stützt sich auf die Feststellung der Wirbelversteifung und auf die Ergebnisse der Röntgenuntersuchung, welche in den meisten Fällen außer im Beginn eine Aufhebung des Gelenkspaltes an den Wirbelgelenken ergibt. Dieser ist auf Aufnahmen im sagittalen Durchmesser nur an der Lendenwirbelsäule deutlich zu erkennen, kann bei entsprechender Technik in Quer- und Schrägaufnahmen aber auch an anderen Teilen der Wirbelsäule nachgewiesen werden. Außerdem ist oft, namentlich in fortgeschrittenen Fällen, eine Überbrückung der Zwischenwirbelscheiben durch zarte Knochenspannen festzustellen. Hierdurch gewinnt das Bild der versteiften Wirbelsäule eine große Ähnlichkeit mit einem Bambusstabe (vgl. Abb. 61). Häufig ist eine Verknöcherung einzelner Bänder, besonders des Ligamentum interspinale, vorhanden. Bei erheblicher Versteifung tritt sekundär eine starke Knochenatrophie ein, so daß die in der äußeren Form nicht veränderten Wirbel im Röntgenbild stark durchsichtig erscheinen.

Wenn diese Veränderungen in ausgesprochenen Fällen auch sehr deutlich sind, so muß doch andererseits betont werden, daß namentlich in beginnenden Stadien bei Kranken, die in glaubwürdiger Weise über heftige Rückenschmerzen klagen und die Wirbelsäule steif halten, Veränderungen im Röntgenbild zunächst auch ganz fehlen können.

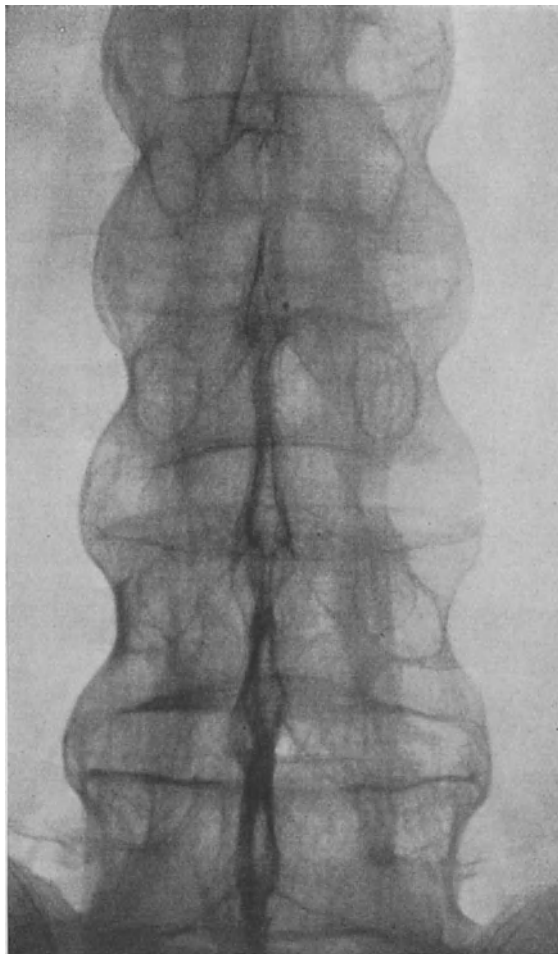


Abb. 61. Spondylarthritis ankylopoetica. Verödung der Wirbelgelenkspalten. Überbrückung der Zwischenwirbelscheiben durch Knochenspannen. Verknöcherung des Ligamentum interspinale. Hochgradige Knochenatrophie (die Processus transversi sind deshalb nicht sichtbar). (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

STILLSche Krankheit.

Als sog. STILLSche Krankheit wird eine ziemlich seltene, im Kindesalter auftretende chronische Entzündung zahlreicher Gelenke bezeichnet, die oft in symmetrischer Weise geschwollen sind. Außerdem ist die Erkrankung durch eine Schwellung der Milz und zahlreicher Lymphknoten sowie wechselnde langdauernde Temperatursteigerungen ausgezeichnet. Mitunter ist auch eine Entzündung der serösen Häute Perikard und Pleura vorhanden. Es handelt sich um ein chronisch septisches Krankheitsbild, das meist einen langwierigen Verlauf nimmt. In erster Linie wird an eine Streptokokkeninfektion gedacht. In

einigen Fällen sind auch Streptokokken im Blut von LEICHTENTRITT, BENHOLDT-THOMSEN, WEINWRIGHT, NEUGEBAUER nachgewiesen worden. Andererseits ist vereinzelt eine tuberkulöse Entstehung so von CHAUFFARD, EDSAL, WEBER, CORZOLINO, SUNDT behauptet worden. Sicher ist die Ätiologie noch nicht geklärt.

Rheumatische Knötchen.

Sowohl in Verbindung mit dem akuten Gelenkrheumatismus als mit chronischen rheumatischen Gelenkerkrankungen und auch ohne Zusammenhang mit Veränderungen an den Gelenken treten knötchenförmige Verdickungen im Unterhautzellgewebe meist an Stellen, die den Knochen oder Sehnen anliegen, auf; so besonders an der Streckseite der Unterarme über der Ulna, oft in Nähe des Olecranon, ferner an der Galea aponeurotica des Schädels und an anderen Stellen. Die Knötchen halten sich oft lange Zeit unverändert, besonders daun, wenn sie nicht mit starken Reizerscheinungen der Haut einhergehen, können sich aber auch vollständig zurückbilden. In manchen Fällen sind sie auch sehr flüchtiger Art. Es treten dann plötzlich schmerzhaft gerötete Schwellungen in umschriebener knötchenartiger Form auf und verschwinden in der Regel bald wieder. Die ersten Beschreibungen stammen von HILLIER, JACCOUD und MEYNET. Histologische Untersuchungen von WICK, GRÄFF, FAHR, FREUND, WELZ u. a. haben ergeben, daß es sich um granulomartige Bindegewebsveränderungen im Sinne fibrinoider Verquellung mit folgender entzündlicher Zellwucherung und Neigung zu zentralen Nekrobiosen handelt. Bakteriologische Untersuchungen sind fast stets negativ ausgefallen. Doch berichten CLAWSEN und WETHERBY in Bestätigung früherer Befunde einzelner Autoren (LEICHTENTRITT, POYNTON und PAINE, COSTA, IRISH, SWIFT, BILLINGS, COLEMAN und HIBBS), daß sie unter 17 Fällen von kulturell untersuchten Rheumaknoten in der ungewöhnlich hohen Zahl von 12 Fällen, also in 70%, Streptokokken nachgewiesen haben. Von manchen Forschern werden die Knoten wegen ihrer Beschaffenheit trotz ihrer viel erheblicheren Größe in Beziehung zu den ASCHOFFschen Knötchen im Myokard gesetzt.

Zur Kennzeichnung dieser nicht häufigen Befunde seien einige eigene Beobachtungen angeführt.

1. Bei einer etwa 60jährigen Patientin, die schon jahrelang an diffusen rheumatischen Beschwerden ohne Gelenkbeteiligung litt, traten unter leichten Schmerzen Knötchen an der behaarten Kopfhaut auf und blieben einige Monate ohne wesentliche Veränderungen bestehen. Sie verschwanden völlig nach einer Antistreptokokkenseruminjektion mit folgenden starken anaphylaktischen Erscheinungen und einer einige Zeit darauf auftretenden erysipelatösen Erkrankung am Ohr.

2. Eine auch etwa 60jährige Patientin, litt jahrelang an wechselnd auftretenden und wieder verschwindenden Knoten besonders an der Streckseite der Gliedmaßen und wechselnd hohen Temperaturen. Es wurde ein chronisch septischer Zustand angenommen, einmal wurden auch Streptokokken im Blut nachgewiesen. Nach jahrelangem Verlauf bildeten sich die Knötchen allmählich, hauptsächlich im zeitlichen Anschluß an Röntgenbestrahlungen, deren Wirkung als unspezifischer Reiz aufgefaßt wurde, zurück.

3. Ungewöhnlich zahlreiche und äußerst flüchtige Knötcheneruptionen wurden bei einer 37jährigen Patientin beobachtet, die an einer jahrelang sich hinziehenden chronischen Polyarthrit mit schmerzhaften Gelenkergüssen in den verschiedensten Gelenken litt. In diesem Falle war die Haut in der Umgebung der knötchenförmigen Erhebungen meist stark gerötet. Auch hier schien eine Röntgenbestrahlung allmählich von günstigem Einfluß zu sein.

Behandlung der chronischen Polyarthrit.

Die Behandlung der chronischen Polyarthrit stellt an die Geduld und die Energie von Arzt und Patient große Anforderungen. Schnelle Erfolge sind nur selten zu erzielen, wohl aber kann bei langdauernder zielbewußter Anwendung zahlreicher Behandlungsmethoden und vor allem von passiven und aktiven

Bewegungsübungen, die trotz dadurch erzeugter Schmerzen durchgeführt werden müssen, allmählich auch in schweren und fortgeschrittenen Fällen noch eine Besserung erreicht werden. Zu unterscheiden ist eine ursächliche, eine örtliche und eine allgemeine Behandlung.

In denjenigen Fällen, bei welchen ein *chronischer Eiterherd* im Verdacht steht, die Gelenkerkrankungen hervorgerufen zu haben oder zu unterhalten, ist dieser zu *entfernen*. Deshalb sind vor jeder langdauernden physikalischen Behandlung die Organe, in welchen sich derartige Eiterherde am häufigsten finden, nämlich Mandeln, Zähne, Nebenhöhlen, Prostata, Gallenblase usw. genau zu untersuchen. Freilich ist durch Ausschaltung solcher Krankheitsherde in veralteten Fällen nicht oft ein völliger Umschwung herbeizuführen.

Die beiden wichtigsten örtlichen Behandlungsmittel, die nie außer acht gelassen werden dürfen, sind *Wärme* und *Bewegung*.

Die *Wärme* kann in verschiedenster Weise zugeführt werden, so in Gestalt von Glühlicht- und Heißluftkasten, von heißen Sandbädern, die oft besonders wirkungsvoll sind, ferner in Form von Moor- und Fangpackungen sowie heißen Paraffineinpackungen. Auch Diathermie und Kurzwellenbestrahlung, ferner heiße Bäder, insbesondere Moorbäder, deren Wirkung durch Durchleitung des elektrischen Stromes noch erhöht werden kann, haben oft sehr guten Erfolg. Nach der Wärmebehandlung sollen die Kranken zunächst längere Zeit in Decken gehüllt ruhig liegen. Ebenso wie die Anwendung von Wärme zu empfehlen ist, muß Kältewirkung und auch einfache Abkühlung vermieden werden. Dies ist besonders nach der Anwendung der Wärmeprozeduren zu beachten, indem die Patienten sich nicht gleich danach Kälte und Durchnässungen aussetzen dürfen. Dagegen ist der Zustand nach der Wärmeeinwirkung, in welchem eine Hyperämie eingetreten ist und vorhandene Versteifungen und Narbenzüge sich gelockert haben sowie gleichzeitig oft eine Linderung von Schmerzen eingetreten ist, zur Ausführung von Bewegungen zu benutzen. In Betracht kommen als schonendste Maßnahmen zunächst vorsichtige passive Bewegungen der Gelenke, ferner Massage der an das Gelenk ansetzenden Muskulatur, erst bei Nachlassen der Entzündungserscheinungen auch des Gelenkes selbst, sodann die Ausführung aktiver Bewegungen, bei denen zunächst stärkere Belastungen möglichst zu vermeiden sind. Zweckmäßig sind oft Übungen mit medikomechanischen Apparaten und gymnastische Übungen. Auf die Energie, mit welcher diese Bewegungstherapie getrieben wird, kommt alles an. Bei stärkeren Entzündungserscheinungen sind Übertreibungen zu vermeiden; bei drohender Schrumpfung kann kaum fleißig genug geübt werden.

Gegenüber diesen wichtigsten Grundsätzen der Behandlung spielt die Wahl, welche physikalische Behandlungsmethode im einzelnen angewandt werden soll, keine so wichtige Rolle.

Außer durch Wärme kann eine stärkere Durchblutung der Gelenke und umgebenden Weichteile auch auf chemischem Wege durch das unter anderen von PAXE empfohlene gefäßerweiternde *Acetylcholin* erreicht werden, welches meist intramuskulär verabfolgt wird. Eine noch weitere Verbreitung, aber nicht ungeteilte Beurteilung hat das *Histamin* namentlich bei Anwendung mittels der Iontophorese gefunden, durch welches eine Blutfülle, aber gleichzeitig auch eine gewisse Stauung in den Capillaren erreicht wird.

Auch durch *Reizkörperbehandlung* können gewisse Erfolge erzielt werden. Hierunter fallen Einspritzungen von Milch, Caseosan, Eigenblut, Yatren, Sanarthrit usw. In einzelnen Fällen sah ich von Bienengiftpräparaten (Immenin, Apicosan) überraschende Besserungen, in anderen Fällen keinen Erfolg.

Auch Einspritzungen von Schwefelpräparaten, Sufrogel usw., wirken oft recht günstig ein.

Im französischen Schrifttum und neuerdings von MUNK wird in hartnäckigen Fällen die Anwendung von Jod peroral und auch intravenös empfohlen.

Von manchen Seiten wird eine Behandlung von chronischen Gelenkerkrankungen mit Goldpräparaten wie Sanocrysin, Solganal, Aurodetoxin u. a. durchgeführt, die meist intramuskulär verabfolgt werden; doch werden hierbei mitunter als Nebenwirkungen Schädigungen an Haut, Schleimhaut, Leber und Nieren beobachtet.

Wahrscheinlich sind die verschiedenen Arten der *Strahlenbehandlung*, unter denen besonders die Röntgenbestrahlung der Gelenke und Radiumanwendung in Gestalt von Bädern, Kompressen und Inhalationen zu nennen sind, auch als unspezifische Reizkörpertherapie aufzufassen, indem durch die Strahlen Gewebszellen zerstört werden, deren frei werdende Stoffe einen chemischen Reiz auf den Körper ausüben.

Badekuren sind oft von erheblichem Wert, einmal durch die Einwirkung der Bäder und anderen Heilmethoden an sich, sodann auch besonders dadurch, daß der Kranke die ganze Zeit und Kraft auf die Besserung seines Leidens unter der Leitung zielbewußter Ärzte und unter der geübten Hand von Masseuren verwendet.

Als erprobte Bäder sind z. B. die Thermen in Baden-Baden, Gastein, Oeynhaus, Pistyan, Teplitz-Schönau, Wiesbaden und Wildbad, die Moorbäder in Elster, Franzensbad, Marienbad, Polzin, die Radiumbäder in Oberschlema, Joachimsthal, Brambach, die Schwefelbäder in Aachen, Landeck, Wiessee zu nennen.

Eine *medikamentöse Behandlung* tritt bei der chronischen Polyarthritiden gegenüber den physikalischen Heilmethoden an Bedeutung zurück. In Betracht kommen dieselben Salicylpräparate, die bei der Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus erwähnt sind. Ferner kann Atophan vorübergehend, jedoch auf keinen Fall in längerer Dauer wegen der Gefahr von Leberschädigungen gegeben werden. v. DOMARUS gibt an, von der Anwendung von Prontosil eine günstige Wirkung gesehen zu haben. Meist beschränkt man sich auf eine Darreichung von schmerzlindernden Präparaten wie Gelonida antineuralgica. Bei besonders heftigen Schmerzen sind gelegentliche intravenöse Injektionen von Leukosalyl von guter Wirkung. Vor Anwendung des Morphiums ist wegen der Gefahr der Gewöhnung bei einem so chronischen Leiden dringend zu warnen.

Bei denjenigen Formen, bei welchen endokrine Einflüsse von seiten der Ovarien vermutet werden, namentlich im Klimakterium, kann eine *Behandlung mit Eierstockspräparaten*, z. B. Progynon, das als Injektion von Progynon oleosum wöchentlich 10000 Einheiten oder von Progynon oleosum forte alle 14 Tage 50000 Einheiten gegeben wird, oder von Follikulin Menformen 2mal täglich 8 Tropfen oder Owowop 3mal täglich 3 Dragées versucht werden. Mitunter sind danach erhebliche Besserungen gesehen worden.

Diätetische Maßnahmen sind bei der Behandlung der chronischen Polyarthritiden vielfach empfohlen worden. Bei der starken Bewegungsbeschränkung der meisten chronischen Gelenkleiden ist eine gemüse- und obstreiche Kost schon zur Anregung der Verdauung zweckdienlich. Es sind auch besondere Diätikuren verschiedener Art, so eine Herabsetzung der Gesamtcalorien und eine erhebliche Einschränkung der Kohlehydrate und mäßige Herabsetzung des Eiweiß von PEMBERTON, ferner Rohkost von BIRCHER-BENNER und andere vegetarische und Fastenkuren angegeben worden. Vor schematischer Anwendung derartiger Vorschriften ist zu warnen und die Kostverordnung dem im Einzelfalle vorliegenden Zustand des Organismus anzupassen. Bei den oft schwer heruntergekommenen anämischen Kranken sind Hungerkuren dringend zu widerraten und es ist hier im Gegenteil zu versuchen, die gesunkenen

Körperkräfte durch reichliche, vielseitige und vitaminreiche Ernährung zu heben. Bei fetten Personen ist es dagegen angebracht, eine Herabsetzung des Körpergewichts durch knappe Kost bei gleichzeitiger Stärkung der Muskulatur durch Massage herbeizuführen, um die erkrankten Gelenke zu entlasten und ihre Funktion zu erleichtern. Für ausgesprochene qualitative Beschränkungen der Kost wie bei der Gicht liegt bei der chronischen Polyarthritiden keine Begründung durch sicher erwiesene Tatsachen vor, da Störungen des Stoffwechsels erheblicher Art hierbei vermißt werden. Die manchmal gefundene Erhöhung des Kalkspiegels im Blut ist lediglich als Folgeerscheinung der durch entzündliche oder Inaktivitätsatrophie hervorgerufenen Entkalkung der Knochen aufzufassen.

Auch eine *chirurgische Beeinflussung* chronisch infektiöser Arthritiden ist versucht worden. Von der Beobachtung ausgehend, daß bei Patienten mit chronischer Arthritis häufig neurovasculäre Störungen in Gestalt kalter Hände und Füße, von Kältegefühl, Steifigkeit und Parästhesien vorkommen, haben ROWNTREE und ADSON erwogen, ob derartige neurovasculäre Veränderungen auch bei der Pathogenese der chronischen Arthritiden mitbeteiligt sein könnten, und darauf eine Sympathektomie im Bereiche des Hals-, Brust- und Bauchsympathicus vorgenommen. Sie berichten über gute, in einigen Fällen über erstaunliche Erfolge.

Auch die Behandlung der *Spondylarthritis ankylopoetica* hat nach den gleichen Grundsätzen zu erfolgen. Auch hier ist die Anwendung von Wärme, insbesondere von warmen Bädern und von Klopfmassage, sowie Bewegungsübungen des Rückens, soweit diese noch möglich sind, zu empfehlen.

CHIASSERINI berichtet über subjektive und objektive Besserung einer Spondylosis rhizomelica ankylopoetica durch Resektion von sympathischen Ganglien und zwar des 2. dorsalen Ganglions, des Ganglion stellatum und des 4. und 5. Ganglion lumbale.

Gicht.

Die Gelenkveränderungen bei der Gicht und deren Pathogenese werden im Abschnitt über die Stoffwechselkrankheiten besprochen. Es sollen daher hier nur die Hauptzeichen im Zusammenhang mit den übrigen Gelenkerkrankungen kurz erwähnt werden.

Schon die *klinische Beobachtung* des Gichtanfalles, der durch Schwellung, Rötung, Hitze und Schmerzhaftigkeit des Gelenkes ausgezeichnet ist, also sämtliche Kardinalsymptome der Entzündung vereinigt zeigt, erweist klar, daß es sich um einen entzündlichen Vorgang handelt; zum Unterschied von demjenigen bei den Infektarthritiden liegt hier jedoch eine chemisch-toxisch bedingte *aseptische* Entzündung vor. Der entzündliche Charakter wird hauptsächlich zur Zeit der Anfälle, in denen sich große physikalisch-chemische Umwälzungen im Gewebe vollziehen, entfaltet; außerhalb derselben tritt er jedenfalls äußerlich wenig in Erscheinung.

Die *anatomischen Veränderungen* an den Gelenken sind nach den Untersuchungen von POMMER abhängig von einer mit Harnsäureanreicherung in der Gelenkflüssigkeit einhergehenden Synovitis, wobei es zur Bildung synovialer Überwucherungsmembranen kommt. Hierbei wird der Knorpel arrodirt, es finden Uratablagerungen in der Gelenkkapsel, an der Synovialis und im Knorpel statt. Die dadurch entstehenden Rauigkeiten der Gelenkflächen erzeugen bei Bewegungen ein Reiben von meist feiner Beschaffenheit, das als Sand- und Schneeballknirschen bezeichnet wird. Dieses ist für ein charakteristisches Kennzeichen der Gicht gehalten worden; es findet sich aber auch bei anderen chronischen Gelenkerkrankungen mit feinen Unebenheiten der Gelenkflächen z. B. bei

der chronischen Polyarthritis. Dagegen kommen Ankylosen und Synostosen, welche die Infektarthritiden so häufig begleiten, bei der Gicht verhältnismäßig selten vor. Wenn nach der Zerstörung des Knorpels der Knochen freigelegt wird, so werden an diesem durch den Reiz der Funktion in derselben Weise wie bei der Osteoarthrosis deformans nicht selten Knochenwucherungen ausgelöst. An diesen Stellen kann auch gröberes Reiben und Knarren gefunden werden.

Außer im Knorpel und in der Synovialis der Gelenke, welche von der Uratablagerung in erster Linie betroffen werden, finden auch Ablagerungen im Knochen selbst statt. Die Harnsäuretophi sind teils im Inneren des Knochens, teils am Rande desselben gelegen und können in die Gelenkhöhle durchbrechen.

Im *Röntgenbild* entstehen dadurch, daß die Harnsäure eine geringe Absorptionsfähigkeit für Röntgenstrahlen hat, und daß der Kalk des Knochens an diesen Stellen völlig resorbiert wird, lochförmige Schattendefekte. Diese sind kreisrund, wenn sie im Inneren des Knochens gelegen sind; liegen sie am Rande, so bilden ihre Konturen Teile eines nach außen geöffneten Kreises. Immer sind die Grenzen ganz scharf wie mit einem Locheisen ausgestanzt. In differentialdiagnostischer Hinsicht wird die Bedeutung dieser charakteristischen Merkmale freilich dadurch beeinträchtigt, daß ähnliche rundliche Aufhellungen auch bei anderen nicht gichtischen Gelenkerkrankungen durch Resorptionsherde in den Knochen hervorgerufen werden können; meist sind die Konturen aber nicht so scharf gezeichnet wie bei den Gichttophi.

Durch die Zerstörungsprozesse an Knochen und Gelenken werden manchmal einzelne Knochenteile, besonders an den Fingern, fast ganz eingeschmolzen und die Gelenke erheblich verunstaltet. Durch Schrumpfung der Gelenkkapsel, welche in mäßigem, aber meist in geringerem Grade als bei der Polyarthritis vorkommt, entstehen in manchen Fällen Luxationen und Subluxationen wie bei den chronisch-rheumatischen Arthritiden. Am häufigsten ist die bekannte Verunstaltung am Grundgelenk der großen Zehe, welche meist zu einer Hallux valgus-Stellung führt. Außerdem kommen auch uncharakteristische Gelenkveränderungen vor, die sich im Röntgenbilde nicht mit Sicherheit von einer chronischen Polyarthritis unterscheiden lassen, meist aber durch das stärkere Hervortreten von Knochenwucherungen auffallen.

Die Behandlung der gichtischen Gelenkerkrankungen ist bei der Darstellung der Gicht im Abschnitt über die Stoffwechselkrankheiten besprochen.

Osteoarthrosis deformans.

Als *Osteoarthrosis deformans* wird hier die historische Arthritis deformans von VIRCHOW und VOLKMANN bezeichnet, die ihrem Wesen nach nicht entzündlicher Art ist. Man versteht darunter eine durch Abnutzung zunächst des Knorpels, dann des Knochens entstehende Gelenkerkrankung, bei welcher auf den Reiz der Funktion auftretende reaktive Knorpel- und Knochenneubildungen zu einer Formveränderung der gelenkbildenden Knochen führen. Ursächlich kommen verschiedene Umstände exogener und endogener Natur in Betracht: Abnutzung bei schwerarbeitenden Menschen, infolge vorgeschrittenen Alters (Malum coxae senile), Traumen, Veränderungen der statischen Verhältnisse, deren Grund auch außerhalb der Gelenke liegen kann (Genua valga, Knochenbrüche usw.), chemische Stoffe (Harnsäure, Homogentisinsäure, Blei), Erkrankungen des Zentralnervensystems (Tabes, Syringomyelie), endokrine Störungen, konstitutionelle Minderwertigkeit usw.; auf einzelne besonders wichtige Einflüsse wird später noch näher eingegangen werden.

Trotz der Vielartigkeit der genannten äußeren und inneren Ursachen erscheint ein Umstand allen Verhältnissen gemeinsam, nämlich der, daß die Widerstands-

fähigkeit der Gewebe, insbesondere des Knorpels, geringer ist als die Ansprüche, die durch Belastung und Druck an das Gelenk gestellt werden. Dabei kann dies Mißverhältnis zwischen Widerstandsfähigkeit und Ansprüchen einerseits durch übermäßige Steigerung der Ansprüche hervorgerufen werden; diese kann schon bei normalen Individuen, namentlich bei ungewöhnlicher einseitiger Betätigung einzelner Gelenke, z. B. bei gewissen Berufen, ferner beim Sport, zur Ausbildung der genannten Veränderungen führen; andererseits kann eine krankhafte Verminderung der Widerstandsfähigkeit vorliegen; oft ist beides der Fall.

Einen Übergang vom Physiologischen zum Pathologischen bilden dabei die *Altersveränderungen*. Sie stellen sich an einzelnen Teilen, z. B. an der Wirbelsäule, ausgehend von einem Elastizitätsverlust der Zwischenwirbelscheiben, schon auffallend früh, mitunter bereits im dritten Lebensjahrzehnt, ein und sind nach dem 40. Jahre wenigstens in geringem Grade fast stets vorhanden. An den Gelenken zeigen sich entsprechende erhebliche Veränderungen meist erst in etwas höherem Alter, durchschnittlich um so früher, je stärker die Belastung der Gelenke ist. Daß hierbei primäre Gefäßveränderungen im Sinne einer Arteriosklerose eine ursächlich wichtige Rolle spielen, wie hauptsächlich WOLLENBERG annimmt, ist wohl wenig wahrscheinlich. Viel eher ist namentlich in Rücksicht auf die Gefäßlosigkeit des Knorpels, an dem die ersten Störungen aufzutreten pflegen, daran zu denken, daß es sich um eine allgemeine Herabsetzung der Vitalität der Gewebe handelt.

UMBER denkt besonders an eine konstitutionelle Krankheitsbereitschaft des Mesenchyms, andererseits an chemische Einflüsse. Diese sind bei der Stoffwechselstörung der *Alkaptonurie* für die Ausbildung der Gelenkveränderungen maßgeblich. Die hierbei infolge eines mangelhaften Abbaues der Eiweißbausteine in abnormer Weise im Blute und in Gewebssäften kreisende Homogentisinsäure hat eine elektive Verwandtschaft zum Knorpel, an dem sie nicht nur Dunkelfärbung, sondern auch Absplitterung von feinen spießartigen Knorpelstückchen hervorruft (BENEKE); an die primäre Knorpelläsion schließen sich dann die Knochenveränderungen an (vgl. Abb. 62). Hierdurch ist freilich eine allgemeine Wirksamkeit chemischer Schädlichkeiten bei der Entstehung der Osteoarthrosis deformans nicht erwiesen.

Endokrine Einflüsse sind bei den Gelenkerkrankungen, die bei gewissen hypophysären Störungen (vgl. Abb. 63, 64 und 65) und bei Funktionsstörungen



Abb. 62. Arthrosis deformans infolge Alkaptonurie.
(Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

der Schilddrüse, ferner nach Kastration mittels Röntgenbestrahlungen der Ovarien auftreten (Osteoarthropathia ovaripriva MENGE), maßgeblich. Ferner spielen sie bei den zahlreichen Gelenkveränderungen, die während und nach der Menopause bei der chronischen Polyarthrits sich entwickeln, eine wichtige Rolle; bei diesen sind freilich in der Regel deutliche entzündliche Erscheinungen vorhanden. Ob außerdem auch rein ovarielle Störungen im Sinne der Periarthritis destruens (UMBER) und der Arthritis genuina sicca ulcerosa (MUNK) Veränderungen an den Gelenken hervorrufen können, wie diese Autoren annehmen, ist bisher nicht erwiesen.



Abb. 63. Arthrosis deformans bei Dystrophia adiposo-genitalis (vgl. Abb. 64).
(Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

Dagegen können auf dem Boden primär entzündlicher Gelenkerkrankungen, also echter Arthritiden, sekundär nichtentzündliche Veränderungen, insbesondere Knochenwucherungen im Sinne der Osteoarthrosis deformans, entstehen. Sie kommen dadurch zustande, daß der durch entzündlich-toxische Knorpelzerstörung bloßgelegte Knochen auf den Reiz der Funktion bei Bewegungen mit übermäßiger Wucherung neuer Knochensubstanz antwortet. Derartige Veränderungen kommen z. B. bei der Gicht in Betracht. Bei Infektarthritiden werden sie nur selten und gewöhnlich nur in geringem Grad beobachtet. Den Grund hierfür sehe ich in dem Umstande, daß diese in der Regel mit langdauernden erheblichen Schmerzen einhergehen, welche eine Ruhigstellung bewirken und somit den Reiz der Funktion gar nicht entstehen lassen, während die degenerativen Arthrosen und auch gichtische Gelenke außerhalb der Anfälle viel weniger Beschwerden verursachen und die Bewegung nur in geringem Grade behindern.

Auch bei der auf Abnutzungsvorgängen beruhenden Arthrosis deformans können aber akute Schübe mit stärkeren Schmerzen und Schwellungen sowie erheblicherer Einschränkung der Beweglichkeit auftreten. Sie sind auf den Reiz einer starken Beanspruchung durch mechanische Insulte, leichte Traumen usw., vielleicht gelegentlich auch auf sekundäre Infekte zurückzuführen, für

die die stark veränderten Gelenkflächen einen günstigen Boden abgeben können. In diesem Falle verhält sich dann Ursache und Folge umgekehrt wie bei der vorher gekennzeichneten Gruppe.

Anatomisch treten zuerst Läsionen des Knorpels auf. Infolge des Elastizitätsverlustes der schützenden Knorpelschicht wird der Knochen sekundär in Mitleidenschaft gezogen und zunächst an der Knorpelgrenze und den subchondralen

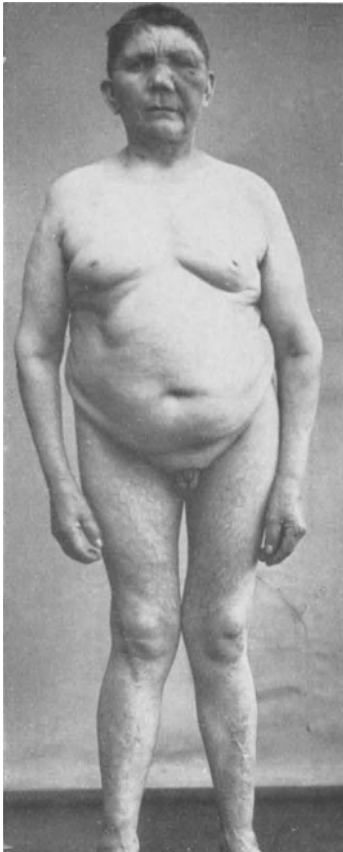


Abb. 64. Dystrophia adiposo-genitalis mit Hüftgelenkstörungen, vgl. Abb. 63. (Med. Univ.-Klinik, Leipzig.)



Abb. 65. Arthrosis deformans des Kniegelenkes auf Grund endokriner Störungen. Ähnliche Veränderungen an anderen Gelenken. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

Markräumen einerseits abgebaut, andererseits fast regelmäßig zu einer Regeneration angeregt, die meist im Übermaß und ungeordnet erfolgt. Auf diese Weise kommt es zu Abschleifungen der Gelenkflächen und andererseits zur Bildung von Knochenwucherungen, namentlich von Randwülsten und lippenförmigen Ausziehungen an der Peripherie der Gelenkfläche. Der Gelenkspalt bleibt hierbei erhalten. Veränderungen der Gelenkkapsel und der Synovialis stehen bei der Osteoarthrosis deformans jedenfalls nicht im Vordergrund, wenn sie auch zuweilen namentlich in der Form des Lipoma arborescens und durch Bildung freier Gelenkkörper stärker ausgebildet sein können.

Im *klinischen Bild* der Osteoarthrosis deformans, die als Abnutzungskrankheit gewöhnlich erst im höheren Lebensalter Beschwerden macht, pflegen Schmerzen und Bewegungsbeschränkungen weit weniger hervortreten als bei

der chronischen Polyarthrit. Der Grund dafür, daß die Bewegungen selbst bei erheblichen Gelenkveränderungen auffallend wenig gestört sind, liegt darin, daß die Gelenkhöhle in der Regel frei erhalten bleibt und keine so starken Narbenschwundungen wie bei den entzündlichen Gelenkerkrankungen vorhanden sind. Dagegen bestehen oft stärkere Rauigkeiten der Gelenkfläche, die bei Bewegungen ein fühlbares, unter Umständen sogar hörbares Knirschen und Knarren hervorrufen. Durch Läsion der rauhen Gelenkfläche bei plötzlichen Bewegungen können vorübergehende Gelenkergüsse auftreten, die aber

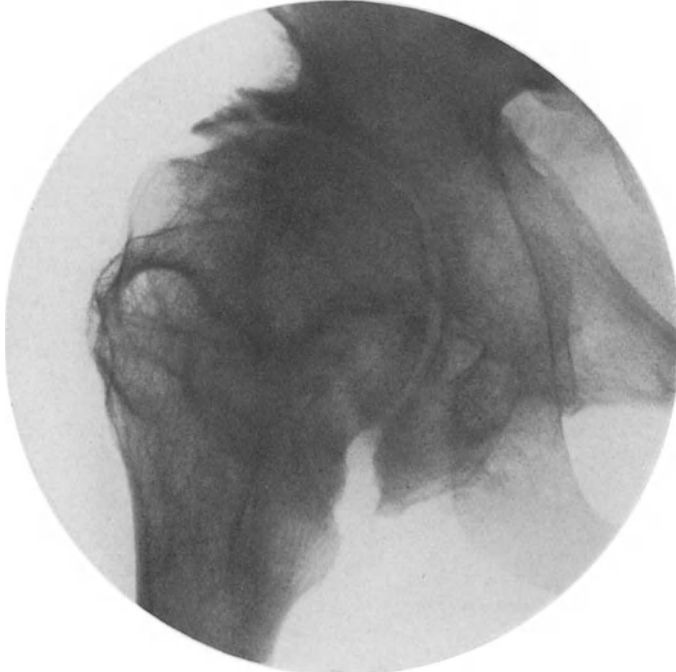


Abb. 66. Arthrosis deformans. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

bei entsprechender Schonung nicht lange anzuhalten pflegen. Temperatursteigerungen fehlen bei der Osteoarthrosis gewöhnlich ganz. Auch die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und sonstige Beschaffenheit des Blutes ist in der Regel unverändert. Der Allgemeinzustand des Körpers wird durch die Gelenkerkrankung gewöhnlich nicht erheblich beeinträchtigt.

Das *Röntgenbild* zeigt entsprechend dem anatomischen Verhalten zackige Vorsprünge oder derbe Auswüchse an den Gelenkenden der Knochen sowie oft von freien Gelenkkörpern herrührende Schatten und daneben eine mehr oder minder hochgradige Abschleifung der Knochenenden bis zu vollständiger Zerstörung derselben. Die Knochen erscheinen oft einander genähert und der Gelenkspalt verschmälert, weil der nicht schattengebende Knorpelüberzug verdünnt oder ganz verlorengegangen ist. Dennoch ist die Gelenkhöhle nicht obliteriert. Eine Knochenatrophie, welche bei der Polyarthrit sehr häufig ist, wird bei der Osteoarthrosis deformans trotz der hochgradigen Gelenkveränderungen nur selten in erheblichem Maße angetroffen, weil die Funktion der Gelenke meist noch verhältnismäßig gut erhalten ist. An Knochenteilen, welche durch Sport besonders stark beansprucht werden, sind schon bei jugendlichen

Wettkämpfern erhebliche Veränderungen in Gestalt von Knochenwucherungen an Gelenken und Muskelansätzen auch dann beobachtet worden, wenn keine Funktionsbehinderung und keine wesentlichen Beschwerden bestanden (BAETZNER, HEISS).

Häufig ist ein *einzelnes Gelenk*, besonders ein Hüftgelenk, allein befallen oder besonders stark erkrankt. Nicht selten werden aber auch mehrere Gelenke



Abb. 67. HEBERDENSche Knoten. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

nacheinander befallen. Die erheblichsten Veränderungen werden gewöhnlich in den Hüft- und Kniegelenken beobachtet, weil diese der stärksten Belastung ausgesetzt sind; sie zeigen sich am häufigsten im hohen Alter (*Malum coxae senile*), treten aber bei starker Inanspruchnahme, namentlich bei bestimmten Berufen, Reitern, Landwirten usw., auch schon in jüngeren Jahren auf. Im einzelnen werden im Schulter- und Hüftgelenk oft eine Abschleifung des Gelenkkopfes, der Kegel-, Pilzhut- oder Walzenform annehmen kann, und Knochenwucherungen an der Pfanne beobachtet (vgl. Abb. 66). Die Hüftpfanne wird ausgeschliffen und kann nach oben „wandern“. Am Ellenbogengelenk wird die Höhlung des *Processus coronoideus* ausgeschliffen und der Vorsprung selbst zugespitzt, das Radiusköpfchen breitgedrückt, Teile vom *Olecranon* abgesprengt. Im Kniegelenk treten lippenförmige Umbiegungen der Gelenkflächen an ihren

freien Rändern und spornförmige Wucherungen an den Rändern der Patella auf. Diese großen Gelenke werden am häufigsten betroffen, die kleinen seltener und dann gewöhnlich nicht in der für Polyarthritiden charakteristischen symmetrischen Anordnung. Unter den kleinen Gelenken finden sich die meisten Veränderungen noch an den Fuß- und besonders den Fußwurzelgelenken, die an den Knochenkanten zackige Vorsprünge zeigen, sowie an dem Grundgelenk der großen Zehe, wobei statische Verhältnisse, bei der letzteren Lokalisation wohl auch Druck durch zu enges Schuhwerk von ursächlicher Bedeutung sind.

Wahrscheinlich sind auch die Knochenvorsprünge und -verbreiterungen an den distalen Fingergelenken bei den sog.

HEBERDENSCHEN *Knoten*,

deren Ursache noch nicht sicher feststeht, wenigstens zum Teil im Sinne einer Osteoarthrosis deformans aufzufassen (vgl. Abb. 67). Sie entwickeln sich gewöhnlich erst im Alter bei beiden Geschlechtern; am häufigsten treten sie bei Frauen nach der Menopause auf. Beziehungen zur Gicht, die zum Teil behauptet sind, sind abzulehnen.

Zu der Osteoarthrosis deformans ist ihrem Wesen nach auch die Spondylosis deformans zu rechnen, die meist an mehreren Wirbelknochen zugleich auftritt.

Spondylosis deformans.

Die *Spondylosis* (Spondylitis) *deformans* ist eine besonders bei älteren Männern auftretende, oft aber auch schon im mittleren Lebensalter beginnende Abnutzungskrankheit. Sie nimmt nach den anatomischen Untersuchungen von BENEKE ihren Ausgang von den Zwischenwirbelscheiben, welche der Funktion nach eine gelenkähnliche Verbindung zwischen den einzelnen Wirbelkörpern bilden. Für die Auffassung von der Natur des Prozesses ist der Hinweis nicht unwichtig, daß die gleichen anatomischen Veränderungen am Wirbelskelet auch bei Tieren mit aufrechter Gangart gefunden werden. In manchen Fällen spielen vielleicht traumatische Einflüsse eine Rolle, doch fehlen sehr oft einzelne größere äußere Anlässe in der Vorgeschichte.

Die nach der Ansicht der meisten Autoren primär erkrankten Zwischenwirbelscheiben verlieren ihre Elastizität, sie werden plattgedrückt und quellen zwischen den Wirbelkörpern hervor. Durch den Fortfall ihrer federnden Pufferwirkung werden die Wirbelknochen sowohl der dauernden Belastung als vielen Erschütterungen stärker ausgesetzt und unter veränderte mechanische Bedingungen versetzt. Sie geben diesen Einwirkungen bald an dieser, bald an jener Stelle mehr nach, an anderen treten Umbau und kompensatorische Vorgänge am Knochengestell ein. Dadurch entsteht eine Deformierung der Wirbelsäule, die meist nur einzelne Teile betrifft, seltener die Wirbelsäule in ihrer ganzen Ausdehnung ergreift.

Die ersten Veränderungen spielen sich gewöhnlich an den Stellen ab, welche sich an die Zwischenwirbelscheiben ansetzen. Mit den plattgedrückten Wirbelscheiben treten die ihnen anhaftenden Partien der Knochen nach außen hervor und bilden lippenförmige und zackige Vorsprünge. Hierdurch und sodann, nachdem einmal die ursprüngliche Struktur verändert ist, mehr und mehr unter dem Einfluß der Belastung nimmt die Höhe einzelner Wirbelkörper ab, auch sie werden plattgedrückt. Entsprechend den bei der Osteoarthrosis deformans geschilderten Vorgängen kommt es zur Knochenneubildung, die auf den formativen Reiz der veränderten mechanischen Verhältnisse eintritt, aber über das nützliche Maß hinaus auch zu regellosen Wucherungen führt. Die Knochenvorsprünge, die an die Zwischenwirbelscheiben angrenzen, wachsen und vereinigen

sich, wobei die oberen die unteren oft dachziegelartig decken. Auch an den Seitenflächen der Wirbelkörper entstehen bisweilen derbe Knochenwucherungen, die in auffälliger Weise die rechte Seite bevorzugen, was zu der Rechtshändigkeit der meisten Menschen in Beziehung gebracht wird. Eine Verknöcherung der Zwischenwirbelgelenke und Bänder kann in einzelnen Fällen in beschränktem Umfange eintreten, ist aber durchaus nicht immer vorhanden und gehört besonders nach E. FRAENKEL nicht zum Wesen der Erkrankung.

Diese Abnutzungserscheinungen der Wirbelsäule rufen in sehr vielen Fällen überhaupt keine Beschwerden und nur geringe Funktionseinschränkungen hervor, die im allgemeinen als Steifigkeit des Alters bekannt und kaum als Krankheit zu bewerten sind. Dementsprechend ist es auch unberechtigt, Zeichen von Spondylosis deformans, die im Röntgenbild zufällig gefunden werden, mit etwa geklagten Beschwerden im Rücken ohne weiteres in Beziehung zu bringen, namentlich wenn die Veränderungen das dem entsprechenden Lebensalter übliche Maß nicht überschreiten. Es können aber auch Schmerzen und Belastungsbeschwerden im Rücken auftreten. Ausstrahlende Schmerzen und Parästhesien, in vereinzelten Fällen auch Muskelatrophien, namentlich an den Händen sind nach der Ansicht mancher Ärzte (GÖTTEN u. a.), die freilich nicht

allgemein geteilt wird, auf Druck der austretenden Nerven durch neugebildete Vorsprünge der Wirbelsäule und Einengung der Intervertebrallöcher, namentlich an der Halswirbelsäule, zu beziehen.

Das Röntgenbild zeigt entsprechend dem anatomischen Verhalten am häufigsten Zacken und schnabel- oder lippenförmige Vorsprünge an den oberen und unteren Rändern der Wirbelkörper, ferner klammerartige knöcherne Verbindungen zwischen ihnen sowie bisweilen derbe Wucherungen am seitlichen Rande der Wirbel, besonders auf der rechten Seite. Die Zwischenräume zwischen den einzelnen Wirbelkörpern, die den plattgedrückten Wirbelscheiben entsprechen, sind oft verschmälert. An den Wirbelkörpern fällt ihre unregelmäßige Höhe auf, während diese normalerweise gleichmäßig von oben nach unten zunimmt. Diese Zustände können sowohl auf ventrodorsalen Aufnahmen als im Profilbilde erkannt werden (vgl. Abb. 68).

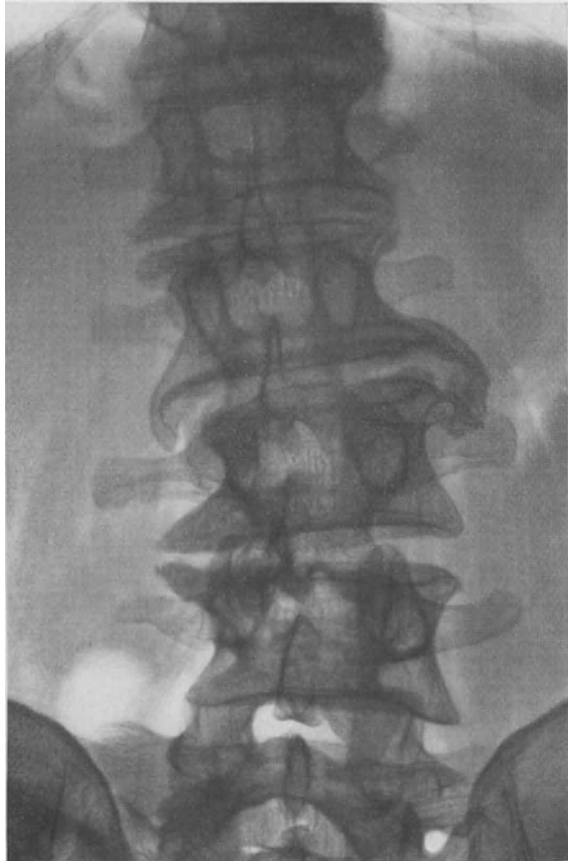


Abb. 68. Spondylosis deformans. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

Im Anschluß an die unter der Bezeichnung Spondylosis deformans zusammengefaßten degenerativen und reaktiven Prozesse an den Zwischenwirbelscheiben und Wirbelkörpern sind noch Vorgänge ähnlicher Art an den Bandscheiben zu erwähnen.

Die von SCHMORL beschriebenen

Knorpelknötchen

entstehen durch Wucherung von Knorpelgewebe nach Einbruch des Nucleus pulposus in die Umgebung durch Risse in der Knorpelplatte der Bandscheibe. Beim Einbruch in die Wirbelkörper werden im Röntgenbilde an den an die Zwischenwirbelscheibe angrenzenden Teilen unregelmäßig rundlich begrenzte Aufhellungen erzeugt, die besonders auf Queraufnahmen, oft an mehreren Wirbelkörpern an entsprechenden Stellen, an den den Zwischenwirbelscheiben benachbarten Teilen der Wirbelkörper sichtbar sind. Derartige Knorpelknötchen können auch an der Hinterfläche der Bandscheibe in den Wirbelkanal hervortreten und in sehr seltenen Fällen zu einer Kompression des Rückenmarkes führen.

Hiervon zu unterscheiden ist eine

Calcinosis intervertebralis

benannte Verkalkung der zentralen Partien der Bandscheiben, welche hauptsächlich den Nucleus pulposus oder Teile desselben und mitunter auch anliegende Abschnitte des Annulus fibrosus betrifft. Im Röntgenbilde erscheinen die zentralen Verkalkungen als strichförmige oder ovaläre mandelkernähnliche intensive homogene Verschattungen, welche gegen die Umgebung scharf abgegrenzt sind; sie sind in den Zwischenräumen zwischen den Wirbelkörpern gelegen. Die Veränderungen werden meist als belangloser Nebenbefund, mitunter aber auch bei Personen, die an Rückenschmerzen leiden, gefunden, ohne daß ein Zusammenhang zwischen diesen und den Verkalkungen sichergestellt wäre. In zwei eigenen Beobachtungen war eine Calcinosis intervertebralis bei einer Spondylarthritidis ankylopoetica vorhanden.

Behandlung der Arthrosis und Spondylosis deformans.

Die Behandlung der Arthrosis deformans läßt bei der Unveränderlichkeit der eingetretenen Abnutzungserscheinungen und Deformationen nur geringe Erfolge erwarten. Sie ist bei dieser Erkrankung von nicht so großer Bedeutung wie bei der chronischen Polyarthritidis, da die bei jener gewöhnlich so erheblichen Einschränkungen der Bewegung bei der Arthrosis deformans in der Regel nur in geringem Grade vorhanden sind. Die Behandlung hat hauptsächlich für Schonung der Gelenke zu sorgen und eine Beseitigung von Schmerzen zum Ziel. Bei den durch abnorme statische Verhältnisse hervorgerufenen Gelenkbeschwerden können Besserungen durch Korrektur der Belastung, z. B. durch Plattfüßeinlagen oder andere orthopädische Maßnahmen, erreicht werden. Bei schweren Personen kann eine Erleichterung des Gewichtes durch eine Hungerkur auch eine erhebliche Besserung der Gelenkbeschwerden bringen, wenn der Zustand der Gelenke selbst hierdurch auch nicht verändert wird. Die Heilmittel physikalischer Art sind dieselben wie bei der chronischen Polyarthritidis. Auch hier spielt die Anwendung von Wärme in verschiedener Form und Stärkung der Muskulatur durch Bäder und Massage die Hauptrolle. Von fast unerwarteter guter Wirkung bei stärkerer Schmerzhaftigkeit der Gelenke haben sich oft Röntgen- und Kurzwellenbestrahlungen derselben erwiesen.

Dieselben Behandlungsmethoden sind auch bei der Spondylitis deformans anzuwenden. Dort, wo es sich um Belastungsschmerzen handelt, sollen die Patienten viel in horizontaler Lage ruhen. Von einigen Ärzten wird auch die Anlegung eines Stützkorsetts empfohlen.

Hierbei sei jedoch ausdrücklich bemerkt, daß der von SCHANZ aufgestellte Begriff einer Insuffizienz der Wirbelsäule vielleicht für besonders schwere Fälle von Spondylitis deformans, ferner für die jugendlichen Wirbelverkrümmungen, aber nicht für die von Renten-neurotikern angegebenen Rückenbeschwerden zutrifft, bei welchen SCHANZ ohne jeden Grund eine Insuffizienz der Wirbelsäule angenommen und die Anwendung von Stützkorsetts empfohlen hat. Für diese ist dies die denkbar zweckwidrigste Behandlungsmethode und im Gegenteil eine energische auf die Psyche einwirkende Arbeitsbehandlung angezeigt.

Neuropathische Gelenkerkrankungen.

Bei *Tabes* und *Syringomyelie* sowie vereinzelt nach Rückenmarksverletzungen werden Gelenkveränderungen nach Art der Osteoarthritis deformans beobachtet, die als neuropathische Gelenkerkrankungen bezeichnet werden. Ihr Zustandekommen ist nicht sicher geklärt. Die Annahme, daß die tabischen Arthropathien auf direkte Einwirkung der Lues zu beziehen sind, ist von vornherein deshalb unwahrscheinlich, weil grundsätzlich ähnliche Veränderungen auch bei der Syringomyelie angetroffen werden. Wahrscheinlich sind in beiden Fällen trophoneurotische Einflüsse maßgeblich. Während die alte Annahme von CHARCOT, daß der Sitz der Störungen in den Vorderhörnern des Rückenmarkes zu suchen sei, als widerlegt gelten muß, ist neueren Untersuchungen von KEN KURÉ und Mitarbeitern, welche eine Degeneration von efferenten Fasern in den hinteren Wurzeln gefunden haben, Bedeutung in dieser Frage beizumessen. Außerdem spielt auch die mangelnde Regulation der Bewegungen und Stellungen der Glieder infolge Störung der Schmerzempfindung und teilweise auch des Lagegefühls eine Rolle. Sie kann aber das Zustandekommen der Veränderungen allein nicht erklären, zumal schon schwere tabische Gelenkveränderungen vor dem Auftreten der Ataxie und anderer sensibler Störungen beobachtet worden sind.

Bei der *Tabes* werden oft schnell auftretende große blutige und seröse Gelenkergüsse, ferner hochgradige Abschleifungen und andererseits durch ihre Maßlosigkeit ausgezeichnete hypertrophische Veränderungen der Knochenenden angetroffen, die zu monströsen Wucherungen führen können. Infolge einer starken Erschlaffung der Gelenkkapsel kommt es oft zu Subluxationen und auch



Abb. 69. Tabische Arthropathie der Knie- und Ellenbogengelenke. (Aus der Med. Klinik, Königsberg, Pr.)

zu vollständigen Luxationen (vgl. Abb. 69). Auffallend häufig sind Frakturen in und außerhalb der Gelenkkapsel infolge der starken *Knochenbrüchigkeit*, welche ein besonderes Merkmal der neuropathischen Knochen- und Gelenkerkrankungen bildet. Die frühzeitig auftretenden intraartikulären Knochenfrakturen sowie Knorpelabriss und Kapselläsionen sind von großem Einfluß auf die Entstehung der tabischen Gelenkerkrankungen, worauf besonders KLENBÖCK hingewiesen hat. Die Schaftbrüche treten meist als Querfrakturen auf, während ein normaler Knochen spiralige oder flötenschnabelartige Bruch-



Abb. 70. Tabische Arthropathie des Hüftgelenks. Der Femurkopf ist aus der verunstalteten Pfanne nach oben gerutscht. Spontanfraktur im Femurkopf. Starke Deformation an Hüftgelenk und Femurkopf. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

enden zeigt. Die Querbrüche sind auf eine verminderte Elastizität des Knochens zurückzuführen. Die Knochenbrüchigkeit beruht auf einer Verminderung der organischen Substanz und nicht des Kalkgehaltes.

Dementsprechend zeigt das *Röntgenbild* im Gegensatz zu den Gelenkveränderungen bei Polyarthrit oder auch bei Tuberkulose gewöhnlich keine so erhebliche Verminderung der Schattentiefe wie bei diesen. Die Veränderungen gleichen im allgemeinen denen bei der Osteoarthrosis deformans, sind aber meist in viel stärkerer Weise ausgesprochen und zeigen oft geradezu bizarre Formen.

Charakteristisch für eine neuropathische Knochen- und Gelenkerkrankung ist der „*ped tabétique*“, der allerdings auch bei Syringomyelie angetroffen wird. Hierbei wird das Fußgewölbe unter dem Einfluß der Körperschwere nach unten durchgedrückt und es entsteht ein stark entwickelter Plattfuß; dieser ist aber dadurch vom gewöhnlichen Plattfuß unterschieden, daß die zerstörten Mittelfußknochen, Taluskopf, Naviculare, selten einige Cuneiformia, gleichzeitig nach oben herausgepreßt werden und einen hervorstehenden Buckel am Fußrücken bilden. Ferner werden bei einem mal perforant du pied gewöhnlich Knochenzerstörungen im Metatarsophalangealgelenk der großen Zehe angetroffen, daneben bestehen nicht selten weitere Destruktionsprozesse an den übrigen Mittelfuß- und Zehenknochen. Am Hüftgelenk kann die Pfanne nicht nur nach oben wandern, sondern auch infolge der verringerten Widerstandsfähigkeit des Knochens durch den auf dem Femurkopf lastenden Druck nach innen durchgedrückt werden (sog. protrusio acetabuli).

Ähnliche Veränderungen wie bei der Tabes kommen auch bei der *Syringomyelie* vor. Doch betreffen sie entsprechend der verschieden bevorzugten Lokalisation beider Erkrankungen meist andere Körperteile, und zwar bei der Syringomyelie viel häufiger die oberen Extremitäten, während die tabischen Störungen hauptsächlich an den unteren Gliedmaßen ausgebildet sind. Am

häufigsten werden bei der Syringomyelie Spontanfrakturen am Collum humeri und Zerstörungen und Knochenwucherungen am Schulter- und Ellenbogengelenk gefunden (vgl. Abb. 71). Die so außerordentlich oft bei Syringomyelie vorkommende Kyphoskoliose der Hals- und oberen Brustwirbelsäule und die hierfür typische Deformation des Brustkorbes (thorax en bateau) ist wahrscheinlich auch auf trophische Störungen unter der gleichzeitigen Wirkung mechanischer Einflüsse zu beziehen. An den Enden der Glieder kommt es zu Atrophie, Verschmälerung und Verkrüppelung der Phalangenknochen und zu spontaner Abstoßung derselben.

Mit den Knochenveränderungen bei der Tabes und Syringomyelie sind oft Verknöcherungen der Gelenkkapsel und der Muskulatur in der Umgebung verbunden, die schon zu Verwechslungen mit Knochentumoren geführt haben. Zum Teil ist die Entstehung derselben auf abgerissene Periostteile bezogen worden; es kommt eine ausgedehnte Myositis ossificans aber auch in größerer Entfernung von den Gelenken und Knochen vor, so daß auch für die Entstehung dieser Veränderungen trophoneurotische Einflüsse in Betracht gezogen werden müssen (vgl. Abb. 82).

Die *Behandlung* der neuropathischen Gelenkerkrankungen hat bei der Unveränderlichkeit der anatomischen Veränderungen wenig Aussicht auf Erfolg. Hauptsächlich kommt es darauf an, die erkrankten Gelenke zu schonen. Bei großen tabischen Gelenkergüssen sind Punktionen und Kompressionsverbände erforderlich. Bei starken Erschlaffungen der Gelenkkapsel und Luxationen sind orthopädische Maßnahmen (Gelenkkappen, Schienenhülsenapparate) angebracht. Die physikalischen Maßnahmen sind dieselben wie bei der Osteoarthrosis deformans. Eine Behandlung des nervösen Grundleidens ist gewöhnlich ohne Einfluß auf die Gelenkveränderungen.



Abb. 71. Arthrosis deformans neuropathica bei Syringomyelie. Ellbogengelenk. (Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.).

Osteoarthrosis (Osteochondrosis) deformans juvenilis (necroticans).

Unter dieser Bezeichnung werden hier verschiedene Krankheitsbilder zusammengefaßt, welche die gemeinsame Eigenschaft haben, daß sie mit einer *nekrotisierenden Knochenzerstörung der dem Gelenk benachbarten Abschnitte (Epiphyse)* einhergehen und vorwiegend, wenn auch nicht ausschließlich in der Jugend auftreten. Zum Teil schließen sich hieran sekundär Abschleifungen und andererseits Wucherungen der Knochen im Sinne einer Osteoarthrosis deformans an, so daß das Bild in späteren Stadien mit dieser eine weitgehende Übereinstimmung zeigen kann. Ein Gegensatz zur Osteoarthrosis deformans liegt jedoch im Ursprungsstadium, welches bei jener die primäre Läsion im Gelenkknorpel, bei der juvenilen Form dagegen im subchondralen epiphysären Knochen zeigt. Die Zusammengehörigkeit der nachstehend geschilderten, an verschiedenen Knochen sich abspielenden Krankheitsprozesse ist noch nicht sicher erwiesen,

zumal von manchen nur vorwiegend Röntgenbeobachtungen, aber keine genügenden anatomischen Untersuchungen vorliegen. Jedoch spricht der klinische Gesamteindruck sehr für eine Wesensgleichheit der einzelnen Krankheitsbilder. Das wichtigste und bekannteste Beispiel dieser Gruppe ist die CALVÉ-LEGG-PERTHESsche Hüftgelenkerkrankung, die besonders durch PERTHES am genauesten erforscht ist.



Abb. 72. PERTHESsche Erkrankung. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

Osteoarthrosis (Osteochondrosis) coxae juvenilis (PERTHES).

Nach den histologischen Untersuchungen beginnt die Erkrankung mit einer *Nekrose der Epiphyse*, während der Gelenkknorpel zunächst erhalten ist. Infolge der Nekrose der Epiphyse kommt es zu Strukturveränderungen am knöchernen Gelenkende, das zusammengepreßt wird, ferner zu Infraktionen und nicht selten auch zu Frakturen. Diese sind als pathologische Frakturen aufzufassen, d. h. als Brüche, die einen schon veränderten Knochen betreffen, und nicht als primäre Krankheitsursache zu betrachten. Im Anschluß an die Formveränderungen der Epiphyse entwickeln sich sekundär oft auch Unregelmäßigkeiten der knorpeligen Gelenkfläche und Einbrüche in den Knochen, sodann Abschleifungen sowie reaktive Wucherungen des Knochens wie bei der primären Osteoarthrosis deformans (vgl. Abb. 73).

Die Ursache der Nekrose der Epiphyse, welche den Prozeß einleitet, ist nicht sicher bekannt. Verschiedenartige Annahmen, daß der Erkrankung ein Infekt (RIEDEL), eine blande Embolie der ernährenden Gefäße (AXHAUSEN) oder eine andersartige Gefäßstörung und auch eine rein traumatische Ätiologie zugrunde liege, sind unbewiesen und angesichts der Tatsache, daß mitunter erbliche Einflüsse und in einigen Fällen ein mehrfaches Auftreten solcher epiphysärer Nekrosen an verschiedenen Knochen beobachtet wird, wohl kaum als zutreffend anzusehen. Es ist vielmehr am wahrscheinlichsten, daß hier eine endogene,

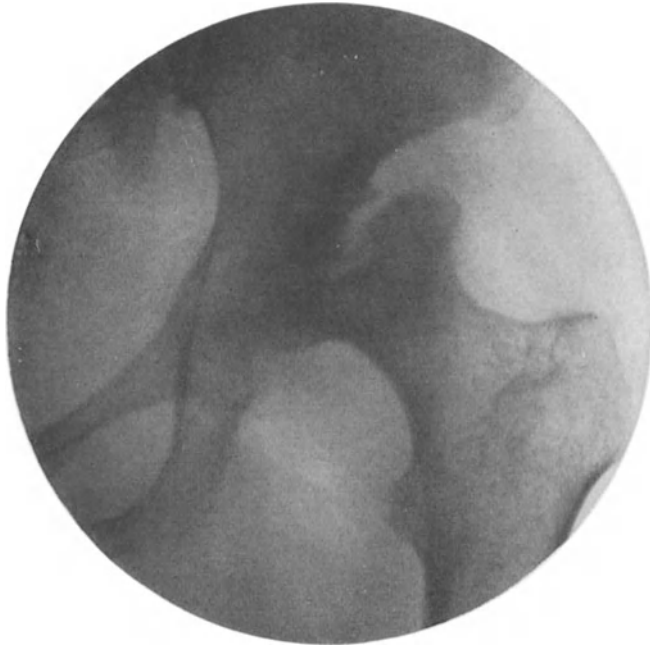


Abb. 73. Arthrosis deformans coxae bei hypophysärem Zwergwuchs. Folgezustand einer aseptischen Epiphysennekrose. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)



Abb. 74. Aseptische Nekrosen der Oberschenkelköpfe und der großen Rollhügel bei 27jähriger hypophysärer Zwergin. (Aus ECKE, Zur Morphologie und Genese des Zwergwuchses. Fortschr. Röntgenstr. 60.) (Med. Klinik, Königsberg, Pr.)

durch Entwicklungsstörungen verursachte verminderte Widerstandsfähigkeit der Epiphyse vorliegt, die mitunter schon durchschnittlichen, besonders aber irgendwie gesteigerten Ansprüchen nicht gewachsen ist und gar unter der Einwirkung bereits leichter Traumen zusammenbricht. Während vielfach sich gar keine Anhaltspunkte für die Entstehung der primär veränderten Widerstandsfähigkeit finden lassen, sind in einigen Fällen gleichzeitig vorhandene endokrine Störungen mit großer Wahrscheinlichkeit als ursächlich bedeutungsvoll anzusehen. Derartige Fälle werden bei Hypothyreoidismus (*Coxa vara cretinosa*), ferner nach



Abb. 75. Epiphysäre Knochenstörungen bei hypophysärem Zwergwuchs. (Derselbe Fall wie in Abb. 73). Besonders unregelmäßige Begrenzung des Köpfchens des 1. Metatarsus. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

eigenen Erfahrungen besonders bei Störungen der Hypophyse beobachtet (vgl. Abb. 73). Hierfür sprechen insbesondere auch die Feststellungen von ECKE, der Veränderungen der Gelenkenden, hauptsächlich an den Femurköpfen im Sinne der PERTHESSchen Erkrankung bei einer verhältnismäßig großen Anzahl von Zwergen einer Liliputanertruppe antraf, bei denen die Wachstumshemmung von ihm mit Wahrscheinlichkeit auf eine hypophysäre Störung zurückgeführt wurde (vgl. Abb. 74).

Das Röntgenbild der PERTHESSchen Erkrankung zeigt eine ungeordnete Struktur der knöchernen Epiphyse, später auch größere Deformierung, Abschleifung und Knochenneubildungen am Femurkopf. Besonders kennzeichnend ist die Abflachung des oberen Randes der Epiphyse und die Verkleinerung des Schenkelhalsneigungswinkels, wodurch eine Coxaplanstellung entsteht (vgl. Abb. 72). Hierdurch wird bei der PERTHESSchen Erkrankung das charakteristische klinische Zeichen einer verminderten oder

aufgehobenen Abduktion bei erhaltener Flexion hervorgerufen. Oft finden sich subchondrale Aufhellungsherde, die auf Resorption von erweichtem nekrotischen Knochen zu beziehen sind und nicht mit tuberkulösen Herden verwechselt werden dürfen.

KÖHLERSche Krankheit und ähnliche Zustände.

Ähnliche Veränderungen kommen an den kleinen Hand- und Fußknochen (KÖHLERSche Krankheit) usw. vor. Sie treten hauptsächlich an solchen Stellen auf, welche schon physiologischerweise einer starken Belastung ausgesetzt sind, so am Os naviculare pedis und am 2. Metatarsus, seltener am Os lunatum (KIENBÖCK) und Os naviculare des Handgelenkes sowie an anderen Stellen der Hand- und Fußknochen (vgl. Abb. 75).

Entsprechende Vorgänge finden sich bei der SCHLATTERSchen Krankheit, die in einer Zerklüftung des Apophysenkerns bzw. einem teilweisen Abriß des Epiphysenfortsatzes von der Tibiakante besteht, und der sog. SCHEUERMANNschen Krankheit, bei welcher eine Zerstörung der epiphysären Randleisten der

Wirbelkörper mit folgender keilförmiger Verunstaltung der Wirbelkörper und Ausbildung einer Kyphose im Wachstumsalter vorwiegend beim männlichen Geschlecht beobachtet wird.

Vielleicht ist auch die noch wenig geklärte *Osteochondritis dissecans*, bei welcher einzelne Knochen und Knorpelteile von den Gelenkenden sich lösen und freie Körper in der Gelenkhöhle hauptsächlich des Knie-, Ellenbogen- und Hüftgelenkes bilden, zu den juvenilen nekrotisierenden Epiphysenstörungen zu rechnen. Diese Zustände erfordern weitgehende Schonung und orthopädische bzw. chirurgische Behandlung.

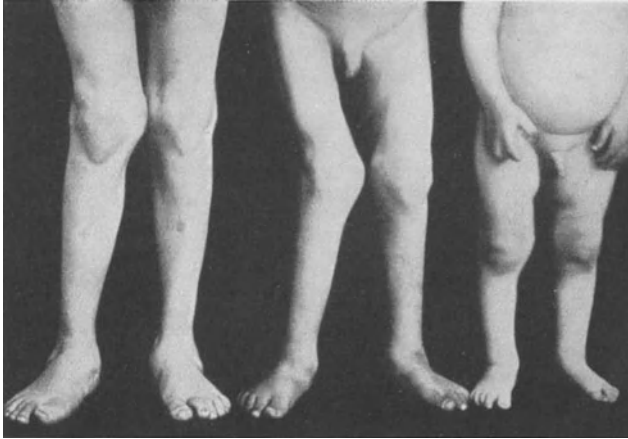


Abb. 76. Veränderungen der unteren Gliedmaßen bei KASCHIN-BECKScher Krankheit. (Aus der Arbeit von GOLDSTEIN und NIKIFOROV, Fortschr. Röntgenstr. 43.)

Bezüglich näherer Einzelheiten dieser mehr in das Gebiet der Chirurgie und Orthopädie fallenden Krankheitszustände wird auf deren Darstellung in den diesbezüglichen Lehrbüchern verwiesen.

Vielleicht auch auf endokrinen Störungen, vielleicht nach anderer Theorie auf einem Vitaminmangel (SCHIPATSCHOFF) beruht die

KASCHIN-BECKSche Krankheit,

die zunächst nur in einem beschränkten Bezirk von Transbaikalien im Gebiete des Urowflusses, später auch in Mandschukuo und angrenzenden Teilen von Korea beobachtet wurde. Neuerdings führt HRYEDA sie auf eine übermäßige Überschwemmung des Organismus mit anorganischem Eisen zurück, die besonders im Frühjahr und Herbst auftreten soll, wenn der Eisengehalt des Trinkwassers infolge Aufrührung des Untergrundes der Flüsse beim Auftauen und Gefrieren stark ansteigt. Gleichzeitig sollen auch die Gelenkschwellungen und Schmerzen zunehmen. Die Erkrankung ist ausgezeichnet durch Störungen im Bau der Epiphyse, die schon früh im kindlichen Organismus bzw. sogar schon der Fetalzeit auftreten, wobei Knorpel und Knochengewebe sich in unregelmäßiger Weise miteinander mischen. Im späteren Kindesalter entstehen grubige Arrosionen der Gelenkflächen, denen reparative Knochenwucherungen folgen. Hierdurch werden grobe Unregelmäßigkeiten der Gelenkflächen hervorgerufen, die in der weiteren Jugendzeit zunehmen. Sie betreffen in symmetrischer Weise besonders die Interphalangealgelenke der Finger, aber auch die übrigen Extremitätengelenke, vorwiegend die Knie-, Hand- und Fußgelenke, seltener die Hüft-,

Schulter- und Ellenbogengelenke. Oft werden Verkrümmungen der Gliedmaßen, namentlich Genu valgum oder varum beobachtet (vgl. Abb. 76). Die Knochen der Gliedmaßen bleiben im Wachstum gegenüber dem Rumpf zurück. Im Röntgenbilde zeigen die betroffenen Gelenke unregelmäßige zackige Konturen nach Art der Arthrosis deformans (vgl. Abb. 77).

Außer den Gelenkveränderungen werden oft Kropf, ferner bisweilen skorbutartige Erscheinungen am Zahnfleisch, hämorrhagische Ausschläge am Körper und Polyneuritis beobachtet (SCHIPATSCHOFF).



Abb. 77.

Abb. 77. Veränderungen am Schultergelenk, besonders am Humeruskopf bei KASCHIN-BECKScher Krankheit. (Aus der Arbeit von GOLDSTEIN und NIKIFOROV, Fortschr. Röntgenstr. 43.)



Abb. 78.

Abb. 78. Blutergelenk. (Aus der Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Pr.)

Blutergelenke.

Unter den nicht entzündlichen Gelenkerkrankungen sind ferner die *Blutergelenke* anzuführen, die durch meist wiederholte Blutergüsse in die Gelenkhöhle bei Hämophilie entstehen. Das Wesen der Grundkrankheit wird unter den Erkrankungen des Blutes näher geschildert werden. Das Blut wird hierbei wegen der häufigen Nachblutungen viel weniger als bei einem gewöhnlichen Hämarthros resorbiert; es treten Wucherungen der stark eisenhaltigen Synovialis, eine bindegewebige Organisation der Blutklumpen und Schädigungen der knorpeligen Gelenkfläche auf. Hieran schließen sich Abschleifungen und reaktive Wucherungen des Knochens in Gestalt von Zacken und Randwülsten an, die auf eine sekundäre Osteoarthritis deformans zu beziehen sind und mit den früher geschilderten Veränderungen übereinstimmen.

Diese anatomischen Verhältnisse treten auch im *Röntgenbild* deutlich hervor. Besonders auffällig ist die in einer ganzen Anzahl von Fällen übereinstimmend gefundene flache Erweiterung der Fossa intercondyloidea der Kniegelenke (vgl. Abb. 78). Es handelt sich hier wohl um ähnliche Abschleifungsvorgänge, wie sie bei der Arthrosis deformans am Hüftgelenk in der Umgebung des Ligamentum teres vorkommen und durch anatomische Untersuchungen von LANG bekannt

geworden sind. Ferner sind einzelne Aufhellungsherde im Knochen in der Nähe der Gelenke besonders hervorzuheben (ENGELS); sie sind auf Höhlenbildungen zurückzuführen, die durch Druckwirkung abgekapselter Hämatome auf die Spongiosa entstanden sind (FREUND). Die Gelenkspalten erscheinen im Röntgenbilde wegen der starken Knorpelzerstörung oft verschmälert.

Die *Behandlung* der Blutergelenke besteht nach dem Auftreten des Blutergusses zunächst in Ruhigstellung und Hochlagerung des erkrankten Gelenkes, Anwendung von kühlen Umschlägen oder Eispackungen und von blutstillenden Mitteln, z. B. Clauden, Koagulen, Sanguistop. Später ist langdauernde Schonung erforderlich. In diesem Falle kann erst spät und sehr vorsichtig mit passiven Bewegungen begonnen werden, da die Gefahr einer erneuten Entstehung von Blutergüssen besteht. Um der drohenden Atrophie nach Möglichkeit entgegenzuwirken, kann vorher eine sehr vorsichtige Massage der Muskulatur, jedoch nicht in der Nähe des Gelenkes vorgenommen werden.

Geschwülste der Gelenke.

Echte Geschwülste der Gelenke sind selten. Verhältnismäßig am häufigsten werden *Chondrome* angetroffen, die sich im Gelenk in mehrfacher Zahl bilden. Sie können bei entsprechender Größe und Anzahl zu Ergüssen, Schmerzen und auch einer Behinderung der Beweglichkeit des Gelenkes Anlaß geben.

Von dieser bei vielfachem Auftreten der Geschwülste auch als *Chondromatose* bezeichneten Erkrankung zu unterscheiden sind knorpelige und knöcherne *freie Gelenkkörper*, sog. „Gelenkmäuse“, die sich auf Grund einer Osteoarthritis dissecans oder einer Arthrosis deformans bilden und losgelöst werden. Sie haben nicht geschwulstartigen Charakter. Durch Einklemmung können sie starke Reizerscheinungen auslösen und eine chirurgische Behandlung erfordern.

Andersartige, aus Fibrinniederschlägen gebildete, meist in großer Zahl auftretende freie Körper, die sog. „*Reiskörperchen*“ kommen bei chronischen Gelenkentzündungen sowohl tuberkulöser als auch nicht tuberkulöser Art vor.

Bösartige Geschwülste der Gelenke, *Sarkome*, die von der Synovialis oder der Gelenkkapsel ausgehen, sind äußerst selten. Häufiger greifen bösartige Knochengeschwülste von der Nachbarschaft auf das Gelenk über.

III. Erkrankungen der Muskeln und Sehnen.

Angeborene Muskeldefekte.

Angeborene Muskeldefekte kommen nicht selten besonders an Rumpfmuskeln, am häufigsten am *M. pectoralis major*, von dem einzelne Teile oder auch der ganze Muskel fehlen können, ferner am *M. pectoralis minor* sowie an den Schultermuskeln (*M. serratus*, *rhomboideus*, *trapezius*) vor. Defekte und Lücken am Zwerchfell können zur Bildung von Zwerchfellhernien Anlaß geben.

Muskelatrophie.

Atrophische Vorgänge der Muskulatur stellen sich bei einer *Inaktivität* derselben in überraschend schneller Zeit und in auffallend hohem Grade ein. Wenn Gliedmaßen infolge einer schmerzhaften Erkrankung, welche den Kranken veranlaßt, jede Bewegung zu unterdrücken, völlig stillgelegt werden, kann bereits nach wenigen Tagen ein sicht- und meßbarer Rückgang der Muskeln durch Vergleich mit der gesunden Seite festgestellt werden. Dies beobachtet

man z. B. bei schmerzhaften Gelenkergüssen, insbesondere gonorrhöischer Natur, bei Knochenfrakturen usw. Es erscheint unnötig, hierfür besondere trophische Nerveneinflüsse anzuschuldigen. Der Fortfall der Funktion und die infolgedessen eintretende mangelhafte Durchblutung genügt, den Rückgang der Muskulatur zu erklären. Am schnellsten und auffälligsten pflegt sich eine Inaktivitätsatrophie am M. quadriceps des Oberschenkels, ferner am M. deltoideus der Schulter bemerkbar zu machen.

Um der Entstehung derartiger Atrophien vorzubeugen und bereits atrophische Muskeln wieder zu stärken, ist eine rechtzeitige und planmäßige *Massage* der Muskeln anzuwenden und dabei besonders der am leichtesten der Atrophie verfallende M. quadriceps energisch zu behandeln.

Auch bei Infektionskrankheiten, die mit hohem Fieber und allgemeinem Kräfteverfall einhergehen und den Kranken zu völligem Stillliegen zwingen, entwickelt sich schnell eine oft hochgradige Muskelatrophie. In diesen Fällen kann neben der Inaktivität auch eine *toxische Schädigung* der Muskulatur eine Rolle spielen. Besonders beim Typhus kommen mitunter schwere degenerative Veränderungen der Muskulatur im Sinne einer wachsartigen Degeneration vor, welche S. 741 näher beschrieben ist.

Eine weitere Ursache der Atrophie einzelner Muskeln bildet eine *Störung ihrer Innervation*. Der Einfluß der nervösen Versorgung auf das Verhalten des Muskels kann leicht an der Atrophie, die nach experimenteller Durchschneidung oder traumatischer Verletzung des betreffenden Nerven auftritt, erkannt werden. Ebenso bewirkt eine Schädigung des trophischen Zentrums des peripheren Neurons an den Vorderhorn-Ganglienzellen eine Atrophie der abgehenden Nervenfasern und der davon versorgten Muskeln. Zahlreiche Beispiele derartiger neurogener Muskelatrophien, die sich z. B. im Verlauf einer spinalen Muskelatrophie, Poliomyelitis, Siringomyelie usw. einstellen, sind in der Darstellung der Nervenkrankheiten zu finden.

Auch bei einer neurogenen Atrophie ist dann, wenn keine schweren Störungen der elektrischen Reaktion bestehen und somit eine Wiederherstellung in absehbarer Zeit zu erwarten ist, *Massage* und ferner elektrische Behandlung, am zweckmäßigsten mittels des unterbrochenen galvanischen Stromes nach LEDUC anzuwenden. Ist dagegen schwere Entartungsreaktion vorhanden oder gar die elektrische Erregbarkeit völlig erloschen, so ist von derartigen Bemühungen kaum ein Erfolg zu erhoffen. Freilich braucht selbst im 4.—6. Monat nach eingetretener traumatischer Schädigung des Nerven auch eine völlige Entartungsreaktion noch kein Todesurteil für Muskeln oder Nerven zu bedeuten; die Lähmungen können selbst dann noch bei konservativer Behandlung schwinden wobei die Funktion früher als die elektrische Reaktion wiederkehrt (KÜTTNER). Wenn bei traumatischer Schädigung der peripheren Nerven eine Nervennaht in Betracht kommt, ist diese spätestens nach $\frac{1}{2}$ Jahr vorzunehmen. Nachdem sich während einer längeren, etwa einjährigen Beobachtung nach Eintritt der Lähmungserscheinungen, z. B. im Ablauf einer Poliomyelitis herausgestellt hat, welche Muskeln unheilbar gelähmt und welche funktionsfähig sind, sind operative Muskelüberpflanzungen und orthopädische Maßnahmen angezeigt.

Außerdem kommt eine anscheinend primäre Atrophie bzw. Dystrophie der Muskulatur auf degenerativer, oft erblicher Grundlage bei der sog. *Dystrophia musculorum progressiva* vor, welche ebenso wie die Myotonie, die Myasthenie und andere chronische degenerative Erkrankungen der Muskulatur einem allgemeinen Gebrauch entsprechend im Abschnitt über Nervenkrankheiten beschrieben wird. Bei einzelnen Formen der progressiven Muskeldystrophie, die im Kindesalter aufzutreten pflegen, handelt es sich um eine sog. Pseudo-

hypertrophie. Hierbei ist zwar das Volumen der Muskeln vermehrt; diese Zunahme beruht aber in der Regel nicht auf einer Vermehrung der Muskelsubstanz, sondern auf zwischengelagertem Binde- und Fettgewebe.

Sowohl wegen der erzielten therapeutischen Erfolge als für das Verständnis des Muskelstoffwechsels bedeutungsvoll erscheint der Versuch, die Störung auf chemischem Wege durch reichliche Zufuhr von Glykokoll zu beeinflussen, welches Baustoffe für die Muskulatur liefert. Die Beobachtung des Kreatinstoffwechsels hat ergeben, daß normalerweise eine nennenswerte Kreatinausscheidung im Urin kaum stattfindet und daß bei Zufuhr von Kreatin sowie von Stoffen, die für eine synthetische Bildung von Kreatin in Betracht kommen, z. B. von Glykokoll, der normale Organismus Kreatin nicht in vermehrtem Maße ausscheidet; er verwertet diese offenbar in irgendeiner Weise. Bei bestimmten krankhaften Veränderungen der Muskulatur z. B. bei progressiver Muskeldystrophie und auch bei Myasthenie besteht dagegen von vornherein eine Mehrausscheidung von Kreatin, das der erkrankte Muskel nicht verwerten kann. Diese Ausscheidung steigert sich auf Zufuhr von Stoffen, welche bei der Kreatinbildung eine Rolle spielen, z. B. von Glykokoll bis zu einem Gipfel und sinkt dann allmählich unter den Ausgangswert ab. Der Stoffwechsel nähert sich also dem normalen. Der erkrankte Muskel lernt offenbar die zugeführten Stoffe zu verwerten. In dieser Periode ist manchmal eine erstaunliche Kräftigung vorher stark geschwächter Muskeln, zum Teil sogar eine Wiederkehr schon ganz erloschener Bewegungen festgestellt worden. Gleichzeitig bemerken die Kranken ziehende Schmerzen in den wieder erstarkenden Muskeln, die ähnlich wie bei rheumatischen Beschwerden geschildert werden. Der Einfluß der Behandlung mit Glykokoll, welches in einer täglichen Menge von 10—20 g gegeben wird, ist in verschiedenen Fällen recht ungleich. Leider pflegt auch dort, wo zunächst ein deutlicher Erfolg vorhanden ist, dieser nicht auf die Dauer anzuhalten, sondern es tritt einige Zeit nach Aussetzen der Glykokollbehandlung wieder ein Rückfall ein. Durch erneute Zufuhr sind aber oft wiederum Besserungen, wenn auch nur vorübergehender Natur zu erzielen. In jedem Falle ist diese von THOMAS aus theoretischen Gründen vorgeschlagene und praktisch erprobte Behandlungsart eines Leidens, welches früher jeder Therapie trotzte, zu versuchen und mit physikalischen Heilmethoden zu verbinden.

Bei Degenerationen und Atrophien der Muskulatur, die infolge Schädigungen der versorgenden Nerven eintreten, hat die Glykokollbehandlung dagegen in der Regel keinen wesentlichen Erfolg.

Akute Schädigungen der Muskulatur.

Fettige Degenerationen der Muskeln werden bei verschiedenen Infektionskrankheiten z. B. bei Diphtherie, ferner bei Intoxikationen nach Phosphorvergiftung sowie Knollenblätterschwammvergiftung beobachtet. Eine fettige Degeneration der Muskelfasern zusammen mit regenerativen Vorgängen und einer ausgesprochenen interstitiellen Lipomatose zwischen den Muskelfasern fand ASKANAZY beim Morbus Basedow.

Schwere Entartungen der Muskulatur im Sinne einer sog. *wachsartigen Degeneration* (ZENKER) kommen bei Infektionskrankheiten, am häufigsten bei Typhus abdominalis, ferner bei Variola, Rekurrens, Tetanus usw., sowie bei Vergiftungen durch Schlangenbiß, weiterhin auch bei Verbrennungen und Erfrierungen vor. Bei der histologischen Untersuchung zeigen die Muskelfasern einen Verlust der Querstreifung und scholligen Zerfall. Im Stadium der Regeneration tritt später eine Vermehrung der Muskelkerne auf.

Am häufigsten und stärksten wird diese wachsartige Degeneration an den Bauchmuskeln angetroffen. Daß die dadurch hervorgerufenen Bauchschmerzen in der Bauchwand und nicht im Inneren des Bauches, etwa im Darm oder Peritoneum, entstehen, wird daran erkannt, daß der Schmerz hauptsächlich bei Anspannung der Bauchmuskulatur, insbesondere beim Versuch des Aufrichtens, in heftigem Maße geäußert wird, bei ruhigem Liegen dagegen fehlt oder nur unbedeutend ist. In den degenerierten Muskeln können Blutungen, Hämatome, entstehen und dadurch druckempfindliche Vorwölbungen an bestimmten Stellen der Bauchmuskulatur auftreten.

Eine andersartige sog. *fischfleischähnliche Degeneration der Muskulatur* kommt in sehr seltenen Fällen in der Weise zustande, daß der Muskelfarbstoff Myoglobin aus den Muskelfasern ausgelaugt wird. Durch Übertritt des Farbstoffes in das Blut entsteht eine Myoglobinämie, durch Ausscheidung desselben in den Harn eine Myoglobinurie. Da die Nieren für Myoglobin in hohem und zwar in stärkerem Maße als für Hämoglobin durchlässig sind (CAMUS), ist eine Myoglobinämie meist nur in geringem Grade vorhanden.

Nach Verschüttungen im Weltkrieg, bei welchen an den verschiedensten Körperteilen harte Muskelschwellungen und subcutane Ödeme auftraten, wurden blutige bzw. bräunliche Verfärbung des Urins und im Harnsediment Pigmentschollen und Pigmentzylinder gefunden. Nach dem einige Tage später erfolgten Tode wurden bei der Autopsie Muskelnekrosen mit erheblichem Farbstoffschwund, Blutungen, degenerativer Zerfall und Regenerationserscheinungen, außerdem Myocarditis und Nephrose festgestellt. Die Parenchymdegeneration der Nieren wurde auf giftige Eiweißabbauprodukte bezogen, die durch Autointoxikation in den Muskeln entstehen sollen. Obwohl in diesen Fällen von Blutfarbstoff im Urin gesprochen wird, wird von MINAMI und ebenso von GÜNTHER die Frage aufgeworfen, ob es sich nicht vielmehr um eine Ausschwemmung von Muskelfarbstoff und eine Myoglobinurie handelt.

Ähnliche Veränderungen können auch ohne äußere Veranlassung aus unbekannter Ursache auftreten und sind in folgenden Fällen beschrieben worden:

HANS GÜNTHER hat einen derartigen Fall 1923/24 unter der Bezeichnung *Myositis myoglobininurica* veröffentlicht. Nach einem Beginn mit Schüttelfrost und schmerzhaften Schwellungen der Fingergelenke traten 14 Tage später Schwellungen am Arm und dunkelbraune Verfärbung des Harns auf, der keine Erythrocyten, aber zahlreiche Pigmentzylinder enthielt. Der Farbstoff rührte von Myoglobinderivaten (Metamyoglobin und Myohämatin) her. Später traten auch Hautödeme auf, unter denen zum Teil harte und gespannte druckempfindliche Muskeln fühlbar waren. Unter zunehmender Herzschwäche und terminaler Lungenentzündung erfolgte nach mehreren Wochen tödlicher Ausgang. Die Untersuchung eines im Leben herausgeschnittenen erkrankten Muskelstückes ergab eine farblose fischfleischähnliche Beschaffenheit desselben und histologisch einen Mangel an Querstreifung und Vermehrung von Kernen zwischen den Muskelfibrillen. Die Muskelschädigungen an der Leiche wurden pathologisch-anatomisch als teils schwerste, teils leichte sog. chronisch-entzündliche Veränderungen mit ausgedehntem Zerfall der contractilen Substanz und teilweiser Verkalkung der Zerfallsmassen bezeichnet.

Ein weiterer von PAUL beschriebener Fall betraf eine 42jährige Frau, die unter Schüttelfrost mit starken Muskelschmerzen und Hämoglobinurie erkrankte und nach 14 Tagen starb. Die Obduktion ergab eine schwere Degeneration der gesamten Körpermuskeln unter dem Bilde der wachsartigen ZENKERSchen Degeneration und Blutungen an den geschädigten Muskeln. Die Nieren waren parenchymatös degeneriert.

Außerdem werden anfallsweise auftretende Muskelschädigungen mit folgender Farbstoffausscheidung im Urin beobachtet, die GÜNTHER als *paroxysmale Myoglobinurie* von der vorigen Gruppe abtrennt, obwohl die diesbezüglichen ebenfalls äußerst seltenen Fälle im Schrifttum mit den vorigen zusammengestellt sind.

MEIER-BETZ beschrieb einen schwächlichen Knaben, der seit früher Kindheit an mehrfach auftretenden Anfällen mit Muskelschwäche und Blutharnen litt. Die besonders im Bereiche des Schultergürtels und der Oberarme ausgeprägten Muskelatrophien bei Lordose der Wirbelsäule und watschelndem Gang mit Spitzfußstellung hatten zunächst zur Diagnose einer Muskeldystrophie Anlaß gegeben. In einem von MEIER-BETZ beobachteten mit leichter Temperatursteigerung und Tachykardie einhergehenden Anfall wurden an verschiedenen Muskeln leichte Kontraktionen und Schmerzen bei passiver Spannung und im Urin eine schokoladenartige Verfärbung sowie Hämoglobinzyylinder und chemisch Methämoglobin nachgewiesen. Später sind noch verschiedene leichtere gleichartige Anfälle aufgetreten.

In ähnlich verlaufenden Fällen von HITTMAIR, DEBRÉ und HUBER, die GÜNTHER unter dem Symptomenbilde der *paroxysmalen Myoglobinurie* zusammenfaßt, sind Anfälle mit Muskelschmerzen, Temperatursteigerungen, stark erhöhter Pulsfrequenz und Rot- bzw. Braunfärbung des Urins beschrieben, in welchem bräunliche Detritusmassen und Hämoglobin bzw. Methämoglobin gefunden wurden. Die Anfälle traten in den verschiedensten Muskelgebieten auf und führten infolge Spannung der Wadenmuskeln zum Zehengang. Der Versuch des Nachweises von Muskelfarbstoff war bei diesen Fällen nicht unternommen worden.

Diese Erscheinungen können leicht mit den Zuständen der Hämoglobinämie und Hämoglobinurie verwechselt werden, bei welchen die Schädigung durch bestimmte Blutgifte am Blutfarbstoff, nicht am Muskelfarbstoff angreift. Eine Unterscheidung ist durch spektroskopische Untersuchung des Blutes bzw. des Urins herbeizuführen, indem der Muskelfarbstoff Myochrom etwas anders gelagerte Absorptionsstreifen als der Blutfarbstoff aufweist. Außerdem treten im klinischen Bild der Muskelerkrankung heftige Schmerzen in der Muskulatur auf, die bei der Blutzerstörung fehlen. Gegenüber der paroxysmalen Kälte-hämoglobinurie ist der DONATH-LANDSTEINERSche Versuch diagnostisch wichtig, der hierbei stets positiv ausfällt, in den vorher angeführten Fällen aber ein negatives Ergebnis hatte. Ferner wird bei der paroxysmalen Kälte-hämoglobinurie meist eine positive WASSERMANNsche Reaktion gefunden.

Bei der *Marschhämoglobinurie*, bei welcher eine über ein gewisses Maß hinaus gesteigerte Muskeltätigkeit in lordotischer Körperhaltung bei vorhandener Disposition eine auslösende Rolle spielt, treten im Anfall Schmerzen und Steifigkeit, mitunter auch Schwellungen besonders der Lenden- und Beinmuskeln auf. Es liegt der begründete Verdacht nahe, daß es sich hierbei nicht um eine Auflösung von Blut-, sondern von Muskelfarbstoff handelt; doch ist dieser Nachweis bisher nicht geführt worden.

Häufiger als beim Menschen tritt eine symptomatisch ähnliche Erkrankung, die mit Muskelschmerzen und schwarzroter bis schwarzbrauner Verfärbung des Urins einhergeht, bei Pferden auf, wenn diese nach mehrtägiger Stallruhe bei reichlichem Futter wieder zur Arbeit herangezogen werden. Die Erkrankung wird hier als *schwarze Harnwinde* oder *Kreuzlähme* bzw. *Kreuzrehe der Pferde* bezeichnet. Im Urin ist von KARLSTRÖM Myoglobin spektroskopisch nachgewiesen worden. Anatomisch wird eine fischfleischähnliche Beschaffenheit der erkrankten Muskeln, hauptsächlich im *Musc. psoas* gefunden. In schweren Fällen wird Nephrose, Nierenblockade durch Farbstoffelemente, Urämie, Myokarditis und Herztod beobachtet. Der Vorgang wird in der Veterinärmedizin auf

eine gesteigerte Milchsäurebildung bei der Tätigkeit nach abnormer Glykogenanhäufung im Muskel bezogen, die durch reichliche Fütterung während der vorausgegangenen Stallruhe zustande gekommen war.

Ganz ähnliche Erscheinungen werden auch bei der sog. *Haffkrankheit* beobachtet, die daher hier anschließend zum Teil auf Grund der Untersuchungen der Königsberger Medizinischen Klinik geschildert wird. Eine eingehende Darstellung, in der auch das ältere Schrifttum berücksichtigt und die verschiedenen früher über die Natur der Haffkrankheit aufgestellten Theorien angeführt sind, ist im 1. Band der III. Auflage dieses Handbuchs gegeben worden (SCHITTENHELM).

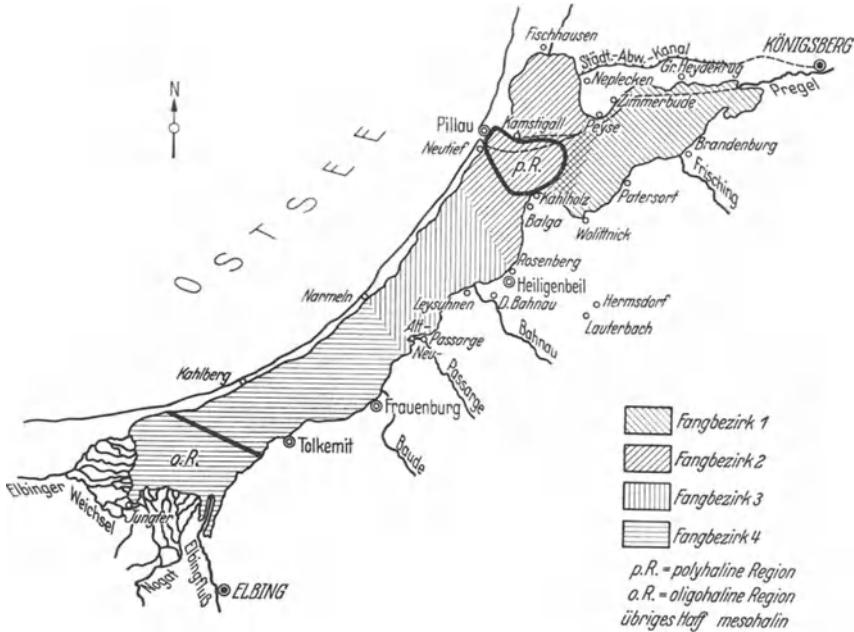


Abb. 79. Karte des frischen Haffs. Maßstab etwa 1 : 900000 (teilweise nach WILLER und nach HABS). (AUS ZU JEDDELOH, Erg. inn. Med. 57.)

Haffkrankheit.

Die *Haffkrankheit* ist bei Anwohnern von bestimmten Teilen nur des frischen, nicht des kurischen Haffs zu gewissen Zeiten, zum erstenmal im Jahre 1924 und seither noch mehrfach, so besonders im Jahre 1932 und zuletzt wieder 1940 festgestellt worden. Sie ist vornehmlich in den Sommer- und Herbstmonaten, im Jahre 1925 aber bereits im Frühjahr aufgetreten. Einzelne Fälle wurden bei der Herbstepidemie des Jahres 1932 auch bis in den Winter hinein beobachtet.

Die örtliche Verteilung der Krankheitsfälle weist eine Häufung in näherer und weiterer Umgebung des sog. Balgaer Tiefs auf, welches zwischen dem Festland und der Mündung des Haffs in die Ostsee bei Pillau gelegen ist. Dies Gebiet entspricht etwa der polyhalinen (salzreichen) Region auf beistehender Landkarte (vgl. Abb. 79). Hier trifft das aus verschiedenen Flüssen stammende Haffwasser mit dem bei bestimmter Windrichtung einströmenden Seewasser und den in die Fischhauser Wiek sich ergießenden Abwässern des Kanals zusammen, welcher die vorher verrieselten fäkalen und industriellen Abwässer der Stadt Königsberg, darunter auch die sog. Ablaugen von 2 Cellulosefabriken,

in das Haff führt. Für die ursächliche Bedeutung der Verunreinigung des Haffs durch diese Abwässer spricht insbesondere die Tatsache, daß verschiedene Wellen der Haffkrankheit dann aufgetreten sind, nachdem die zur Filtrierung der Abwässer geschaffenen Anlagen ein unzureichendes Verhalten gezeigt hatten. Doch ist nicht ein ganz unmittelbarer derartiger Zusammenhang ersichtlich und es sind wohl noch andere Umstände von Einfluß. So erfolgte der Ausbruch der Haffkrankheit jeweils nach einer längere Zeit andauernden Wasserruhe, die teils nach strengen Wintern durch die lange Eisbedeckung, teils nach Perioden von nur schwacher Luftbewegung zustande kam, und nach der Erwärmung des Wassers durch eine anhaltende Schönwetterlage. Hierbei findet eine Schichtung zwischen dem leichteren Haffwasser und dem schwereren salzhaltigen Seewasser sowie den ebenfalls schwereren industriellen Abwässern in der genannten Mulde des Balgaer Tiefs statt. Es ist anzunehmen, daß unter solchen Umständen das Gift der Haffkrankheit vielleicht unter noch ungeklärten biologischen Einwirkungen gebildet wird. Von hier kann es je nach den wechselnden Strömungen, die wieder von den herrschenden Winden abhängig sind, nach verschiedenen Richtungen im Haff verbreitet werden. Wahrscheinlich erklärt sich so die Tatsache, daß bei verschiedenen Wellen der Haffkrankheit bald die in den nordöstlichen Teilen (Fanggebiet 1), bald die im mittleren Bereich (Fanggebiete 2 und 3) des Haffs fischenden Fischer vorwiegend erkrankten. Dagegen sind in dem südwestlichen von der genannten Mischungszone am weitesten entfernten Teil (Fanggebiet 4) nur ganz vereinzelte, meist gar keine Krankheitsfälle vorgekommen.

Außer in diesen Gebieten des frischen Haffes sind keine sicher verbürgten Fälle der gleichen Krankheit beobachtet worden. Russischen Zeitungsnachrichten zufolge soll freilich eine ähnliche Krankheit am Jukssow-See in der Nähe des Omega-Sees im Jahre 1934 beobachtet worden sein; doch fehlen ärztliche Mitteilungen hierüber.

Diese sog. *Haffkrankheit entsteht durch Genuß von rohen oder gekochten Fischen*, am häufigsten von Aalen, Quappen und auch anderen Hafffischen, welchen selbst eine Erkrankung nicht anzumerken ist. Die nähere Natur der Schädlichkeit, welche am stärksten in der Leber der Fische enthalten zu sein scheint (BÜRGER), ist noch unbekannt. Es ist an arsenhaltige Produkte (LENZ), an Selen (KLINGER), an Harzsäuren (STOELTZNER) aus den Cellulosefabriken-gedacht worden; doch fehlen hierfür jegliche Beweise (s. die Darstellung der verschiedenen Theorien der Haffkrankheit durch SCHITTENHELM im I. Band der 3. Aufl. S. 1018). Auch die zuletzt von FLURY aufgestellte Hypothese, daß wiederholte Aufnahme von Schlamm eine Überempfindlichkeit erzeuge, wie dies bei Tieren experimentell nachgewiesen worden ist, entbehrt für die Haffkrankheit einer gesicherten Grundlage; hiergegen spricht auch das Fehlen einer Eosinophilie des Blutes.

Als *auslösende Umstände* sind nach den vorliegenden Beobachtungen *Muskelanstrengungen* der davon betroffenen Menschen anzusehen. Dies ist in der Mehrzahl der Fälle deutlich zu erweisen. Auch ist beobachtet worden, daß bei Personen, die schon Haffkrankheit nach Fischgenuß durchgemacht haben, eine Wiederholung der Anfälle nach Muskelanstrengungen auch ohne wesentlichen erneuten Fischgenuß aufgetreten ist (VOGT). Ferner scheint Kälte begünstigend zu wirken. Die Erkrankung ist fast nur bei Erwachsenen, weitaus häufiger bei Männern als bei Frauen beobachtet worden.

Die *klinischen Erscheinungen* bestehen in heftigen *Muskelschmerzen*, die am häufigsten zunächst in den Beinen und in der Lendengegend auftreten, dann über die gesamte Körpermuskulatur sich verbreiten können. Die Kaumuskeln bleiben jedoch stets frei. Oft werden Fischer, die nachts dem Fischfang auf dem Haff obliegen, plötzlich von heftigsten Schmerzen befallen, so daß sie nicht mehr

die Ruder zu führen vermögen. In einem Teil der Fälle wird ein *dunkelbraunroter Urin* abgeschieden, in dessen Bodensatz bräunliche Farbstoffmassen und Zylinder von der gleichen Beschaffenheit gefunden werden. Oft ist Albumen etwa in einer Höhe von 1—3⁰/₁₀₀ nachweisbar. Der Farbstoff besteht im wesentlichen aus *Myochrom* (ASSMANN und Mitarbeiter, SCHUMM). Im Urin wird in schweren Fällen *Kreatin* in erheblicher Menge ausgeschieden. Aus diesen Tatsachen im Verein mit den Muskelschmerzen geht die schwere Schädigung der Muskulatur hervor, die als Hauptsitz der Erkrankung anzusprechen ist. Sie ist auch durch die histologische Untersuchung von obduzierten Fällen und von Muskelstückchen, die im Leben herausgeschnitten sind, erwiesen (KAISERLING). Die *Myoglobinämie* und *Myoglobinurie* ist als Folge der Muskelschädigung aufzufassen. Außerdem ist auch eine Parenchymschädigung der Nieren anatomisch nachgewiesen. Sie ist wahrscheinlich nicht auf primäre Einwirkung des Giftes der Haffkrankheit, sondern auf Stoffe, die bei der Schädigung der Muskulatur bzw. beim Auslaugen des Muskelfarbstoffes in die Blutbahn gelangen und durch die Niere ausgeschieden werden, zurückzuführen.

Bemerkenswerterweise sind die Veränderungen des Blutes und Urins, auf Grund deren die Haffkrankheit bisher unter den Krankheiten des Blutes oder der Harnorgane abgehandelt wurde, nur in einem verhältnismäßig kleinen Teil und nur bei den schweren Krankheitsfällen nachgewiesen. Oft treten die nie fehlenden Muskelschmerzen bei völlig unverändertem Urin auf.

In schweren Fällen kommt es zu einer Anurie. Diese kann tagelang bestehen, mit urämischem Erbrechen einhergehen und zum tödlichen Ende führen.

Die *Temperatur* pflegt normal zu sein. Oft tritt im Anfall starker Schweißausbruch ein.

Im *Blut* wird im Anfall oft eine Leukocytose, keine Eosinophilie beobachtet. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen ist nur in schweren Fällen erhöht, meist normal. Auch der Blutzuckergehalt ist in der Regel nicht verändert; nur vorübergehend wurden in schweren Fällen mäßige Steigerungen beobachtet. In schweren Zuständen tritt eine Erhöhung des Rest-N auf. Es sind sehr hohe Werte, vor dem Tode bis 268 mg-% festgestellt worden.

Bisweilen, aber ziemlich selten, treten *Herzstörungen* namentlich in Form von Extrasystolen auf. In einigen Fällen sind von VOGT auch Veränderungen im Elektrokardiogramm nachgewiesen worden.

Der *Verlauf* der Anfälle ist meist schnell und günstig. Schon nach wenigen Stunden pflegen die anfangs heftigen Schmerzen abzuklingen oder ganz zu verschwinden. Nicht selten wird ein Wiederauftreten der Erkrankung beobachtet. Außerdem wird in manchen Fällen über dauernde ziehende Schmerzen namentlich in der Rückengegend geklagt, so daß wohl auch von einer chronischen Form der Haffkrankheit gesprochen werden kann. Nur ganz selten tritt ein tödlicher Ausgang ein, der auf Erlahmen der Herztätigkeit zurückzuführen ist. Die Herzmuskulatur zeigt hierbei schwere Veränderungen (KAISERLING).

Während mehrerer Epidemien der Haffkrankheit ist ein auffälliges Sterben von Tieren, insbesondere Katzen, die unter Lähmungserscheinungen erkrankten, aufgetreten. Doch wurden sowohl bei diesen spontan entstandenen als auch bei den experimentell durch Fischfütterung erzeugten Krankheitsfällen der Tiere charakteristische Veränderungen des Urins in der Regel vermißt. Ein ätiologischer Zusammenhang dieser Krankheitsbilder der Tiere mit der menschlichen Haffkrankheit ist nicht von der Hand zu weisen, aber bisher nicht sicher erwiesen.

Die *Behandlung* der Haffkrankheit wird von den Fischern selbst in der Weise vorgenommen, daß die Erkrankten sich ins Bett legen, heiße Umschläge machen lassen und große Mengen heißer Flüssigkeit trinken, worauf die Schmerzen bald

nachzulassen pflegen. Sie geben an, oft einen starken Hunger nach Brot zu haben und Brot in großen Mengen zu verzehren.

Prophylaktisch hat sich Vermeidung des Genusses von Haffischen als wirksam erwiesen.

Muskelschmerzen nach Anstrengungen.

Ob auch gewebliche Veränderungen der Muskulatur als Ursache der allgemein als „Muskelkater“ bekannten, nach starker Anstrengung ungeübter Muskeln auftretenden Schmerzhaftigkeit der Muskulatur aufzufassen sind, ist mangels anatomischer Untersuchungen schwer zu entscheiden. Mit Wahrscheinlichkeit sind durch gewisse Stoffwechselprodukte hervorgerufene Störungen der Muskulatur anzunehmen, welche in der Regel so schnell wieder hergestellt werden, daß hierbei kaum von einem Krankheitsvorgang gesprochen werden kann. Welche chemischen Stoffe hierbei wirksam sind, ist nicht bekannt. Es findet eine starke Bildung von Milchsäure statt. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei außerdem um noch andere Stoffe.

Um der Entstehung eines Muskelkaters vorzubeugen, sind nach der Anstrengung, einer Bergsteigerregel zufolge, Bewegungen der Muskulatur vorzunehmen oder es ist eine systematische Massage der angestregten Muskeln durchzuführen. Diese schon im Altertum bei Griechen und Römern gepflegte Methode, die im Orient neben abwechselnd warmen und kalten Bädern ebenfalls schon lange üblich war, wird jetzt nach sportlichem Training allgemein angewandt.

Muskelrheumatismus und Myalgie.

Obwohl der *Muskelrheumatismus* eine allbekannte und häufige Erkrankung ist, bereitet schon die genaue Begriffsbestimmung mangels allgemein anerkannter objektiv faßbarer Kennzeichen Schwierigkeiten. Insbesondere hat die pathologisch-anatomische Untersuchung von herausgeschnittenen Muskelstückchen keine morphologischen Veränderungen erkennen lassen (AD. SCHMIDT, BING, SCHADE, F. LANGE). Das wichtigste Kennzeichen der Erkrankung ist subjektiver Art, nämlich ein *heftiger Schmerz* in bestimmten Muskeln, der beim akuten Muskelrheumatismus ganz plötzlich auftritt. Ähnliche Schmerzen können aus verschiedenen Ursachen bei ganz andersartigen Erkrankungen vorkommen, die mit einem Muskelrheumatismus nichts zu tun haben; sie werden in dem Abschnitt über Differentialdiagnose näher besprochen werden. Was dem Muskelrheumatismus jedoch eine Sonderstellung einräumt und die Berechtigung zur Aufstellung eines eigenen Krankheitsbildes gibt, ist die Erfahrungstatsache, daß derartige Muskelschmerzen in unmittelbarem Anschluß an bestimmte äußere Schädlichkeiten, namentlich bei *Abkühlung der Muskulatur* entstehen, besonders wenn sich diese im Ruhezustand befindet und die dem Schutze gegen Wärmezug dienenden Regulationen der Durchblutung vermindert oder ausgeschaltet sind. Gerade diese alltäglichen ärztlichen Beobachtungen sind am ehesten geeignet, ein Verständnis für die dem Muskelrheumatismus zugrunde liegenden Veränderungen zu vermitteln. Von solchen Gesichtspunkten aus scheint die von SCHADE geäußerte Ansicht einleuchtend, daß der Muskelrheumatismus durch kolloidchemische Veränderungen der Muskelsubstanz hervorgerufen wird. Diese sollen in Fällungen, die dem Gelzustand nahestehen, in einer sog. *Myogelose*, bestehen. Sichere Beweise hierfür sind freilich bisher nicht erbracht worden. SCHADE hat auch angegeben, daß die Myogelosen *tastbare Verhärtungen im Muskel* bilden, und befindet sich hierin in Übereinstimmung mit F. und M. LANGE; doch gehen die Meinungen darüber, ob und welche Tastbefunde beim Muskelrheumatismus zu erheben und wie sie gegebenenfalls zu deuten sind, noch so

weit auseinander, daß sie vorläufig noch nicht als ein allgemein anerkanntes Kennzeichen zur Begriffsbestimmung verwandt werden können. Sie werden unter den Symptomen weiter unten beschrieben werden.

Eine andere, besonders von VEIL vertretene Ansicht geht dahin, daß die sog. rheumatischen Erkrankungen an verschiedenartigen Gewebsteilen, insbesondere an Muskeln und Gelenken, auftreten und dem Wesen nach gleichartig sind, somit nur verschiedenartige Äußerungen desselben Krankheitsvorganges darstellen, der von einer fokalen Infektion ausgeht. VEIL bezieht sich hierbei auch auf histologische Veränderungen, die von GRÄFF, KLINGE, CHIARI u. a. in der Muskulatur erhoben sind und aus knötchenförmigen Anordnungen von gewucherten länglichen Bindegewebszellen, oft untermischt mit einigen Riesenzellen, ferner einer lymphocytären Infiltration und im Zentrum aus hyalinem zum Teil nekrotischem Gewebe bestehen; an den Sehnen handelt es sich mehr um umschriebene Degenerationen des kollagenen Gewebes, welche mit Zerfall und Verflüssigung der Bindegewebssubstanz einhergehen, weniger um Zellwucherungen. Es sind dies dieselben Veränderungen, die bereits beim akuten Gelenkrheumatismus beschrieben sind. Auch von STOCKMANN, STRAUSS und WICK sind bereits früher anatomische Veränderungen entzündlicher, zum Teil auch fibröser Art beschrieben worden, die mehr als schwierig narbige Ausgangszustände zu deuten sind. Alle diese Befunde werden von M. LANGE in scharfen Gegensatz zu den Myogelosen gesetzt, deren Hauptmerkmal gerade in dem Mangel anatomischer Veränderungen bestehen soll.

Die Richtigkeit dieser Angaben vorausgesetzt, müssen also wenigstens zwei Gruppen von krankhaften Zuständen in der Muskulatur unterschieden werden, nämlich 1. solche, die im klinischen Bild durch heftige Schmerzen ausgezeichnet sind, aber histologisch Veränderungen vermessen lassen und 2. anatomisch festgestellte als rheumatisch bezeichnete Veränderungen, die bei Patienten mit Gelenkrheumatismus und anderen rheumatischen Erkrankungen gefunden wurden, bei denen es aber nicht erwiesen ist, ob gerade die Muskeln, welche diese histologischen Veränderungen zeigten, im Leben der Sitz rheumatischer Schmerzen gewesen sind. Bei einer Beschreibung, die von klinischen Erscheinungen ausgeht, ist es vorläufig nicht möglich, eine derartige Unterscheidung in jeder Hinsicht durchzuführen.

Es wäre verständlich, wenn Fälle der ersten Gruppe ohne Erhöhung der Körperwärme und Blutsenkungsgeschwindigkeit einhergehen, Fälle der zweiten dagegen derartige Veränderungen aufweisen. Um solche Regeln aufzustellen, die aus der Theorie leicht hergeleitet werden können, bedarf es aber noch genügend erprobter Erfahrungen. Diese sind bezüglich der anatomischen Kontrolle naturgemäß schwer zu erlangen.

Nicht selten wird eine *rheumatische Disposition* bei mehreren Mitgliedern der gleichen Familie beobachtet. Offenbar spielen auch hierbei erbliche Einflüsse eine nicht unbedeutende Rolle, indem sie eine Krankheitsbereitschaft hervorrufen. Der Krankheitszustand selbst wird aber durch die erworbenen äußeren Schädlichkeiten ausgelöst.

Die *klinischen Symptome* bestehen in plötzlich auftretenden heftigen Schmerzen in einer bestimmten Muskelgruppe. Häufig war diese vorher einer starken Abkühlung (Kälte und Nässe, besonders Zugluft) ausgesetzt worden. Die Schmerzen treten bei jeder Anspannung der betreffenden Muskeln auf und zwingen den Kranken, solche Bewegungen zu vermeiden und den betreffenden Körperteil still zu halten.

Am häufigsten werden die Muskeln des Körperstammes, weniger die der Gliedmaßen betroffen. Bevorzugt werden besonders die Muskeln und die sehnigen Ansätze der Muskeln des Halses (sternocleidomastoideus), ferner die

Muskeln des Rückens (*M. cucularis* und *M. erector trunci*) sowie der Lenden-
gend (*M. quadratus lumborum*) und die Muskeln und Sehnen am Kopf (*Galea*
aponeurotica) befallen. Um die erkrankten Muskeln ruhig zu stellen, werden
Schonstellungen eingenommen; es entsteht ein Schiefhals oder ein sog. steifes
Kreuz. Die in der Lendenmuskulatur plötzlich auftretenden Schmerzen werden
im Volksmund als Hexenschuß bezeichnet.

Die *Körpertemperatur* ist in diesen Fällen normal.

Die *Zusammensetzung des Blutes* weist mitunter eine Eosinophilie mäßigen
Grades auf (CURSCHMANN und SYNWOLD, BITTORF), aber keine Leukocytose
oder sonstige Veränderungen der Blutzellen. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit
ist beim akuten Muskelrheumatismus im Gegensatz zum Gelenkrheumatismus
nach den Angaben von CURSCHMANN und A. FISCHER in der Regel nicht erhöht.
Doch ist mir bei Soldaten im Kriege, welche über rheumatische Schmerzen
klagten, mehrfach eine erhöhte Senkungsgeschwindigkeit aufgefallen, für welche
eine andere Ursache nicht auffindbar war.

BARANY und KALLOS fanden im Urin von Muskelrheumatikern eine eiweiß-
artige Fraktion, die sog. Proteose, welche ORIEL bei einer Anzahl allergischer
Erkrankungen wie Asthma, Heufieber usw. nachgewiesen hatte. BARANY und
KALLOS riefen mit der im Harn von Muskelrheumatikern gefundenen Proteose
spezifische Hautreaktionen hervor; ferner wiesen sie das Vorhandensein von
Antikörpern im Blutserum von Muskelrheumatikern durch passive Übertragung
dieser Antikörper auf Meerschweinchen nach und stellten im Blutserum von diesen
Muskelrheumatikern komplementbindende und andererseits eine wirksame Pro-
teose in Komplementgegenwart inaktivierende Antikörper fest. Sie folgern aus
ihren Versuchen, daß der Muskelrheumatismus als eine allergische Krankheit
aufzufassen ist, für welche auch die bisweilen im Blut gefundene Eosinophilie
spricht.

In dem Bestreben objektiv faßbare örtliche Krankheitszeichen als Grundlage
der subjektiven Beschwerden nachzuweisen, ist eine große Mühe auf die Auf-
findung von Palpationsbefunden verwandt worden. *Fühlbare Veränderungen in*
der Muskulatur sind von verschiedenen Autoren in verschiedenartiger Weise
beschrieben worden.

FRORIEP beschrieb 1843 Muskelschwielen und glaubte daher an bindegewebige
Einlagerungen in die Muskulatur. Die schwedischen Masseur HELLEDAY und
KLEEN tasteten erbs- bis haselnußgroße Knoten und harte Stellen. Von anderen
schwedischen Masseuren sind diese vielfach als Nervenknotten bezeichnet worden.

A. MÜLLER-GLADBACH unterschied bei den von ihm gefühlten Verhärtungen
der Muskel 1. den Hypertonus (Hartspann), den er auf einen krankhaften Reiz-
zustand der Muskulatur bezog und als Kardinalsymptom des rheumatischen
Muskels ansah, 2. Faserverhärtungen, 3. Insertionsknötchen in der Tiefe der
Muskelansätze und 4. Schwellungen der Muskulatur.

SCHADE und andererseits F. LANGE beschrieben ebenfalls Verhärtungen der
Muskulatur, die SCHADE auf Myogelosen bezog, F. LANGE als Muskelhärten be-
zeichnet. M. LANGE ist bemüht die auseinandergelenden Meinungen und Be-
nennungen zu einigen. Er beschreibt als typischen und häufigen Befund strang-
förmige Härten, die stets in der Faserrichtung des Muskels verlaufen und mit
dem Sklerometer meßbar sind, auch in Narkose bestehen bleiben (vgl. Abb. 80).
Diese stellt er den von SCHADE beschriebenen Myogelosen gleich. Dagegen
unterscheidet er sie scharf von den durch Kontraktionszustand der Muskeln
meist in größerer Ausdehnung entstehenden Härten, welche dem Hypertonus
(Hartspann) von MÜLLER-GLADBACH entsprechen und meist leicht durch
Massage zu beseitigen sind.

Diesen positiven Angaben stehen die Ansichten anderer auch in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen besonders erfahrener Ärzte, z. B. von KREBS am Landesbad Aachen und Mitarbeitern gegenüber, welche knötchenförmige Härten nicht häufig gefühlt haben. Als feststehend ist wohl anzusehen,

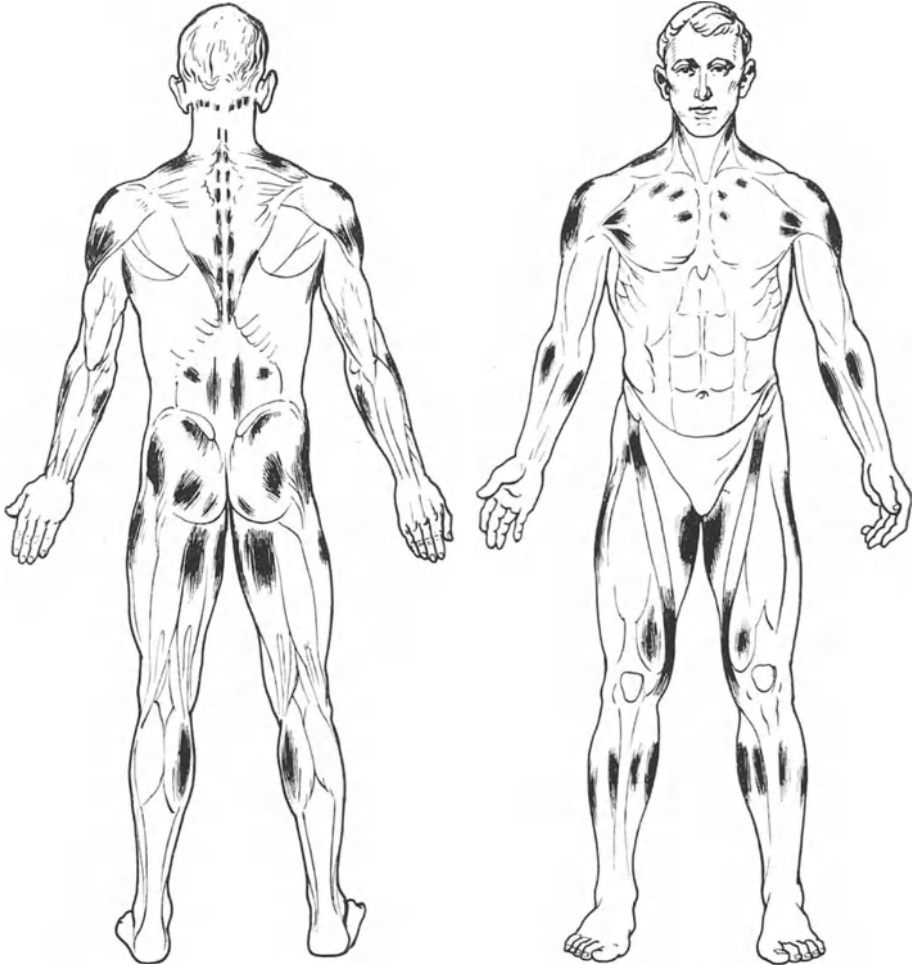


Abb. 80. Muskelhärten. (Aus LANGE, Die Muskelhärten.)

daß das als Hartspann bezeichnete Verhalten größerer Muskelabschnitte auf einen vermehrten Kontraktionszustand derselben zu beziehen ist.

Der Verlauf des *akuten Muskelrheumatismus* ist in der Regel kurz und günstig. Nach einiger Zeit werden die Schmerzen geringer und schwinden bald völlig, besonders wenn eine zweckmäßige Behandlung stattfindet. Bei neuem Eintritt der Schädlichkeit treten sie aber oft wieder und bisweilen in verstärktem Maße auf. Namentlich der Hexenschuß (Lumbago) ist durch die Neigung zu häufigen Rückfällen ausgezeichnet.

Abgesehen von dieser akuten Form des Muskelrheumatismus gibt es auch einen *chronischen Muskelrheumatismus*, welcher meist nicht ebenso heftige Schmerzen hervorruft, dafür aber immer wieder auftritt und oft überhaupt nicht

ganz vergeht. Die Schmerzen beim chronischen Rheumatismus betreffen nicht in so bevorzugter Weise wie in der Regel beim akuten Rheumatismus die Muskeln des Stammes, sondern können an beliebigen Muskeln auch an den Gliedmaßen auftreten.

An chronisch rheumatischen Beschwerden leidende Personen geben oft an, daß die Beschwerden von der Witterung abhängig sind und besonders vor einem Witterungswechsel auftreten, so daß sie diesen aus ihren Beschwerden vorhersagen können. Ein Vergleich mit genauen meteorologischen Beobachtungen, die von FLACH angestellt wurden, ergab, daß die die Beschwerden auslösende Wirkung von absteigenden Luftströmungen ausgeht, nicht von einem Luftmassenwechsel artverschiedener Luftmassen.

Differentialdiagnose. Schmerzen in der Muskulatur treten in ähnlicher Weise wie beim Muskelrheumatismus unter sehr mannigfachen Verhältnissen auf. Dies hat dazu geführt, daß solche Myalgien vielfach für dem Muskelrheumatismus wesensverwandte Erscheinungen gehalten und die Bezeichnung Muskelrheumatismus und Myalgie als Synonyma durcheinander gebraucht werden. Um zu einer Klarheit zu gelangen, ist aber eine Trennung dieser Begriffe unbedingt erforderlich.

Solche Muskelschmerzen entstehen nicht selten nach *Überanstrengung*, ferner nach *traumatischer Schädigung* bei plötzlichen Zerrungen der Muskeln und ihrer Sehnenansätze.

Von großer praktischer Wichtigkeit sind ferner diejenigen Schmerzen und fühlbaren Verhärtungen einzelner Muskelabschnitte, welche *infolge statischer Veränderungen* auch an entfernten Körperstellen, z. B. beim Plattfuß in der Muskulatur der Oberschenkel, auftreten (MAX LANGE). Eine genaue Untersuchung des Knochenbaues darf daher nie unterlassen werden.

Ferner kommen sie bei echt entzündlichen Erkrankungen der Muskulatur, der *Myositis* und *Dermatomyositis* vor, welche auf infektiöser Ursache beruhen. Oft ist hierbei ein entzündliches Ödem vorhanden, welches beim Muskelrheumatismus fehlt.

Die Muskelschmerzen, die bei *Trichinose* auftreten, sind durch das weit schwerere, im akuten Stadium hoch fieberhafte Krankheitsbild, Ödem der Haut, besonders des Gesichts, Durchfälle usw. ausgezeichnet, so daß eine Verwechslung kaum möglich ist. Größere diagnostische Schwierigkeiten können bei einer ebenfalls vorkommenden chronischen Form der Trichinose entstehen, welche nicht mit höherem Fieber einhergeht und weniger heftige Schmerzen hervorruft. Auch diese pflegt aber durch eine starke Eosinophilie (über 50%) ausgezeichnet zu sein, während die beim Muskelrheumatismus vorkommende Vermehrung der Eosinophilie weit geringer ist, etwa 10% kaum zu überschreiten pflegt.

Auch bei manchen Infektionskrankheiten, insbesondere bei der *WEILSchen Krankheit*, treten häufig Muskelschmerzen auf. Die Diagnose muß nach dem Verhalten des Fiebers und den übrigen Krankheitssymptomen sowie durch den Nachweis des Erregers und von Antikörpern des Blutes gestellt werden.

Durch ganz besonders heftige plötzlich einsetzende Muskelschmerzen ist die *Haffkrankheit* ausgezeichnet (Näheres s. S. 745).

Auch beim *Myxödem* kommen nicht selten rheumatoide Schmerzen in der Muskulatur vor, die wahrscheinlich durch einen Quellungszustand derselben hervorgerufen werden.

Schwer zu unterscheiden von einem Muskelrheumatismus sind häufig *neuritische Schmerzen*, die aus den verschiedensten Ursachen, z. B. auf dem Boden von Stoffwechselkrankheiten (Diabetes, Gicht), ferner infolge von chronischen Intoxikationen (Alkoholismus, Bleivergiftung) und von Infektionen, insbesondere Grippe, ferner schon vor dem sichtbaren Ausbruch einer Herpes zoster auftreten.

Besonders häufig kommen Verwechslungen mit einer *Ischias* vor. Das LASEGUESche Phänomen ist nach M. LANGE nicht völlig beweisend für einen Dehnungsschmerz des Nervus ischiadicus, da es auch bei Dehnung rheumatischer Muskeln an der Hinterfläche des Beines zustande kommt. Dagegen soll der von BRAGARD empfohlene Prüfung mehr Bedeutung beizumessen sein, bei welcher eine Dorsalflexion des Fußes einen Dehnungsschmerz des Nervus ischiadicus vermehrt, dagegen Schmerzen in der Muskulatur des Gesäßes und Oberschenkels unbeeinflusst läßt.

Auch bei bestimmten Krankheiten des Zentralnervensystems, so im Verlauf einer *Encephalitis* oder *Tabes*, bei *luischer Myelitis* sowie bei *Rückenmarkstumoren* durch Wurzelreizung entstehende Nervenschmerzen werden besonders anfangs oft irrtümlich für rheumatisch gehalten. Eine genaue Untersuchung des Nervensystems schützt vor diesem Irrtum.

Heftige, oft als rheumatisch oder neuritisch angesehene Schmerzen treten ferner bei *Gefäßstörungen* auf, die mit Krämpfen der Gefäßwänden einhergehen und zu Ernährungsstörungen der von den Gefäßen versorgten Gebiete führen. Die Erscheinungen können auf Grund organischer Gefäßveränderungen bei einer *Arteriosklerose*, einer *Thrombangiitis obliterans* oder *luischen Endarteriitis* entstehen oder auch an histologisch normalen Gefäßen auf Grund einer *angioneurotischen Diathese*, so beim *Morbus Raynaud*, auftreten. Störungen im Verhalten der Gefäßpulsation und der Gewebsdurchblutung lassen die Ursache erkennen. Sie können aber im Beginn und außerhalb der mitunter nur anfallsweise auftretenden Schmerzen fehlen oder nur in geringem Grade vorhanden sein. Es ist deshalb schon auf geringfügige Unterschiede im Verhalten beider Seiten zu achten.

Auch *Entzündungen und Thrombosen der Venen* können zu Schmerzen Anlaß geben, die rheumatischen Schmerzen ähnlich sind. Zum Unterschied von diesen, die hauptsächlich bei Bewegung auftreten, sind die von solchen Venen ausgehenden Schmerzen meist auch in der Ruhe vorhanden. Fühlbare Stränge, die im subcutanen Fettgewebe entsprechend dem Ausdehnungsgebiet der Vena saphena magna liegen, deuten auf den venösen Ursprung hin. Weit schwerer zu unterscheiden sind Thrombosen tiefer liegender Venen z. B. im Bereiche der Wadenmuskulatur. Vorhandene oder der Aussage nach früher vorhanden gewesene Schwellungen stützen die Annahme von Zirkulationsstörungen. Bei Verdacht auf Phlebitis oder Venenthrombose ist die Unterscheidung deshalb von großer praktischer Wichtigkeit, weil durch Massage Venenentzündungen neu aufflackern und bei Thrombosen Loslösung von Thromben entstehen und Embolien zur Folge haben können.

An den Schultern und in der Hüftgegend können *Erkrankungen der Schleimbeutel* (*Periarthritis humero-scapularis* und *coxae*) zu rheumatismusähnlichen Schmerzen führen und dadurch die Beweglichkeit der Gelenke hemmen. Die Röntgenuntersuchung läßt rundliche oder längliche Schatten, die durch Verkalkung der betreffenden Schleimbeutel hervorgerufen werden, erkennen und ermöglicht die Unterscheidung.

Erkrankungen der Knochen können zu ähnlichen Schmerzen Anlaß geben, die meist zunächst für rheumatisch gehalten werden. Dies ist besonders bei Veränderungen der Wirbelsäule sowohl bei der *Spondylarthritis ankylopoetica* (STRÜMPPELL-MARIE-BECHTERWESche Erkrankung) als bei der *Spondylosis deformans* der Fall. Es muß jedoch betont werden, daß nicht selten erhebliche Abnutzungserscheinungen der Wirbelsäule im Sinne einer Spondylosis deformans im Röntgenbild sichtbar sind, ohne daß irgendwelche subjektiven Beschwerden oder objektiven Behinderungen vorhanden sind. Es muß daher davor gewarnt

werden, Schmerzen im Rücken ohne weiteres auf solche röntgenologisch erkennbaren Veränderungen zu beziehen. Diese Frage kann nur auf Grund einer genauen Gesamtuntersuchung des Einzelfalles entschieden werden.

Als rheumatisch werden oft auch die Schmerzen angesehen, welche von *multiplen Myelomen* und *metastatischen Knochentumoren* hervorgerufen werden, die am häufigsten von Mamma- und Prostatacarcinomen ausgehen. Eine Röntgenaufnahme der Knochen und Blutuntersuchung, die bei diesen Erkrankungen meist typische Veränderungen ergibt, deckt die Ursache auf. Bei *Osteomalacie*, ferner bei der *Ostitis fibrosa* (RECKLINGHAUSEN) und der *Ostitis deformans* (PAGET) kommen Schmerzen in Rumpf und Gliedmaßen vor, die oft lange Zeit für rheumatisch gehalten werden. Röntgenaufnahmen der Knochen klären den Sachverhalt.

Auch Erkrankungen innerer Organe, bei denen ähnliche Schmerzen auftreten, geben nicht selten zu Verwechslungen Anlaß. Insbesondere ist dies im Bereich der Brust oft bei *Pleuritis* und *Aneurysma*, ferner bei *Coronarsklerose* der Fall. Rechtsseitige Schulterschmerzen werden oft durch *Gallensteine* hervorgerufen. Im Bereiche des Abdomens werden Rückenschmerzen häufig durch eine *Nephrolithiasis* unterhalten und ihre wahre Natur erst erkannt, wenn ein typischer Kolikanfall eintritt; dieser kann aber mitunter lange auf sich warten lassen.

Die Zahl der Erkrankungen, die mit rheumatoiden Schmerzen einhergehen, läßt sich leicht beliebig vermehren. Wichtig ist stets eine genaue Untersuchung, die oft erst die wahre Natur der für Rheumatismus gehaltenen Schmerzen enthüllt.

Behandlung. Die Behandlung des *akuten* Muskelrheumatismus besteht in Anwendung von Wärme, Einleitung einer Schwitzkur und sodann Massage. Medikamentös werden innerlich Salicylsäurepräparate, unter denen sich besonders das vom Magen gut vertragene Novacyl (mehrmals täglich 0,5 g) bewährt hat, ferner Aspirin, Melubrin usw. und andererseits Atophan, welches aber wegen seiner mitunter toxischen Wirkungen nicht lange hintereinander gegeben werden soll, verabfolgt. Zu Einreibungen werden hyperämieerzeugende Mittel wie Campherspiritus, Linimentum camphorato-saponatum und das salicylsäurehaltige Salit sowie Rheumasan verwandt. Am zweckmäßigsten ist es, bei akuten Fällen zunächst eine Schwitzkur mit Trinken von großen Mengen heißer Flüssigkeit und Aspirin oder Novacyl sowie heißen Packungen oder Glühlichtkasten zu verordnen und sodann mit Massage fortzufahren. Bei heftigen Schmerzen leistet die Behandlung mit Diathermie oder Kurzwellen gute Dienste.

Beim *chronischen Muskelrheumatismus* spielt die kunstgerecht ausgeübte *Massage* die wesentlichste, innerliche Einnahme von Medikamenten die geringste Rolle. Schmerzlindernd wirken oft Cantharidinpflaster, welche auf Cellophan aufgetrichen und mit Heftpflaster befestigt mehrere bis 12 Stunden auf der schmerzhaften Stelle belassen werden, die nachher mit einer Brandbinde und Cellophan bedeckt wird (*Köhler-Bad Elster*). Wärmeanwendung mittels Glühlichtkasten, Diathermie, Kurzwellen, Moorbädern ist auch hier zweckmäßig und am besten vor der Massage zu verwenden. In hartnäckigen Fällen sind Badekuren in Moor- oder Thermalbädern (Baden-Baden, Wildbad, Elster, Landeck, Polzin, Teplitz, Pistyan usw.) zu empfehlen.

Wenn auch kaum anzunehmen ist, daß der akute auf Abkühlung zurückzuführende Muskelrheumatismus durch eine fokale Entzündung entsteht, so ist doch nicht von der Hand zu weisen, daß rheumatoide Schmerzen namentlich in chronischen Fällen hierauf zurückzuführen sind. Es ist daher eine sorgfältige allgemeine Untersuchung des Körpers durchzuführen und besonders auf das Verhalten der Mandeln und Zähne zu achten. Nachgewiesene krankhafte Veränderungen derselben sind zu beseitigen.

Polymyositis.

In seltenen Fällen tritt unter erheblicher Temperatursteigerung um 39° eine Schwellung und Schmerzhaftigkeit zahlreicher Muskelgruppen an Rumpf und Gliedern auf, die auf entzündliche Vorgänge der Muskulatur zu beziehen ist und deshalb als *Polymyositis* oder bei einer oft vorkommenden Beteiligung der Haut am Entzündungsprozeß als *Dermatomyositis* bezeichnet wird. Die erste ausführliche Beschreibung des Krankheitsbildes ist durch E. L. WAGNER 1887 in Leipzig erfolgt. Die jüngste Darstellung, in der das gesamte Schrifttum eingehend besprochen und kritisch gesichtet ist, stammt von H. GÜNTHER aus

derselben Leipziger Klinik.

Histologisch wird hierbei eine Infiltration des Zwischengewebes der Muskulatur (Perimysiums) mit Lymphocyten und Leucocyten gefunden (vgl. Abbildung 81). In den Muskelfasern selbst wird eine Atrophie oder wachsartige Degeneration, zum Teil auch eine reaktive Vermehrung der Muskelkerne angetroffen.

Diese Erkrankung ist wahrscheinlich lediglich als eine besondere Form einer septischen Allgemeinerkrankung mit bevorzugter Lokalisation in der Muskulatur aufzufassen. Hierfür spricht, daß die Erkrankung sich mitunter an eine Entzündung der Haut (Erysipel) oder der Mandeln (Angina) anschließt, ferner das regelmäßige Auftreten eines infektiösen Milztumors. Doch sind die bakteriologischen Untersuchungen mit wenigen Ausnahmen negativ ausgefallen. Für die besonders früher erwogene Frage einer Sarcosporidieninfektion sind keine überzeugenden Begründungen erbracht worden.

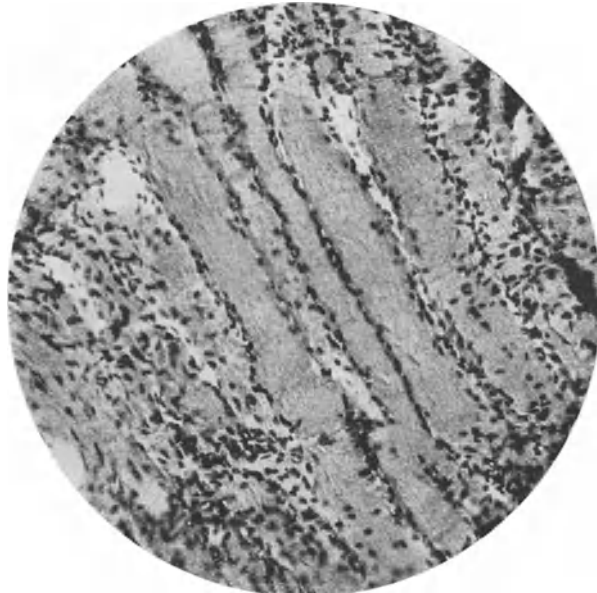


Abb. 81. Polymyositis. Längsschnitt vom Quadriceps femoris. (Aus KNIERIM, Über akute Polymyositis. Z. f. Nervenhk. 47/48.)

Die *klinischen Erscheinungen* bestehen in einer Schmerzhaftigkeit und einer ziemlich plötzlich, seltener allmählich auftretenden Schwellung und Spannung meist zahlreicher Muskelgruppen. Mitunter treten auch Blutungen in den Muskeln auf (LORENZ). Im Anschluß an die entzündlichen Vorgänge in der Muskulatur stellt sich oft ein pralles entzündliches Ödem des darüber befindlichen Unterhautzellgewebes ein. Oft ist eine Schwellung des Gesichtes mit besonderer Beteiligung der Augenlider vorhanden. In der Haut können fleckförmige Blutungen und auch Exantheme, z. B. von scarlatinöser oder urticarieller Beschaffenheit, auftreten. Meist werden hauptsächlich die Gliedmaßen in nicht symmetrischer Weise betroffen. Namentlich an den Unterarmen fällt eine spindelige Auftreibung und ebenso an den Beinen eine Schwellung der Muskulatur auf, während der Umfang der Gelenke nicht vergrößert ist und die Hände und Füße frei bleiben. Infolge Spannung der Wadenmuskulatur wird Zehengang beobachtet,

sofern das Gehen überhaupt möglich ist. Oft ist das Öffnen des Mundes und das Kauen durch Erkrankung der Gesichts- und Kaumuskel, zuweilen auch der Zunge erschwert. In den erkrankten Muskeln findet sich mitunter eine Störung der elektrischen Erregbarkeit und eine Aufhebung der Reflexe.

Von Veränderungen anderer Organe ist häufiges Auftreten eines infektiösen Milztumors und eine manchmal beobachtete septische Nephritis hervorzuheben. Auch das Myokard kann geschädigt werden. In der Regel ist eine auffällig hohe Pulszahl vorhanden. Am Bauch tritt in manchen Fällen ein Meteorismus und eine starke Druckempfindlichkeit auf. Selten werden entzündliche Ergüsse in serösen Höhlen z. B. in der Pleurahöhle beobachtet. In einigen Fällen ist auch eine Beteiligung der peripheren Nerven im Sinne einer Polyneuritis vorhanden, so daß von einer Neuromyositis gesprochen worden ist. Hierbei sind Druckempfindlichkeit der Nervenstämme und Sensibilitätsstörungen vorhanden, die bei der alleinigen Erkrankung der Muskulatur nicht vorkommen.

Das Blutbild zeigt keine regelmäßigen Veränderungen. In manchen Fällen ist eine Leukocytose, in anderen eine Leukopenie, mitunter eine zum Teil beträchtliche Erhöhung (im Falle von SINGER sogar 67%), andererseits auch eine Verminderung der Eosinophilen beobachtet worden.

Der Verlauf der Erkrankung ist verschieden und oft wechselvoll. Sie kann nach einigen Wochen in Genesung ausgehen, in anderen Fällen aber sich lange, oft monatelang mit vorübergehenden Besserungen und Remissionen hinziehen und nach allgemeinem Kräfteverfall oder unter schweren septischen Erscheinungen tödlich enden. Eine besonders ungünstige Prognose haben die Fälle, bei welchen die Schling- und Atemmuskeln betroffen sind. Hierbei ist die Nahrungsaufnahme erschwert und es tritt Dyspnoe auf; es entwickeln sich Bronchopneumonien, die das Ende herbeiführen können.

Differentialdiagnostisch ist eine Trichinose zu berücksichtigen, welche jedoch meist mit Magen- und Darmerscheinungen beginnt und bald die charakteristische Eosinophilie erkennen läßt. Zu beachten ist, daß auch in manchen Fällen von Polymyositis eine erhebliche Eosinophilie gefunden wird.

Eine *Behandlung* kann mit Prontosil, mit salicylsäurehaltigen Mitteln sowie mit Injektionen von Trypaflavin oder Silberpräparaten versucht werden. Eine wesentliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch innere Mittel ist aber kaum möglich. In einem von SCHÖNBRUNNER mitgeteilten Falle von Polymyositis trat nach Zufuhr von Vitamin B₁ in Gestalt von Betabioninjektionen Dauerheilung ein.

Myositis acuta epidemica (Bornholmsche Krankheit).

Eine durch starke Schmerzhaftigkeit der Muskulatur, besonders der Muskeln der Brust, des Bauches und des Zwerchfells ausgezeichnete akut fieberhafte Erkrankung ist in einigen Jahren namentlich während der Sommermonate vorzugsweise in den nordischen Ländern und zwar hauptsächlich in den Küstenteilen epidemisch aufgetreten und vereinzelt auch in Deutschland beobachtet worden. Die offenbar infektiöse Erkrankung, deren Erreger freilich noch nicht bekannt ist, wird im Schrifttum als Bornholmsche Krankheit bezeichnet, da sie zuerst auf Bornholm 1930 von SYLVEST beschrieben worden ist.

Die Erkrankung beginnt meist plötzlich mit Fieber, Kopfschmerzen, seltener Erbrechen, Diarrhöe und Nasenbluten und charakteristischen Schmerzen bei den Atembewegungen, die am häufigsten die Muskeln des Rippenbogens, seltener der Lendengegend, der Brust oder Schulter betreffen. Die befallenen Muskeln sind druckempfindlich und zeigen bei Betastung oft deutliche Schwellung. Häufig ist hartnäckiger Singultus vorhanden. Gelegentlich wird Herpes be-

obachtet. Blut und Urin zeigen keine wesentlichen Veränderungen. Häufig besteht eine leichte Leukocytose.

Die Krankheitsdauer beträgt durchschnittlich etwa 1 Woche. Oft bleibt noch längere Zeit eine Druckempfindlichkeit der betroffenen Muskeln zurück. In einem Viertel der Fälle tritt nach einem Zwischenraum von 3—4 Tagen erneut Fieber und Wiederkehr von Schmerzen in der Muskulatur auf. Der Ausgang ist fast stets günstig. Manchmal ist der Verlauf so leicht, daß die Patienten sich gar nicht zu Bett legen. In kinderreichen Familien wird oft die Mehrzahl der Kinder gleichzeitig befallen.

Mitunter werden Komplikationen: Bronchitis, Pneumonie, Pleuritis, Perikarditis, ferner Orchitis, auch Encephalitis beobachtet. LINDBERG und DE RUDDER beschrieben in einigen Fällen von epidemischer Myositis bei Kindern meningitische Symptome und fanden bei der Lumbalpunktion eine Pleocytose von 20—200 Zellen.

Differentialdiagnostisch ist im Beginn die Abgrenzung gegenüber Appendicitis, Cholecystitis, Pankreatitis, auch gegenüber perforierendem Magengeschwür, ferner gegenüber Coronarthrombose und andererseits gegenüber Grippe erforderlich.

Lokale Myositis.

Örtliche Muskelentzündungen werden verhältnismäßig selten bei septischen Erkrankungen beobachtet, welche durch Streptokokken, Staphylokokken und andere Bakterien hervorgerufen werden. Teils handelt es sich um Infiltrationen, die mit einer gewissen Schwellung und Schmerzhaftigkeit einhergehen und bald wieder resorbiert werden bzw. mit geringer Schwielenbildung abheilen; teils entwickeln sich Abscesse, welche eine chirurgische Behandlung erfordern.

Beim *akuten Gelenkrheumatismus* und noch häufiger bei der *gonorrhöischen Arthritis* tritt ferner mitunter an den Sehnen und Muskelansätzen in der Umgebung der erkrankten Gelenke eine Schmerzhaftigkeit und Schwellung auf, welche auf ein Übergreifen der Entzündung auf diese Teile zu beziehen ist. Die Behandlung fällt mit der Behandlung der erkrankten Gelenke zusammen.

Bei der *Syphilis* kommen im Tertiärstadium gummöse Infiltrationen in einzelnen Muskeln, besonders am Oberarm und Oberschenkel sowie am Halse vor. Sie pflegen sich auf innere Behandlung mit großen Gaben von Jodkali (10,0 auf 150, 3mal täglich 1 Eßlöffel) sowie auf die übliche antiluische Behandlung mit Quecksilber, Wismut und Salvarsan schnell zurückzubilden.

Endlich können *tierische Parasiten* in der Muskulatur örtliche Entzündungserscheinungen hervorrufen. Abgesehen von der Trichinose, welche ganz diffuse Erkrankungen der Muskulatur erzeugt und unter den Infektionskrankheiten abgehandelt ist, kommen Ansiedlungen von *Echinokokken*, die hühnereigroße Schwellungen hervorrufen, und von *Cysticercen*, welche erbsen- bis haselnußgroße prall elastische Knoten erzeugen, vor. Wenn die Parasiten verkalken, können sie als rundliche oder längliche Schatten im Röntgenbild nachgewiesen werden.

Myositis ossificans.

Verknöcherungen der Muskulatur können aus verschiedenen Ursachen entstehen.

Örtliche Verknöcherungen kommen bei sekundär auftretender Verkalkung von Blutergüssen zustande, welche durch einmalige Verletzungen oder durch wiederholte kleine Traumen bei starker Anspannung der Muskulatur hervorgerufen werden. Bekannte Beispiele sind die Reit- und Exerzierknochen, welche sich besonders in den Adduktoren der Oberschenkelmuskulatur und in einigen Schulter- und Brustmuskeln finden.

Auch ohne Nachweis von traumatischen Schädigungen werden Muskelverknöcherungen bei bestimmten Nervenerkrankungen, insbesondere bei *Tabes* und *Syringomyelie* beobachtet (vgl. Abb. 82). Sie sind hierbei wahrscheinlich auf trophische Störungen des Nervensystems zurückzuführen und nicht lediglich, wie es auch behauptet wird, als sekundäre Verknöcherungen



Abb. 82. Myositis ossificans infolge Syringomyelie.
(Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

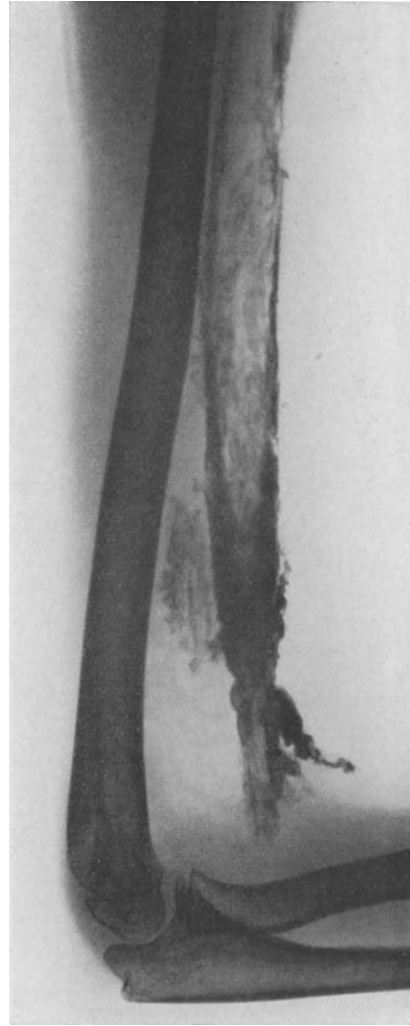


Abb. 83. Calcinosi interstitialis am Oberarm.
(Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

abgesprengter Periostteile aufzufassen, da sie auch ohne erkennbare Veränderungen der Knochen und Gelenke auftreten können.

Sehr viel seltener kommt eine Myositis ossificans bei anderen Erkrankungen des Nervensystems, so bei akuter *Myelitis* und bei *traumatischen Schädigungen des Rückenmarkes*, vor. Die seither beobachteten Fälle sind von *Israel* zusammengestellt, welcher selbst eine Myositis ossificans beschrieben hat, die an mehreren Stellen der unteren Körperhälfte nach einer Schußverletzung des Rückenmarks entstanden war. *LAUX* beobachtete bei einer akuten Myelitis eine starke Bewegungsbeschränkung beider Kniegelenke und im Röntgenbilde das Auftreten

intensiver streifiger Schatten, welche schalenförmig die Femurknochen para-artikulär und entsprechend den Ansätzen verschiedener Muskeln umgaben. In ähnlicher Weise sah LÄSKER in einem Falle von Alkoholpolyneuritis mit Korsakoffpsychose eine Hüftgelenksversteifung sich rasch entwickeln und im Röntgenbilde paraartikuläre intensive Schatten, die auf eine ausgedehnte Verkalkung in der Umgebung der Hüftgelenke bezogen werden müssen; auch hier ist ein ursächlicher Zusammenhang mit der Nervenerkrankung mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Weitere Fälle von parostalen und paraartikulären Knochenneubildungen bei organischen Nervenerkrankungen sind von Voss mitgeteilt.

Als *Myositis ossificans progressiva* wird im Schrifttum vielfach eine Systemerkrankung bezeichnet, welche mit Kalkablagerungen in zahlreichen Muskelgruppen einhergeht, aber nicht vom Muskelgewebe selbst, sondern vom mesenchymalen Zwischengewebe ihren Ausgang nimmt. Diese Erkrankung ist daher von den Erkrankungen der Muskulatur zu trennen und unter der zutreffenderen Bezeichnung

Calcinosis universalis

gesondert zu beschreiben.

Allmählich, oft in einzelnen Schüben, entwickelt sich eine zunehmende Verhärtung verschiedener Muskeln, welche besonders die sehnigen Anteile und deren Ansätze an den Knochen betrifft. Hierdurch tritt eine Versteifung der Gliedmaßen ein, die oft in Kontrakturstellung fixiert werden. In den schwersten Fällen erstarrt der Körper zu einer Steinsäule. Allmählich tritt ein allgemeiner Marasmus ein, der zum Tode führt, falls dieser nicht früher durch interkurrente Infektionen erfolgt. In anderen Fällen werden jedoch spontan einsetzende deutliche Rückgänge bereits eingetretener Verkalkungen, die auch im Röntgenbild zu verfolgen sind, und wesentliche Besserungen des Allgemeinzustandes beobachtet. Diese Erkrankung tritt in der Regel im kindlichen und jugendlichen Alter auf.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung (VERSÉ, DIETSCHY) ergibt, daß es sich um eine teilweise Verkalkung und Knochenbildung im inter- und perimuskulären sowie im peritendinösen Gewebe handelt, während die Muskulatur zwar atrophisch und degeneriert, aber selbst nicht von Verkalkung betroffen ist. Sehr reichlich sind dagegen oft die Fascien und Bänder verkalkt und verknöchert. Daneben finden sich in manchen Fällen auch Kalkniederschläge in unregelmäßiger Anordnung im Unterhautzellgewebe, die als körnige Verhärtungen durch die Haut durchgeföhlt werden können. Diese können mit oder ohne Abscedierung die Haut durchbrechen und eine krümelig breiige, bald erstarrende Masse entleeren, welche durch chemische Untersuchung als phosphor- und kohlenaurer Kalk erkannt wird (vgl. Abb. 85). Alle diese verkalkten Stellen in Muskeln, Sehnen und Unterhautzellgewebe treten im Röntgenbild als intensive Schatten deutlich hervor (vgl. Abb. 83 und 84).

Derartige Fälle sind teils unter der Bezeichnung *Myositis ossificans progressiva* teils als *Calcinosis interstitialis* oder *universalis* von KRAUSE und TRAPPE, HIRSCH, LÖW-BEER, RINDERMANN, FRIEDLÄNDER (vgl. Abb. 85), PAUCKE, AISENBERG, SCHOLZ u. a. beschrieben.

Die Entstehung dieser eigenartigen und seltenen Krankheit ist nicht sicher geklärt. Eine Störung des Mineralstoffwechsels, an welche gedacht worden ist, hat sich in den darauf untersuchten Fällen nicht erweisen lassen. Insbesondere ist der Kalkspiegel des Blutes normal oder nur unwesentlich erhöht gefunden worden. Wahrscheinlich handelt es sich um eine auf konstitutioneller Grundlage

entstandene mangelhafte Beschaffenheit des mesenchymalen Gewebes, welches zur sekundären Verkalkung und Verknöcherung neigt. Für eine kongenitale

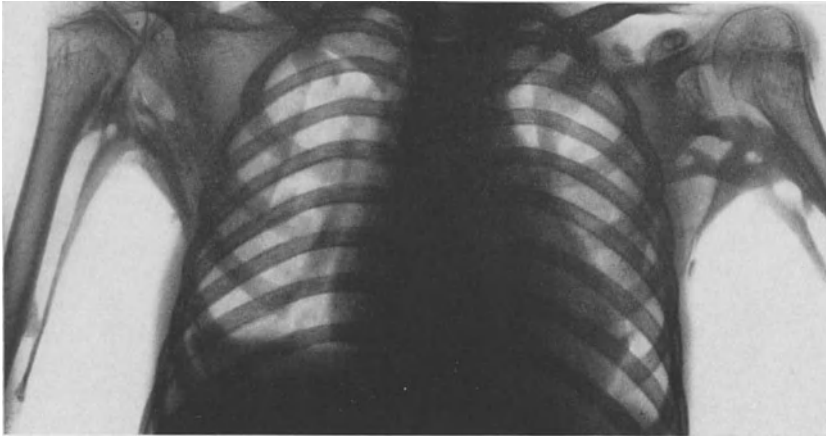


Abb. 84. Myositis ossificans. Knochenspangen zwischen Brustkorb und Oberarmen. (Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

Entstehung spricht auch die eigenartige Tatsache, daß in einer Anzahl von Fällen Mißbildungen an Daumen und großer Zehe gefunden worden sind, deren Phalangen verkürzt oder miteinander verwachsen waren.



Abb. 85. Calcinosis universalis bei 11jährigem Mädchen. (Aus FRIEDLÄNDER, Untersuchungen des gesamten Mineralwechsels bei Calcinosis universalis. Arch. f. klin. Med. 166.)

Eine ursächliche Behandlung der Erkrankung ist bisher nicht möglich; man muß sich auf physikalische Behandlungsmaßnahmen beschränken, bei denen alle größeren Einwirkungen wie insbesondere kräftige Massage zur Vermeidung von Gewebsschädigungen und Blutungen zu unterlassen sind.

Mit der *Calcinosis universalis* nahe verwandt ist die als

Kalkgicht

bezeichnete Erkrankung, bei welcher ausschließlich Kalkablagerungen im Unterhautzellgewebe ohne gleichzeitiges Befallensein der Muskeln und Sehnen angetroffen werden. Auch hierbei werden gelegentlich krümelige Massen nach Durchbruch der Haut entleert. Die chemische Analyse der Kalkkonkremente ergab in den meisten Fällen eine Mischung von phosphor- und kohlenstoffsaurem Kalk. Befallen sind hauptsächlich die oberen Gliedmaßen, namentlich die Gegend der Fingergelenke und des Vorderarms. Das Röntgenbild zeigt krümelige

oder maulbeerförmige Schatten im Unterhautzellgewebe, besonders in der Gegend der Fingergelenke und der Endphalangen (MOOSBACHER, LEWY, STEINITZ, COHN und FREYE u. a.).

Diese Veränderungen werden meist erst in höherem Alter namentlich beim weiblichen Geschlecht beobachtet.



Abb. 86. Periarthritis humeroscapularis.
(Aus ASSMANN, Klinische Röntgendiagnostik.)

Verkalkung von Schleimbeuteln (Periarthritis humeroscapularis usw.).

Eine Verkalkung von Schleimbeuteln in der Umgebung des Schultergelenkes (Bursa subacromialis, subdeltoidea, subcoracoidea) und zum Teil des paraartikulären Gewebes, die als *Periarthritis humero-scapularis* bezeichnet wird, tritt ge-

legentlich nach Traumen, meist aber ohne erkennbare äußere Veranlassung auf. Hierdurch werden Schmerzen im Schultergelenk, die auch in die Arme ausstrahlen können, hervorgerufen. Ähnliche Verkalkungen der Schleimbeutel kommen auch an anderen Stellen, so in der Hüftgegend an der Bursa ileopectinea und der Bursa trochanterica vor.

Im Röntgenbild werden an den entsprechenden Stellen dichte, zum Teil aus einzelnen Flecken zusammengesetzte, zum Teil mehr gleichmäßige wolkige Verschattungen beobachtet (vgl. Abb. 86).

Die Behandlung besteht in Anwendung von Wärme und vorsichtiger Bewegung. Besonders hat sich Diathermie und Kurzwellenbestrahlung bewährt.

Calcaneus- und Olecranonsporn.

Nicht selten tritt eine Verkalkung bzw. Verknöcherung an den Ansätzen der Sehnen und Fascien an den Knochen ein, die als *Spornbildung* bezeichnet wird. Sie kommt am häufigsten an den Ansätzen der Plantaraponeurose und der Achillessehne am Calcaneus, seltener an der Insertion der Sehnen des Triceps, Biceps und Brachialis internus an den Armknochen, ferner am Ansatz des Ligamentum nuchae am Occiput und der Vastussehne an der Patella sowie an einigen anderen Stellen vor.

Die Entstehung der Spornbildung ist nicht immer sicher festzustellen. Häufig sind Überanstrengungen der betreffenden Sehnen nachzuweisen. Für manche Fälle von Calcaneussporn ist angenommen worden, daß eine Entzündung besonders gonorrhöischer Natur der unter der Fascie und Sehne gelegenen Schleimbeutel den Anreiz zur Verkalkung gegeben hat. In der Regel kommt diese Ätiologie aber kaum in Frage.

In einem Teil der Fälle werden erhebliche Schmerzen unter der Ferse an Stelle der Spornbildung geäußert; in anderen Fällen werden die auf Röntgenaufnahmen deutlich hervortretenden Veränderungen nur als belangloser Nebefund festgestellt, ohne daß irgendwelche Beschwerden an der Stelle des Sporns geäußert werden.

Die Behandlung von schmerzhaften Spornbildungen ist durch Schonung der betreffenden Stellen und Anwendung von Wärmemitteln, Diathermie, Kurzwellenbestrahlung, Fangopackungen, Glühlichtbädern und Heißluftkasten, durchzuführen.

Entzündungen der Sehnen und Schleimbeutel.

An den *Sehnenscheiden* können sich infolge Überanstrengung oder durch Quetschung Entzündungen mit Abscheidung eines fibrinreichen Exsudats entwickeln, die durch Bildung von rauhen Niederschlägen das Gefühl des Knarrens bei der Bewegung und bei der Betastung hervorrufen. Auch infolge bakterieller Infektion durch Eitererreger, durch Gonokokken und Tuberkelbacillen kommen Entzündungen der Sehnenscheiden vor. Ferner gibt es eine rheumatische Sehnentzündung, die im Verein mit Gelenkerscheinungen oder ohne dieselben auftritt und zu meist symmetrisch angeordneten Verdickungen führt (*Hygromatosis rheumatica*); diese enthalten eine zähe seröse Flüssigkeit. Bei tertiärer Syphilis können gummöse Knoten bis zu Kirsch- und Walnußgröße an den Sehnenscheiden auftreten.

Schleimbeutelentzündungen. In ähnlicher Weise bilden sich auch an den Schleimbeuteln infolge mechanischer Reizung so z. B. an der Bursa praepatellaris bei Putzfrauen, die auf den Knien liegend den Boden scheuern, vermehrte Flüssigkeitsansammlungen zum Teil mit Abscheidung von Fibrin, ferner infolge bakterieller Infektion durch Eitererreger oder Tuberkelbacillen entsprechende Entzündungen. Auch an rheumatischen Erkrankungen der Gelenke können die Schleimbeutel sich beteiligen und durch Flüssigkeitsansammlung sowie schwierige Verdickung der Wandungen Veränderungen aufweisen.

Endlich kommen sowohl an den Sehnen als an den Schleimbeuteln Harnsäureablagerungen und entzündliche Veränderungen bei der Gicht vor.

Die *Behandlung* richtet sich nach der Grundursache. In allen Fällen ist Schonung, insbesondere Ausschaltung einer mechanischen Überanstrengung erforderlich und die Anwendung von Wärme zu empfehlen. Bei eitrigen Entzündungen ist operative Eröffnung geboten.

Literatur.

I. Erkrankungen der Knochen.

Zusammenfassende Abhandlungen und Lehrbücher.

- ASSMANN, H.: Die klinische Röntgendiagnostik innerer Erkrankungen, 5. Aufl. 1934.
 BAUER-FISCHER-LENZ: Menschliche Erbliehkeitslehre, Bd. I. München: J. F. Lehmann 1937.
 FRANGENHEIM: Die angeborenen Systemerkrankungen des Skeletts. Erg. Chir. 4 (1912).
 HELLMER, H.: (1) Knochengeschwülste. Berlin 1938. — (2) Die Skelettsystemerkrankungen und ihre Beziehungen zueinander. Arch. klin. Chir. 198, 243 (1940). — HENKE-

LUBARSCHE: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IX/1. Berlin: Julius Springer 1931.

KAUFMANN-GRUBER: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin-Leipzig: Walter de Gruyter & Co. 1938. — KRIENBÖCK: Röntgendiagnostik der Knochen- und Gelenkerkrankungen. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933.

LOMMEL, F.: Erkrankungen der Muskeln, Knochen und Gelenke. Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von v. BERGMANN und STAEHELIN, 2. Aufl., Bd. 4, Teil 1. 1926.

MÜLLER, W.: Pathologische Physiologie der Wirbelsäule. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1932.

SCHINZ, H. R.: Zur Kenntnis der hormonalen, vitaminösen und renalen Osteopathien. Röntgenprax. 11, 1 (1939). — SCHINZ, H. R., W. BAENSCH u. E. FRIEDL: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 4. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1939. — SCHMORL, G. u. H. JUNGHANNS: Die gesunde und kranke Wirbelsäule im Röntgenbild. Leipzig: Georg Thieme 1932. — SNAPPER: Les maladies osseuses. Paris: Masson & Cie. 1938.

VOLKMANN: PITTA-BILLROTHS Handbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie, Bd. II/2. 1882.

Wachstumsstörungen (Riesenwuchs, Zwergwuchs).

APERT: Dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales et progeria. Bull. Soc. Pédiatr. Paris 1910, 501. — APITZ, K.: Zur Pathogenese des hypophysären Kleinwuchses. Virchows Arch. 302, 555 (1938).

BACHMANN, F.: Zur Klinik und Pathophysiologie des infantilen Zwergwuchses. Dtsch. Arch. klin. Med. 156, 89 (1927). — BAILY, P.: Die Hirngeschwülste. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1917. — BAYER, G. u. R. VON DEN VELDEN: Klinisches Lehrbuch der Inkretologie und Inkretotherapie. Leipzig: Georg Thieme 1927. — BERBLINGER, W.: (1) Pathologie und pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen. In Handbuch der inneren Sekretion, herausgeg. von HIRSCH, Bd. 1. Leipzig 1932. — (2) Zur Kenntnis des pituitären Kleinwuchses. Beitr. path. Anat. 87, 233 (1931). — BREDL, A.: (1) Die Hypophyse. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, herausgeg. von BETHE-BERGMANN, Bd. XVI/1. Berlin 1930. — (2) Innere Sekretion, 4. Aufl., Wien III: Gistel & Cie. 1931. — BORCHARDT, L.: Klinische Konstitutionslehre. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1924. — BRUGSCH, TH.: Akromikrie oder Dystrophia osteo-genitalis. Med. Klin. 1927 I, 81.

DORNER: Doppelseitige PERTHESsche Erkrankung bei Hypophysenzwerg (Demonstr.). Münch. med. Wschr. 1921 I, 287. — DZIERZYNSKI: Z. Neur. 162, 411 (1938).

EIDMANN, H.: Arch. Entw.mechan. 49, 510 (1921). — ERDHEIM, J.: (1) Nanosomia pituitaria. Beitr. path. Anat. 62, 302 (1916). — (2) Die pathologisch-anatomische Grundlage der hypophysären Skeletveränderungen. Fortschr. Röntgenstr. 52, 234 (1935). — EVANS, H. M.: Die Drüsen mit innerer Sekretion. Sammelwerk Amer. med. Assoc. Wien-Leipzig 1937.

FALTA, W.: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin: Julius Springer 1913. — FOERSTER, O., O. GAGEL u. W. MAHONEY: Vegetative Regulationen. Kongr. inn. Med. 49, 165 (1937).

GIGON, A.: Über Zwergwuchs und Riesenwuchs mit einem Beitrag zum Studium verwandter Entwicklungsstörungen im Organismus. Schweiz. Arch. Neur. 9, 283.

HAMPERL, H. u. K. WALLIS: Über renalen Zwergwuchs ohne und mit (renaler) Rachitis. Erg. inn. Med. 45, 589 (1933). — HANHART, E.: Über heredodegenerativen Zwergwuchs mit Dystrophia adiposo-genitalis an Hand von Untersuchungen bei 3 Sippen von proportionierten Zwergen. Arch. Klaus-Stiftg 1, 181 (1925). — HASTINGS GILFORD: (1) Med. Chir. Transact. 80 (1897) and Practitioner 73, 188 (1904). — (2) The disorders of postnatal growth and development. London: Adlard and Son 1911. — HESSE, W.: Ein Beitrag zur Kenntnis des Zwergwuchses mit akromegalischen Veränderungen. Diss. Leipzig 1921. — HUTCHINSON, JONATHAN: Zit. nach HASTINGS GILFORD.

JANSEN, M.: Soertrygk af Hospitalstitente 1925, 45.

KEMP, T.: Die Wirkung des Wachstumshormons der Hypophyse auf den erblichen Zwergwuchs der Maus. Klin. Wschr. 1934 II, 1854. — KEMP, T. u. L. MARX: Acta path. scand. (Københ.) 13, 512 (1936); 14, 197 (1937). — KOCH, W.: Verh. dtsch. path. Ges. 21, 274 (1926).

LÄWEN, A.: Dtsch. Z. Chir. 101, 454 (1909). — LAMBERT, W. V. and A. M. SCUICETTI: J. Hered. 26, 91 (1935). — LUCKE, H.: (1) Hypophysärer Zwergwuchs. Ein Beitrag zur Organtherapie hypophysärer Wachstumsstörungen. Z. Konstit.lehre 14, 430 (1929). — (2) Nebennieren und Wachstum. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 46, 341 (1934). — (3) Der Nebennierenzwergwuchs. Arch. f. exper. Path. 187, 409 (1937).

MARTIN, R.: Lehrbuch der Anthropologie, 2. Aufl., Bd. 1. Jena: Gustav Fischer 1928.

PERITZ, G.: Der Infantilismus. Erg. inn. Med. 7, 405 (1911). — PRIESEL, A.: Pathologie des Zwerg- und Riesenwuchses. Wien. med. Wschr. 1930 I, 589. PORAK, R.: Les Syndromes endocriniens. Paris 1924.

RANSOM: Zit. nach HASTINGS GILFORD. — RIBBING, S.: Studien über hereditäre, multiple Epiphysenstörungen. Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 34 (1937). — ROCHLIN, G. u. G. SIMONSON: Über den Klein- und Zwergwuchs. Fortschr. Röntgenstr. 37, 467 (1929).

SCHMOLCK: Mehrfacher Zwergwuchs in verwandten Familien eines Hochgebirgstales. Virchows Arch. 187, 105 (1907). — SCHWARTZER, K.: Der hypophysäre Zwergwuchs im Kindesalter. Erg. inn. Med. 58, 285 (1940). — SIEGERT, F.: Der Mongolismus. Erg. inn. Med. 6, 565 (1910). — SMITH, PH. E. and E. C. MACDOWELL: Anat. Rec. 46, 249 (1930). Zit. nach Endokrinologie.

TANDLER u. GROSS: (1) Einfluß der Kastration auf den Organismus. Wien. klin. Wschr. 1907 II, 1596. — (2) Beschreibung eines Eunuchenskeletts. Arch. Entw.mechan. 27 (1909). — (3) Die Skopzen. Arch. Entw.mechan. 30 (1910). — (4) Die Eunuchoide. Arch. Entw.mechan. 29 (1910).

VARIOT et PIRONNEAU: Nanisme avec Dystrophie osseuse et cutanée spéciales; soupçon d'agénésie des capsules surrenales. Bull. Soc. Pédiatr. Paris 1910, 307. Clin. infant. 8, 705 (1910).

Chondrodystrophie.

FRANGENHEIM: Chondrodystrophische Zwerge. Fortschr. Röntgenstr. 17, 69 (1911).

GLÄSSNER: Chondrodystrophia. Wien. klin. Wschr. 1909.

KAUFMANN: (1) Untersuchungen über die sog. fötale Rachitis; Chondrodystrophia foetalis. Berlin 1892. — (2) Die Chondrodystrophia hyperplastica. Beitr. path. Anat. 13 32 (1893).

SIEGERT, F.: Der chondrodystrophische Zwergwuchs (Mikromelie). Erg. inn. Med. 8, 64 (1912).

Multiple Epiphysenstörungen (MORQUIOSCHE KRANKHEIT).

CAMPBELL, D.: Über eine typische Form des Zwergwuchses infolge gestörter enchondraler Ossifikation und die Frage ihrer Verwandtschaft mit der Chondrodystrophie. Röntgenprax. 3, 751 (1931).

FRANGENHEIM, P.: Die Erkrankungen des Knochensystems im Kindesalter. Stuttgart 1913.

JANSEN, M.: Über atypische Chondrodystrophie (Achondroplasie) und eine noch nicht beschriebene angeborene Wachstumsstörung des Knochensystems. Metaphysäre Dysostosis. Z. orthop. Chir. 61, 253 (1934).

MORQUIO, L.: Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. Arch. méd. Enf. 32, 129—140 (1929) und Bull. Soc. Pédiatr. Paris 27, 145—153 (1929). — MÜLLER, W.: Die erbliche multiple Störung der Epiphysenverknöcherung als typisches Krankheitsbild. Fortschr. Röntgenstr. 59, 65 (1939).

NILSSONNE: Eigentümliche Wirbelkörperveränderungen mit familiärem Auftreten. Acta chir. scand. (Stockh.) 62, 550 (1927).

RIBBING: Studien über hereditäre multiple Epiphysenstörungen. Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 34 (1937). — RUGGLES, H. E.: Dwarfism due to disordered epiphyseal development. Amer. J. Roentgenol. 25, Nr 1 (1931).

VALENTIN: (1) Über eine eigenartige, bisher unbekannt Form multipler Epiphysenstörungen. Fortschr. Röntgenstr. 29, 120 (1922). — (2) Knochensystemerkrankung, atypische Chondrodystrophie. Osteochondrophia mult. Zbl. Chir. 57, 2038 (1930). — VOLHARD, E. u. W. v. DRIGALSKI: Über eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung des Rumpfskelets. Zbl. inn. Med. 1937, 243.

WRIGHT, A. D.: Generalized osteochondritis. Proc. roy. Soc. Med. 24, 283—287 (1931).

Osteogenesis imperfecta.

BLENCKE: Über das gemeinsame Vorkommen von Knochenbrüchigkeit mit blauen Skleren und Schwerhörigkeit. Z. orthop. Chir. 45, 406 (1924).

CRONENTAL, R.: Über die Osteopsathyrosis hereditaria. Dtsch. Arch. klin. Med. 174, 228 (1932).

JOACHIMSTHAL: Über Osteogenesis imperfecta. Berl. klin. Wschr. 1902 I, 1079. — JOHANSSON: Ein Fall von Osteogenesis imperfecta. Acta radiol. (Stockh.) 1, 17 (1921).

KRAMER, S.: Osteogenesis imperfecta congenita et tarda, ein Beitrag zur verzögerten Form nebst Sichtung und ausführlichem Literaturverzeichnis. Erg. inn. Med. 56, 516 (1939). KRAUS, ERIK JOHANNES: Osteogenesis imperfecta und endokrines System. Virchows Arch. 274, 37 (1929).

LOOSER: Zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 15, 161 (1905).

Knochenatrophie.

- EXNER: Beiträge zur Kenntnis der akuten Knochenatrophie. Fortschr. Röntgenstr. **6**, 1 (1903).
- FROEHNER, M.: Osteomalacie durch einheimische Sprue. Fortschr. Röntgenstr. **57**, 575 (1938).
- HANSEN u. v. STAA: Die einheimische Sprue. Leipzig: Georg Thieme 1936. — HELLNER, H.: Die Ursachen der allgemeinen Skelettentkalkung. Münch. med. Wschr. **1940 I**, 743. — HOTZ, H. W. u. K. ROHR: Die einheimische Sprue. Erg. inn. Med. **54** (1938).
- KIENBÖCK: (1) über akute Knochenatrophie bei Entzündungsprozessen usw. Wien. med. Wschr. **1901**. — (2) Über eine infantile Osteopsathyrose. Fortschr. Röntgenstr. **23**, 122 (1915). — (3) Über Osteoporose. Fortschr. Röntgenstr. **33**, 862 (1925). — KOLL, ED.: Chronische Darmstörungen und Knochenerkrankung. Dtsch. Arch. klin. Med. **100**, 487 (1910); **170**, 584 (1931).
- LENK: Zur Frage der akuten Knochenatrophie bei Knochenbrüchen. Fortschr. Röntgenstr. **26**, 301 (1918).
- MARKOFF, NICOLA: Die klinische Bedeutung der enterogenen Osteopathien. Z. klin. Med. **136**, 334 (1939).
- NONNE: Über radiographisch nachweisbare „Knochenatrophien“ (SUDECK) bei Nervenkrankungen. Fortschr. Röntgenstr. **5**, 293 (1902).
- OELMANN: Über die SUDECKSche Knochenatrophie. Fortschr. Röntgenstr. **24**, 517 (1916).
- REMÉ, H.: Über das Wesen des akuten Knochenumbaus (SUDECKSche Knochenatrophie) und seine Beziehung zu den trophischen Störungen der Gliedmaßen. Med. Klin. **1940 II**, 827. — RIEDER, W.: Die akute Knochenatrophie. Dtsch. Z. Chir. **248**, 269 (1936).
- SUDECK, P.: (1) Die kollateralen Entzündungsreaktionen an den Gliedmaßen (sog. akute Knochenatrophie). Arch. klin. Chir. **191**, 710 (1938). — (2) Über die akute reflektorische Knochenatrophie. Fortschr. Röntgenstr. **5**, 277 (1902).

Osteomalacie und Hungerosteopathie.

- ALWENS: (1) Über Strontium und seine Verbindungen als Analgetikum und über parenterale Bromtherapie. Dtsch. med. Wschr. **1924 I**, 529. — (2) Knochenerkrankungen in ihren Beziehungen zum Kalkstoffwechsel zur inneren Sekretion und zu den Vitaminen. Klinik und Therapie vom Standpunkt des Internisten. Verh. Ges. Verdgskrkh. **1931**, 170 u. 198.
- BITTORF: Endemisches Auftreten von Spättrachitis. Berl. klin. Wschr. **1919 II**, 652. — BÖHME: Über Hungerosteomalazie. Dtsch. med. Wschr. **1919 II**, 1160. — BÖHME, A.: Gehäuft auftretende Knochenerkrankungen infolge von Unterernährung. Dtsch. med. Wschr. **1919 II**, 1160.
- CRISTOFOLETTI: Zur Pathogenese der Osteomalazie. Gynäk. Rdsch. **5**, 113, 164 (1911). — CURSCHMANN: Über den mono- und pluriglandulären Symptomenkomplex der nicht-puerperalen Osteomalazie. Dtsch. Arch. klin. Med. **129**, 93 (1919) und Münch. med. Wschr. **1913 II**, 2864; **1914 II**, 2416.
- EISLER: Wien. med. Wschr. **1921 I**, 482. — EISLER u. HASS: Ein gehäuft auftretendes typisches Krankheitsbild der Wirbelsäule (Wirbelmalazie). Wien. klin. Wschr. **1921 I**, 55.
- FROMME: (1) Über eine endemisch auftretende Erkrankung des Knochensystems. Dtsch. med. Wschr. **1919 I**, 510. — (2) Die Spättrachitis und die Kriegsosteomalacie. Erg. Chir. **15**, 1 (1922).
- GELPKE: Die Osteomalazie im Ergolztale. Basel 1891.
- HAHN: Objektive Frühsymptome bei Hungerosteomalazie. Wien. klin. Wschr. **1919 II**, 713. — HAHN, O.: Zur Kenntnis der sog. Spontanfrakturen bei Hungerosteopathie. Klin. Wschr. **1921 I**. — HASS: Spontanfrakturen bei Adoleszenten. Wien. klin. Wschr. **1919 I**, 677. — HECKER: Über das gehäufte Vorkommen von Erkrankungen des Knochensystems. Münch. med. Wschr. **1920 II**, 856. — HIGLER, H.: Endemie dysalimentärer Osteoarthropathie, Osteomalazie und Spättrachitis und ihre Stellung zur neuen Lehre von den Vitaminen oder Nutraminen. Z. klin. Med. **95**, 445 (1922). — HIRSCH, S.: Hungerosteopathie unter dem Einfluß von Alter und Geschlecht. Münch. med. Wschr. **1920 II**, 1087. — HÖCHSTETTER: Über Hungerosteomalazie. Münch. med. Wschr. **1919 II**, 776. — HOFFMANN, R.: Über eine gehäuft auftretende, deformierende Wirbelerkrankung und ihre Beziehungen zur Hungerosteomalacie. Wien. Arch. inn. Med. **4**, 91 (1922).
- JOSEF, S.: Osteomalazie. Neue Deutsche Klinik, Bd. 8, S. 503.
- KIENBÖCK: Über Osteoporose. Fortschr. Röntgenstr. **33**, 862 (1925).
- LATZKO: (1) Beiträge zur Diagnose und Therapie der Osteomalacie. Mschr. Geburtsh. **6**, H. 6 (1897). — (2) Diskussion: Geburtshilflich gynäk. Ges. Wien 1911: Über Osteomalacie. Zbl. Gynäk. **1912**, 246. — LEHNERDT, F.: Warum bleibt das rachitische Knochengewebe unverkalkt? Erg. inn. Med. **6**, 120 (1910). — LOLL: Wesen und Ursache der Kriegsosteomalacie.

pathie. Wien. klin. Wschr. **1923 II**, 747. — LOOSER: Über Spättrachitis und Osteomalazie. Dtsch. Z. Chir. **152**, 210 (1920).

NÄGELI: (1) Über die Bedeutung des Knochenmarks und der Blutbefunde für die Pathogenese der Osteomalazie. Münch. med. Wschr. **1918 I**, 551. — (2) Übersicht über die Symptomatik der Osteomalazie als innersekretorischer pluriglandulärer Erkrankung. Münch. med. Wschr. **1918 I**, 585.

PARTSCH: Über Hungerosteomalazie. Dtsch. med. Wschr. **1919 II**, 1130. — PARTSCH, F.: Über gehäuftes Auftreten von Osteomalazie. Dtsch. med. Wschr. **1919 II**, 1130. — POMMER: Untersuchungen über Osteomalazie und Rachitis, 1885. — PORGES u. WAGNER: Über Hungerosteomalazie. Wien. klin. Wschr. **1919 I**, 385. — POSSELT: Frankf. Z. Path. **28**, H. 3 (1922).

RECKLINGHAUSEN, v.: Untersuchungen über Rachitis und Osteomalazie. Jena 1910.

SAUER: Ein Fall von Hungerosteomalazie und Tetanie. Dtsch. med. Wschr. **1920 I**, 45. —

SCHLESINGER: (1) Die Krankheiten des höheren Lebensalters. Wien u. Leipzig 1914. —

(2) Zur Kenntnis der gehäuften osteomalazieähnlichen Zustände in Wien. Wien. klin. Wschr. **1919 I**, 245. — (3) Zur Klinik der Hungerosteomalazie und ihrer Beziehungen zur Tetanie. Wien. klin. Wschr. **1919 I**, 336. — (4) Osteomalazie und osteomalazieartige Erkrankungen. Wien. klin. Wschr. **1921 I**, 213. —

SCIFIADIS: Über Osteomalazie (eine innersekretorische Studie). Z. Geburtsh. **81**, 156 (1919). —

STERNBERG, M.: Über Diagnose und Therapie der Osteomalazie. Z. klin. Med. **22**, 265 (1893). —

STÖLTZNER: Zur Behandlung der Rachitis mit Lebertran. Münch. med. Wschr. **1921 I**, 272. —

STROHMANN: Zur Frage der Spontanfrakturen bei Osteomalazie. Fortschr. Röntgenstr. **27**, 529 (1919). —

STRÜMPPELL, v.: Über Osteomalazie. Münch. med. Wschr. **1919 II**, 1304.

WENKEBACH: Über die Spontanfraktur der Tibia bei Adoleszenten. Wien. klin. Wschr. **1919 II**, 738. —

WILSON, DAGMAR CURJEL and GULBAI P. PATEL: Osteomalacia (Late rickets studies. II. The blood picture. Indian J. med. Res. **17**, 881—887, 889 (1930). —

WINCKEL, v.: Behandlung der Osteomalazie. In PENZOLDT-STINTZING: Handbuch der speziellen Therapie innerer Krankheiten, Bd. 5. 1896.

Renale Osteopathie und renale Rachitis.

ALBRIGHT, F., DRAKE, T. G. u. SULKOWITSCH, H. W.: Bull. Hopkins Hosp. **60**, 6 (1937). —

APERT, E.: Les altérations osseuses dans les néphrites atrophiques infantiles. Nanisme rénal. Pseudo-rachitisme rénal. Presse méd. **1928 I**, 577.

BARBER, H.: The bone deformities of renal dwarfism. Lancet **1920 I**, 18.

DUKEN, J.: Beitrag zur Kenntnis der malacischen Erkrankungen des kindlichen Skelettsystems. (Spättrachitis, Tetanie und chronische Schrumpfnieren.) Z. Kinderheilk. **46**, 136 (1928).

EGER, W.: Die experimentelle Ostitis fibrosa generalisata und ihre Stellung zur renalen Rachitis. Virchows Arch. **306**, 183 (1940).

FLETCHER, H. M.: Case of infantilism with polyuria and chronica renal disease. Proc. roy. Soc. Med. (Childr.) **4**, 95 (1910/11). —

Case of renal infantilism. Proc. roy. Soc. Med. **13**, 118 (1919/20).

GYÖRGY, P.: Über renale Rachitis und renalen Zwergwuchs. Jb. Kinderheilk. **120**, 266 (1928).

HAMPERL u. WALLIS: Über renalen Zwergwuchs ohne und mit (renaler) Rachitis. Erg. inn. Med. **45**, 589 (1933). (Ausführl. Schrifttum). —

HAMPERL, H. u. K. WALLIS: Über „renale Rachitis“ und „renalen Zwergwuchs“. Virchows Arch. **288**, 119 (1933).

NOEGGERATH, C. u. A. NITSCHKE: Renaler Zwergwuchs. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S

Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 4. 1931.

PARSONS, L.: Infantilism associated with chronic interst. nephritis. Brit. med. J. **1911 II**,

481. — The bone changes occurring in renal and coeliac infantilism and their relationship to rickets. 1. Renal rickets. Arch. Dis. Childh. **2**, 1 (1927).

TEALL, C. G.: A radiol. Study of the Bone Changes in Renal Infantilism. Proc. roy. Soc. Med. (Elektrother.) **21**, 718 (1927/28).

Osteofibrosis deformans juvenilis.

BERGMANN, H.: (1) Ostitis fibrosa und ihre Ausgänge. Arch. klin. Chir. **136**, 308 (1925). —

(2) Von der lokalisierten zur generalisierten Ostitis fibrosa. Arch. klin. Chir. **141**, 673 (1926).

GOLDHAMER, K.: Osteodystrophia fibrosa unilateralis. Fortschr. Röntgenstr. **49**, 456 (1934).

JAFFE, H. L.: Ann. Surg. **108** (1938).

LICHTENSTEIN, L.: Arch. Surg. **36**, 874 (1938).

MEYER-BORSTEL, H.: Über Ostitis (Osteodystrophia) fibrosa. Beitr. klin. Chir. **148**,

436, 510 (1930).

UEHLINGER, E.: Osteofibrosis deformans juvenilis (Polyostotische fibröse Dysplasie

JAFFE-LICHTENSTEIN.) Virchows Arch. **306**, 255 (1940).

WILLICH: Arch. klin. Chir. **152**, 582 (1928).

Ostitis deformans (PAGET).

BOGAERT, LUDO VAN: Über eine hereditäre und familiäre Form der PAGETSchen Ostitis deformans mit Chorioretinitis pigmentosa. *Z. Neur.* **147**, 327—345 (1933).

CORYN: La maladie de PAGET et les endocrines. *J. belge Radiol.* **25**, 244 (1936).

DUVOIR, M., F. LAYANI et J. PAUTRAT: La phosphatase sanguine, élément de pronostic au cours de la maladie de PAGET. *J. belge Radiol.* **25**, 240 (1936).

EISLER: Ein seltener Fall von PAGETScher Knochenerkrankung (Ostitis deformans usw.). *Fortschr. Röntgenstr.* **29**, 311 (1922).

FRANGENHEIM: Ostitis deformans PAGET und Ostitis v. RECKLINGHAUSEN. *Erg. Chir.* **14**, 1 (1921).

GENNER, VIGGO and HARALD BOAS: A Case of Generalised Osteitis deformans with Secondary Malignant Degeneration. *Acta radiol.* (Stockh.) **11**, 398 (1930). — GLÄPNER: Zur Kenntnis der PAGETSchen Knochenerkrankung. *Wien. klin. Wschr.* **1908 II**. — GÜTSCHOW u. WALTER: Ein Beitrag zur Ostitis deformans (PAGET). *Klin. Wschr.* **1924 I**. — GUTMAN, ALEXANDER B. and HAIG KASABACH: PAGETS disease (Osteitis deformans). Analysis of 116 Cases. *Amer. J. med. Sci.* **191**, 361 (1936).

HALLERMANN, W.: Zur Kenntnis der Ostitis deformans PAGET der Wirbelsäule. *Fortschr. Röntgenstr.* **40**, 999 (1929). — HASLHOFER, L.: Die PAGETSche Knochenkrankheit (Ostitis deformans PAGET). In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, herausgeg. von LUBARSCH-HENKE, Bd. 9, Teil 3: Knochen und Gelenke. S. 551. Berlin: Julius Springer 1937. — HEINISMAN, J. I. u. J. I. MINZ: Zur Semiotik der PAGETSchen Osteodystrophie. *Röntgenprax.* **7**, 678 (1935).

KARPLUS, H.: Zur Histogenese der PAGETSchen Knochenerkrankung. *Frankf. Z. Path.* **50**, 190—212 (1936). — KLENBÖCK u. R. u. M. SERGHY: Ein Fall von Ostitis deformans PAGET. *Röntgenprax.* **4**, 698 (1932). — KLEESTADT: Ostitis deformans. *Brun's Beitr.* **55** (1907/08).

LUDEWIG, F.: Zur Kasuistik der PAGETSchen Erkrankung. *Röntgenprax.* **8**, 538 (1936).

MORELLE, J.: Contribution à l'étude des caractères biologiques de la maladie de PAGET. *J. belge Radiol.* **25**, 264 (1936).

PAGET: (1) On a form of chronic inflammation of bones (Ostitis deformans). *Trans. roy. Med. a. Chir. Soc. London* **1877**. — (2) Additional cases of Osteitis deformans. *Trans. roy. Med. a. Chir. Soc. London* **1882**.

SCHMORL, G.: (1) Zur Kenntnis der Ostitis deformans PAGET. *Fortschr. Röntgenstr.* **43**, 202 (1931). — (2) Über Ostitis deformans PAGET. *Virchows Arch.* **283**, 694 (1932). — SCHNEYER: Über Gelenkveränderungen bei Ostitis deformans (PAGET). *Med. Klin.* **1930 I**, 311. — SNAFER, L.: La maladie de PAGET. *J. belge Radiol.* **25**, 209—227 (1936). — SONNENBERG: Beitrag zur Kenntnis der Ostitis deformans (PAGET). *Fortschr. Röntgenstr.* **8**, 420 (1904).

WEESE, KURT: Ein besonders ausgeprägter Fall von Ostitis deformans (PAGET). *Med. Welt* **1936 II**, 1622—1624. — WEISS, K.: Zur Begriffsbestimmung der „Osteoporosis circumscripta bei PAGETScher Knochenkrankheit“. *Fortschr. Röntgenstr.* **43**, 625 (1931). — WINDHOLZ, F.: Zur Röntgensymptomatologie der Ostitis deformans PAGET (periostale Knochenneubildung). *Fortschr. Röntgenstr.* **46**, H. 2 (1932).

Osteosklerose.

ASSMANN: Zur osteosklerotischen Anämie. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 293.

KAHLSTROM, S. C., C. C. BURTON and D. B. PHEMISTER: Aseptic Necrosis of Bones, Infraction of Bones in Caisson Disease Resulting in encapsulated and calcified areas in Diaphyses and in Arthritis Deformans. *Surg. etc.* **68**, 129—146 (1939).

LESZLER, A.: (1) Osteosklerotische Anämie. *Fortschr. Röntgenstr.* **58**, 559 (1938). — (2) Beiträge zur Röntgendiagnostik der Hyperostosen des Schädels. *Fortschr. Röntgenstr.* **62**, 389 (1940).

MÖLLER, FLEMMING and V. GUDJONSSON: Massive Fluorosis of Bones and Ligaments. *Acta radiol.* (Stockh.) **13**, 269 (1932). — MOORE: Zit. nach SCHINZ: *Lehrbuch der Röntgendiagnostik*.

RENDICH, A. RICHARD and LEO HARRINGTON: Roentgen findings in Caisson disease of bone. *Radiology* **35**, 439 (1940). — ROHOLM, K.: Fluorvergiftung, eine „neue“ Krankheit. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1425.

SCHINZ, H. R.: Zur Kenntnis der hormonalen, vitaminösen und renalen Osteopathien. *Röntgenprax.* **11**, 1 (1939). — SCHINZ, MORELL u. STEWART: Zit. nach LESZLER. — SCHMIDT, M. B.: (1) Über angeborene Osteosklerose. *Verh. dtsh. path. Ges.*, 11. Tagg **1908**. — (2) Atrophie und Hypertrophie des Knochens einschließlich der Osteosklerose. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, herausgeg. von HENKE-LUBARSCH, Bd. 9, Teil 3: Knochen und Gelenke. Berlin: Julius Springer 1937.

Marmorknochenkrankheit.

- ALBERS-SCHÖNBERG: Eine bisher nicht bekannte Allgemeinerkrankung im Röntgenbild. Fortschr. Röntgenstr. **11**, 261 (1907). — ASKANAZY, M.: (1) Virchows Arch. **205** (1911). — (2) Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von HENKE-LUBARSCH, Knochenmark. Berlin: Julius Springer 1926/27. — ASSMANN, H.: (1) Über osteosklerotische Anämie. Beitr. path. Anat. **41** (1907). — (2) Zur osteosklerotischen Anämie. Schweiz. med. Wschr. **1935 I**, 293.
- BERNHARDT: Ein Beitrag zur Marmorknochenerkrankung (ALBERS-SCHÖNBERGSche Krankheit). Klin. Wschr. **1926 I**, 415.
- CLAIRMONT u. SCHINZ: Arch. klin. Chir. **132**, 347 (1924).
- DIJKSTRA, O. H.: L'ostéogénèse dans la maladie des os marmoréens. Ann. d'Anat. path. **12**, 131 (1935). — D'ISTRIA, A.: Radiol. med. **15**, 473—485 (1928). — DUSI e JACOTTI: Radiol. e Fis. med. II, N. s. **1**, 34—41 (1934).
- ELLINGER, E.: Ein Fall echter Marmorknochenerkrankung. Röntgenprax. **1**, 816 (1929).
- FRANK, E. S.: Marmorknochenkrankheit (Osteopetrosis). Nederl. Tijdschr. Geneesk. **75**, 5794 (1931).
- GERSTEL, G.: Über die infantile Form der Marmorknochenkrankheit auf Grund vollständiger Untersuchung des Knochengerstes. Frankf. Z. Path. **51**, 23—42 (1937). — GLOBIEUX, PIERRE: Un cas de marmoréens. J. belge Radiol. **21**, 396 (1932). — GRASSER, C. H.: Ein Fall von Marmorknochenkrankheit mit abweichendem Blutbefund. Radiol. Rdsch. **7**, 174 (1938).
- HAGEDORN, K.: Z. klin. Med. **104**, 124—149 (1926). — HARNAPP, GEORG OSKAR: Zum Bilde der Marmorknochenkrankheit. Die familiäre, gutartige Form der diffusen Osteosklerose. Mschr. Kinderheilk. **69**, 1—46 (1937). — HEIDGER, P.: Ein Fall von Marmorknochenkrankheit beim Erwachsenen. Beitr. path. Anat. **97**, 509 (1936). — HENSCHEN: Z. Radiol. **1937**.
- KOPYLOW, M. V. u. M. F. RUNOWA: Ein Beitrag zur Kenntnis der Marmorknochenkrankheit. Fortschr. Röntgenstr. **40**, 1042 (1930). — KRAMER, H.: Über Marmorknochenkrankheit nach ALBERS-SCHÖNBERG. Münch. med. Wschr. **1941 I**, 132. — KRAUSE u. WALTER: Zur Kenntnis der ALBERS-SCHÖNBERGSchen Krankheit. Med. Klin. **1925 I**, 19. — KRETZMAR, J. H. and R. A. ROBERTS: Case of ALBERS-SCHÖNBERGS disease. Brit. med. J. Nr. 3929, 837 (1936). — KUDRJAWEZWA, N.: Über Marmorknochenkrankheit. Arch. klin. Chir. **159**, 658—687 (1930).
- LAMB, F. H. and R. L. JACKSON: Osteopetrosis (marble bone disease). Amer. J. clin. Path. **8**, 255 (1938). — LAUBMANN, W.: Über die Knochenstruktur bei Marmorknochenkrankheit. Virchows Arch. **296**, 343 (1935). — LAURELL u. WALLGREN: Uppsala Läk.för. Förh. **25**, H. 5—6. — LAUTERBURG: (1) Beitrag zur Kenntnis der Marmorknochenkrankheit. Schweiz. med. Wschr. **1926 I**, 441. — (2) Über 2 Fälle von familiärer generalisierter Osteosklerose. Dtsch. Z. Chir. **230**, 308—315 (1931). — LOREY: Über eine sehr seltene Allgemeinerkrankung des Skeletts (Marmorskelett). 11. Röntgenkongreß. — LOREY u. REYE: Über Marmorknochen (ALBERS-SCHÖNBERGSche Krankheit). Fortschr. Röntgenstr. **30**, 35 (1922).
- MCPHEAK, CLARENCE N.: Osteopetrosis. Report of eight cases occurring in three generations of one family. Amer. J. Roentgenol. **36**, 816 (1936).
- OESTERLIN: Virchows Arch. **247**, 589 (1924). — OREL, H.: Die Marmorknochenkrankheit. Eugenik **1**, 243 (1931). — OVERGAARD, K.: Ein Fall von osteosklerotischer Anämie. Acta radiol. (Stockh.) **17**, 51 (1936).
- PAGENSTECHE, A.: Ein Beitrag zur Erblichkeit der Marmorknochenkrankheit. Röntgenprax. **7**, 14 (1935). — PÉHU, POLICARD et DUFOURT: L'ostéopétrose ou maladie des os marmoréens. Presse méd. **1931 II**, 999—1003. — POUNDERS, CARROLL M.: Congenital osteosclerosis (Marble bone). Ann. int. Med. **8**, 966—971 (1935).
- REICHE: (1) Münch. med. Wschr. **1915 II**, 944. — (2) Osteosklerose und Anämie. Münch. med. Wschr. **1915 II**. — ROOT, J. HAROLD: ALBERS-SCHÖNBERGS Disease. Amer. J. Dis. Childr. **49**, 964 (1935).
- SCHARSICH, K.: Über Marmorknochen. Bruns' Beitr. **151**, 561 (1931). — SCHULZE, FRITZ: Zum Wesen des Krankheitsbildes der Marmorknochen (ALBERS-SCHÖNBERG). Arch. klin. Chir. **118**, 411 (1921). — SICK: Über drei Fälle einer seltenen Skeletterkrankung (Marmorknochen nach ALBERS-SCHÖNBERG). Festschrift zum 25jähr. Bestehen des Eppendorfer Krankenhauses. Hamburg: Voß 1914. — SMITH, R. MANGES and AUSTIN T. SMITH: Osteopetrosis. Radiology **28**, 544 (1937). — SPÉDER: L'ostéopétrose généralisée ou „Marmorskelet“ n'est pas une maladie rare. Sa fréquence dans l'intoxication fluorée. J. de Radiol. **20**, 1—11 (1936).
- VERCO, J. S.: A cased marble bones. Brit. J. Radiol. **11**, 311 (1938).
- WINDHOLZ, F.: Osteosclerosis fragilis generalisata (Marmorknochenkrankheit mit peristaler Knochenneubildung). Z. Kinderheilk. **51**, 708—728 (1931).

ZWERG, G. u. W. LAUBMANN: Die ALBERS-SCHÖNBERGSche Marmorkrankheit. Erg. med. Strahlenforsch. 7, 95 (1935).

Periostitis hyperplastica (Osteoarthropathie hypertrophiante PIERRE MARIE).

BAMBERGER: (1) Wien. klin. Wschr. 1889 I. — (2) Über Knochenveränderungen bei chronischen Lungen- und Herzkrankheiten. Z. klin. Med. 18, 193 (1891). — BECKEN, S.: Zwei Fälle von Ostéoarthropathie hypertrophiante (P. MARIE-BAMBERGER) ohne erkennbare Grundkrankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. 187, 117 (1941). — BECKER, E.: Ein Fall von Osteoarthropathie hypertrophiante (MARIE) ohne primäre Erkrankung. Z. klin. Med. 84, 491 (1917). — BLUMENSAAT, C.: Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique (PIERRE-MARIE). Röntgenprax. 3, 134 (1931).

EBSTEIN, E.: (1) Zur klinischen Geschichte und Bedeutung der Trommelschlägelfinger. Dtsch. Arch. klin. Med. 89, 67 (1907). — (2) Entstehung einseitiger Trommelschlägelfinger usw. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 22, 311 (1911).

FIRGAU, L.: Zur Kenntnis der Osteoarthropathie hypertrophiante pneumique mit besonderer Berücksichtigung eines Falles. Fortschr. Röntgenstr. 30, 506 (1922/23). — FRAENKEL, E.: Über allgemeine Periostitis hyperplastica. Fortschr. Röntgenstr. 25, 401 (1917).

GLITSCH, W.: Über einen Einzelfall von sogenannter familiärer, akromegaloider Osteose. Z. menschl. Vererbgslehre 20, 31 (1936).

ISRAELSKI, M. u. H. POLLACK: Beitrag zur Osteoarthropathie hypertrophiante nach PIERRE MARIE bzw. toxischen Osteoperiostitis ossificans nach STERNBERG. Röntgenprax. 2, 342 (1930).

JAKSCH, v.: Die multiple akute Periostitis. Med. Klin. 1909 I, 567.

KÖHLER, P.: Periostitis der Muschelarbeiter. Fortschr. Röntgenstr. 26, 354 (1918). — KÜHNE: Klinisch-röntgenologische und pathologisch-histologische Befunde bei einem Fall von allgemeiner Osteophytose (Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique). Fortschr. Röntgenstr. 46, 662 (1932).

LIPPMANN: Über einen interessanten Befund bei Trommelschlägelfingern. Fortschr. Röntgenstr. 20, 402 (1913).

MANKOWSKY, B. N., J. I. HEINISMANN u. L. I. CZERNY: Osteopathia dysplastica familiaris. Fortschr. Röntgenstr. 50, 542 (1934). — MARIE, P.: De l'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique. Rev. Méd. 10 (1890). — MÜLLER: Über die familiäre akromegalieartige Skeletterkrankung. Bruns' Beitr. 150, 616 (1930).

NEEF, PAUL: Toxische Periostitis (Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique) bei benignem Lungentumor, nach Operation geheilt. Helvet. med. Acta 4, 446—461 (1937).

PENITSCHKA, W.: Über Osteoarthropathie hypertrophiante (BAMBERGER-MARIE). Bruns' Beitr. 167, 75—109 (1938). — PUSCHIN: Periostitis hyperplastica generalisata. Fortschr. Röntgenstr. 35, 540 (1927).

STEPHAN, E.: Über die „Osteoarthropathie hypertrophiante pneumique“ (PIERRE-MARIE-BAMBERGER). Dtsch. Arch. klin. Med. 182, 183—192 (1938). — STERNBERG: Vegetationsstörungen und Systemerkrankungen der Knochen. NOTHNAGEL'S Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd 7/II, 2. Wien 1899.

WOLFFSOHN: Über Osteoarthropathie hypertrophiante. Berl. klin. Wschr. 1911 I, 1031.

Entzündliche Knochenerkrankungen.

ARNELL: Two cases of HODGKINS disease with bone destruction. Acta radiol. (Stockh.) 8, 259 (1927).

BEITZKE, H.: Lymphogranulom der Knochen und Gelenke. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von LUBARSCH-HENKE, Bd. 9, Teil 2, 568—588.

DEYCKE-PASCHA: Knochenveränderungen bei Lepra nervorum im Röntgenbilde. Fortschr. Röntgenstr. 9, 9 (1906).

FLEISCHNER: Die Erkrankung der Knochen bei Lupus pernio und BöCK'S Miliarlupoid. Ostitis tuberculosa multiplex cystoides (JÜNGLING). — Fortschr. Röntgenstr. 32, 193 (1924).

FRAENKEL, E.: Die kongenitale Knochensyphilis. Hamburg: Gräfe u. Sillem 1911. — FREUND: Die Röntgendiagnose und Röntgentherapie der Lymphogranulomatose. Wien. klin. Wschr. 1924 I, 239. — FRIEDRICH, H.: Über Lymphogranulomatose (HODGKIN) des Knochens. Fortschr. Röntgenstr. 41, 206 (1930).

GROSSMANN u. WEISS-ÖSTBORN: Ein Fall von PALTAUF-STERNBERGScher Lymphogranulomatose mit röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen der Röhrenknochen. Fortschr. Röntgenstr. 29, 569 (1922).

HÄNISCH: Ein Beitrag zur Röntgendiagnostik der Knochensyphilis. Fortschr. Röntgenstr. 11, 449 (1907). — HAHN, O. u. DEYCKE: Knochensyphilis im Röntgenbild. Hamburg: Gräfe u. Sillem 1907. — HOCHSINGER: Studien über die hereditäre Syphilis. Leipzig:

Wien 1904. — HULTÉN: Ein Fall von „Elfenbeinwirbel“ bei Lymphogranulomatose. Acta radiol. (Stockh.) 8, 245 (1927).

JÜNGLING: (1) Ostitis tuberculosa multiplex cystica. Fortschr. Röntgenstr. 27, 375 (1919/21). — (2) Ostitis tuberculosa cystoides, zugleich ein Beitrag zur Lehre von den Tuberkuliden des Knochens. Bruns' Beitr. 143, 40 (1928).

KIMMERLE, A.: Über einen Fall von Spondylitis syphilitica. Fortschr. Röntgenstr. 37, 67 (1928). — KRAUSE: Über posttyphöse Knochenkrankungen und ihre Röntgendiagnose. Acta radiol. (Stockh.) 7, 81 (1926).

LOCKWOOD, JOHNSON and NARR: HODGKINS disease with bone und skeletal muscle involvement. Radiology 14, 445—453 (1931).

PREISER: Über Knochenveränderungen bei Lues congenita tarda. Wien. klin. Wschr. 1919 I.

SAUPE, E.: Über Knochenveränderungen bei Lymphogranulomatose. Röntgenprax. 2, 397 (1930). — STADLER: Über Knochenkrankungen bei Lues hereditaria tarda. Fortschr. Röntgenstr. 11, 82 (1907). — STÄUDTNER: Lymphogranulomatose in der Wirbelsäule. Dtsch. med. Wschr. 1933 II, 1564.

TRÖLL: Another Cases of Spondylitis typhosa. Acta radiol. (Stockh.) 2, 509 (1933).

UEHLINGER, ERWIN: Über Knochen-Lymphogranulomatose. Virchows Arch. 288, 36 (1933).

Knochenveränderungen bei Erkrankungen des Blutes.

ALLISON: Bone findings in chloroma. Radiology 3 (1925).

FEER: Zur Kenntnis der Chloroleukämie im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. 116 (1927).

GÄNSSLEN, M.: Konstitutionelle hämolytische Anämien. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1940, 238.

HÄNISCH u. QUERNER: Knochenkrankungen bei Leukämie. Z. klin. Med. 88, 29 (1919). — HÄSSLER u. KRAUSPE: Beobachtungen über generalisierte Knochenkrankungen des Kindes. Virchows Arch. 290, 193 (1933). — HEUCK, G.: Zwei Fälle von Leukämie mit eigentümlichen Blut- resp. Knochenmarksbefund. Virchows Arch. 78, 475 (1879).

KURBJUWEIT, O.: Über letale Anämien im Greisenalter. Dtsch. Arch. klin. Med. 82, H. 5 u. 6 (1905).

NAUWERCK u. MORITZ: Atypische Leukämie mit Osteosklerose. Dtsch. Arch. klin. Med. 84, H. 5 u. 6 (1905).

OVERGAARD, K.: Ein Fall von osteosklerotischer Anämie. Acta radiol. (Stockh.) 17, 51 (1936).

PRÖRRINGER: Leukämie mit tumorartigen zu Spontanfrakturen führenden Markwucherungen. Fortschr. Röntgenstr. 20, 405 (1913).

SCHMORL: Leukämie mit Ausgang in Osteosklerose. Münch. med. Wschr. 1904 I, 537. —

SCHWARZ: Ein Fall von Leukämie mit Riesenzellenembolie und allgemeiner Osteosklerose. Z. Heilk. 22 (Abt. path. Anat.), 29.

TAYLOR: Periosteal changes in a case of lymphatic leukaemia. Radiology 6, 523 (1926).

WOLF, CHARLES: Über einen Fall von osteosklerotischer Pseudoleukämie. Beitrag zur Frage der Osteosklerosen. Beitr. path. Anat. 89, 151 (1932).

Knochenveränderungen bei Erkrankungen des Stoffwechsels.

ATTIG, R.: Ein Fall von generalisierter Xanthomatose vom Typus SCHÜLLER-CHRISTIAN. Zbl. Kinderheilk. 134, 196 (1932).

BERGER, W.: Demonstration im Verein für wissenschaftliche Heilkunde. Königsberg 1936. — BERNUTH, F. v.: Über einen Fall von allgemeiner granulomatöser Xanthomatose (SCHÜLLER-CHRISTIANSche Krankheit). Arch. Kinderheilk. 100, 115 (1933).

CHRISTIAN: Defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus. Contrib. med. a. biol. Res. 1 (1930). New York: B. B. Hoeber 1919.

DETERMANN: Zur Kenntnis des Röntgenbildes beim Morbus GAUCHER. Röntgenprax. 4, 1009 (1932).

EISENHEIMER u. WOLF: Über einen Fall von Morbus GAUCHER. Fortschr. Röntgenstr. 48, 222 (1933). — EISLER: Knochenschädigungen durch Unterernährung. Verh. dtsch. Röntgen-Ges. 13 (Hundertjahrfeier d. Naturforsch. u. Ärzte).

FISCHER, A. W.: Das Röntgenbild der Knochen, besonders des Femur und die Diagnose des Morbus GAUCHER. Fortschr. Röntgenstr. 37, 158 (1928). — FRIMANN-DAHL, J. and R. FORSBERG: Xanthomatosis with Defects in the Cranial Bones. Acta radiol. (Stockh.) 12, 255 (1931).

GAAL: Das Röntgenbild der Knochenveränderungen bei essentieller Xanthomatose (Diathesis xanthomatosa). Fortschr. Röntgenstr. 48, 292 (1933). — GEELLEN, W.: Über die Lipoidgranulomatose (HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANSche Krankheit). Dtsch. med. Wschr. 1933 I, 680. — GIGON, A.: Zur Kenntnis der SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Krankheit. Schweiz.

med. Wschr. 1932 I, 4. — GREIFENSTEIN: Röntgenologische Veränderungen am Schläfenbein bei zwei Fällen von SCHÜLLER-CHRISTIANScher Krankheit. Z. Laryng. usw. 24, 384 (1933).

HENSCHEN, F.: Über CHRISTIANS Syndrom und dessen Beziehungen zur allgemeinen Xanthomatose. Acta paediatr. (Stockh.) 12, Suppl. 6 (1931).

JUNGHAGEN: Röntgenologische Skelettveränderungen bei Morbus GAUCHER. Acta radiol. (Stockh.) 5, 506 (1926).

KARTAGENER, M. u. H. FISCHER: Untersuchungen über den Lipoid- und Calciumstoffwechsel in einem Fall von SCHÜLLER-CHRISTIANScher Krankheit. Z. klin. Med. 119, 421 (1932). — KIENBÖCK, R. u. L. MEWORACH: Ein Fall von multiplen Xanthomen in den Knochen. Röntgenprax. 4, 76 (1932). — KIENBÖCK, R. u. SELKA: Über die multiplen Xanthome der Knochen. Fortschr. Röntgenstr. 48, 328 (1933).

LAZAREWA, A.: Die Knochenform der Xanthomatose. Fortschr. Röntgenstr. 45, 692 (1932). — LYON u. G. MARUM: Die SCHÜLLERSche Krankheit (CHRISTIAN: syndrome). Fortschr. Röntgenstr. 40, 463 (1940).

PRICK: Der Morbus GAUCHER und die ihm ähnlichen Erkrankungen. Erg. inn. Med. 29, 519 (1926).

SCHÜLLER, A.: (1) Über eigenartige Schädeldefekte Jugendlicher. Fortschr. Röntgenstr. 23, 12 (1916). — (2) Dysostosis hypophysaria. Brit. J. Radiol. 31, 156 (1926). — SHELLING, DAVID H. and ALLEN F. VOSHELL: Xanthomatosis generalisata ossium. Report of a case simulating osteitis fibrosa cystica. Arch. int. Med. 55, 592 (1935). — SNAPPER, J. and CH. PARISEL: Xanthomatosis generalisata ossium. Quart. J. Med. 2, 407 (1933). — SNAPPER u. POSTHUMA: Ein neuer Fall von Xanthomatosis generalisata ossium. Mschr. Kinder-geneesk. 3, 324 (1934). — SVENNINGSSEN: Generalised xanthomatosis. Acta radiol. (Stockh.) 14, 5 (1933).

TESCHENDORF, H. J.: Die HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANSche Krankheit (Lipoidgranulomatose). Erg. med. Strahlenforsch. 7, 43 (1935).

Knochenechinokokken.

FRÄNKEL, S. R. u. A. PYTEL: Ein Fall von primärem Echinokokkus der Beckenknochen. Röntgenprax. 1, 777 (1929).

HSEH: Echinococcic involvement of the bones. Radiology 14, 562 (1930).

STONE: Echinococcic involvement of bone. Radiology 14, 557 (1930).

Knochengeschwülste.

ASSMANN, H.: (1) Osteoplastische Karzinose (RECKLINGHAUSEN). Münch. med. Wschr. 1914 I, 505. — (2) Die klinische Diagnose der multiplen Knochengeschwülste. Med. Klin. 1924 I, 108 u. 141.

FRAUENDORFER, O.: Ein Fall von multiplern Myelo-Endotheliom des Skelets. Röntgenprax. 3, 828 (1932).

GESCHICKTER: Röntgenologic diagnosis of bone tumors. Radiology 16, 2 (1931).

HALLERMANN: Zur Kenntnis des primären multiplen Myeloms. Dtsch. Arch. klin. Med. 165, 57 (1929). — HELLNER: (1) Klinische Einteilung und Abgrenzung der Sarkome und Riesenzellentumoren des Knochens. Fortschr. Röntgenstr. 47, 1 (1933). — (2) Die Knochengeschwülste. Berlin: Julius Springer 1938. — HINTZE, ARTHUR: Knochenmetastasen des Hypernephroms. Erkenntnis und Schicksal. Fortschr. Röntgenstr. 54, 129—144 (1936).

JOCHMANN u. SCHUMM: Zur Kenntnis des multiplen Myeloms usw. Z. klin. Med. 46, 445 (1902).

KIENBÖCK: (1) Zur Röntgendiagnostik der geschwulstigen Leiden der Knochen. Acta radiol. (Stockh.) 7, 51 (1926). — (2) Differentialdiagnose der geschwulstigen Knochenkrankheiten. Aus Röntgendiagnostik der Knochen- und Gelenkkrankheiten von KIENBÖCK, H. I. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933. — (3) Zur Röntgendiagnose der geschwulstigen Krankheiten der Knochen. Münch. med. Wschr. 1933 I, 140. — KOHLMANN: Zur Klinik und Röntgendiagnose der multiplen Myelome. Fortschr. Röntgenstr. 28, 26 (1921). — KRESS, v.: Die multiplen cartilaginären Exostosen und ihre Beziehungen zum Geschwulstwachstum. Dtsch. Arch. klin. Med. 183, 54 (1938/39).

LYON, E.: Multiple Myelome und Wirbelsäule. Fortschr. Röntgenstr. 46, 174 (1932).

MEYER-BORSTEL, H.: Die zystische Knochenmarkskarzinome und verschiedene andere Typen von generalisierter Skeletkarzinose im Röntgenbild. Röntgenprax. 2, 604 (1930).

PETRANYI, G.: Myeloblastische Reaktion bei Knochenkarzinom. Klin. Wschr. 1941 I, 100. — POKROWSKY, S. A.: Über die Erblichkeit der multiplen cartilaginären Exostosen. Arch. klin. Chir. 155, 669 (1929).

SCHÉELE-HERXHEIMER: Über einen bemerkenswerten Fall von multiplen Myelomen. Z. klin. Med. 54, 57 (1904). — SCHENK, DIEBALLA u. ENTZ, KAST, SONNENFELD: Zit. nach PETRANYI. — SCHINZ u. UEHLINGER: Das Hypernephrom und seine Knochenmetastasierung.

Acta radiol. (Stockh.) 14, 56 (1933). — SCHOLZ: Beitrag zur Kenntnis der Wirbelmetastasen in Fällen mit klinisch latentem Primärherd im Thorax. Münch. med. Wschr. 1924 II. — SHUTSCHENKO, B.: Zur differentiellen Röntgendiagnostik des Myeloms und des Knochenkarzinoms. Fortschr. Röntgenstr. 38, 509 (1928). — SPILLER, U.: Multiples Myelom, Spondylarthritis deformans und senile Osteoporose an der Wirbelsäule. Fortschr. Röntgenstr. 42, 191 (1930).

II. Erkrankungen der Gelenke.

Zusammenfassende Abhandlungen und Lehrbücher.

- ASSMANN, H.: Die klinische Röntgendiagnostik innerer Erkrankungen, 5. Aufl. 1934.
 BÄTZNER: Sportschäden am Bewegungsapparat. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1927.
 FREUND, E.: Gelenkerkrankungen. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1929.
 HENKE-LUBARSCHE: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IX/1. Berlin: Julius Springer 1931.
 KAUFMANN-GRUBER: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin-Leipzig: Walter de Gruyter & Co. 1938.
 LOMMEL, F.: Erkrankungen der Muskeln, Knochen und Gelenke. Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von BERGMANN und STAEHELIN, 2. Aufl., Bd. 4, Teil 1. 1926.
 PRIBRAM, A.: Chronischer Gelenkrheumatismus und Osteoarthritis deformans. NOTH-NAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. VII/2.
 SCHINZ, H. R., W. BAENSCH u. E. FRIEDL: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 4. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1939.
 UMBER, F.: Behandlung der akuten und chronischen Gelenkerkrankungen. Handbuch der gesamten Therapie, herausgeg. von N. GULEKE, F. PENZOLDT und R. STINTZING, Bd. 5, 6. Aufl. 1927.
 VOLKMANN: PITTA-BILLROTHS Handbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie, Bd. II/2. 1882.

Rheumaprobleme.

- ASCHOFF, L.: Über den spezifischen infektiösen Rheumatismus. Münch. med. Wschr. 1935 II, 1597.
 GRÄFF: (1) Die Aufgaben der pathologischen Anatomie bei der Erforschung der rheumatischen Krankheiten. In Rheuma-Jahrbuch, S. 48. Berlin 1930/31. — (2) Der Primärinfekt des Rheumatismus infectiosus spezificus. Verh. dtsh. path. Ges. 1931, 206. — (3) Rheumatismus gesehen vom Standpunkt des pathologischen Anatomen aus. Erg. Med. 20, 151 (1935). — GRÄFF, S.: Primärinfekt und Invasionsstelle beim Rheumatismus infectiosus spezificus. Dtsch. med. Wschr. 1930 I, 603. — GÜRICH: (1) Münch. med. Wschr. 1904 II, 2089. — (2) 22. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1905. — (3) Wien. klin. Rdsch. 1905, Nr 39/40. — (4) Der Gelenkrheumatismus, sein tonsillärer Ursprung und seine tonsilläre Behandlung. Breslau: Max Woywod 1905. — GÜRICH, L.: Die tonsilläre Therapie des Gelenkrheumatismus. Z. Rheumaforsch. 2, 375 (1939).
 KLINGE, F.: (1) Das Gewebsbild des fieberhaften Gelenkrheumatismus. Virchows Arch. 278, 438 (1930); 279, 1 (1931); 286, 344 (1932). — (2) Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem. Erg. Path. 27 (1933). — KLINGE, F. u. CURRIER McEWEN: Virchows Arch. 283, 425 (1932). — KLINGE, F. u. E. VAUBEL: Virchows Arch. 281, 701 (1931).
 LEVADITI, C., F.-R. SELBIE et R. SCHOEN: Les arthrites du rhumatisme polyarticulaire spontané de la souris provoquées par le Streptobacillus moniliformis. C. r. Soc. Biol. Paris 103, 1193 (1930).
 PÄSSLER: Über Herdinfektion. Klinische Grundlagen und Probleme. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 42, 381 (1930).
 RASCHESKAJA, A.: Die Klinik der „Polyarthrit enterica“; Allergisches und Infektiöses in ihrer Pathogenese. Dtsch. Arch. klin. Med. 178, 136 (1935). — RÖSSLE, R.: Fokale Infektion. Anatomische Einführung. Verh. dtsh. Ges. inn. Med., 51. Kongr. 1939, 423. — ROSENOW, E. C.: Herdinfektion und elektive Lokalisation. Kongr. f. inn. Med. 42, 408 (1930).
 VEIL, W. H.: Der Rheumatismus und die streptomycotische Symbiose, Pathologie und Therapie. Stuttgart: Ferdinand Enke 1939.

Akute Infektarthritiden.

- BAUER, J.: Über tuberkulösen Rheumatismus. Klin. Wschr. 1932 II, 1071. — BEITZKE, H.: Syphilis der Gelenke. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von LUBARSCHE-HENKE, Bd. 9, Teil 2, S. 523—538. — BERGER, W.: (1) Symptomatologie und Tuberkulosebeweis bei einer Polyarthrit vom Typus des schweren chronischen Gelenkrheumatismus. Beitr. Klin. Tbk. 88, 539 (1936). — (2) Die Bazillämie

beim Tuberkulösen. Beitr. Klin. Tbk. **89**, 574 (1937). — (3) Verh. Kongr. inn. Med. **49**, 454 (1937). — BERGER, W. u. M. BERGER: Paralleluntersuchungen zur Blutkultur nach E. LOEWENSTEIN. Klin. Wschr. **1936 I**, 23. — BERGER, W. u. P. LUDEWIG: Polyarthritits tuberculosa. Med. Klin. **1935 I**, 733, 772. — BEZANÇON, F. MATHIAU-PIERRE WEIL, J. DELARUE, V. OUMANSKY et PAU: Le substratum anatomo-pathologique et bactériologique du rhumatisme tuberculeux. Bull. Acad. Méd. Paris, III. s. **104**, 676 (1930) und Presse méd. **1932 I**, 641.

COHN, A.-M.: PONCETScher Rheumatismus und generalisierte Lungentuberkulose. Z. Tbk. **58**, 172 (1930). — CORONINI, C. u. H. POPPER: Über Züchtungsergebnisse alkoholsäurefester Stäbchen aus der Leiche bei „rheumatischen“ Herzerkrankungen. Virchows Arch. **296**, 422 (1936).

FREUND, ERNST: Über Syphilis der Gelenke. Virchows Arch. **289**, 575—623 (1933). — FRUGONI, C.: Der tuberkulöse Rheumatismus. Z. Rheumaforsch. **4**, 203 (1941).

GLANZMANN, E.: RHEUMATISMUS, Endokarditis und Tuberkulose im Kindesalter. Z. Rheumaforsch. **1**, 169 (1941).

KIENBÖCK: Über Knochenveränderungen bei gonorrhöischer Arthritis und akute Knochenatrophie überhaupt. Wien. klin. Wschr. **1903 I**. — KIENBÖCK, R.: (1) Rheumatische Gelenktuberkulose. Röntgendiagnostik der Knochen- und Gelenktuberkulose, H. 5. — (2) Über gutartige Gelenktuberkulose. Röntgenprax. **5**, 673 (1933). — (3) Über die synoviale Form des sogenannten chronischen Gelenkrheumatismus einschließlich BECHTEREWSche Wirbelsäulenerkrankung. Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 16—19. — KONSCHEGG, TH.: Die Tuberkulose der Gelenke. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von LUBARSCH-HENKE, Bd. 9, Teil 2, S. 438—468. — KORTZEBORN, A.: Gelenk- und Knochentuberkulose. Neue Deutsche Klinik, Bd. 4, S. 69. 1930.

LOEWENSTEIN, E.: Die Tuberkelbazillämie in ihrer Auswirkung auf die Gesamtmedizin. Leipzig-Wien: Franz Deuticke 1936.

MASUGI, M. S. MURASAWA u. YÄ-SHU: Über das Vorkommen von ASCHOFFSchen Knötchen in Phthisikerherzen. Virchows Arch. **299**, 426 (1937). — MELCHIOR: Über tuberkulösen Gelenkrheumatismus. Berl. klin. Wschr. **1910 I**, 469. — MELCHIOR, E.: (1) Zur Kasuistik des tuberkulösen Gelenkrheumatismus. Ther. Gegenw. **49**, 444 (1908). — (2) Der tuberkulöse Gelenkrheumatismus. Zbl. Grenzgeb. Med. u. Chir. **12**, 801, 861, 907 (1909). — (3) Über einen autoptisch verifizierten Fall von tuberkulösem Gelenkrheumatismus. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **22**, 346 (1911).

PAYR: Die Tuberkulose der Gelenke. In WULLSTEIN und WILMS' Lehrbuch der Chirurgie, Bd. 3. Jena 1912. — PFLÉGER, R.: Zur Ätiologie der REITERSchen Erkrankung. Med. Klin. **1937 I**, 465. — PILICKE: Die syphilitischen Gelenkerkrankungen. Berl. klin. Wschr. **1898 I**, 78. — PONCET: (1) Rhumatisme tuberculeux ou pseudorhumatisme d'origine bacillaire. Gaz. Hôp. **74**, 817 (1901). — (2) Du Rhumatisme tuberculeux. Gaz. Hôp. **74**, 1181 (1901). — (3) Rhumatisme tuberculeux polyarticulaire aigu. Gaz. Hôp. **77**, 1460 (1904). — PONCET, A. et R. LERICHE: (1) Le rhumatisme tuberculeux. Paris 1909. — (2) La tuberculose inflammatoire. Paris 1912. — POPPER, H., F. BODART u. W. SCHINDLER: Zur Tuberkelbazillenzüchtung aus dem Leichenblut. Virchows Arch. **285** u. **286** (1932).

REHBERG, TH.: Gelenkrheumatismus und Lungenleiden. Beitr. Klin. Tbk. **86**, 224 (1935). — REITER, H.: Über eine bisher unerkannte Spirochäteninfektion (Spirochaetosis arthritica). Dtsch. med. Wschr. **1916 II**, 1535; **1917 I**, 302. — REITER, C.: (1) Der Anteil der Tuberkulose am akuten Gelenkrheumatismus. Wien. klin. Wschr. **1928 I**. — (2) Der Gelenkrheumatismus als entzündliche Phase der Tuberkulose. Eine klinisch-historische Erläuterung. Wien. med. Wschr. **1933 II**, 1124. — (3) Akuter tuberkulöser Gelenkrheumatismus. Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 153. — REITER u. E. LOEWENSTEIN: (1) Vorkommen des Tuberkelbazillus im Blute bei 3 Personen mit akutem Gelenkrheumatismus. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 963. — (2) Die Tuberkelbazillämie im Verlaufe der akuten Polyarthritits. Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 1569.

SCHITTENHELM, A. u. H. SCHLECHT: Über Polyarthritits enterica. Dtsch. Arch. klin. Med. **126**, 329 (1918). — SCHLESINGER: Arthrolues und ihre Therapie. Wien: Julius Springer 1925. — SCHLESINGER, H.: Die spätsyphilitischen Erkrankungen der Gelenke. Klin. Wschr. **1926 II**, 1474.

WALLGREN, A.: (1) Epidemisches Auftreten von Erythema nodosum. Beitr. Klin. Tbk. **53**, 143 (1922). — (2) Einige Untersuchungen über Tuberkelbazillämie ad modum. LOEWENSTEIN. Arch. Kinderheilk. **95**, 297 (1932).

Intermittierende Gelenkergüsse.

ASSMANN, H.: Beitrag zur Kenntnis der angioneurotischen exsudativen Diathese. Krkh.-forsch. **4**, 280 (1927).

BAUER, J.: Über anaphylaktoiden Rheumatismus. Wien. klin. Wschr. **1923 I**, 256.

LÖWENTHAL: Fall von periodisch wiederkehrendem Hygroma praepatellare. Berl. klin. Wschr. 1871 I, 573.

SCHLESINGER, H.: Über den Hydrops art. interm. und seine familiäre Form. Wien. klin. Wschr. 1925 I.

Chronische Arthritis.

ALBERTINI, A. v. u. A. GRUMBACH: Ergebnisse experimenteller Forschung zur Frage der Herdinfection. Schweiz. med. Wschr. 1938 II, 1309—1315. — ASSMANN, H.: (1) Klinische Einteilung der chronischen Gelenkerkrankungen. Fortschr. Röntgenstr. 33, H. 6 (1925). — (2) Klin. Wschr. 1925 II, 1504 u. 1554. — (3) Wesen und Einteilung der chronischen Gelenkerkrankungen. Karlsbad. ärztl. Vortr. 11, 261 (1930). — (4) Pathogenese und Klinik der chronischen Gelenkerkrankungen. Rheumaprobleme, Bd. II. Leipzig: Georg Thieme 1931.

BÄUMLER: Der chronische Gelenkrheumatismus und seine Behandlung. Verh. dtsh. Kongr. inn. Med. 1898. — BASTOS, M. u. L. MAZO: Ca-Gehalt des Blutes und chronischer Gelenkrheumatismus. Arch. klin. Chir. 161, 222 (1930). — BATTISTINI, S. A. ROBECCHI ed A. SILVANI: Il titolo complementare del siero nelle malattie reumatiche e i suoi rapporti con le nuove vedute eziopatogenetiche del reumatismo. Arch. Sci. med. 60, 173 (1935). — BAUER, J. u. A. VOGL: Psoriasis und Gelenkleiden. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis des hereditären Hydrops articularum intermittens. Klin. Wschr. 1931 II, 1700. — BEITZKE: Über die sogenannte Arthritis deformans atrophica. Z. klin. Med. 74, 215, 230 (1912). — BENEKE: Pathologisch-anatomische Grundanschauungen zur Lehre von den chronischen Gelenkleiden. Fortschr. Röntgenstr. 33, 844 (1925). — BERGER, W.: Die Ursachenforschung bei den nichteitrigen Infektarthritiden. Wien. klin. Wschr. 1936 I, 262—266 u. 295—300. — BEZANCON, F.: Le rhumatisme tuberculeux. Rev. Phtisiol. théor. et Soc. 15, 581—599 (1934). — BIELING, R.: Experimentell erzeugte chronische Infekt-Arthritiden. Rheumaprobleme, Bd. II. 1931. — BREU, W. u. H. FLEISCHHACKER: Über das FELTYSche Syndrom. Wien. klin. Wschr. 1938 II, 1081. — BURKARDT, A. J.: Histaminwirkung bei Arthropathien. Ther. Gegenw. 73, 198 (1932).

CLAUSSEN, F. u. F. STEINER: Die Bedeutung der Konstitution für die Erkrankung an Gelenkrheumatismus. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1938, 299—303. — CREMER, J.: Vergleichende Untersuchungen zum FELTYSchen Syndrom. Dtsch. Arch. klin. Med. 187, 269 (1941). — CURSCHMANN, H.: Über Polyarthritid chronica deformans. Berl. klin. Wschr. 1906 II, 1091.

DEBRÉ, ROBERT, MAURICE LAMY et M. L. JAMMET: Erythème annulaire, nodules de MEYNET et adénites au cours de la maladie de BOULLAUD. Bull. méd. 1938, 310—315.

ECKE, W.: (1) Spätergebnisse der Herdsanierung bei Gelenkrheumatismus. Z. Rheumaforsch. 2, 20 (1939). — (2) Zur Morphologie und Genese des Zwergwuchses. Fortschr. Röntgenstr. 60, 107 (1939). — EDSTRÖM, GUNNAR: Febris rheumatica. Eine Studie über Epidemiologie, Klinik und Prognose, mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse in Schweden. Lund. A.-B. Gleerupska univ. bokh. 1935.

FEHLOW, W.: Die Bienengiftbehandlung rheumatischer Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 1932 I, 334. — FISCHER, A.: (1) Blutbefunde bei rheumatischen Erkrankungen. Rheumaproblem 1929. — (2) Rheumatismus und Grenzgebiete. Berlin: Julius Springer 1933. — FRANZ, G.: Beitrag zur Frage der tuberkulösen Genese des spezifischen Rheumatismus. Z. Rheumaforsch. 2, H. 7 (1939).

GRÄFF, S.: (1) Pathologische Anatomie und Histologie des Rheumatismus infectiosus. Rheumaprobleme 1929. — (2) Rheumatismus und rheumatische Erkrankungen. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1936. — GRIPWALL, E.: Beiträge zur Aurodetoxinbehandlung der chronischen Infektarthritis. Acta med. scand. (Stockh.) 89, 587 (1936). — GRUNMACH: Die Röntgenstrahlen bei Gelenk- und Muskelrheumatismus. Dtsch. med. Wschr. 1899 I, 604. — GÜNTHER, H.: (1) Über multiple symmetrische Erkrankungen der Sehnscheiden und Schleimbeutel, besonders die Hygromatosis rheumatica. Dtsch. Arch. klin. Med. 111, 252 (1913). — (2) Über Hygromatosis rheumatica und verwandte Affektionen der Sehnscheiden und Schleimbeutel. Dtsch. med. Wschr. 1931 II, 1362.

HANGARTER, W.: (1) Erbliche Disposition bei chronischer Arthritis. Z. Konstit. lehre 16 244 (1931). — (2) Das Erbbild der rheumatischen und chronischen Gelenkerkrankungen. Der Rheumatismus, herausgeg. von RUDOLF JÜRGENS, Bd. 13. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1939. — HEISS: Röntgenologische Gelenkuntersuchungen an Olympiakämpfern. Klin. Wschr. 1929 I, 648. — HENCH, PH. S. W. BAUER, ALMON A. FLETCHER, DAVID CHRIST, FRANCIS HALL and PRESTON WHITE: The present status of the problem of „rheumatism“; a review of recent American and English literature on „rheumatism“ and arthritis. Ann. int. Med. 8, 1315, 1495 (1935). — HIS: (1) Der chronische Gelenkrheumatismus. Dtsch. Klin. 11, 269 (1907). — (2) Geschichtliches und Diathese in der inneren Medizin. Verh. Kongr. inn. Med. 28, 15 (1911). — HOFFA u. WOLLENBERG: Arthritis deformans und sog. chronischer Gelenkrheumatismus. Stuttgart: Ferdinand Enke 1908. — HOFFMANN, V.: Verlauf der wichtigsten Knochen- und Gelenkerkrankungen im Röntgenbilde. Berlin: Julius Springer 1931.

JACOBSON: Die chronischen Gelenkerkrankungen im Röntgenbilde. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **20**, 757 (1909). — JANSEN: Den kliniske Diagnose sammenholdt med det röntgenologiske fund ved kroniske medicinske Ledaffektioner. Soertryk af Hospitalstittende **1925**, Nr 45.

KAHLMETER, G. and A. AKERLUND: The roentgen treatment of arthritis. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **34**, 19 (1930). — KEIL, H.: The rheumatic subcutaneous nodules and simulating lesions. Medicine **17**, 261 (1938). — KEMEN, ALBERT: Röntgenbehandlung der rheumatischen Erkrankungen, insbesondere der BECHTREWSCHE Erkrankung. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 46—53. — KIENBÖCK, R.: (1) Über infantile chronische Polyarthrit. Fortschr. Röntgenstr. **23**, 343; **24**, 65 (1915/16/17). — (2) Über akute Knochenatrophie bei Entzündungsprozessen an den Extremitäten (fälschlich sog. Inaktivitätsatrophie der Knochen) und ihre Diagnose nach dem Röntgenbilde. Wien. med. Wschr. **1901**. — (3) Über die synoviale Form des sogenannten chronischen Gelenkrheumatismus einschließlich BECHTREWSCHE Wirbelsäulenerkrankung. Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 16—19. — (4) Chronischer Gelenkrheumatismus, Arthritis deformans, Arthritis rheumatica, rheumatoide Gelenktuberkulose. Med. Klin. **1938 II**, 1495. — KLINGE, F.: Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. Virchows Arch. **279**, 16 (1930). — KREBS: Zur Frage der Arthritiden und ihrer Röntgendeutung. Münch. med. Wschr. **1925 II**, 1375. — KREBS, W.: Klinik der sogenannten rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen. Rheumaprobleme, Bd. II. 1931.

LESER-SIMSON: Zur Kenntnis der sogenannten endokrinen Arthritis. Med. Klin. **1931 I**, 84. — LEMBERG, A. A.: Röntgendiagnostik chronischer Gelenkerkrankungen und ihre Klassifikation. Fortschr. Röntgenstr. **38**, 818 (1928). — LIÈVRE, J.-A. et ERIC MARTIN: Ostéite fibreuse étendue avec rhumatisme psoriasique; absence d'adénome parathyroïdien; amélioration par ablation d'une parathyroïde normale. C. r. Congr. franç. Méd. **98** (1937).

MOLTKE, O.: Polyarthrit. urethritica. Acta med. scand. (Stockh.) **89**, 606—616 (1936). — MORELLE, J.: Le calcium et le phosphore inorganique sanguins dans les arthrites ankylosantes. Rev. belge Sci. méd. **5**, 417—425 (1933). — MÜLLER, FR. v.: Differenzierung der unter der Bezeichnung chronische Arthritis zusammengefaßten Erkrankungen. 17. internat. Kongr. London: Frowell 1913. [Ein ziemlich eingehendes Referat darüber findet sich im Kongr.zbl. inn. Med. **9** (1914).] — MUNK: (1) Chronische Erkrankungen der Gelenke. In KRAUS-BRUGSCH: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Berlin 1923. — (2) Über Pathologie, Diagnostik und Therapie der chronischen Gelenkerkrankungen. Med. Klin. **1924 I**, 135. — (3) Zur Pathologie und Einteilung der chronischen Gelenkerkrankungen. Med. Klin. **1926 I**, 571. — (4) Endokrinologie und Gelenkerkrankungen. Med. Klin. **1935 II**, 1257. — MUNK u. MÜNCKE: Zur Differentialdiagnose der Arthritis genuina sicca von der Arthritis infectiosa exsudativa und ihre Behandlung. Dtsch. med. Wschr. **1925 I**, 686.

NEERGAARD, K. v.: (1) Grundsätzliches zur Rheumafrage und Rheumasystematik. Versuch einer Synthese. Helvet. med. Acta **1**, 403—459 (1934). — (2) Über die Beziehungen der essentiellen, rheumatischen Arthronosis deformans zur primär chronischen Polyarthrit. rheumatica und den chronischen Gelenkerkrankungen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 57—59 und Schweiz. med. Wschr. **1937 II**. — (3) Die Katarrhinfection als chronische Allgemeinerkrankung. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1939. — NOBL u. REMENOVSKY: Die Arthropathia psoriatica im Röntgenbilde. Fortschr. Röntgenstr. **34**, 98 (1926). — NORDIN, GUNNAR: Fatal case of psoriasis arthropathica. Acta dermato-venere. (Stockh.) **15**, 221 (1934).

PLATE: Chronische Gelenkerkrankungen und deren Behandlung. Münch. med. Wschr. **1922 II**. — POHL, R.: Arthropathia psoriatica. Röntgenprax. **9**, 825 (1937). — POMMER: (1) Mikroskopische Befunde bei Arthritis deformans. Mitt. path. Inst. k. u. k. Univ. Innsbruck, Denkschr. k. u. k. Akad. Wiss. Wien 1884. — (2) Die chronische deformierende Gelenkentzündung (Arthritis deformans) vom Standpunkt der neuzeitlichen Forschung aus. Innsbruck 1914. — PRIBRAM, A.: Chronischer Gelenkrheumatismus und Osteoarthritis deformans. NOHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. VII/2. 1902.

REHBERG, TH.: Gelenkrheumatismus und Lungenleiden. Beitr. Klin. Tbk. **86**, 224 (1935). — RICKER, G.: Das Zentralnervensystem und die rheumatisch genannte akute Polyarthrit. mit ihrem Zubehör. Der Rheumatismus, Bd. 6. 1938. — RHONHEIMER: (1) Die chronischen Gelenkerkrankungen des Kindesalters (STILLSche Krankheit). Erg. inn. Med. **18**, 531 (1920). — (2) Die chronischen Gelenkerkrankungen des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose. Erg. inn. Med. **18**, 531 (1920). — RÖSSLE, R.: Die nosologische Stellung des Rheumatismus. Klin. Wschr. **1936 I**, 809. — ROTH: Beitrag zur Frage des Muskelfibrillierens und seiner Bedeutung für die Rheumadiagnostik. Z. Rheumaforsch. **3**, 428 (1940). — ROWNTREE, L. G. u. A. W. ADSON: Die Ergebnisse der Sympathektomie in 17 Fällen von chronischer infektiöser Arthritis. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **42**, 486 (1930).

SCHLIEPHAKE, E.: Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit Ultrakurzwellen. Der Rheumatismus, herausgeg. von R. JÜRGENS, Bd. 8. 1938. — SCHÜLLER: (1) Polyarthrit. chronica villosa und Arthritis deformans. Berlin 1900. — (2) Polyarthrit. chronica villosa

und Arthritis deformans. Berl. klin. Wschr. 1900 I, 94. — SLAUACK, A.: (1) Zur Frage der Herdsanierung und des Aufbaues einer Rheuma-Propylaxe. Münch. med. Wschr. 1937 I, 881. — (2) Anleitung zur klinischen Analyse des infektiösen Rheumatismus. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — (3) Der Rheumatismus, herausgeg. von RUDOLF JÜRGENS, Bd. 2. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1939. — SPIRO u. PFAUNER: Über Vorkommen von Eosinophilie bei chronischen Gelenkerkrankungen. Klin. Wschr. 1924 II, 2279. — SPIRO u. PFAUNER: Über konstitutionelle Eosinophilie bei chronischen Arthritiden. Klin. Wschr. 1924 II, 2279. — STRAUSS: Über Entstehung und Einteilung der chronischen Gelenkerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 1926 II, 1414 u. 1457. — SUNDELIN, F.: Die Goldbehandlung der chronischen Arthritis unter besonderer Berücksichtigung der Komplikationen. Lund: Hakan Ohlssons Boktryckeri 1941.

THANNHAUSER, S.: Endokrine Organe und Gelenkerkrankungen. Rheumaprobleme, Bd. II. 1931.

UMBER, F.: (1) Zur Klinik der chronischen Gelenkerkrankungen (Stoffwechselkrankheiten). Berlin: S. Karger 1939. — (2) Behandlung der akuten und chronischen Gelenkerkrankungen. Handbuch der gesamten Therapie, herausgeg. von PENZOLDT und STINTZING, 5. Aufl. 1914. — (3) Zur Pathogenese chronischer Gelenkerkrankungen und ihre Behandlung durch HEILNERSCHES Knorpelextrakt. Münch. med. Wschr. 1918 II, 988. — (4) Pathogenese und Therapie der chronischen Arthritis mit Sanarthrit. Münch. med. Wschr. 1918 I, 988. — (5) Zur Nosologie der Gelenkerkrankungen. Münch. med. Wschr. 1924 I, 4. — (6) Die endokrine Periarthritis. Dtsch. med. Wschr. 1926 II, 1631. — UMBER, F. u. A. RÜTHER: Zur Goldbehandlung der Infektarthritis und der schleichenden Infektionen mit Auro-Detoxin. Dtsch. med. Wschr. 1934 I, 317, 318. — UMBER, F., F. K. STÖRRING u. G. STÖTTER: Zur Goldbehandlung der Infektarthritis und der schleichenden Infekte mit Aurodetoxin. Ther. Gegenw. 76, 456 (1935).

VELL, W. H.: Rheumatismus als Allgemeinerkrankung. Klin. Wschr. 1933 II, 1713—1717 u. 1753—1757.

WALDMANN: Arthritis deformans und chronischer Gelenkrheumatismus. Slg klin. Vortr. 1884, Nr 230 (Chir. 74). — WEISS, JUL.: Die Klinik rheumatischer Krankheiten und ihre Einstellung zu neuen Forschungsergebnisse der Patho-Histologie. Wien. Arch. inn. Med. 26, 121 (1934). — WILSON, MAY G. and MORTON D. SCHWEITZER: Rheumatic fever as a familial disease. Environment, communicability and heredity in their relation to the observed familial incidence of the disease. J. clin. Invest. 16, 555—570 (1937). — WOLLENBERG: Ätiologie der Arthritis deformans. Stuttgart 1910.

Spondylarthritis ankylopoetica (BECHTEREW).

BÄUMLER: Über chronische und ankylosierende Entzündung der Wirbelsäule. Dtsch. Z. Nervenheilk. 12, 177 (1898). — BECHTEREW, W. v.: (1) Steifigkeit der Wirbelsäule und ihre Verkrümmung als besondere Erkrankungsform. Neur. Zbl. 1893, Nr 18. — (2) Von der Verwachsung oder Steifigkeit der Wirbelsäule. Dtsch. Z. Nervenheilk. 11, 327 (1897). — (3) Neue Beobachtungen und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Steifigkeit der Wirbelsäule. Dtsch. Z. Nervenheilk. 15, 45 (1899).

CHIASSERINI, ANGELO: Sindrome di spondilosi rizomelica: Paratiroidectomia e resezioni di segmenti delle catene laterali del simpatico. Policlinico, sez. prat. 1933, 1606—1608.

EHRlich: Die sogenannte BECHTEREWSche Krankheit. (Eine chronische zur Versteifung führende Erkrankung der Wirbelsäule.) Berlin: Reimar Hobbing 1930.

FRÄNKEL: (1) Über chronische anylosierende Wirbelsäulenversteifung. Fortschr. Röntgenstr. 7, 62 (1904). — (2) Fortschr. Röntgenstr. 11, 171 (1907).

HAENISCH, F.: Röntgentherapie bei Spondylarthritis ankylopoetica. Strahlenther. 50, 623 (1934).

KREBS: (1) Zur Frage der sogenannten rheumatischen Erkrankungen der Wirbelsäule. Dtsch. med. Wschr. 1930 I, 220, 270. — (2) Klinik der sogenannten rheumatischen Wirbelerkrankungen. Rheumaprobleme, Bd. 2. Leipzig: Georg Thieme 1931. — KREBS, W.: Die BECHTEREWSche Krankheit. (Entzündliche Wirbelsäulenversteifung.) Mit einem Beitrag: Die pathologische Anatomie der BECHTEREWSchen Krankheit von H. WURM. Der Rheumatismus, herausgeg. von R. JÜRGENS, Bd. 3. 1938. — KUNZ, E.: Über das Vorkommen von Iritis bei chronisch-entzündlicher Wirbelsäulenversteifung (Spondylarthritis ankylopoetica). Klin. Mbl. Augenheilk. 91, 153 (1933).

LANGE: Veränderungen an den kleinen Wirbelgelenken, eine bisher wenig beachtete Ursache von Rückenschmerzen. Münch. med. Wschr. 1933 II, 1134.

MARIE: Semaine méd. 1899, 69. — MARIE, PIERRE: Sur la spondylose rhizomelique. Rev. Méd. 1898. — MARIE, P. et LÉVI: La Spondylose rhizomelique. Nouv. iconogr. Salpêtrière 1906, No 1.

SCHLESINGER, H.: Über die chronische Steifigkeit der Wirbelsäule. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 6, 252 (1897). — SENATOR: Über chronische ankylosierende Spondylitis. Berl.

klin. Wschr. 1899 II, 1025. — STRÜMPPELL: Bemerkungen über die chronisch-ankylosierende Entzündung der Wirbelsäule und der Hüftgelenke. Dtsch. Z. Nervenheilk. 11, 328 (1897).

TESCHENDORF, H. J.: Iritis rheumatica und Spondylarthritis ankylopoetica. Dtsch. med. Wschr. 1933 II, 1576.

VOLHARD, E.: Zur Entstehung und Verhütung des Morbus BECHTEREW. Z. Rheumaforsch. 1, 481 (1938).

WEIL, A. J. u. B. ALLOLIO: Spondylitis ankylopoetica (BECHTEREW) bei Brüdern. Dtsch. med. Wschr. 1930 II, 2038.

STILLSche Krankheit.

BENNHOLDT-THOMSEN: Zur Ätiologie der STILLSchen Erkrankung. Klin. Wschr. 1934 II, 1244. — BERCLAY: Polyarthritis with enlargement of the lymphatic glands (STILLS disease). Brit. J. Childr. Dis. 1909.

CHAUFFARD et RAMOND: Rev. méd. chir. Paris 16, 345 (1896). — CORZOLINO: *Pediatrics* 21, 401 (1913).

EDSAL: *Arch. of Pediatr.* 21, 175 (1904).

FELTY: *Bull. Hopkins Hosp.* 35, 1620 (1924).

KÖPPE: Ein Fall von STILLScher Krankheit. *Jb. Kinderheilk.* 76, 707 (1912).

LEICHTENTRITT, R.: Die rheumatische Infektion im Kindesalter. *Erg. inn. Med.* 37, 1 (1930).

NEUGEBAUER: Über einen Fall von STILLScher Erkrankung beim Erwachsenen. *Wien. Arch. inn. Med.* 31, 231 (1937). — NEWLIN: STILLS disease. *Ref. Brit. J. Childr. Dis.* 1909, 316, 317.

PISKE: Zur Kenntnis der STILLSchen Krankheit. *Med. Klin.* 1913 II, 1968.

STILL: On a form of chronic joint disease in children. *Med. Chir. Transact.* 80, 47 (1897). — STRAUSS: Über STILLSche Krankheit. *Med. Klin.* 1926 II, 1247. — SUNDT, H.: STILLSche Krankheit und Tuberkulose. *Acta orthop. scand. (Københ.)* 7, H. 3/4. *Ref. Z. Rheumaforsch.* 2, H. 4 (1939).

Rheumatismus nodosus.

BOLLAG, S.: Über die Beziehung des Rheumatismus nodosus zu den juxtaarticulären Knoten. *Schweiz. med. Wschr.* 1935 II, 702.

CLAWSON, B. J. and MACNIDER WETHERBY: Subcutaneous nodules in chronic arthritis. *Clinical, pathological and bacteriological studies.* *Amer. J. Path.* 8, 283 (1932). — COLLINS, D.: The subcutaneous nodule of rheumatoid arthritis. *J. of Path.* 1937. — COSTE, F. A. SAËNS et L. COSTIL: Bacilles acido-resistants dans une nodosité juxtaarticulaire. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* 1933. — CROUZON, O. et GAUCHER: Les nodosités juxta-articulaires au cours du rhumatisme chronique déformant. *Monde méd.* 1932.

DAVISON, G.: Unusual subcutaneous Rheumatic nodules. *Lancet* 1935. — DAWSON, M.: A comparative study of subcutaneous nodules in rheumatic fever and rheumatoid arthritis. *J. of exper. Med.* 1933. — DEBRÉ, R. et P. UHRY: Le nodule rhumatismal de MEYNET. *Paris méd.* 1931.

FAHR, TH.: Zur Frage des Rheumatismus nodosus. *Zbl. Path.* 29 (1918). — FREUND, E.: Über rheumatische Knötchen bei chronischer Polyarthritis. *Wien. Arch. inn. Med.* 16, 73 (1929).

MEYER, A.: Die Stellung der Nodositis rheumatica im Ablauf der rheumatischen Infektion. *Z. klin. Med.* 123, 142 (1933). — MEYNET, P.: Rhumatisme art. subaigu avec production des tumeurs multiples. *Lyon méd.* 1875.

STRAUSS, H.: Über Nodositis rheumatica. *Klin. Wschr.* 1930 I, 1111.

WEHSARG, F. K.: Der Rheumatismus nodosus (als Beitrag zur Rheumaforschung). *Erg. inn. Med.* 55, 270 (1938). — WELZ, A.: Die Bedeutung des Rheumatismus nodosus innerhalb des Rheumaproblems. *Z. Rheumaforsch.* 3, 509 (1940). — WICK, L.: Über rheumatische Knoten bei akutem chronischem Gelenkrheumatismus. *Wien. med. Presse* 1904.

Gicht.

BROGSITTER: Histopathologie der Gicht. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 154, 1 (1927).

LANG, F. J.: Gelenkgicht (Arthritis urica). Im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von LUBARSCHE-HENKE, Bd. 9, Teil 3: Knochen und Gelenke. Berlin: Julius Springer 1937.

MUNK: Zur röntgenologischen Diagnose der Gicht und anderer Gelenkerkrankungen. 13. Röntgenkongr. 1922.

POMMER, G.: Über die Vorgänge bei den Harnsalzablagerungen der Gicht. *Wien. klin. Wschr.* 1932 I, 801.

Osteoarthrosis deformans.

BARSONY, TH. u. E. KOPPENSTEIN: Calcinosi intervertebralis. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 759. — BAUER, J. u. R. KIENBÖCK: Zur Kenntnis der Knochen- und Gelenksveränderungen bei Alkaptonurie. *Osteoarthrosis alcaptonurica (ochronotica)*. *Fortschr. Röntgenstr.* **40**, 32 (1929). — BAUER-WIEN: Über eigenartige Knochenveränderungen bei Alkaptonurie. *90. Verslg. dtsh. Naturforsch. u. Ärzte Hamburg 1931. Klin. Wschr.* **1931 I**, 981. — BOOTS, R. H.: The essential features in the differential diagnosis of rheumatoid and osteoarthritis. *J. Labor. a. clin. Med.* **22**, 14—18 (1936). — BURCKHARDT, H.: Arthritis deformans und chronische Gelenkkrankheiten. In: *Neue Deutsche Chirurgie*, Bd. XII, S. 464. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932.

CURSCHMANN, H.: Zur Therapie endokrin bedingter Gelenkerkrankungen. *Fortschr. Ther.* **8**, 33 (1932).

GANTENBERG u. KOCH: Über röntgenologische Untersuchungen am Fußskelett von Sportleuten, insbesondere von Fußballspielern. *Röntgenprax.* **4**, 937 (1932).

HASS, J.: Die funktionelle Theorie über die Entstehung der Arthritis deformans und ihre praktischen Folgerungen für die Prophylaxe und Therapie. *Wien. klin. Wschr.* **1832 I**, 712. — HERRMANN, R.: Über die Erbllichkeit bei der Arthrosis degenerativa. *Z. menschl. Vererbgslehre* **19**, 707 (1936).

JUNGHAGEN, SVEN: Spondylitis deformans mit medullären Symptomen. *Acta radiol. (Stockh.)* **10**, 533 (1929). — JUNGHANN, H.: (1) Die Zwischenwirbelscheiben im Röntgenbild (ihre Umbildungen während des Wachstums und ihre krankhaften Veränderungen). *Fortschr. Röntgenstr.* **43**, 275 (1931). — (2) Die praktische Bedeutung der Zwischenwirbelscheibenerkrankungen. *Fortschr. Röntgenstr.* **44**, 29 (1931).

LANG, F. J.: Arthritis deformans und Spondylitis deformans. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, herausgeg. von LUBARSCH-HENKE, Bd. 9, Teil 2, S. 252—376. — LYON, E.: Über Knorpelknötchen an den Wirbeln. *Röntgenprax.* **2**, 1067 (1930).

MENGE, C.: Über Arthropathia ovaripriva. *Zbl. Gynäk.* **1924**, Nr 30.

NEERGAARD, K. v.: Ist die Auffassung von der nichtentzündlichen Entstehung der Arthronosis deformans noch berechtigt? *Helvet. med. Acta* **2**, 312 (1935).

PANNEWITZ, G. v.: (1) Die Behandlung der Arthrosis deformans mit Röntgenstrahlen. *Med. Welt* **1935 I**, 15—17. — (2) Röntgenologische Frühzeichen der Arthropathia tabica. *Fortschr. Röntgenstr.* **53**, 434 (1936).

RIETEMA, L. P. u. S. KEIJSER: Calcinosi intervertebralis. *Acta radiol. (Stockh.)* **9**, 606 (1928). — RILTON, T.: Über endokrine Ursachen für Gelenkerkrankungen bei der Frau. *Z. Rheumaforsch.* **2**, H. 8 (1939). — RÖVEKAMP, TH.: Die Verkalkung der Zwischenwirbelscheiben und ihre klinische Bedeutung. *Röntgenprax.* **2**, 186 (1930).

SCHMORL, G.: (1) Über Knorpelknötchen an den Wirbelbandscheiben. *Fortschr. Röntgenstr.* **38**, 265 (1928). — (2) Verkalkung der Bandscheiben der Wirbelsäule nebst Bemerkungen über das Verhalten der Bandscheiben bei infektiöser Spondylitis. *Fortschr. Röntgenstr.* **40**, 18 (1929). — (3) Über Knorpelknoten an der Hinterfläche der Wirbelbandscheiben. *Fortschr. Röntgenstr.* **40**, 629 (1929). — SIMMONDS: Über Spondylitis deformans und ankylosierende Spondylitis. *Fortschr. Röntgenstr.* **7**, 51 (1904). — STAUNIG, K.: (1) Theorie der Arthritis deformans. *Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1935*. — (2) Über die Röntgentherapie der Arthritis deformans. *Radiol. Rdsch.* **6**, 131 (1937).

UMBER u. BÜRGER: Zur Klinik intermediärer Stoffwechselstörungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1913 II**, 2337.

WICK: Über den HEBERDENSchen Knoten. *Wien. med. Wschr.* **1908 I/II**.

Neuropathische Gelenkerkrankungen.

BORCHARD: Die Knochen- und Gelenkerkrankungen bei Syringomyelie. *Dtsch. Z. Chir.* **1904**, 513.

CHARCOT: (1) Arthropathies syringomyéliques. *Progrès méd.* **1893**. — (2) Arthropathia syringomyelique et dissociation de la sensibilité. *Revue neur.* **1894**, No 9.

GRAF: Zur Frage der Entstehung des Genu recurvatum beim Tabiker. *Fortschr. Röntgenstr.* **29**, 322 (1922).

KATSUKI, SHIBANOSUKE: Klinische und experimentelle Studien über neuropathische Arthropathie. *Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi (jap.)* **23**, Nr 6, dtsh. Zusammenfassung 60—61. — KIENBÖCK: (1) Die Untersuchung der trophischen Störungen bei Tabes und Syringomyelie mit Röntgenlicht. *Neur. Zbl.* **1901**. — (2) Die Untersuchung der trophischen Störungen bei Tabes und Syringomyelie. *Neur. Zbl.* **1901**, Nr 2. — (3) Über Arthropathien bei Tabes. *Fortschr. Röntgenstr.* **47**, 379 (1933).

LÄSKER, W.: Ein Beitrag zu den paraartikulären Verknöcherungen bei Erkrankungen des Nervensystems. *Fortschr. Röntgenstr.* **37**, 830 (1928). — LEVY: Die neuropathischen Gelenkerkrankungen. *Erg. Chir.* **2** (1911). — LEVY, RICH.: Die neuropathischen Knochen-

und Gelenkerkrankungen. Erg. Chir. 2, 56 (1911). — LEVY u. LUDLOFF: Die neuropathischen Gelenkerkrankungen und ihre Diagnose durch das Röntgenbild. Bruns' Beitr. 63, 399 (1909). LOEWENBERG, R. D. u. M. WEHMER: Über Wirbelarthropathie und Amyotrophie bei Tabes dorsalis. Fortschr. Röntgenstr. 40, 492 (1929).

NØRGAARD, FLEMMING: Osseous changes in RECKLINGHAUSENS neurofibromatosis. Acta radiol. (Stockh.) 18, 460—470 (1937).

PANNEWITZ, G. v.: Röntgenologische Frühzeichen der Arthropathia tabica. Fortschr. Röntgenstr. 53, 434 (1936).

SCHLESINGER: Die Erkrankungen der Knochen und Gelenke bei Syringomyelie. Zbl. Grenzgeb. Med. u. Chir. 1901, Nr 16. — SUDECK: (1) Zur Altersatrophie und Inaktivitätsatrophie der Knochen. Fortschr. Röntgenstr. 3, 201 (1899/1900). — (2) Über die akute (reflektorische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Verletzungen an den Extremitäten und ihre klinischen Erscheinungen. Fortschr. Röntgenstr. 5, 277 (1901/02).

WILDE: Über tabische Gelenkerkrankungen. Dtsch. Z. Chir. 65, 487 (1902).

Osteoarthrose (Osteochondrosis) deformans juvenilis necroticans.

AXHAUSEN u. BERGMANN: Die Ernährungsunterbrechungen am Knochen. Im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von LUBARSCH-HENKE, Bd. 9, Teil 3: Knochen und Gelenke. Berlin: Julius Springer 1937. (Auf das dort befindliche ausgedehnte Schrifttumsverzeichnis wird verwiesen.)

KASCHIN-BECKSche Krankheit.

GOLDSTEIN, D. u. P. NIKIFOROV: Über die sogenannte KASCHIN-BECKSche Krankheit. Fortschr. Röntgenstr. 43, 321 (1931).

HIYEDA, KENTARO: The Cause of KASCHIN-BECKS Disease. Jap. J. med. Sci., Path. 4 Nr 2 (1937).

MICHAILOW, M.: Das Röntgenbild der Knochenveränderungen bei der BECKSchen Krankheit (Osteo-chondro-arthritis deformans endemica). Fortschr. Röntgenstr. 38, 364 (1928).

SCHIPATSCHOFF: Die KASCHIN-BECKSche Krankheit (Osteoarthritis endemica). Dtsch. Arch. klin. Med. 170, 133 (1931).

Blutergelenke.

CANIGIANI, TH.: Gelenkveränderungen bei Hämophilie. Röntgenprax. 2, 511 (1930).

ENGELS: Über das Blutergelenk im Röntgenbild. Fortschr. Röntgenstr. 25, 197 (1917/18).

FREUND: Die Gelenkerkrankung der Bluter. Virchows Arch. 256, 158 (1925).

GOCHT: Blutergelenke. Arch. klin. Chir. 59, 482 (1899).

PETERSEN: Das Blutergelenk und seine Beziehungen zu den deformierenden Gelenkerkrankungen. Arch. klin. Chir. 126, 456 (1918).

III. Erkrankungen der Muskeln und Sehnen.

Zusammenfassende Abhandlungen und Lehrbücher.

ASSMANN, H.: Die klinische Röntgendiagnostik innerer Erkrankungen, 5. Aufl. 1934.

HENKE-LUBARSCH: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IX/1. Berlin: Julius Springer 1931.

KAUFMANN-GRUBER: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin-Leipzig: Walter de Gruyter & Co. 1938.

LOMMEL, F.: Erkrankungen der Muskeln, Knochen und Gelenke. Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von BERGMANN u. STAEBELIN, 2. Aufl., Bd. 4, Teil 1. 1926. — LORENZ: Die Muskelerkrankungen. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 11. 1898.

REUTER, A.: Stoffwechsel- und Funktionsstörungen der Skelettmuskulatur. Die Beziehungen des Muskels zu den endokrinen Drüsen und Stoffwechselstörungen bei den Myopathien. Erg. inn. Med. 49 (1935).

SCHINZ, H. R., W. BAENSCH u. E. FRIEDL: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 4. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1939.

Muskelatrophie.

CHARCOT: Amyotrophies réflexes d'origine abarticulaire. Progrès méd. 1893.

HOFFA: Zur Pathogenese arthritischer Muskelatrophie. Slg klin. Vortr., N. F. 50 (1892).

STRÜMPPELL: Über Muskelatrophie bei Gelenkleiden. Münch. med. Wschr. 1888.

Akute degenerative Schädigungen der Muskulatur.

ASKANAZY, M.: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. Dtsch. Arch. klin. Med. **61**, 118 (1898).

CARLSTRÖM, B.: Über die Ätiologie und Pathogenese der Kreuzlähme des Pferdes. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **62** (1931).

DEBRÉ, R., CH. GERNEZ et G. SÉE: Crises myopathiques paroxystiques avec hémoglobinurie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **50**, 1640 (1934).

FRANKENTHAL, L.: Über Verschüttungen. Virchows Arch. **222**, 332 (1916).

GÜNTHER, H.: (1) Über den Muskelfarbstoff. Virchows Arch. **230**, 146 (1921). — (2) Myositis myoglobinurica. Münch. med. Wschr. **1923 I**, 517. — (3) Kasuistische Mitteilung über Myositis myoglobinurica. Virchows Arch. **251**, 141 (1924). — (4) Die kryptogenen Myopathien. Erg. inn. Med. **58**, 331 (1940). — (5) Kasuistische Mitteilung über Myositis myoglobinurica. Virchows Arch. **251**, 141 (1924).

HITTMAIR, A.: Hämoglobinuria paroxysmalis paralytica. Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 431. — HUBER, J. J. FLORAND, J. A. LIÈVRE et NÉRET: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **54**, 725 (1938).

MEYER-BETZ, F.: (1) Beobachtungen an einem eigenartigen mit Muskellähmungen verbundenen Fall von Hämoglobinurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **101**, 85 (1911). — (2) Fall von Hämoglobinurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **101**, 85 (1910).

PAUL, FR.: (1) Fall von paralytischer Hämoglobinurie beim Menschen. Wien. Arch. inn. Med. **7**, 531 (1924). — (2) Zur Frage der Haffkrankheit. Beitrag zur Systematik der degenerativen Muskelerkrankungen beim Menschen und Tier. Klin. Wschr. **1925 I**, 166.

Haffkrankheit.

ASSMANN, BIELENSTEIN, HABS u. ZU JEDDELOH: (1) Beobachtungen und Untersuchungen bei der Haffkrankheit 1932. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 122. — (2) Befunde am Rückenmark bei der sog. „Haffkrankheit“ der Katzen. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 367.

BACHMANN: Experimentelle Beiträge zur Ätiologie der Haffkrankheit. Arch. f. Hyg. **110**, 266; **111**, 214 (1933/34). — BACHMANN u. HETTCHE: Experimentelle Untersuchungen über die Ursache der Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 53. — BÜRGER: Über die Haffkrankheit. Schr. Königsberg. gelehrte Ges., Naturwiss. Kl. **11**, H. 2 (1934).

EICHHOLTZ: Ursache der Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1932.

FLURY, FR.: (1) Das Problem der Haffkrankheit. Klin. Wschr. **1933 II**, 1161. — (2) Die Haffkrankheit, — Eine Überempfindlichkeit gegen Schlammstoffe? Klin. Wschr. **1935 II**, 1273. — FORTNER: Tierversuche zur Ätiologie der Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1414. — FORTNER, OTTO u. v. BÜLOW: Versuche zur Ätiologie der Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 766.

HABS: Zur Epidemiologie der Haffkrankheit. Z. klin. Med. **125**, 431 (1933).

ZU JEDDELOH, B.: Haffkrankheit. Erg. inn. Med. **57**, 138 (1939).

KAISERLING: Die histologische Untersuchung haffkranker Katzen. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1934.

LENTZ: (1) Die Haffkrankheit. Med. Klin. **1925 I**, 4. — (2) Zur Ätiologie der Haffkrankheit. Münch. med. Wschr. **1926 I**, 956. — LOCKEMANN: (1) Haffkrankheit und Arsentheorie. Chem. ztg. **1926**, 313. — (2) Haffkrankheit und Arsennachweis. Chem. ztg. **1926**, 701. — (3) Zur Haffkrankheit. Med. Welt **1932 II**, 1669.

PAUL, FR.: Zur Frage der Haffkrankheit. Klin. Wschr. **1925 I**, 166.

ROSENCRANTZ: Die Haffkrankheit. Med. Klin. **1924 II**, 1802. — ROSENOW u. TIETZ: Die Haffkrankheit. Klin. Wschr. **1924 II**, 1991.

SCHITTENHELM: Haffkrankheit. BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 1, S. 1018. 1934. — SEEGER u. TIDOW: Klinische Beobachtungen über eine ungewöhnliche Erkrankung unter den Fischern des Frischen Haffs. Münch. med. Wschr. **1924 II**, 1455. — STOELTZNER: (1) Die Ursache der Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1929. — (2) Akute und chronische Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 728. — (3) Noch einmal die Haffkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 75.

VÖLKER, R.: Über die Beziehungen der Haffkrankheit der Menschen zur Hämoglobinurie der Tiere. Z. Inf.krkh. Haustiere **33**, 147 (1928).

WIELAND: Zur Frage der Ursache der Haffkrankheit. Klin. Wschr. **1926 I**, 365.

Muskelrheumatismus und Myalgie.

BARANY, R. u. P. KALLOS: Der Muskelrheumatismus (Fibrositis), eine allergische Erkrankung. Acta med. scand. (Stockh.) **84**, 108—114 (1934). — BITTORF: Eosinophilie des Blutes bei Muskelrheumatismus. Dtsch. med. Wschr. **1919 I**, 354. — BRAGARD, K.: Über das LASÈGUESche Phänomen. Münch. med. Wschr. **1928 I**, 387.

CHIARI, H.: Die pathologische Anatomie des akuten Rheumatismus. Der Rheumatismus, herausgeg. von RUDOLF JÜRGENS, Bd. 5. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — CURSCHMANN, H.: Über den essentiellen Muskelrheumatismus (Myalgie). Rheumaprobleme, 1929.

FLACH, E.: (1) Zur Darstellbarkeit atmosphärischer Vorgänge in der Meteoropathologie des Rheumatismus. Z. Rheumaforsch. 1, 171—179 (1938). — Atmosphärisches Geschehen und witterungsbedingter Rheumatismus. Der Rheumatismus, herausgeg. von RUDOLF JÜRGENS, Bd. 4. 1938. — FRORIEP: Ein Beitrag zur Pathologie und Therapie des Rheumatismus. Weimar 1843.

GÜNTHER, H.: Über Hygromatosis rheumatica und verwandte Affektionen der Sehnen-scheiden und Schleimbeutel. Dtsch. med. Wschr. 1931 II, 1362.

JORNS, G.: Akute Rheumatoide im Gefolge eitriger Infekte. Med. Klin. 1940 I, 221.

KLINGE, F.: (1) Über „Rheumatismus“. Klin. Wschr. 1930 I, 586. — (2) Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. Virchows Arch. 279, 16 (1930). — KÖHLER, P.: Das Muskelfibrillieren bei Rheumatismus. Z. Rheumaforsch. 2, 516 (1939).

LANGE, E.: (1) Die Muskelhärten der Beinmuskeln. Münch. med. Wschr. 1925 II, 1626. — (2) Die Behandlung des Muskel- und Gelenkrheumatismus. Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfung 1930, 83. — LANGE, M.: Die Muskelhärten (Myogelosen). München: J. F. Lehmann 1931.

MÜLLER, A.: Der Untersuchungsbefund am rheumatisch erkrankten Muskel. Z. klin. Med. 74, 34 (1912). — MÜLLER, F.: Über den Rheumatismus. Münch. med. Wschr. 1933 I, 1—5 u. 49—54.

RUHMANN, W.: (1) Tastmassage. Münch. med. Wschr. 1929 I, 278. — (2) Über das Wesen der rheumatischen Muskelhärte. Dtsch. Arch. klin. Med. 173, 625 (1932). — (3) Die Tastmassage, ihre Anwendung und Wirkungsweise bei den Weichteilrheumatismen. Leipzig: Fischers med. Buchhandlung 1934.

SCHADE, H.: (1) Beiträge zur Umgrenzung und Klärung einer Lehre von der Erkältung. Z. exper. Med. 7, 275 (1919). — (2) Untersuchungen zu der Erkältungsfrage. Münch. med. Wschr. 1919 I, 1021. — Die Einzelformen der Erkältung und die Erkältungsdisposition. Münch. med. Wschr. 1920 I, 449. — (4) Über den Rheumatismus, insbesondere den Muskelrheumatismus (Myogelose). Münch. med. Wschr. 1921 I, 95. — SCHITTENHELM, A.: Hormonbehandlung des Rheumatismus. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 49, 3—16 (1937). — SCHMIDT, A.: (1) Das Problem des Muskelrheumatismus. Med. Klin. 1910 I, 19. — (2) Der Muskelrheumatismus. Bonn 1918. — SCHULTZE, F.: Muskelrheumatismus. Neue Deutsche Klinik, Bd. 7, S. 580.

VEIL: Rheumatismus als Allgemeinerkrankung. Verh. dtsch. orthop. Ges. 1933.

Polymyositis.

AKERREN, Y.: Die differentialdiagnostische Bedeutung der Bluteosinophilie bei Polymyositis. Acta med. scand. (Stockh.) 75, 34 (1931).

BAER, J.: Über akute Polymyositis. Münch. med. Wschr. 1904 I, 151. — BENDER, E.: Fall von Dermatomyositis. Dermat. Wschr. 1933 I, 13. — BEZECNY, RUDOLF: Dermatomyositis. Arch. f. Dermat. 171, 242 (1935).

DEAK, E.: Über akute hämorrhagische Myositis. Chir. Arch. 282, 895 (1931). — DILGER, MARION: Stoffwechseluntersuchungen bei Dermatomyositis. Z. Kinderheilk. 58, 565—573 (1936). — DORNER, G.: Fall von Polymyositis. (Med. Ges. Leipzig.) Münch. med. Wschr. 1925 I, 367. — DOWLING, G. B.: Two cases of dermatomyositis. Proc. roy. Soc. Med. 31, 1357 (1938) and St. Thomas' Hosp. Rep. 1, 150 (1936).

FIEDLER, E.: Fall von chronischer Polymyositis mit hochgradiger Eosinophilie. Münch. med. Wschr. 1931 I, 1179. — FRISCH, A. V.: Zur Klinik der Dermatomyositis. Med. Klin. 1927 II, 1405.

GOTTSTEIN, E.: Über Polymyositis. Dtsch. Arch. klin. Med. 91, 198 (1907). — GRÖNBERG, A.: Fall von Polymyositis. Z. Neur. 98, 487 (1925). — GÜNTHER, H.: Die kryptogenen Myopathien. Erg. inn. Med. 58, 331 (1940).

HÄMMES, F. R.: Polymyositis chronica. Med. Klin. 1920 I, 876. — HEPP, P.: Über einen Fall von akuter parenchymatöser Myositis. Berl. klin. Wschr. 1887 I, 389.

INGRAM, J. T. and M. STEWART: Dermatomyositis. Brit. J. Dermat. 46, 53 (1935).

KANKLEIT: Über primäre nichteitrige Polymyositis. Dtsch. Arch. klin. Med. 120, 335 (1916). — KARGER: Dermatomyositis. Dtsch. med. Wschr. 1922 I, 112. — KELLER, R.: (1) Dermatomyositis. Z. Kinderheilk. 58, 551 (1936). — (2) Zur Dermatomyositis im Kindesalter. Z. Kinderheilk. 58, 551—563 (1936). — KLINGMANN, W. D.: Dermato-neuromyositis. Arch. of Neur. 24, 1187 (1930). — KNIERIM, H.: Über akute, nicht eitrige Polymyositis. Dtsch. Z. Nervenheilk. 47/48, 296 (1913).

MARCUS, ISRAEL H. and JOSEPH WEINSTEIN: Dermatomyositis; report of a case with a review of the literature. Ann. int. Med. 9, 406—425 (1935). — MARINESCO, G. STATE

DRAGANESCO et E. FACON: Nouvelles contributions à la connaissance des polymyosites primitives. (Étude anatomoclinique d'un cas de polymyosite hémorragique disséquante.) Ann. d'Anat. path. **11**, 537 (1934). — MARINESCU, G. DRAGANESCO, FACON et BUTTU: Polymyositis haemorrhagica. Dtsch. Z. Nervenheilk. **143**, 229 (1937).

PICK, W.: Dermatomyositis. Arch. f. Dermat. **173**, 302 (1935).

SCHÖNBRUNNER, E.: Über einen durch Vitamin B₁ geheilten Fall von Polymyositis. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 257. — SELLEI, J.: Pathogenese und Therapie der Dermatomyositis. Dermat. Z. **73**, 197 (1936). — SENATOR, H.: (1) Über akute und subakute multiple Neuritis und Myositis. Z. klin. Med. **15**, 61 (1889). — (2) Über akute Polymyositis und Neuro-myositis. Dtsch. med. Wschr. **1893 I**, 933. — SINGER, K.: Myositis und Eosinophilie. Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 281 (1933). — STEINITZ, H. u. FR. STEINFELD: Untersuchungen zum Kreatinstoffwechsel bei Dermatomyositis. Z. exper. Med. **79**, 319 (1931). — STRÜMPFEL, AD. v.: Zur Kenntnis der primären akuten Polymyositis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **1**, 479 (1891).

TURNER, J. C.: Dermatomyositis. New England J. Med. **216**, 158 (1937).

UNVERRICHT, H.: (1) Polymyositis acuta progressiva. Z. klin. Med. **12**, 533 (1887). — (2) Dermatomyositis acuta. Dtsch. med. Wschr. **1891 I**, 41.

WAGNER, E. L.: (1) Fall einer seltenen Muskelkrankheit. Arch. Heilk. **4**, 282 (1863). — (2) Ein Fall von akuter Polymyositis. Dtsch. Arch. klin. Med. **40**, 241 (1887). — WEINBERGER, M.: Über eine chronisch verlaufende Polymyositis mit Ausgang in progressive Muskelatrophie. Wien. med. Wschr. **1933 I**, 100, 137, 162. — WOLF, A. and S. L. WILENS: (1) Dermatomyositis. Amer. J. Path. **12**, 235 (1936). — (2) Dermatomyositis. A report of two cases with complete autopsy. Amer. J. Path. **12**, 235 (1936).

ZALKA, E. v.: Seltsamer Fall von Polymyositis. Virchows Arch. **281**, 114 (1931).

Myositis acuta epidemica (BORNHOLMSche Krankheit).

HEIDE, E.: Die Bornholmer Krankheit. (Myalgia acuta epidemica Sylvest.) Berlin: Richard Schoetz 1937.

LINDBERG, G.: Myalgia epidemica im Kindesalter. Acta paediatr. (Stockh.) **19**, 1 (1936).

PETREN, E.: Über die Ausbreitung der epidemischen Myalgie in Schweden 1931. Sv. Läkartidn. **1933**, 1153—1165. — PICKLES, W. N.: Epidemic myalgia in Children. Brit. J. Childr. Dis. **34**, 85 (1937).

RASMUSSEN, R. K.: (1) Über Myalgia acuta epidemica in Island. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1931 I**, 56. — (2) Über „Stind“ (Myalgia epidemica) auf den Faeröern. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1935**, 83. — RUDDER, B. DE: Myalgia acuta epidemica (Bornholmer Krankheit) und epidemische Poliomyelitis. Klin. Wschr. **1937 I**, 585.

STEINFELD, F.: Zur Kenntnis der Dermatomyositis. Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 959. — SYLVEST, E.: Epidemie myalgia. Bornholm disease. Copenhagen: Levin & Munksgaard u. London: Humphrey Milford 1934.

THIELE, W.: Über einige Fälle von bornholmähnlicher Myalgie. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 7—8.

UNVERRICHT: (1) Über eine eigentümliche Form von akuter Muskelentzündung mit einem der Trichinose ähnlichem Krankheitsbilde. Münch. med. Wschr. **1887**. — (2) Polymyositis acuta progressiva. Z. klin. Med. **12**, 533 (1887). — (3) Dermatomyositis acuta. Dtsch. med. Wschr. **1891**, 41.

WOLTER, FR.: Bornholmer Krankheit (Myalgia epidemica) und epidemische Kinderlähmung (Poliomyelitis epidemica). Klin. Wschr. **1937 II**, 1087.

Myositis ossificans.

DIETSCHY: Über eine eigentümliche Allgemeinerkrankung mit vorwiegender Beteiligung von Muskulatur und Integument. Z. klin. Med. **64**, 377 (1907).

FISCHER, JÜRGEN: Über Myositis ossificans progressiva. Z. orthop. Chir. **59**, 544—550 (1933).

GORLITZER, P.: Beitrag zur Genese der Myositis ossificans multiplex progressiva. Wien. med. Wschr. **1933 I**, 495. — GOTO, S.: Zur Kenntnis der sogenannten Myositis ossificans. Arch. klin. Chir. **187**, 781 (1937).

HAMADA, GAWAD: Myositis ossificans multiplex. Brit. med. J. Nr. 3929, 840 (1936). — HIRSCH, F. u. A. LÖW-BEER: Über einen Fall von Myositis ossificans progressiva. Med. Klin. **1929 II**, 1661.

ISRAEL, A.: Über Myositis ossificans neurotica nach Schußverletzung des Rückenmarkes. Fortschr. Röntgenstr. **27**, 365 (1919/21).

KRAUSE u. TRAPPE: Ein Beitrag zur Kenntnis der Myositis ossificans progressiva. Fortschr. Röntgenstr. **11**, 229 (1907).

LAUX, F.-J.: Myositis ossificans circumscripta neurotica. Fortschr. Röntgenstr. **37**, 876 (1928).

PETERI u. SINGER: Ein Fall von Myositis ossificans progressiva bei einem 4 Jahre alten Knaben. Fortschr. Röntgenstr. **15**, 363 (1910).

RINDERMANN, J.: Ein weiterer Fall von Myositis ossificans progressiva. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 856.

SCHULTZE, W. H.: Verkalkung. Erg. Path. **14** (1910). — STEMPERL: Die sogenannte Myositis ossificans progressiva. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **1898**.

UEHLINGER, E.: Myositis ossificans progressiva. Erg. med. Strahlenforsch. **7**, 175 (1935).

VOSS, HANS: Über die parostalen und paraartikulären Knochenneubildungen bei organischen Nervenkrankheiten. Fortschr. Röntgenstr. **55**, 423—441 (1937).

WILMS: Arthropathie, Myositis ossificans und Exostosenbildung bei Tabes. Fortschr. Röntgenstr. **3**, 39 (1900).

ZIELINSKI, R.: Zwei Fälle von Myositis ossificans progr. multiplex. Fortschr. Röntgenstr. **44**, 508 (1931).

Calcinosis universalis.

AISENBERG, M. F.: Über Calcinosis interstitialis universalis. Fortschr. Röntgenstr. **39**, 443 (1929).

BENDIXEN, KAARE: Ein Fall von Calcinosis interstitialis. Med. Rev. **54**, 423 (1937).

DIETSCHY: Über eine eigentümliche Allgemeinerkrankung mit vorwiegender Beteiligung von Muskulatur und Integument. Z. klin. Med. **64**, 377 (1907).

GAZA, v.: Über Calcinosis interstitialis universalis. Fortschr. Röntgenstr. **19**, 372 (1912/13).

KRAUSE, P. u. M. TRAPPE: Über die Calcinosis interstitialis (progressiva et regressiva), ein neues Krankheitsbild. Fortschr. Röntgenstr. **14**, 165 (1909/10).

PAUCKE, ANNEMARIE: Calcinosis interstitialis universalis. Fortschr. Röntgenstr. **51**, 602 (1935).

STERREN, H. A. VAN DER: Calcinosis interstitialis progressiva. Mschr. Kindergeneesk. **3**, 396 (1934).

VERSÉ: Über Calcinosis universalis. Beitr. path. Anat. **53**, 212 (1913).

Kalkgicht.

COHN u. FREYE: Ungewöhnliche Kalkablagerungen im Bindegewebe. Med. Klin. **1930 II**, 1400.

DRUCKER: Kalkablagerung unter die Haut. Dtsch. med. Wschr. **1919 I**, 692.

FRIEDLÄNDER, J.: Untersuchung des gesamten Mineralstoffwechsels bei Calcinosis universalis. Dtsch. Arch. klin. Med. **166**, 107 (1930).

LEWY, B.: Ein Fall von Kalkgicht. Med. Klin. **1930 I**, 964.

MOSBACHER: Ein Fall von Kalkeinlagerung unter die Haut. Dtsch. Arch. klin. Med. **128**, 107 (1919).

STEINITZ: Kalkgicht und Calcinosis universalis. Klin. Wschr. **1930 II**, 1632.

Spätrachitis.

(Rachitis tarda.)

Von

E. HÄSSLER-Leipzig.

Mit 13 Abbildungen.

Geschichtliches. Bereits vor Jahrzehnten war aufgefallen, daß die für die Rachitis der Säuglinge charakteristischen Skeletveränderungen gelegentlich auch bei älteren Kindern in der Pubertätszeit entstehen können. TROUSSEAU und LASÈGUE hatten schon um die Mitte des 19. Jahrhunderts vermutet, daß die Knochenerweichung des wachsenden Skelets (Rachitis) sogar mit der Knochenerweichung des ausgewachsenen Skelets (Osteomalacie) ihrem Wesen nach identisch sei und daß die Unterschiede zwischen diesen Skeletaffektionen nur darauf beruhen, daß im ersten Falle der in der Entwicklung begriffene, im anderen der fertig gebildete Knochen erkrankt.

OLLIER schlug 1861 für die Rachitis der Pubertätszeit (Rachitis adolescentium) den Namen Rachitisme tardif (Rachitis tarda) vor. Dieser Name hat sich seitdem allgemein eingebürgert.

1879 wies VON MIKULICZ darauf hin, daß gewisse Wachstumsverkrümmungen und Belastungsdeformitäten des Pubertätsalters echt rachitischer Natur sein können. Er fand bei anatomischen Untersuchungen eine meßbare Verbreiterung der Knorpelwucherungszone an den Epiphysenlinien von Femur und Tibia, zackigen Verlauf der Knorpelknochengrenze mit Aufsteigen breiter Markpapillen und mit Liegenbleiben unaufgeschlossener Knorpelzellen bis weit in die Diaphyse hinein.

Durch spätere eingehende Untersuchung, insbesondere von POMMER (1895) und von SCHMORL (1905), wurde der Nachweis erbracht, daß diese Veränderungen das ganze Skelet betrafen und daß Rachitis, Spätrachitis und Osteomalacie anatomisch eine tatsächliche Einheit bilden. LOOSER konnte später auf Grund von klinischen, röntgenologischen und anatomischen Befunden dieses Ergebnis bestätigen.

Definition des Begriffes „Rachitis tarda“. Unter Rachitis tarda versteht man nach CZERNY und SCHMORL alle Fälle *florider* Rachitis, die etwa vom 4. Lebensjahre an *entstehen*. Im allgemeinen ist die typische Spätrachitis eine D-avitaminotische Ossifikationsstörung der Pubertätszeit vom 12.—18. Lebensjahre. Das 3.—11. Lebensjahr zeigt am seltensten floride rachitische Erkrankungen, mit Ausnahme jener Fälle, die mangels ungenügender Behandlung noch aus der Säuglingszeit persistieren oder sich als therapieresistent erweisen. Diese gehören, streng genommen, nicht zur eigentlichen Spätrachitis; man bezeichnet sie besser als Rachitis inveterata. Nicht zur Spätrachitis gehören ferner alle Skeletdeformierungen, die als Rest einer Säuglingsrachitis nachweisbar bleiben (z. B. HARRISONsche Furche) oder Verbiegungen, die sich auf dem Boden einer ausgeheilten Säuglingsrachitis entwickeln, ohne daß erneute Zeichen einer *floriden* Rachitis nachweisbar werden (z. B. Entwicklung einer Verbiegung der Wirbelsäule auf der Basis eines rachitischen Skoliosekeimes nach SCHEDE).

Verbreitung von Spätrachitis. Echte Spätrachitis ist in ausgeprägter Form eine seltene Erkrankung. WIELAND konnte 1914 im Schrifttum etwa 70 Fälle auffinden. Ende des Weltkrieges trat jedoch als Folge der Hungerblockade in Deutschland eine starke Zunahme dieser Krankheit auf, von der meist jugendliche Fabrikarbeiter betroffen wurden (BENINDE, FROMME, LOOSER u. a.).

Gehäuftes Vorkommen von Spätrachitis wird außerdem aus Indien mitgeteilt (STAPLETON, HUTCHISON und STAPLETON). Hier erkrankten die weiblichen Angehörigen der Banya-Kaste im Alter von 8—15 Jahren, welche unter dem Einfluß des Purdah-Lebens (mangelnde Belichtung) stehen.

In den letzten Jahren finden sich im deutschen Schrifttum nur spärliche Mitteilungen über Spätrachitis. Auch am großen Krankengut der Leipziger Universitätskliniken konnten nach eigenen Feststellungen keine eindeutigen Fälle mehr beobachtet werden. Wenn bei älteren Kindern noch floride Rachitiserkrankungen schwereren Grades nachweisbar waren, so handelte es sich um therapeutisch schwer zu behandelnde Fälle von Rachitis inveterata, über welche auch im Schrifttum wiederholt berichtet wurde (BORN-SCHUEER, KÜSTER, GILL, ALBRIGHT-BUTLER-BLOOMBERG u. a.).

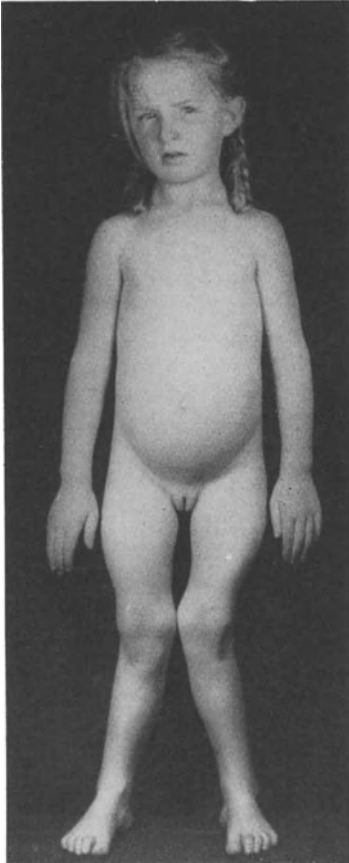


Abb. 1. Charlotte P., 8 Jahre.
(Spätrachitis.)

Hingegen wird gelegentlich diskutiert, daß Abortivfälle von Spätrachitis häufiger vorkommen. So vermutet STÖLTZNER, daß leichte Skoliosen und positives Facialisphänomen, die etwa 15% aller Schulkinder aufweisen, als Zeichen schleichender Spätrachitis mit latenter Tetanie aufgefaßt werden müssen. Von anderen Autoren wird jedoch ein Zusammenhang dieser Symptome mit Spätrachitis abgelehnt (RABL).

Klinik. Die Symptome bei Rachitis tarda, welche die Patienten zum Arzt führen, sind nach TOBLER auffällig gleichförmig. Sie klagen über Beschwerden beim Stehen und Gehen, ungewohnte rasche Ermüdung, Schmerzen, die immer in den Unterschenkeln und Knien, bisweilen auch in den Knöcheln oder im ganzen Bein angegeben werden. Mitunter ist der Gang verändert, er wird unsicher, watschelnd. Allmählich treten Verkrümmungen der Beine auf, die durch Spontanfrakturen bedingt sein können (HASS). Bei oft jahrelangem Bestehen weist die Spätrachitis einen erheblichen Rückstand im Längenwachstum (rachitischer Zwergwuchs) und in der allgemeinen Entwicklung, namentlich der sekundären Geschlechtsmerkmale auf (Infantilismus).

In schweren Fällen können sich nach LOOSER Anämie, tetanische Symptome und fleckige Pigmentationen im Gesicht entwickeln. Kopfschweiße, Milzschwellungen und Verdauungsstörungen treten ganz zurück. Objektiv finden sich vorwiegend Veränderungen am Knochensystem, insbesondere Genua valga und vara, Plattfüße und meist ein Rosenkranz (Abb. 1—3). Die Epiphysen im Bereich der Hand-, Knie- und Sprunggelenke sind im floriden Stadium verdickt. In schweren Fällen wird der Knochen druckempfindlich.

Blutchemisch müssen wir auch bei der floriden Spätrachitis die charakteristischen Merkmale der floriden Säuglingsrachitis erwarten, d. h. eine pathologische Senkung des Serum-Phosphor- und eventuell auch des Serum-Calciumwertes, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß im Verlaufe der Entwicklung

der Phosphorspiegel im Blut normalerweise absinkt, so daß bei Jugendlichen nur Werte unter 3 mg.-% für die Diagnose sicher verwertet werden können. Öfter wurden bei florider Spätrachitis leicht erhöhte Calciumwerte beschrieben (KÜSTER, RACUGNO). Die Phosphatasewerte sind erhöht. Im Blutbild wurde gelegentlich eine relative Lymphocytose beschrieben (ASCHEHEIM, HENZE).

Ätiologie und Pathogenese. Die Ursachen einer Spätrachitis sind dieselben wie für die Rachitis überhaupt — mangelnde Zufuhr D-vitaminhaltiger Nahrungsmittel und ungenügende Belichtung des Organismus. So wird verständlich, daß die Krankheit am Ende des Weltkrieges gerade bei den jugendlichen Fabrikarbeitern der Großstädte gehäuft auftrat. Die



Abb. 2. Eugen F., 19 Jahre. (Spätrachitis, Beobachtung von TOBLER und LOOSER.)

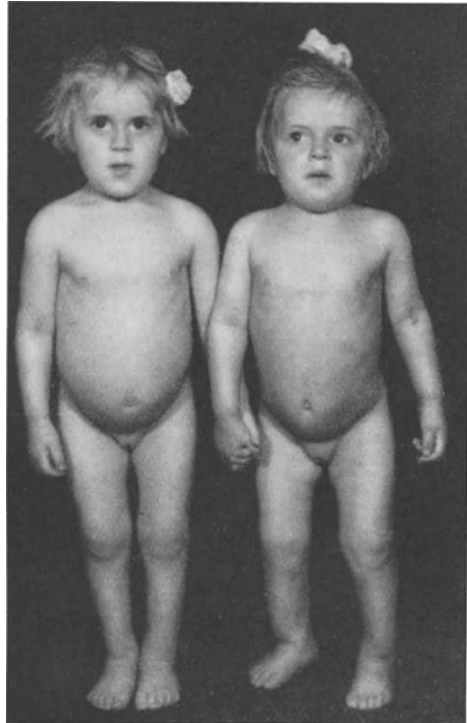


Abb. 3. Inge und Lore K., 5 und 4 Jahre. (Rachitis inveterata.)

wichtigsten Vitaminträger (Milchfett, Eigelb) fehlten damals fast gänzlich in der Ernährung. Durch Besserung der Ernährung und durch gesetzliche Regelung einer genügenden Freizeit für jugendliche Arbeiter, ferner durch Schaffung von Turn- und Sportplätzen in freier Lage konnte die Krankheit wirksam bekämpft werden.

Der eigentliche Wirkungsmechanismus des D-Vitamins ist noch nicht völlig geklärt. Zweifellos hat sein Mangel eine allgemeine Stoffwechselerkrankung zur Folge, die mit einer Verlangsamung des Stoffwechselbetriebes und dadurch mit einer vermehrten Bildung saurer Stoffwechselprodukte (Azidose) einhergeht. Die Absättigung der sauren Valenzen im Blut ist nur möglich durch vermehrte Bildung von Ammoniak und primärem Natriumphosphat. Beide wurden deshalb in erhöhtem Maße bei der Rachitis im Urin ausgeschieden. Über das Zustandekommen der gleichzeitig mit diesen Vorgängen einhergehenden Störungen im Phosphat- und Calciumstoffwechsel liegen zahlreiche theoretische Erörterungen vor, jedoch ist eine endgültige Stellungnahme noch nicht möglich.

Histologisch finden sich bei der Rachitis folgende wesentliche Befunde:
1. Charakteristische Veränderungen an den Epiphysenknorpeln Verbreiterung und abnorme Vascularisation der Knorpelwucherungszone. Die unter

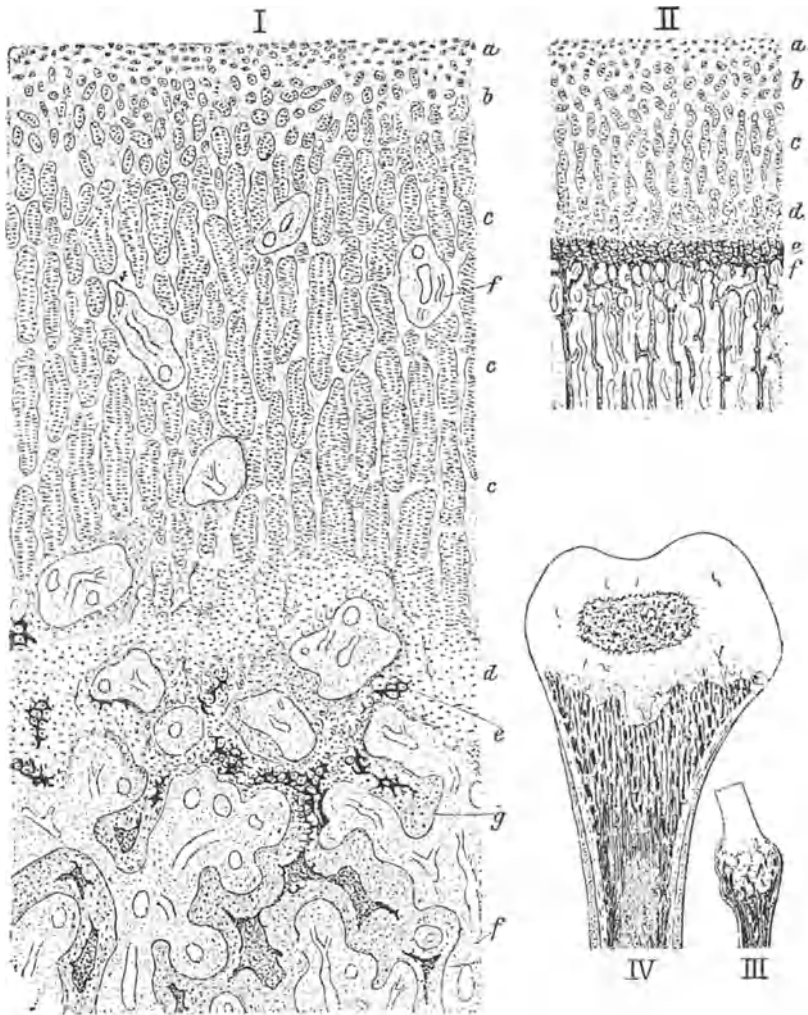


Abb. 4. I Rachitis. Längsschnitt durch die Ossifikationsgrenze des oberen Diaphysenendes des Femurs. Von einem 1jährigen Kinde. *a* Normaler ruhender, *b* mäßig wuchernder hyaliner Knorpel. *c* Lange Kolonnen wuchernder, gerichteter Knorpelzellen (Knorpelzellsäulen); die Zone ist in der Abbildung verkürzt. *d* Zone großzelliger Knorpels ohne Säulenbildung. *e* Verkalkte Knorpelgrundsubstanz. *f* Gefäßreiche Markräume, die weit in den wuchernden Knorpel vordringen. *g* Osteoides Gewebe, das zum Teil direkt aus dem Knorpel, zum größeren Teil aber aus dem Mark gebildet wird. Hier und da sind Reste alter Knochenbälkchen, an anderen Stellen Kalkablagerungen (schwarz) im Zentrum osteoider Gewebsbalken zu sehen. II Normale Ossifikationsgrenze des oberen Diaphysenendes des Femurs (normale endochondrale Ossifikation). $\frac{1}{2}$ jähriges Kind. *a* Ruhender hyaliner Knorpel. *b* Zone der beginnenden Knorpelwucherung. *c* Knorpelzellsäulen. *d* Säulen hypertrophischer Knorpelzellen. *e* Zone der präparatorischen Verkalkung. *f* Zone der ersten Markräume. Dann folgt die Zone der Knochenbildung. III Rachitis. Übergang von der knorpeligen zur knöchernen Rippe. (Nat. Größe.) IV Rachitis mäßigen Grades. Unteres Femurende. Weiches periostales Osteophyt. Von einem $\frac{1}{2}$ jährigen Kinde. (Nat. Größe.) (Nach KAUFMANN.)

normalen Verhältnissen verkalkten Pfeiler der Grundsubstanz zwischen den Knorpelzellsäulen der Ossifikationszone sind verschwunden oder sehr vermindert. Die Knorpelbalken verwandeln sich nicht in reguläre Knochen, sondern in kalkloses osteoides Gewebe. Durch neu vorrückende Gefäßsprossen wird diese

Bildung wieder eingeschmolzen und es entsteht statt gerichteter Spongiosabalken ein wirres, schwammähnlich zusammengefügtes kalkarmes Balkenwerk (Spongoid) von geringer Widerstandsfähigkeit (Abb. 4).

2. Ausbildung von pathologisch vermehrtem Osteoid, d. h. von abnorm breitem osteoblastenbesetzten kalklosen Säumen am Rande sämtlicher endochondral und periostal gebildeter Knochenbälkchen, welches über das physiologische Maß kalklose Knochenanlagerung weit hinausgeht, und zwar am ganzen Skelet.

Wichtig ist, daß das unverkalkte osteoide Gewebe durch Neubildung entsteht und nicht auf pathologischem Kalkentzug (Halisterese) beruht, wie VIRCHOW irrtümlich für die Osteomalacie angenommen hatte. Der physiologische Abbau

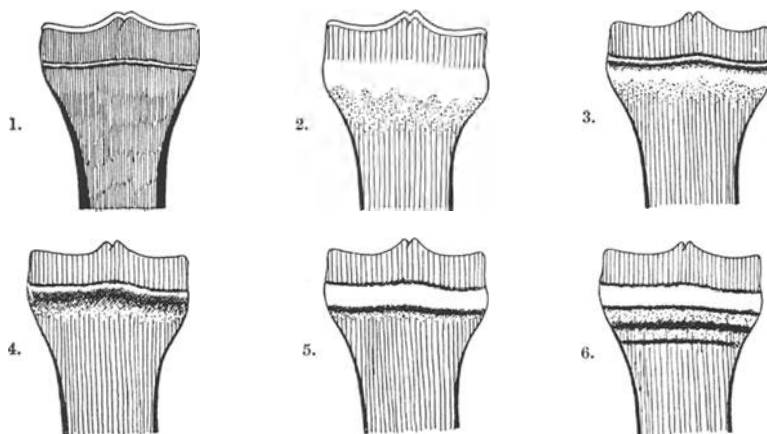


Abb. 5. Schematische Darstellung der rachitischen Epiphysenveränderungen im floriden, Heilungs- und Remissionsstadium. 1. Normales Epiphysenende, Epiphysenknorpel schmal und regelmäßig, mit deutlicher präparatorischer metaphysärer Verkalkungszone und etwas schmalerer epiphysärer Verkalkungszone. Spongiosa dicht, in der Diaphyse bis an die präparatorische Verkalkungszone reichend. Corticalis kräftig, von der Epiphysse an rasch an Dicke zunehmend. 2. Floride Rachitis, Epiphysenknorpel verbreitert, gegen die Diaphyse unregelmäßig begrenzt. Zwischen ihm und der Diaphyse strukturlose, osteoide Zone (punktiert), die metaphysäre präparatorische Verkalkungszone ist verschwunden, ebenso die epiphysäre Verkalkungszone. Spongiosa aufgelockert, Corticalis verdünnt, ihr diaphysäres Ende durch den sich buckelig vorwölbenden Epiphysenknorpel becherförmig ausgeweitet. 3. Rachitis in beginnender Heilung. Wiederauftreten der epiphysären Verkalkungszone und einer neuen metaphysären Verkalkungszone mitten im Knorpel in der Gegend der Knorpelzellsäulen. 4. Rachitis in fortschreitender Heilung. Die Verkalkung des Knorpels schreitet von der neu auftretenden metaphysären Verkalkungszone gegen den freien Knorpelrand fort und erzeugt eine stark verbreiterte Verkalkungszone. 5. Rezidivierende Rachitis. Die bei der Heilung gebildete Verkalkungszone ist durch das Wachstum des Knorpels von ihrer normalen Stelle diaphysenwärts verschoben worden und bleibt trotz des Rezidivs größtenteils erhalten. Auch die während der Remission etwas breiter als normal gebildete epiphysäre Verkalkungszone behält meist ihre Verkalkung auch während des Rezidivs, wenn dasselbe nicht zu lange dauert. 6. Rachitis, in deren Verlauf mehrere Remissionen und Rezidive aufeinander gefolgt sind. (Nach LOOSER.)

von Knochen durch die Tätigkeit der Osteoclasten ist nicht beschleunigt, das neu gebildete osteoide Gewebe hat jedoch nicht die Fähigkeit, sich in physiologischer Weise mit Kalksalzen zu imprägnieren. So muß der Knochen bei längerem Bestand der Störung allmählich kalkarm und damit malacisch werden. Die Störung muß dort am stärksten in Erscheinung treten, wo das meiste osteoide Gewebe gebildet wird, und das ist im Bereich der Wachstumsfuge.

Röntgenbefunde bei Spätrachitis. Am deutlichsten sind die bei Rachitis tarda an den Wachstumsfugen auftretenden Veränderungen im Röntgenbilde erkennbar. Man begegnet den gleichen Befunden wie bei der kindlichen Rachitis: Verbreiterung und Unschärfen der Wachstumsfuge sowie Entwicklung der Becherform. An die verbreiterte Knorpelfuge schließt sich diaphysenwärts, also im Bereich der Metaphyse, eine strukturlose Zone (die osteoide Zone) an (Abb. 5—7). Die präparatorische Verkalkungszone, die normalerweise als dichte Linie (Epiphysenlinie) im Röntgenbild erkennbar ist, fehlt also mehr oder weniger.

Regelmäßig findet sich eine recht erhebliche Atrophie der Spongiosa und der Corticalis. Letztere ist verdünnt, erstere in Lamellen aufgeblättert und weitmaschig (Osteoporose). Die periostale Osteophytenbildung im Bereich der Diaphyse tritt

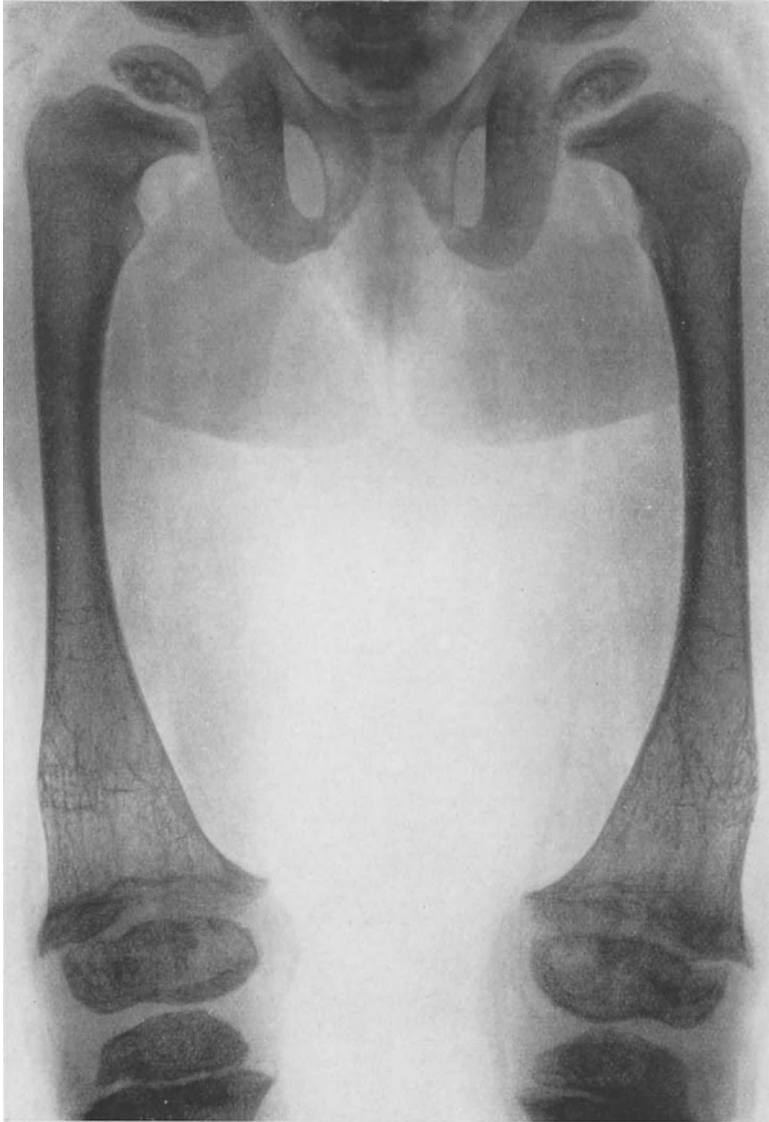


Abb. 6. Oberschenkel von Inge K. (Abb. 3). (Univ.-Kinderklinik Leipzig.)

im Gegensatz zur Säuglingsrachitis ganz in den Hintergrund. Besonders an den Kniegelenken kann bei gleichzeitigem Vorhandensein von Belastungsdeformitäten (Genua valga und vara) im Bereich sowohl der distalen Femurfuge als auch der proximalen Tibiafuge die rachitische Verbreiterung der Wachstumsfuge einseitig auftreten. Diese ist dann auf der konkaven Seite breiter als auf der Seite der Konvexität (Entlastungsseite). (Abb. 8.)

MAASS hat darauf hingewiesen daß dieses Phänomen auf statischer Veränderung der Zug- und Druckwirkung beruht. Man beobachtet z. B. auch bei der Schädelrachitis der Säuglinge (Craniotabes), daß diese auf der Aufliegeseite des Schädels bei gewohnheitsmäßiger Seitenlage am stärksten in Erscheinung

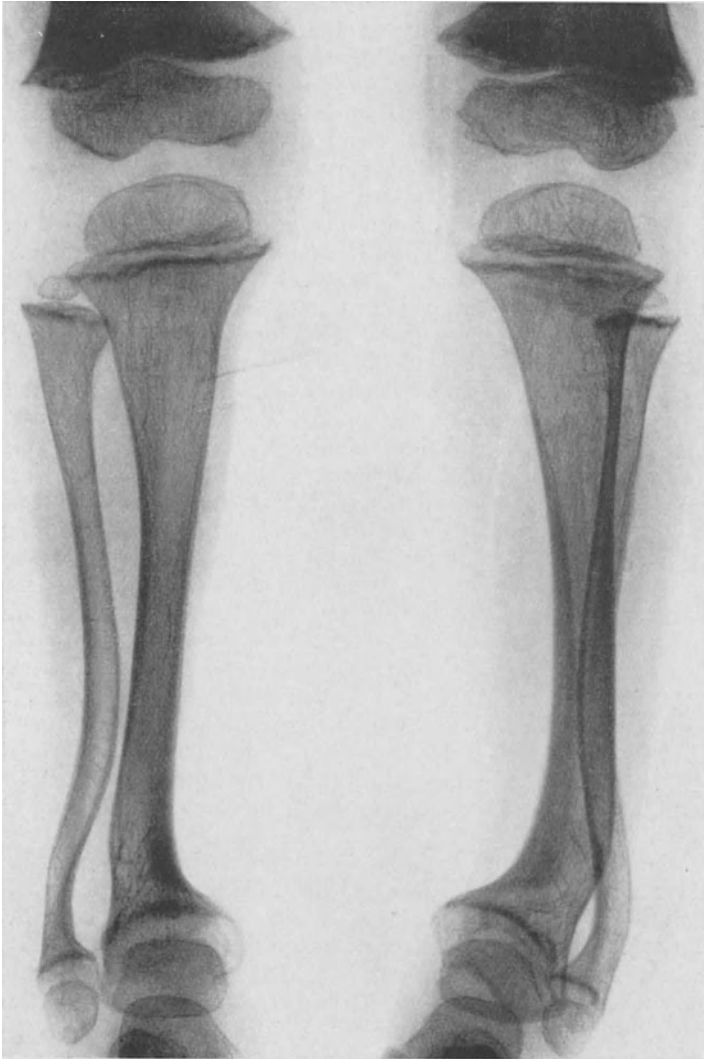


Abb. 7. Unterschenkel von Lore K. (Abb. 3). (Univ.-Kinderklinik Leipzig.)

tritt. Durch Druck wird demnach das Entstehen einer rachitischen Veränderung begünstigt. Somit findet auf der belasteten Seite des Kniegelenkes zunächst kein stärkeres Wachstum statt, sondern die Umwandlung in Knochen ist auf der entlasteten Seite erleichtert.

Mitunter kommt es bei schwerer Form von Spätrachitis zu Infraktionen (Abb. 9). Im weiteren Verlauf der Erkrankung tritt an der Stelle der Einknickung eine starke Resorption von Knochensubstanz und die Bildung eines

zunächst kalklosen Callus auf. Der alte lamellöse Knochen wird an dieser Stelle durch Umbau allmählich durch geflechtartigen Knochen ersetzt (Umbauzonen von LOOSER). Im Röntgenbild finden sich dann Aufhellungszonen, die eine Kontinuitätstrennung und somit einen echten Bruch vortäuschen. Eigentliche Spontanfrakturen kommen aber im Gegensatz zur Osteospathyrosis bei Rachitis nicht vor.

Bleibt eine rachitische Erkrankung längere Zeit florid, so kann sich im Bereich der verbreiterten Metaphysen eine so lockere Bälkchenstruktur entwickeln, daß im Röntgenbilde cystische Aufhellungen vorgetäuscht werden. Es ergeben sich dann Röntgenbefunde, die weitgehende Ähnlichkeit mit solchen bei Osteopathia fibrosa cystica oder Enchondromen aufweisen (Abb. 10 und 11).



Abb. 8. Spätrachitis, Eugen F. (Abb. 2). Kniegelenkepiphyse bei Genua vara. Auf der abnorm belasteten konkaven Seite der Krümmung erhält sich der Epiphysenknorpel länger als auf der entlasteten konvexen Seite, wo er bereits verschwunden ist. (Nach LOOSER.)

Bei Heilungsvorgängen wird Kalk in den Epiphysenknorpel abgelagert. Es tritt zunächst eine Verkalkungslinie im unverkalkten Knochen dort auf, wo sie normalerweise sein sollte, d. h. in geringer Entfernung von der epiphysären Knorpelknochengrenze. Allmählich schreitet diese Verkalkungszone diaphysenwärts fort und erscheint im ausgeheilten Stadium als relativ dichtes und breites Schattenband im Röntgenbild (Abb. 12). Bei rezidivierendem Krankheitsverlauf können so hintereinander mehrere Verdichtungszone entstehen (Remissionslinien). Derartige Remissionslinien können bei Ausbildung von Deformitäten auf der konvexen Seite der pathologischen Krümmung weiter auseinander liegen als auf der konkaven (Abb. 13). Es muß hieraus der Schluß gezogen werden, daß der Knorpel auf der entlasteten Seite stärker in die Länge wachsen kann als auf der abnorm belasteten Seite. Dies würde eine allmähliche Verschlimmerung der bestehenden Deformität als Folge eines ungleichen Wachstums bedeuten. Nach völliger Ausheilung der Rachitis kann der durch die Krankheit im Wachstum zurückgebliebene Teil

des Epiphysenknorpels durch stärkeres Wachstum (evtl. sogar überschießend) die entstandene Deformität wieder ausgleichen bzw. sogar überkorrigieren.

Differentialdiagnose. Nicht alle bei jugendlichen Individuen vorkommenden Skeletverbiegungen sind rachitischer Genese. Häufig handelt es sich dabei um konstitutionell bedingte Minderwertigkeiten des Skelets (z. B. der sog. weiche Thorax). Auch der parasternale Rippenbuckel, bestimmte Formen der HARRISONschen Furche und des Rosenkranzes haben mitunter eine andere, nicht-rachitische Ursache. Blutchemisch finden sich bei diesen nicht-rachitischen Deformitäten völlig normale Serum-Kalk- und Serum-Phosphorwerte.

Ferner können alle Formen sog. Spätchondrodystrophie zu nicht-rachitischen Deformitäten führen. SCHORR grenzte die Spätchondrodystrophie 1913 auf Grund histologischer Untersuchungen von der Spätrachitis ab. MURK JANSEN faßte alle Verlaufsformen dieser Wachstumsstörung unter den Begriff der Dysostosis enchondralis zusammen; er rechnet hierunter unter anderem die MORQUIOSche und SILFERSKJÖLdsche Krankheit. Auch bestimmte Deformierungen einzelner Gelenke, z. B. die Coxa vara congenita, gehören nach BUDDÉ u. a. zur Spätchondrodystrophie. Die Abgrenzung der Spätchondrodystrophie von der Rachitis ist röntgenologisch durchaus möglich. Bei normalem Kalkgehalt finden sich schwere Veränderungen im Bereich der Epiphysen, die an Röntgenbilder von juveniler Malacie erinnern können.

Daß alle Formen von juveniler Osteochondropathie wie z. B. die PERTHESSche, SCHLATTERSche, KÖHLERSche und andere Krankheiten mit Rachitis nichts zu tun haben, ist heute, entgegen der einst von FROMME vertretenen Ansicht, wohl allgemein anerkannt.



Abb. 9. Unterschenkel von Charlotte P. (Abb. 1). Infraction der Tibia. (Orthop. Univ.-Klinik Leipzig.)

Auch die von HURLER beschriebene Dysostosis multiplex, die mit schweren Skeletanomalien (Keilwirbelbildung, prämaturnen Synostosen, Zuckerhutform der Phalangen), sowie mit einer Hornhauttrübung und Lipoidstoffwechselstörung einhergeht, kann bei oberflächlicher Untersuchung mit Rachitis verwechselt werden.

Die Osteopathia fibrosa cystica generalisata weist cystische Veränderungen vorwiegend in den Diaphysen, besonders der Fibula, auf. Häufig werden hierbei erhöhte Serum-Calciumwerte festgestellt.

Bei multiplen Enchondromen, die mitunter ebenfalls zu Verwechslungen mit Rachitis führen, finden sich fast regelmäßig die stärksten Veränderungen an



Abb. 10. Unterarm eines 7 $\frac{1}{2}$ -jährigen Patienten mit lange bestehender florer Rachitis. (Orthop. Univ.-Klinik Leipzig).

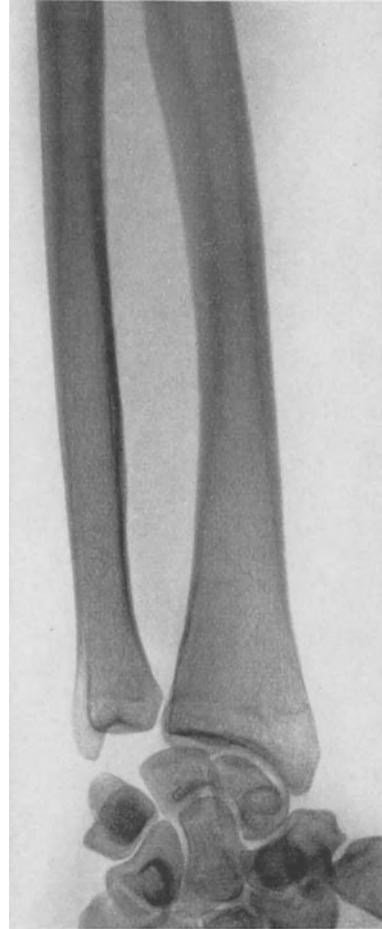


Abb. 11. Derselbe Patient wie Abb. 10 im Alter von 19 Jahren. Völlige Heilung. (Orthop. Univ.-Klinik Leipzig.)

den Phalangen und Metacarpalia (starke Auftreibung mit Zerstörung der Corticalis im Röntgenbild).

Die Osteopsathyrosis (Osteogenesis imperfecta tarda) ist charakterisiert durch abnorm schlanke Knochen mit Verbiegungen und Neigung zu echten Spontanfrakturen. Die Epiphysenknorpel zeigen normale Strukturverhältnisse und eine intakte, deutliche präparatorische Verkalkungszone. Häufig finden sich bei den Erkrankten blaue Skleren und otosklerotische Schwerhörigkeit.

Röntgenologisch können rachitisähnliche Bilder entstehen, ohne daß eine echte Rachitis vorliegt.

Nach MAASS gehören rachitisähnliche Veränderungen, die lokal bei Belastungsdeformitäten, z. B. beim Genu valgum, beobachtet werden, nur dann zur Rachitis, wenn gleichzeitig rachitische Veränderungen auch am übrigen Skelet nachgewiesen

werden können. Nach seinen Darlegungen können sie allein als Folge von Wachstumsstörungen infolge örtlicher mechanischer Einwirkung auftreten, ohne daß eine rachitische Stoffwechselstörung vorzuliegen braucht. Er bezieht sich dabei auf Versuche von MÜLLER, der tierexperimentell solche rachitisähnliche Veränderungen nach Anlagen einer Pseudarthrose am Radius erzeugen konnte und widerspricht der Behauptung von MIKULICZ', daß alle Belastungsdeformitäten Ausdruck einer Rachitis sind.

Rachitis ist immer eine Allgemeinerkrankung. Doch beweisen auch rachitisähnliche Veränderungen am ganzen Skelet noch nicht, daß eine echte Rachitis vorliegt. Wir kennen solche Befunde z. B. bei schweren Nierenstörungen (Hydro-nephrosen), die mit erhöhtem Rest-N und erhöhten Phosphorwerten einhergehen und als renale Rachitis bezeichnet werden. Sie sind durch Vitamin-D-Gaben nicht zu beeinflussen.

Weiterhin kann eine allgemeine Osteoporose, die z. B. bei völliger Inaktivitätsatrophie bei jahrelanger Gipsfixation auftreten kann, eine Rachitis vortäuschen. In letzterem Falle fehlen im besonderen die für Rachitis charakteristischen Veränderungen an den Wachstumsfugen.

Therapie. Bei der Therapie der Rachitis tarda, als auch bei den Hungerosteopathien des Weltkrieges und der Osteomalacie, erwies sich der Lebertran neben Sonnenbestrahlungen und Höhensonnenkuren als äußerst wirksam. Gerade hieraus wurde, von den pathologisch-histologischen Befunden abgesehen, auf eine innere

Zusammengehörigkeit von Rachitis, Hungerosteopathie und Malacie geschlossen. Wir wissen heute, daß das wirksame Prinzip im Lebertran sein Gehalt an Vitamin D₃ ist (7-Dehydrocholesterin). Außerdem enthält Lebertran reichliche Mengen an Vitamin A. Noch von STRÜMPPELL sah im Lebertran kein spezifisches Heilmittel, sondern ein hochwertiges Nahrungsmittel. Phosphorzusatz zum Lebertran, der ursprünglich von KASSOWITZ empfohlen wurde, ist überflüssig, da der Phosphor nicht zu physiologischer Kalkeinlagerung an der Wachstumsfuge, sondern zu einer pathologischen Verkalkung der Metaphysen führt. Der Lebertran wurde in letzter Zeit meist durch aktiviertes Ergosterin (Vitamin D₂) ersetzt. Das in Deutschland am meisten verwendete Präparat ist das Vigantol. Zur Heilung einer schweren Rachitis sind täglich etwa 20—25 Tropfen, im ganzen meist 50 ccm = 15 mg krystallisiertes Vitamin D₂ nötig. In schweren Fällen empfiehlt es sich, von der „Stoßtherapie“ Gebrauch zu machen. Vigantol forte enthält 7,5 mg D₂ in 1 ccm. Eine ausreichende Therapie würde in zweimaliger Verabfolgung von Vigantol forte bestehen.



Abb. 12. Spätrachitis. Unteres Femurende 2 Monate nach Osteotomie und Behandlung. Hochgradige Kalkablagerung in dem stark verbreiterten Epiphysenknorpel. (Nach LOOSER.)

Bei Verfütterung an rachitiskranke Hühnchen erwies sich Vitamin D_3 dem D_2 als überlegen. Auch bei Behandlung der menschlichen Rachitis mit D_3 kommt man im allgemeinen mit der Hälfte der notwendigen Vitamin- D_2 -Gabe aus (HARTENSTEIN). Interessant ist, daß die Überlegenheit des Vitamin D_3 nach den meisten Untersuchungen bei parenteraler Verabfolgung noch deutlicher in Erscheinung tritt. Vielleicht ist eine Umwandlung des Vitamin D_2 in D_3 innerhalb des Organismus nötig, um voll wirksam zu werden, da die größere Zahl der Autoren (NITZSCHKE, LIEBE u. a.) feststellte, daß das Vitamin D_2 bei parenteraler Darreichung fast wirkungslos ist. Allerdings blieb dieses Ergebnis nicht unwidersprochen (THOENES und andere).



Abb. 13. Kniegelenksaufnahme von Charlotte P. (Abb. 1). Stark verbreiterte Epiphysenknochenknorpel. Die Remissionslinien in der verbogenen Tibia konvergieren stark mit dem Epiphysenknochen nach der stärker belasteten äußeren, konkaven Seite der Knochenbiegung zu. (Orthop. Univ.-Klinik Leipzig.)

Diese Unterschiede in der Wirkungsweise von D_2 und D_3 sind insofern von Wichtigkeit, als gelegentlich selbst ausreichende Zufuhren von Vigantol und Höhensonnenbestrahlung eine Rachitis nicht verhüten bzw. heilen können. In solchen Fällen sind die rachitisähnlichen Erkrankungen bei Nierenstörung und bei Diabetes durch genaue diagnostische Untersuchungen (Pyelogramm) auszuschließen. Auch Resorptionsstörungen und schwere Lebererkrankungen (Cirrhosen) können eine Heilung der Rachitis durch peroral verabfolgtes Vigantol in Frage stellen (GERSTENBERGER). Chronische Infekte können die Heilung einer Rachitis verzögern.

Daneben scheinen aber Rachitisformen zu bestehen, bei denen aus unbekanntem Gründen der Wirkungsmechanismus des D-Vitamins nicht in Gang kommt (LIEBE). ALBRIGHT, BUTLER und BLOMBERG vermuten, daß in bestimmten Fällen von Spätrachitis ein „intrinsic resistance“ die therapeutische Wirksamkeit des Vitamin D hemmt und daß diese Hemmung nur durch sehr große Dosen überwunden werden kann. Ähnliche Beobachtungen von NADRAI sowie von BAKWIN, BODANSKY und SCHORR sprechen hierfür.

In diesem Zusammenhang ist eine eigene Beobachtung an einer 6jährigen Patientin von Bedeutung. Bei dem Kinde waren in den letzten Jahren starke Verkrümmung der unteren Extremitäten trotz regelmäßiger Zufuhr von Vigantol und Höhensonne aufgetreten. Die schweren Veränderungen im Röntgenbild sowie das Ergebnis einer histologischen Untersuchung eines Knochenspanes waren keineswegs für Rachitis typisch. Auch bestanden, genau wie im Falle von NADRAI, normale Serum-, Phosphor- und Kalkwerte. Es gelang, die Krankheit mit einem Stoß von Vitamin D_3 (7,5 mg) rasch zu heilen. Derartige Beobachtungen führen zur Annahme eines besonderen Typs der Rachitis oder der Möglichkeit, mit Vitamin D_3 auch bestimmte, niehrachitische Zustände beeinflussen

zu können. Erst die weitere Forschung auf Grund eines größeren Krankengutes wird die endgültige Klärung und Einordnung derartiger Beobachtungen ermöglichen.

In allen Fällen ist bei der Durchführung einer Rachitistherapie für ausreichende gemischte Kost mit reichlich Beigaben von frischem Obst und Gemüse Sorge zu tragen. Kalkzulage erweist sich dann meist als entbehrlich; Kalk allein kann eine Rachitis niemals heilen. Einseitige Mast fördert die Heilung einer Rachitis nicht.

Literatur.

ALBRIGHT, BUTLER and BLOOMBERG: Vitamin-D-Therapie resistente Rachitis. Amer. Dis. Childr. **54**, 529 (1937). — ASCHENHEIM: (1) Neuere Ergebnisse der Rachitisforschungen. Med. Klin. **1910 II**, 1539. — (2) Über die Bedeutung der Rachitis für das Schulkind. Z. Schulgesundh.pfl. u. soz. Hyg. **40**, 215 (1927).

BAKWIN, BODANSKY u. SCHORR: Refraktäre Rachitis. Amer. Dis. Childr. **59**, 560 (1940). — BENINDE: Die Verbreitung der durch die Hungerblockade hervorgerufenen Knochenkrankungen unter der Bevölkerung Preußens. Veröff. Med.verw. **10**, 121 (1920). — BORNSCHEUER: Ein Fall von endogener, gegen D-Vitamin und Licht resistenter, perennierender Rachitis. Z. Kinderheilk. **51**, 56 (1931).

CZERNY: In KRAUS-BRUGSCH'S Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. IX/I, Teil 1. 1923.

FROMME: Die Spätrachitis und ihre Beziehungen zu chirurgischen Erkrankungen. Bruns' Beitr. **118**, 493 (1920).

GERSTENBERGER: Rachitis hepatica. Mschr. Kinderheilk. **56**, 217 (1933). — GILL: Vitaminresistente Rachitis. Arch. Dis. Childr. **14**, 50 (1939).

HÄSSLER: Atypische Spätrachitis unter dem Bilde einer Dysostosis enchondralis metaphysaria (MURK JÄNSEN), geheilt durch Vitamin-D₃-Stoß. Mschr. Kinderheilk. **82**, 63 (1940).

HARTENSTEIN: Vergleichende Untersuchungen über die Behandlung der floriden Rachitis mit dem Vitamin D₃ = nach D₃-Stoß. Mschr. Kinderheilk. **76**, 163 (1938). — HASS: Sitzungsberichte der Ärzte in Wien. Wien. klin. Wschr. **1919 I**, 677. — HENZE: Kasuistisches zur Spätrachitis. Z. klin. Med. **91**, 120 (1921). — HOCHBUTH: Über echte Spätrachitis und ihre organtherapeutische Behandlung. Diss. Leipzig 1920. — HUTCHISON u. STAPLETON: Spätrachitis und Osteomalacie. Brit. J. Childr. Dis. **21**, 18, 96 (1924).

KASSOWITZ: (1) Rachitis und Osteomalacie. Jb. Kinderheilk. **19**, N. F. (1883). — (2) Rachitis tarda. Allg. Wien. med. Ztg **30** (1885). — KÜSTER: Therapeutisch nicht beeinflussbare Rachitis tarda. Diss. Königsberg 1936.

LIEBE: (1) Über die Wirkung von parenteral zugeführtem Vigantol beim rachitischen Säugling. Mschr. Kinderheilk. **61**, 88 (1934). — (2) Über nicht heilbare Rachitis. Mschr. Kinderheilk. **78**, 221 (1939). — LOOSER: Über Spätrachitis und Osteomalacie. Dtsch. Z. Chir. **152**, 210 (1920).

MAASS: Zur Frage der Rachitis tarda. Dtsch. Z. Chir. **179**, 226 (1923). — MIKULICZ, v.: Die seitlichen Verkrümmungen am Knie und deren Heilungsmethoden. Arch. klin. Chir. **23** (1879).

NADRAY: Ein durch D₃-Vitaminstoß geheilter Fall von Spätrachitis. Z. Kinderheilk. **60**, 590 (1939). — NITZSCHKE: Die parenterale Wirksamkeit von Vitamin D₂ und Vitamin D₃ auf die Rachitis. Z. Kinderheilk. **61**, 385 (1940).

OLLIER: Rachitisme tardif. Thèse de Lyon 1895. Zit. nach WIELAND.

POMMER: Untersuchungen über Osteomalacie und Rachitis. Leipzig: F. C. W. Vogel 1885.

RABL: Welche Beziehungen hat die Skoliose zur Rachitis? Arch. f. Orthop. **27**, 29 (1929).

RACUGNO: Über einen Fall von Rachitis tarda mit Zwergwuchs und starker Muskelasthenie. Policlinico infantile **8**, 112 (1940).

SCHUDE: Der Skoliosenkeim. Z. orthop. Chir. **49**, 74 (1928). — SCHIER u. STERN: Über einen Fall von unheilbarer Rachitis. Arch. Kinderheilk. **78**, 176 (1926). — SCHINZ-BAENSCH-FRIEDL: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 4. Aufl., Bd. 1. Leipzig: Georg Thieme 1939.

SCHMORL: (1) Über Rachitis tarda. Dtsch. Arch. klin. Med. **85** (1905). — (2) Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenkrankung. Erg. inn. Med. **4** (1909). — STAPLETON: Spätrachitis nach Osteomalacie in Delhi. Lancet **208**, 1119 (1925). — STÖLTZNER: Schleichende Spätrachitis mit latenter Tetanie. Münch. med. Wschr. **1937 I**, 7. — STRÜMPPELL: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 2, S. 154. Leipzig: F. C. W. Vogel 1920.

THOENES: Die parenterale Wirkung des Vitamin-D-Stoßes. Mschr. Kinderheilk. **85**, 120 (1940). — TOBLER: Über Spätrachitis. Verh. 28. Verslg Ges. Kinderheilk. Karlsruhe **1911**. — TROUSSEAU: Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. Paris 1868. — TROUSSEAU et LASÈGUE: Du Rachitisme et de l'ostéomalacie comparés. Union méd. **1850**, No 77.

WIELAND: Rachitis tarda. Erg. inn. Med. **13**, 616 (1914).

Erkrankungen aus äußeren physikalischen Ursachen. I.

[Kälte, Hitze, Licht, Röntgen- und Radiumstrahlen, Elektrische Energie, Lärm, Erschütterung, Passive Bewegung (Seekrankheit und ähnliche Zustände), Preßluft.]

Von

HANS LUCKE-Göttingen.

I. Hitze- und Kälteschäden.

Einleitung.

Der Mensch ist befähigt, sowohl bei sehr kalten als auch bei sehr warmen Außentemperaturen zu leben, ohne daß es dabei zu Störungen oder körperlichen Schädigungen kommen muß. Die Temperaturspanne, die der Mensch ertragen kann, wird von STICKER mit etwa 100° angegeben, die absoluten Temperaturen liegen dabei zwischen etwa 50° Kälte und 50° Wärme. Bei den extremen Werten handelt es sich dabei alsbald lediglich um die Aufrechterhaltung des Lebens und der Organfunktionen, während die körperliche und vor allem die geistige Leistungsfähigkeit bereits deutliche Einschränkungen zeigen. Die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur gelingt jedoch bei den genannten extremen Temperatureinwirkungen nur unter Aufbietung aller regulatorischen Kräfte und der Möglichkeit ihrer vollkommenen Ausnutzung. Temperaturen, die über die genannten Grenzwerte hinausgehen, können nur unter besonders günstigen Bedingungen und auch nur beschränkte Zeit ertragen werden, ohne daß es zu Schädigungen kommt. So spielt für die Erträglichkeit von Hitze der Wassergehalt der Luft eine entscheidende Rolle. Trockene Luft von 60 — 70° kann noch Stunden, von 100° noch Minuten ertragen werden. Handelt es sich jedoch um Luft, die mit Wasserdampf gesättigt ist, so werden schon Temperaturen von 45 — 50° in kürzester Zeit gefährlich. Die größte Gefahr einer Wärmestauung besteht im heißen Wasserbad, sobald dessen Wärmegrad die Bluttemperatur übersteigt. Auch für die Erträglichkeit von Kälte ist der Wassergehalt der Luft wichtig, trockene Kälte wird leichter ohne Schädigung ertragen als feuchte. Auch die Luftbewegung spielt eine wesentliche Rolle, bei ruhiger Luft sind hohe Kältegrade subjektiv und objektiv viel leichter erträglich als bei Wind und Sturm, wobei gleichzeitige hohe Luftfeuchtigkeit und Regen die Situation weiter erschweren.

Die Verhältnisse der Wohnung und Kleidung dienen dem Organismus als wichtige Hilfsmittel zur Auseinandersetzung mit der jeweiligen Außentemperatur. Diese Auseinandersetzung ist aber nur solange erfolgreich, als es gelingt, die Körpertemperatur gegenüber den Einflüssen der Außentemperatur konstant zu erhalten. Gelingt dies nicht, so muß es zu Kälte- und Wärmestörungen und zu Schädigungen kommen. Im Mittelpunkt des Problems steht damit die Wärme-

regulation und ihre Leistungsfähigkeit mit dem Zweck der Anpassung der Wärmebildung und Wärmeabgabe an die jeweilige Außentemperatur. Auf die Vorgänge bei der Wärmeregulation kann im einzelnen an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Der wesentlichste und wirksamste Weg zur Aufrechterhaltung der Eigenwärme gegenüber hohen Außentemperaturen ist in der Wasserverdunstung der Haut gegeben. Die Ausgiebigkeit dieses Vorganges ist gebunden an den effektiven Sättigungsgrad der umgebenden heißen Außenluft mit Wasser, der ein ausreichendes Abdunsten von Wasser an der Körperoberfläche möglich macht oder verhindert. Bei Tieren, die nicht oder nur wenig schwitzen können, erfolgt die Wasser- und damit die Wärmeabgabe über die Luftwege mittels einer enormen Atmungsbeschleunigung, ein Weg, der auch für den Menschen gangbar ist, aber praktisch offenbar keine wesentliche Rolle spielt. Im Rahmen der physikalischen Wärmeregulation besteht noch die Möglichkeit der Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung, doch läßt sich dieser Vorgang zum Zwecke der Aufrechterhaltung der Körperwärme gegen hohe Außentemperaturen nicht wesentlich steigern. Das gleiche gilt für die chemische Wärmeregulation. Eine Herabsetzung der Wärmeproduktion ist nur im bescheidenen Maße möglich, bei gleichzeitiger Muskelarbeit praktisch überhaupt nicht. Dem gegenüber stellt die Steigerung der Wärmeproduktion den wichtigsten und wirksamsten Weg der Kälteabwehr dar, die physikalische Wärmeregulation kann für diese Zwecke nicht in entscheidendem Umfange umgestellt werden. Die vermehrte Wärmeproduktion bei Kälte erfolgt in erster Linie in der Muskulatur, oft als sichtbare Bewegung in Form von Kältezittern. Allgemein bekannt ist auch, daß sich die Menschen bei Kälte möglichst Bewegung machen, um den unangenehmen Erscheinungen der Kälte zu begegnen. Ist die Betätigung der Muskulatur unterdrückt oder unmöglich gemacht, so macht die Aufrechterhaltung der Körperwärme gegenüber Kälteeinwirkung größte Schwierigkeiten und wird ebenfalls alsbald unmöglich (RUBNER, PFLÜGER). Bekannt ist die Erfrierungsgefahr im Schlaf. In allen Fällen der Wärmeregulierung spielt die zweckmäßige Einschaltung des Kreislaufes, vor allem die Einregulierung der örtlichen Durchblutung eine entscheidende Rolle. Die gesamte Wärmeregulation wird zentral gesteuert, wobei die jeweiligen Reize dem Zentralorgan von der Haut aus zufließen. Erst wenn die Regulation versagt und die Körperwärme unter dem Einfluß von Kälte oder Wärme verändert wird, wirkt die Veränderung der Bluttemperatur unmittelbar auf das nervöse Zentralorgan (ausführliche Darstellung und Schrifttum bei ISENCHMIDT, GRAFE, TOENNIESSEN, FREUND). Organische Erkrankungen der maßgebenden Zentralorgane oder die Unterbrechung ihrer Verbindungen zu den receptorischen oder ausführenden Organen der Wärmeregulation müssen zu Störungen und Insuffizienz der Wärmeregulation führen. Derartige Beobachtungen liegen bei organischen Gehirnkrankheiten und hohen Querschnittsläsionen des Rückenmarks vor, wobei sich das erkrankte Individuum den poikilothermen Zustand nähert. Die große Bedeutung einer Intaktheit der Haut und ihrer Anhangsgebilde für die Aufrechterhaltung der Wärmeregulation geht ebenfalls aus einschlägigen Beobachtungen am Menschen hervor. Ausgedehnte Ichthyosis oder ausgedehnte Zerstörung bzw. angeborener Mangel von Schweißdrüsen machen die Aufrechterhaltung der Körperwärme bei hoher umgebender Außentemperatur unmöglich. In bescheidenerem Umfang sehen wir Umstellungen und Schwierigkeiten der Wärmeregulation beim Fett-süchtigen mit dem schlechten Wärmeleitungsvermögen seiner fettreichen Haut.

Die Leitungsfähigkeit der Wärmeregulation erweist sich auch bei einer Reihe anderer Anlässe als verschieden. So ergeben sich für die einzelnen Lebensabschnitte wesentliche Unterschiede. Der Säugling und auch der Greis besitzen eine noch nicht voll ausgebildete bzw. eine nicht mehr ausreichend leistungsfähige Wärme-

regulation und erweisen sich damit kalten und heißen Temperatureinwirkungen gegenüber als gefährdet. Die gleiche Gefährdung besteht für fieberhaft Kranke. Hier dürfte es sich um eine Störung der zentralen Wärmeregulation handeln. Bekannt ist die Erfrierungsgefahr nach Alkoholgenuß, besonders im voll ausgebildeten Rausch. Neben einer zentralen Störung spielen dabei sicherlich auch die Störung der peripheren Kreislaufregulation und im Stadium der Bewußtlosigkeit die Ausschaltung der Muskelbewegung eine wesentliche Rolle. Darüber hinaus zeigen sich bei Gesunden, vor allem aber bei den verschiedensten Krankheiten wesentliche individuelle Unterschiede in der Leistungsfähigkeit der Wärmeregulation wie auch der Art der Wärmeregulierung. SCHADE hat eine Einteilung dieser Individuen unter Herausstellung der wesentlichen Unterscheidungsmerkmale geben. Akkomodationsbreite der Thermoregulierung, Kreislaufregulation und periphere Durchblutung, Festigkeit der inneren Wärmekonstanz, Erregbarkeit der thermischen Reflexe und Gleichmäßigkeit der Wärmeverteilung im Körper erweisen sich als maßgebende Faktoren im Rahmen des individuellen Unterschiedes und der Leistungsfähigkeit der Wärmeregulation. Wir werden auf diese Dinge später noch zurückkommen.

A. Schädigungen durch Kälte.

Im Rahmen der Schädigungen durch Kälte werden wir zu unterscheiden haben zwischen Gesundheitsstörungen, die als örtliche oder allgemeine Schädigungen lediglich Folge der Kälteeinwirkung sind, und Krankheiten, bei denen die Kälteeinwirkung den Charakter eines auslösenden Momentes bei gegebener, andersartiger Hilfsursache annimmt, den sog. Erkältungskrankheiten. Jeder Kälteeinwirkung (kalte Luft, Wasser, Schnee, kalte Gegenstände, besonders Metall) setzt der Organismus physiologische Abwehrreaktionen entgegen, wobei der Umstellung der örtlichen Durchblutung durch reflektorische Änderung des örtlichen Gefäßquerschnittes eine besondere Bedeutung zukommt. Allein diese Abwehrmaßnahmen können, selbst wenn sie nicht zu schwach sind oder über das Ziel hinausschießen, zu Veränderungen und Störungen Veranlassung geben. Wird die Kälteeinwirkung so stark, daß sie die Leistungsfähigkeit der örtlichen Abwehrmaßnahmen und der allgemeinen Wärmeregulation übersteigt, so kommt es zu örtlichen oder allgemeinen Kälteschädigungen, die bis zu einem gewissen Grade reparabel sind, jedoch auch örtliche bleibende Defekte hinterlassen oder zur allgemeinen Erfrierung, dem Kältetod, führen können.

Mannigfaltig sind die klinischen Erscheinungen, die unter dem Einfluß von Kälte auftreten und zur Beobachtung kommen können. Am meisten gefährdet sind natürlich diejenigen Körperstellen, die am schlechtesten geschützt und damit der Einwirkung niedriger Temperaturen am meisten ausgesetzt sind, also Nase und Ohren, Finger und Hände, Zehen und Füße. Nicht immer bedeutet Kleidung einen ausreichenden Schutz. So erweisen sich Florstrümpfe beispielsweise als durchaus ungenügend, so daß es nicht selten zu Erfrierungen der Unterschenkel kommt. Gleichzeitige Beeinträchtigung der Zirkulation etwa durch Strumpfbänder kompliziert die Situation und leistet dem Auftreten von Erfrierungen Vorschub. In gleicher Weise erhöht sich bei zu engem Schuhwerk die Gefahr von Kälteschädigungen an den Füßen. Da für das Auftreten von Kälteschäden das Ausmaß der Wärmeentziehung das entscheidende Moment darstellt, spielt das Wärmeleitungsvermögen des umgebenden Milieus eine größere Rolle als der absolute Kältegrad. Zum Auftreten von Erfrierungen ist auch keineswegs das Vorliegen von Temperaturen unter dem Gefrierpunkt notwendig, auch bei Temperaturen, die nicht unwesentlich über dem Gefrierpunkt liegen, kann es zu Erfrierungen kommen, besonders wenn die Schädigung

längere Zeit fortwirkt und auf diese Weise eine entsprechend große Wärmeentziehung in der betroffenen Körperpartie erfolgt. Auf die Gefährlichkeit feuchter und bewegter Luft wurde bereits hingewiesen, während trockene, stille Kälte leichter und in viel höherem Ausmaß ohne Schaden vertragen wird, da die trockene Luft eine gute Isolierschicht darstellt. Sehr gefährlich sind wegen ihres großen Wasserentziehungs- bzw. Leitungsvermögens Kohlensäureschnee, flüssige Luft und unterkühlte metallische Gegenstände (Stahlhelm) und können daher in kürzester Zeit zu schweren Kälteschädigungen führen. Trockener kalter Schnee leitet die Wärme schlecht und ist daher viel weniger gefährlich als Wasser, welches ein gutes Wärmeleitungsvermögen besitzt. Als besonders gefährlich gilt Schmelzwasser. Erfrierungen beim Menschen, die lange in kühlem Wasser stehen mußten, sind eine häufig beobachtete Erscheinung. Auch der Feuchtigkeitsgehalt der Kleidung spielt eine entscheidende Rolle, sei es, daß die Durchfeuchtung durch äußere Einwirkung oder durch Schweißbildung erfolgt. Während trockene Unterwäsche, die nicht fest anliegt, und noch genügenden Raum für eine Luftschicht bestehen läßt, eine guten Wärmeschutz verleiht, muß sich feucht gewordene Wäsche wegen ihres guten Wärmeleitungsvermögens ungünstig auswirken, besonders da gleichzeitig durch die Flüssigkeitsdurchtränkung der für die Luft zur Verfügung stehende Raum reduziert wird. In dieser Hinsicht erweisen sich wasserdichtes Schuhwerk und wasserdichte Kleidung keineswegs immer als günstig, besonders wenn der Träger durch Bewegung in Schweiß gerät. Die Unmöglichkeit der Wasserverdunstung führt leicht zu einer besonders intensiven Durchtränkung der Strümpfe und Unterwäsche mit Schweiß und bringt auf diese Weise eine erhöhte Erfrierungsgefahr mit sich. Bei eng anliegenden Bekleidungsgegenständen besteht dabei gleichzeitig die Gefahr zusätzlicher örtlicher Zirkulationserschwerung im Sinne eines die Situation weiter verschärfenden Momentes.

Gefährdet ist bei Kälteeinwirkung natürlich in erster Linie die Haut, aber auch tiefergelegene Gebilde, Gefäße, Nerven, Muskeln, Knochen und andere Organe können durch Kälteeinwirkung geschädigt werden. Wir kommen im einzelnen hieraus noch zurück. Es liegt in der Natur der Sache, daß die Kälteschädigung in der Regel erst nach einer gewissen Zeit in Erscheinung tritt, während der schädigende Einfluß der Hitze ein unmittelbarer ist.

Das Hauptkontingent der Kältegeschädigten stellen natürlich die Menschen, die unter dem entsprechenden Witterungseinfluß leben und arbeiten müssen. Hierher gehören alle diejenigen Berufe, die während der kalten Jahreszeit ihre Tätigkeit im Freien ausüben, also Landarbeiter, Gärtner, Seeleute und dgl. Sicherlich lernt der Mensch, sich mit derartigen äußeren Einflüssen auseinanderzusetzen, und es ist auch keine Frage, daß der Landarbeiter, der von klein an die Arbeit im Freien gewöhnt ist, eine wesentlich bessere und wirkungsvollere Wärmeregulation aufbringt als der Arbeiter in geschlossenen und warmen Räumen und sich dementsprechend unter den gleichen äußeren Bedingungen als weniger gefährdet erweist als der untrainierte. Gleichwohl gibt es natürlich für die am besten funktionierende Wärmeregulation eine obere Grenze ihrer Leistungsfähigkeit. Auch andere Berufsgruppen sind dauernden niedrigen Temperaturen ausgesetzt und damit gefährdet, so die Arbeiter der Kälteindustrie, in Kühlschränken usw. Eine besondere Bedeutung haben die Kälteschäden stets bei den Armeen während der Winterfeldzüge gehabt. Form und Ausmaß der Kälteschädigungen richteten sich dabei nicht nur nach der jeweiligen Witterung, sondern auch nach der Art der Kriegsführung. So brachte der lange Stellungskrieg des Weltkrieges vor allem in Flandern besonders zahlreiche Erfrierungen der Füße, selbst in Monaten, in denen Kälteschäden normalerweise nicht beobachtet werden und die Außentemperaturen den Gefrierpunkt nicht

annähernd erreichten. Eine besondere Häufung der Erkrankungen wurde mitunter gerade nach Abklingen des Frostes mit einsetzendem Tauwetter beobachtet. Der Grund lag in der Nässe der Schützengräben, so daß die Soldaten oft tagelang im Wasser standen, wodurch es zu einer besonders starken Wärmezuziehung kam. Durchnässe und dadurch zu eng anliegende Schuhe und Wickelgamaschen leisteten infolge zusätzlicher örtlicher Zirkulationsstörungen der Entstehung von Kälteschäden Vorschub. Dauerndes Stehen und Mangel an körperlicher Bewegung und Betätigung wirkten als weiter erschwerende Momente. Der damals geprägte Krankheitsbegriff des „Schützengrabenfußes“ kennzeichnet die Besonderheit und Eigenart der damaligen Verhältnisse.

Auch noch andere Umstände können gerade im Kriege bedeutungsvoll werden und als Hilfsursache bei der Entstehung von Kälteschäden maßgebenden Einfluß gewinnen. Hier ist vor allem auf die allgemeine körperliche Verfassung hinzuweisen. Körperlich erschöpfte und unterernährte Menschen sind sicher erhöht gefährdet. Reichlicher Alkoholgenuß steigert ebenfalls die Gefahr. In den Berichten aus den Balkankriegen wird darauf hingewiesen, daß Soldaten, die schwere Infektionskrankheiten, wie Typhus, Cholera und Ruhr durchgemacht hatten, sich noch längere Zeit als besonders gefährdet erwiesen und einen besonders hohen Prozentsatz unter den Kältegeschädigten stellten. Sicherlich spielt dabei die noch vorhandene Labilität und Insuffizienz in der peripheren Kreislaufregulation, wie sie bei vielen infektiösen Krankheiten noch auffallend lange Zeit bestehen bleibt, die entscheidende Rolle, da, wie wir sehen werden, gerade in der Leistungsfähigkeit dieser Kreislauffunktionen der wichtigste Faktor für die Abwehr der Entstehung von Kälteschäden gegeben ist.

1. Örtliche Kälteschädigungen.

Wird ein Körperteil der Einwirkung niedriger Temperatur ausgesetzt, so verlangt diese Tatsache die Auseinandersetzung mit der eingetretenen Situation im Interesse der Aufrechterhaltung der Eigenwärme und des Schutzes vor Wärmeverlust. **Physiologische Abwehrreaktionen** leiten dabei unmittelbar über zu den Erscheinungen, die bereits den Ausdruck einer Erfrierung darstellen. Ja, es können dabei die Reaktionen, die den Körper vor Wärmeverlust schützen und damit die Erhaltung der Eigenwärme ermöglichen, der Entstehung örtlicher Kälteschädigungen Vorschub leisten oder unmittelbar zu diesen führen.

Als erste Reaktion kommt es zu einer Kontraktion aller contractilen Elemente in der Haut. Am bekanntesten ist das Phänomen der Gänsehaut durch Kontraktion der *erectores pilorum*, welches sich an der Stelle der Kälteberührung einstellt und als Folge unmittelbarer Kälteeinwirkung anzusehen ist. Auftreten, Ausmaß und Dauer dieser Erscheinung sind örtlich und individuell sehr verschieden. So kommt es an Hautstellen, die der dauernden Einwirkung der Außentemperatur ausgesetzt und an Kältereize gewöhnt sind, meist überhaupt nicht zur Ausbildung der Gänsehaut. Neben dieser, in ihrer Ausdehnung auf das von der Kälte Wirkung unmittelbar betroffene Gebiet beschränkten Gänsehautbildung kennen wir noch die Ausbildung einer Gänsehaut als reflektorischen Vorgang und eine Reaktion, die nicht auf den Kälteeinfluß beschränkt ist, sondern auch bei anderen Reizen zustande kommen kann. Als örtliche Reaktion auf Kälte nimmt die Haut weiterhin einen schlaffen und welken Charakter an, ihr Flüssigkeitsgehalt nimmt ab, wie sich durch plethysmographische Untersuchungen nachweisen ließ. Diese Abnahme des Flüssigkeitsgehaltes der Haut mag zum Teil durch die Kontraktion der muskulären Elemente in der Haut bedingt sein, ihre wesentliche Ursache dürfte jedoch in den Umstellungen der örtlichen Durchblutung zu suchen sein, die die konstante, wichtigste und folgenschwerste

Körperreaktion auf den Kälteeinfluß darstellen. Unter der Einwirkung der Kälte kommt es in den unmittelbar betroffenen Gebieten zu einer Drosselung der Durchblutung durch Gefäßkontraktion, an der sich die kleinen Arterien genau so beteiligen wie die Capillaren und Venen. Der Vorgang wird zum Teil als unmittelbare Reaktion auf den Kälteeinfluß, zum Teil als ein reflektorischer aufgefaßt. Infolge der Drosselung der Durchblutung wird die Haut kalt und weiß. Subjektiv kommt dieser Vorgang meist überhaupt nicht zum Bewußtsein, Schmerzen fehlen in der Regel, eine nennenswerte Herabsetzung des Gefühls tritt noch nicht ein. Dieser Vorgang der Zirkulationsdrosselung ist wichtig, um die Konstanz der Körpertemperatur aufrecht zu erhalten. Er erhöht aber gleichzeitig die Gefahr für das von der Kälteeinwirkung betroffene, nunmehr aus der Zirkulation mehr oder weniger ausgeschaltete Körpergebiet. Einmal kann sich nun der Kälteeinfluß selbst sehr viel intensiver auswirken und damit zu echter Gewebserfrierung führen. Die Erfahrung lehrt jedoch, daß der Kälteeinfluß in der Regel kein so intensiver ist, um als solcher den Gewebstod zu bewirken. Der Nachdruck ist auf die Drosselung der Zirkulation zu legen. Diese Drosselung der Durchblutung genügt, wenn sie von entsprechend langer Dauer ist, um zu schweren Ernährungsstörungen in den betroffenen Gebieten und zum Gewebstod zu führen. Im übrigen besteht sicherlich ein Circulus vitiosus zwischen dem unmittelbaren Kälteeinfluß auf das Gewebe und den Folgen der Gefäßreaktionen, die durch die Kälte ausgelöst wurden.

Dauert die Kälteeinwirkung etwas länger, so ändert sich das Bild. Die Haut wird zunächst hellrot, dann bläulich, bleibt aber bei Fortwirken des Kälteeinflusses kalt. Dieser Zustand stellt den *ersten Grad der örtlichen Erfrierung*, das *Erfrierungserythem*, die *Kongelatio erythematos* dar. Im Stadium der hellen Röte bestehen oft heftige Schmerzen, machen aber alsbald den Zustand völliger Gefühllosigkeit Platz. Die Tatsache, daß die betroffene Körpergegend kalt bleibt, beweist, daß von einer Wiederherstellung der Zirkulation keine Rede sein kann. Dennoch müssen in den örtlichen Anteilen des Gefäßsystems Änderungen vor sich gehen, die auch das Ziel eingehender Untersuchungen gewesen sind, nicht immer zu einheitlichen Ergebnissen führten und demnach auch keine einheitlichen Deutungen erfahren haben (MATTHES, KROGH, REHBERG, CARRIER und die dortige Literatur). Einwandfrei steht fest, daß eine Capillarerweiterung erfolgt, die Hyperämie also eine capillare ist. Man hat in diesem Vorgang den Eindruck einer Capillarlähmung gesehen, die dem Reizzustand folgt. Dies kann zutreffen. Man muß allerdings noch weitere Punkte berücksichtigen. Die alsbaldige Öffnung und Erschließung des gesamten örtlichen Capillarnetzes könnte auch ein Vorgang sein, der im Interesse der Lebenserhaltung des betroffenen Körpergebietes im Gang kommt. Das alsbaldige Umschlagen des Farbtones vom hellen Rot in Rotblau zeigt die vermehrte Sauerstoffzehrung im Gewebe. Diese vermehrte Sauerstoffzehrung kann aber auch ihren Grund in der erschwerten Entleerung des Capillarblutes nach dem Venensystem haben, so daß das Capillarblut abnorm lang liegen bleibt. Steht doch fest, daß sich an dem Kontraktionsvorgang als erster Kältereaktion auch die kleinen Venen beteiligen, und es scheint mir nicht festgestellt zu sein, daß die Verminderung des Venenquerschnittes bei Fortwirken des Kälteeinflusses einer Erweiterung durch Lähmung Platz macht. Was die kleinen Arterien anbelangt, so lauten die Angaben über ihr Verhalten während des Kälteerythems nicht einheitlich. Während manche Autoren nach den Befunden in der menschlichen Haut eine Erweiterung annehmen — was im übrigen nicht ohne weiteres als Ausdruck einer Lähmung im Sinne des Versagens örtlicher Gefäßreaktionen angesehen werden könnte —, wurde eine solche Erweiterung bei experimentellen Untersuchungen nicht gesehen. Fest steht, daß bei andauerndem oder zunehmendem Kälteeinfluß einwandfreie

Kontraktionen im arteriellen Stromgebiet zu beobachten sind, ein Befund, der es mehr als unwahrscheinlich macht, daß zwischendurch eine Phase der Arterienweiterung als Ausdruck einer Gefäßblähmung auftritt. Die Tatsache, daß das betroffene Körpergebiet während der Dauer der Kälteeinwirkung kalt bleibt, spricht ebenfalls gegen eine auch nur vorübergehende Besserung der arteriellen Durchblutung. Die Drosselung der arteriellen Durchblutung ist offenbar für die Dauer der Kälteeinwirkung eine grundsätzliche. Auch in dieser Tatsache liegt die Möglichkeit einer Erklärung für das Verhalten der Capillaren, des Auftretens einer roten Hautfarbe und ihres alsbaldigen Umschlagens in ein cyanotisches Kolorit. Als Ursache der vermehrten Capillarfüllung ist ein Nachlassen der *Vis a tergo* als Folge der Abdrosselung des Blutstromes in dem verengerten Arteriolengebiet angeschuldigt worden, und man hat in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß der arterielle Blutdruck erhöht, der Druck in den Capillaren erniedrigt sei. Diese Vorstellung läßt allerdings das Verhalten des Venolen und die Notwendigkeit einer bestmöglichen Sauerstoffversorgung des betroffenen Gewebes außer Betracht. Vom Standpunkt des Gewebes aus gesehen liegen die Verhältnisse dort ähnlich wie beim Herzkranken mit dem verminderten Schlagvolumen. Das Gewebe leidet infolge der verminderten arteriellen Durchblutung unter Sauerstoffmangel. Ein gewisser Ausgleich ist durch Verlangsamung der Blutströmungsgeschwindigkeit im Capillargebiet möglich, um die Zeit für die Sauerstoffversorgung der Gewebe zu verlängern. Die unzureichende Sauerstoffversorgung führt aber weiterhin zu einem Sinken des Sauerstoffdruckes im Gewebe und damit zu einer Vergrößerung des Sauerstoffdruckgefälles zwischen Blut und Gewebe. Die Folge ist, wie bei der Herzinsuffizienz, die Möglichkeit einer vermehrten Sauerstoffentnahme aus dem Blut, womit das venöse Blut reicher an reduziertem Hämoglobin und ärmer an Oxyhämoglobin wird als unter normalen Bedingungen, also jener Vorgang, der die Blutfarbe ändert und dem Phänomen der Cyanose zugrunde liegt. Sicherlich spielen auch diese Vorgänge bei den klinischen Erscheinungen der Kälteeinwirkung eine wesentliche Rolle. Auf jeden Fall zeigt sich, daß es sich um durchaus komplizierte Verhältnisse handelt, an deren Entstehung und Entwicklung die verschiedensten Kräfte mitwirken können. Der klinische Begriff des Kälteerythems rechtfertigt sich somit im Stadium der noch vorhandenen Kälteeinwirkung streng genommen nur nach dem optischen Eindruck, den die betreffende Hautpartie bietet, nicht nach den effektiven Durchblutungsverhältnissen. Erst nach Aufhören der Kälte Wirkung und mit der Wiederherstellung der Durchblutung kommt es zu einer echten Hyperämie. Im übrigen ist die Betrachtung und Bewertung der Kreislaufverhältnisse in einem unter Kälteeinwirkung stehenden Körperglied nach dem Verhalten des Gefäßquerschnittes in den verschiedenen Anteilen des Gefäßgebietes, also nach rein funktionellen Gesichtspunkten zweifellos zu einseitig. Kann es doch gleichzeitig zu anatomischen Läsionen am Gefäßsystem und, in Zusammenhang mit diesen wie mit den tiefgreifenden Änderungen des Gefäßquerschnittes und unter dem weiteren Einfluß der Kälte selbst zu Veränderungen des Gefäßinhaltes kommen, wodurch weitere Schwierigkeiten in der Aufrechterhaltung der Zirkulation und Durchblutungsstörungen hervorgerufen werden. Auch entzündliche Reaktionen können sich einstellen. Wir werden auf diese Dinge noch zurückzukommen haben.

Betrachten wir zunächst die klinischen Erscheinungen der Kälteschädigungen weiter, so schließt sich an das Kälteerythem als *zweiter Grad der Erfrierung* das Stadium der Blasenbildungen, die **Kongelatio bullosa** an. Die Haut ist kalt, blaß und tief cyanotisch, meist völlig gefühllos und mit Blasen bedeckt. Schmerzen werden meist wenig oder gar nicht geklagt. Der Blaseninhalt zeigt meist eine schmutzig-blutige Verfärbung, kann aber auch klar und rein serös sein.

Platzen die Blasen, so besteht die Gefahr der Sekundärinfektion mit Ausbildung torpider, schwer heilender Geschwüre.

Die Kongelatio bullosa leitet fließend über zu dem *dritten* und schwersten Grad der Kälteschädigung, dem **Frostbrand**, der Kongelatio gangraenose. Die Schädigung ist so intensiv, daß das Gewebe in mehr oder weniger großer Ausdehnung zugrunde geht. Ganze Glieder können dabei der Nekrose verfallen. Die betroffenen Körpergegenden sind gefühllos, kalt und dunkel verfärbt. Die Erfrierung kann dabei so stark sein, daß Gliederteile bei unvorsichtiger Behandlung brechen. Bei vorsichtiger Wiedererwärmung kann auch in stark durchfrorenen Körperteilen Erholung eintreten, so daß letzten Endes nur die Erscheinungen einer Erfrierung zweiten Grades bestehen bleiben. Dauert jedoch der Zustand nach Aufhören der Kälteeinwirkung länger als 24 Stunden, so ist mit ausgedehnten Substanzverlusten zu rechnen. Die Blasen trocknen ein und bilden bräunliche Schorfe, die ganze Haut nimmt einen braun-grauen, schmutzigen Farbton an. Reicht die Kälteschädigung wenig tief, so löst sich die Haut ab oder kann in Fetzen abgezogen werden. Die Nägel fallen aus. Unter der abgestoßenen Haut oder den sich lösenden Borken kommt eine geschwürige Fläche zutage, die alsbald zu eitern beginnt. Bei tiefergreifenden Nekrosen kommt es mit der Zeit zur Demarkierung gegen das gesunde Gewebe, beginnend meist schon nach einigen Tagen. Die vollständige Demarkierung kann jedoch mehrere Wochen in Anspruch nehmen. Die nekrotisch gewordenen Gewebs- oder Gliederteile schrumpfen, nehmen eine braun-schwarze Farbe an und verfallen dem trockenen oder durch Hinzutreten einer Infektion dem feuchten Brand. Das letztere Ereignis ist das häufigere, besonders wenn die Behandlung erst spät einsetzt und schon Hautdefekte vorhanden sind. Außer septischen Infektionen ist bei Erfrierungen 3. Grades als gefährliche Komplikation auch Tetanus beobachtet worden. Die Erfrierung 3. Grades verläuft vielfach völlig schmerzlos. Erst wenn größere Substanzdefekte auftreten, scheinen stärkere Schmerzen zustande zu kommen. Oft deutet sich der Übergang in nasse Gangrän durch Schmerzen an.

Das Allgemeinbefinden ist auch bei ausgedehnten örtlichen Erfrierungen in der Regel nicht beeinträchtigt. Bei größeren Gewebszerstörungen kann leichtes Resorptionsfieber auftreten, fehlt jedoch auch in diesen Fällen meist oder ist nur von kurzer Dauer. Geringe Eiweißausscheidungen sind gelegentlich gesehen worden. Gefahren drohen durch *Komplikationen*, die durch sekundäre Infektion der betroffenen Körperpartie zustande kommen. Örtliche eitrige und phlegmonöse Prozesse, Erysipel und schließlich allgemeine Sepsis müssen dann je nach der Art, Ausdehnung und Schwere der Komplikation auch das Allgemeinbefinden und den allgemeinen Körper in mehr oder weniger hohem Grade in Mitleidenschaft ziehen. Auf die mögliche und höchst gefährliche Komplikation durch einen Tetanus wurde bereits hingewiesen. Bei rechtzeitiger und sachgemäßer Behandlung gelingt es jedoch in der Regel, den Krankheitsprozeß örtlich beschränkt zu halten und damit weitergehende Schäden und Gefahren für den Gesamtkörper zu vermeiden.

Für das Verständnis des weiteren Schicksals kaltegeschädigter Körperpartien, die Möglichkeit ihrer Wiederherstellung einerseits und das Auftreten von sofortigen Dauerschäden oder Spätschädigungen andererseits ist es wichtig, sich ein Bild über die sich dabei abspielenden *anatomischen Läsionen* zu machen und diese *anatomischen Veränderungen in ihrer Beziehung zur gestörten Funktion* zu verfolgen. Art und Ausmaß der Kälteschädigung werden von der Dauer und der Intensität der Kälteeinwirkung weitgehend abhängig sein müssen, wodurch pathologisch-anatomisch die verschiedensten Bilder entstehen können. Zweifellos gibt es eine unmittelbare Gewebsschädigung durch Kälte, wenn das Gewebe

direkt gefriert. Dabei können an allen Gewebsarten degenerative Veränderungen zustande kommen, Vakuolisierung des Protoplasmas, Kernschrumpfung und Kernzerfall, schließlich Nekrose und Zellzerfall. Die weniger geschädigten Zellen können sich erholen und zeigen dann meist Wucherungserscheinungen, während die schwerer geschädigten zugrunde gehen, wie vor allem RISCHE in ausgedehnten Untersuchungen gezeigt hat. Ein solcher Vorgang unmittelbarer Kälteschädigung setzt aber die ausreichend lange Einwirkung hoher Kältegrade voraus, damit die Gewebstemperatur unter ihren Gefrierpunkt sinken kann. Dieser Gefrierpunkt liegt bei etwa 6° Kälte, mitunter je nach dem Flüssigkeitsgehalt der Gewebe und dem Grade der augenblicklichen Durchblutung auch noch wesentlich tiefer. Kurz dauernde Kälteeinflüsse dieser Art führen aber nicht zu definitiven Schädigungen, da sich das durchgefrorene Gewebe rasch erholt und vollständige Wiederherstellung eintritt. Das bekannteste Beispiel dieser Art ist die Vereisung mit Chloräthyl zum Zwecke der Lokalanästhesie, die nach Wiederauftauen der gefrorenen Hautbezirke keinerlei Störungen hinterläßt. Kohlendioxidschnee dagegen übt eine sehr viel intensivere Kältewirkung aus und führt zur Nekrose, was zum Zwecke der Entfernung von Warzen, kleinen Hauttumoren und dgl. therapeutisch ausgenutzt wird. Hyperämie, Ödem, gelegentlich sogar entzündliche Reaktionen zeigen sich nach Aufhören einer derartigen intensiven Kälteeinwirkung.

Im Rahmen der menschlichen Kälteschädigungen dürften aber derartige äußere Vorbedingungen kaum je realisiert sein, so daß eine echte örtliche Durchfrierung und damit Erfrierung der Gewebe praktisch nur ganz ausnahmsweise vorkommt. Wiesen wir noch darauf hin, daß zur Auslösung von örtlichen Kälteschäden überhaupt gar keine Gefriertemperaturen notwendig sind und eine große Zahl von Kälteschäden aller Grade gerade erst bei Tauwetter, also nach Abschluß der eigentlichen Kälteperiode und bei Außentemperaturen oberhalb des Gefrierpunktes zustande kommen. Diese Tatsache zeigt, daß der entscheidende Faktor für das Schicksal des einem Kälteeinfluß ausgesetzten bzw. ausgesetzt gewesenen Gewebes nicht in der unmittelbaren Kälteschädigung der einzelnen Gewebsanteile liegen kann. Entscheidend ist vielmehr das Verhalten der Zirkulation und der einzelnen Anteile des Gefäßsystems selbst, wobei es sich nicht nur um funktionelle Störungen der örtlichen Durchblutung handelt, vielmehr auch entscheidende anatomische Veränderungen auftreten können und dabei zweifellos ein Circulus vitiosus zwischen funktioneller Zirkulationsstörung und verändertem anatomischem Substrat der Gefäße zustande kommt. Die dabei auftretende Durchblutungsstörung erhöht natürlich nunmehr die Gefahr zusätzlicher unmittelbarer Kälteschädigung der Gewebe. Wir werden also in erster Linie unser Interesse dem Verhalten des Gefäßsystems zuwenden müssen. Wie wir oben auseinandersetzen, besteht der erste Grad der Kälteschädigung in einer vermehrten Capillarfüllung bei gedrosselter arterieller Durchblutung, die sich in der Regel nach Aufhören der Kälteeinwirkung alsbald verliert. Es ist aber bekannt, daß eine Rötung der betroffenen Körperteile auch bestehen bleiben kann, besonders wenn die klinischen Erscheinungen der Erfrierung bereits Übergänge nach dem zweiten Erfrierungsgrad mit dem Umschlag der Hautfarbe ins bläuliche gezeigt hatten, und wenn der betreffende Körperteil mehrmals hintereinander der Kälteeinwirkung ausgesetzt war. Bekannte Beispiele dieser Art sind die roten Nasen und Ohren, die roten Hände der Wäscherinnen und dgl. Bekannt ist weiterhin, daß derartige Erscheinungen wie überhaupt tiefgreifende Kälteschädigungen besonders dann auftreten, wenn die Wiedererwärmung erfrorener Körperteile zu rasch erfolgt. Man hat in diesem Zustand bleibender Rötung kältegeschädigter Hautpartien den Ausdruck einer Gefäßblähmung sehen wollen, die sich an den primär einsetzenden Zustand des

spastischen Verschlusses von Arterien und Arteriolen anschließt. Es soll nicht bezweifelt werden, daß es besonders nach rascher Wiedererwärmung erfroren gewesener Körpergebiete zu einer Erweiterung der zunächst engst kontrahierten Gefäße kommen kann. Beide Bilder, solche maximalster Arterien- und Arteriolenkontraktion, wie solche ausgesprochener Erweiterung der genannten Gefäße, sind auch bei feingeweblicher Untersuchung gesehen worden. Auf Grund derartiger Befunde hat WIETING den Begriff der gefäßparalytischen Kältegangrän geprägt und demjenigen der angiospastisch-ischämischen Gangrän gegenüber gestellt, also jenem Zustand der Kälteschädigung, auf dessen Bedeutung vor allem MARCHAND hingewiesen hatte und von dem er sagte, daß durch die ischämische Schädigung der Gewebe infolge Kältekrampf der Gefäße und der damit eintretenden Drosselung der Blutzufuhr das Gewebe weit sicherer abgetötet werde als durch das Gefrieren selbst. LEWIS, der sich sehr eingehend mit den Problemen örtlicher Durchblutungsstörungen beschäftigt hat, bezieht die reflektorische Gefäßerweiterung und die Flüssigkeittranssudation in die Gewebe auf das Freiwerden histaminähnlicher Substanzen in den geschädigten Zellen. HARKINS und HANNON weisen auf die Ähnlichkeit der Verhältnisse zu den Vorgängen beim sekundären Verbrennungsschock hin. Hier ergeben sich gleichzeitig Brücken zum Auftreten von Shockerscheinungen, worauf später noch zurückzukommen sein wird. Es ist vorstellbar, daß in einem derartigen, mit starker Exsudation einer plasmareichen Flüssigkeit in die Gewebe einhergehenden gefäßparalytischen Stadium und durch diese Vorgänge schwere örtliche Gewebsschädigungen definitiver Art hervorgerufen werden können, es ist aber schwer vorstellbar, daß ein solches Ereignis in einen definitiven Zustand rein funktioneller Gefäßstörung, etwa im Sinne einer bleibenden Gefäßlähmung übergeht. Die klinische Erfahrung zeigt, daß sich der Zustand bleibender Rötung erfroren gewesener Körperteile nicht selten mit weitergehenden Kälteschäden kombiniert, etwa mit dem Auftreten von Frostbeulen. Auf die Eigenart dieser Form von Kälteschädigung wird noch eingegangen werden müssen, hier sei nur betont, daß es sich um Gebilde mit charakteristisch veränderter Gewebsstruktur, speziell mit stark veränderten Gefäßen handelt, und die Tatsache des häufigen Auftretens von Frostbeulen in Gebieten bleibender Rötung nach Erfrierung muß als wichtiger Hinweis gelten, daß auch das Fortbestehen der Rötung als Folge anatomischer Veränderungen an den Gefäßen anzusehen ist. Dabei besteht durchaus die Möglichkeit, daß sich verändertes anatomisches Substrat und Änderungen in der Einstellung der Gefäßweite weiterhin gegenseitig ungünstig beeinflussen. Tatsächlich liegen eine große Reihe feingeweblicher Untersuchungen vor, die ganz entscheidende Veränderungen am Gefäßsystem und des Gefäßinhaltes erkennen lassen, Veränderungen, die quantitativ und qualitativ einen verschiedenen Charakter zeigen können, denen aber gemeinsam ist, daß sie zu schwersten örtlichen Durchblutungsstörungen und damit zum Gewebstod führen können. Dabei ist wichtig, daß es sich teilweise um Störungen handelt, die mit oder ohne Wiederholung des Kälteeinflusses und mit oder ohne Hinzutreten begünstigender äußerer Einflüsse sich fortentwickeln und erst im Verlauf dieser Weiterentwicklung, also nach einer Latenz und mitunter in erheblichem zeitlichem Abstand von der auslösenden Kälteeinwirkung zu einem Manifestwerden schwerer und definitiver Kälteschäden und örtlichem Gewebskältetod führen. Es soll aber gleich betont werden, daß hinzutretenden, besonderen äußeren Umständen eine besondere Bedeutung für das Auftreten und das Ausmaß schwerer Kälteschäden zukommt und daß sich auch lang dauernde oder wiederholte Kälteeinflüsse als besonders gefährlich erweisen. Schwierigkeiten bereitet die zeitliche und ursächliche Einordnung der einzelnen feststellbaren Veränderungen zueinander, so daß über die einzelnen Phasen des Vorganges die

Meinungen auch noch auseinandergehen. Das liegt daran, daß in der Regel nur die Möglichkeit besteht, daß mehr oder weniger vollständig ausgebildete Zustandsbild zu Gesicht zu bekommen, während die Anfangsstadien einer Untersuchung meist nicht zugänglich gewesen sind. ZOEGE VON MANTEUFFEL hat wohl als erster eingehende Untersuchungen angestellt und sie durch RUDNITZKI tierexperimentell ergänzen lassen. Der Autor weist darauf hin, daß Menschen, die vielfachen und intensiven Abkühlungen der Gliedmaßen ausgesetzt waren oder Erfrierungen leichten Grades durchgemacht hatten, nach einigen Wochen oder Monaten typische „arteriosklerotische“ Schmerzen bekamen. Er ordnet deshalb die dabei zu beobachtenden anatomischen Veränderungen an den Arterien in das Gebiet der Arteriosklerose ein, ein Schluß, der, wie wir sehen werden, heute nicht mehr als berechtigt angesehen werden kann. Gleichwohl entspricht das klinische Bild durchaus den Verhältnissen bei der peripheren Arteriosklerose der Gliedmaßen, da es in beiden Fällen zu schweren Veränderungen der Gefäße und damit zu den gleichen örtlichen Durchblutungsstörungen kommt. So ist es verständlich, daß bei den Kälteschädigungen der Arterien klinisch bekannte Erscheinungen wie die einer Dysbasia intermittens oder analoge Erscheinungen an den Armen zur Beobachtung kommen können und damit ein wichtiges Zeichen drohender Gefahr, einer Ausbildung schwerer und schwerster Folgen örtlicher Zirkulationsstörungen darstellen. Derartige Beobachtungen können auch bei bestimmten Berufsgruppen gemacht werden. Erinert sei etwa an das einer Dysbasia intermittens entsprechende Krankheitsbild in den Händen und Armen der Wäscherinnen. Gleiche Beschwerden, aber bereits verbunden mit schweren Zirkulationsstörungen und fehlenden Radialpulsen sah ich bei Arbeitern in Kühltürmen. Ein kühler Luftzug genügt, um die Hände und Unterarme dieser Kranken kalt, weiß, gefühllos und gebrauchsunfähig zu machen. Von solchen Zuständen ist es nur noch ein Schritt zum örtlichen Gewebstod durch zirkulatorische Insuffizienz. Praktisch wichtig ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß ein Körperteil mit geschädigtem und verändertem Gefäßsystem infolge der bereits bestehenden Schwierigkeiten in der sachgemäßen Leistung und Regelung der örtlichen Durchblutung bei hinzukommendem Kälteeinfluß besonders gefährdet ist und sich auf die bereits bestehenden Schädigungen Kälteschäden besonders leicht aufpropfen, ja der hinzukommende Kälteeinfluß läßt gelegentlich die bereits auf der Basis einer Arterienverkalkung in der Entwicklung begriffene örtliche Durchblutungsstörung überhaupt erst manifest werden. ROMBERG und OTTFRIED MÜLLER wiesen bereits auf die verminderte Ansprechbarkeit peripher sklerotischer Arterien auf Kälte und Wärmereiz hin, so weit es sich hierbei um die notwendige und zweckmäßige Gefäßreaktion im Sinne der physiologischen Abwehrreaktionen handelt. In gleicher Weise kann die RAYNAUDSche Krankheit durch Kälteeinfluß verschlimmert oder durch Hinzutreten eines Kälteschadens kompliziert werden. In diesem Zusammenhang muß auch an die Durchblutungsstörungen und die sich daran anschließenden Gefäßkrankungen der Anklopfer in der Schuhindustrie, wie sie infolge der Dauererschütterung entstehen, erinnert werden. (Einzelheiten und Schrifttum im Abschnitt „Schädigungen durch Erschütterungen“.) Die Störung selbst wird in der Regel bei kalter Witterung oder beim Eintauchen in kaltes Wasser klinisch manifest, äußert sich dann in Weiß-, Kalt- und Gefühlloswerden der Finger, Hände und Unterarme und kann im weiteren Verlauf zur Gangrän führen. Aus der zunächst rein spastischen Gefäßkontraktion entwickeln sich mit der Zeit schwere anatomische Veränderungen der Gefäße selbst, die Ursache des zunächst funktionellen, im Verlauf der Erkrankung anatomisch sich fixierenden Gefäßleidens ist zweifellos in der Dauererschütterung zu suchen, der geschilderte Einfluß des Kältereizes, der die Durchblutungsstörungen manifest werden

läßt, lediglich ein Beispiel für die ungünstige Einwirkung eines unter normalen Umständen völlig belanglosen Kältereizes auf ein in seinem örtlichen Tonus oder in seinem anatomischen Substrat geschädigtes Gefäßsystem. Die praktische Bedeutung derartiger Beispiele geht weit über das Krankheitsbild selbst hinaus. Wenn wir bei einem Kranken beobachten können, daß bei wiederholten Kälteeinwirkungen, auch wenn diese absolut genommen schließlich ganz unbedeutend erscheinen, deutliche oder gar zunehmende örtliche Krankheitserscheinungen auftreten, so muß dies als Hinweis bereits bestehender Gefäßschädigungen gelten, auch wenn sich diese noch nicht in Form von Durchblutungsstörungen kenntlich gemacht hatten. Menschen mit Labilität ihrer peripheren Durchblutung, vor allem solche mit Neigung zu Akrocyanose oder einer Neigung zu örtlicher Drosselung der Durchblutung etwa in Form der sog. toten Finger sind Kälteschädigungen im besonderen Maße ausgesetzt, wobei schon geringe, normalerweise symptomlos ertragene Kälteeinflüsse zur Auslösung der Schäden genügen. Das gleiche gilt für alle Zustände, die mit einer Störung der Gefäßregulation und der Zirkulation einhergehen. WIETING weist auf die in Massen aufgetretenen Fälle von Kälteangrän beim türkischen Feldheer im Balkankrieg hin, die mit einer gleichzeitigen Häufung von schweren Infektionskrankheiten wie Cholera, Typhus und Ruhr zusammentrafen, die bekanntlich zu schweren Beeinträchtigungen des Vasomotorenapparates und Komplikationen von seiten des Kreislaufes führen. Wenn auch Unterernährung, Fehlen körperlicher Bewegungen durch den Stellungskrieg, örtliche Sekundärinfektion durch mangelhafte Fußpflege und örtliche Störungen der Zirkulation durch die Beinwickelbinde als weitere erschwerende Momente hinzutreten, so muß doch die schwere Störung der Zirkulation als der entscheidende Faktor für das Auftreten der zahlreichen und schweren Kälteschäden angesehen werden.

Die Veränderungen im Bereich des Gefäßsystems, die von ZOEGE VON MANTEUFFEL, WIETING, RUTNITZKI, RISCHPLER, NÄGELSBACH u. a. beschrieben und in zahlreichen späteren Untersuchungen bestätigt worden sind, zeigen ein vielseitiges Bild. Vor dem Auftauen sind die Arterien kontrahiert und leer, zeigen Desquamation des Epithels und Vakuolenbildung in der Muskulatur. Nach dem Auftauen kann sich hochgradige Erweiterung zeigen, Risse in der *Elastica* und Blutungen zwischen die Gefäßhäute werden sichtbar. Wandständige Leukocyten-thromben, aber auch rote Thromben treten auf, teilweise opturierend und später in Organisation übergehend. Stase, Ödem und entzündliche Infiltrationen sind zu beobachten. Am Gefäßendothel kommt es zu Wucherungen bis zum Gefäßverschluß, die *Media* hypertrophiert, es erfolgt eine Neubildung elastischer Elemente, in der *Adventitia* treten Veränderungen ähnlich denen bei der Arteriosklerose auf, jedoch fehlt die Ablagerung doppeltbrechender Substanzen, wie sie für die Arteriosklerose typisch ist. Kleinzellige Infiltrate können in den Gefäßschichten wie im umgebenden Gewebe gesehen werden. Auch an Capillaren und Venen treten Veränderungen auf, jedoch meist nicht so ausgesprochen wie an den Arterien. Wandschädigungen, Endothelquellungen und -wucherungen sowie kleinzellige Infiltrate können auch hier beobachtet werden. Thrombosierungen kommen gleichfalls in den Venen vor. Das Bild kann durch Hinzutreten einer von außen eingedrungenen Infektion weiter kompliziert werden, der das kältegeschädigte Gewebe wenig Widerstand entgegenzusetzen vermag.

Über das Wesen der unter dem Einfluß der Kälte und mit maßgebender Unterstützung durch zahlreiche innere und äußere Hilfsfaktoren zustande kommenden Veränderungen am Gefäßsystem ist ein ausgedehntes Schrifttum entstanden, ohne daß eine Einigkeit der Auffassungen erzielt wäre. Der Streit der Meinungen geht im wesentlichen um die Frage, ob es sich um eine *Thromb-angitis obliterans* handelt, in deren Verlauf es zur Gangrän kommt, oder ob die

Ursache des Kältebrandes in einer Endarteriitis obliterans zu suchen ist. POPKEN tritt neuerdings wieder für die erstgenannte Möglichkeit ein, während GRUBER auf Grund von Untersuchungen von Arterien in Gebieten des noch nicht ausgebildeten Brandes erneut zu der Auffassung kommt, daß es sich bei den Gefäßveränderungen des Kältebrandes um eine Endarteriitis obliterans handelt und die Thrombenbildung eine sekundäre Erscheinung darstelle. Diese Auffassung wird übrigens von den meisten Autoren geteilt, auf Einzelheiten kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden. GRUBER und POPKEN geben eine kritische Übersicht über das vorliegende Schrifttum, worauf verwiesen werden muß.

Die Vielseitigkeit und die Art der Veränderungen, die sich unter dem Einfluß der Kälte am Gefäßsystem abspielen, bringen es mit sich, daß nicht nur der Charakter der hierdurch bedingten Durchblutungsstörungen verschieden ist, sondern auch der Zeitpunkt ihres Auftretens. Akute Ischämie, zeitlich gebunden an den mit der Kälteeinwirkung einsetzenden Gefäßkrampf, gefährdet unmittelbar das betroffene Gewebe und kann seinen Tod herbeiführen. Eine langsam sich zur völligen Gefäßobturation fortentwickelnde Endarteriitis obliterans wird mitunter erst nach langer Zeit noch zur Aufhebung einer örtlichen Durchblutung und zum Auftreten einer Spätgangrän führen können. Das Bestehenbleiben roter oder cyanotischer Hautbezirke wurde bereits erwähnt. Venenthrombosen bleiben selten bestehen, ebenso örtliche Ödeme, die Emboliegefahr scheint gering zu sein. Örtliche Nervenschädigungen können Muskellähmungen, Muskelatrophien und Sensibilitätsstörungen hinterlassen. Kleine örtliche Nekrosen nehmen oft den Charakter außerordentlich hartnäckiger und schlecht heilender Geschwüre an (Mal perforant). Auf die Verschlimmerung anderer Erkrankungen durch zusätzliche Kälteeinwirkung wurde bereits hingewiesen. Es handelt sich dabei um Krankheiten, die mit Gefäßschädigungen und Durchblutungsstörungen einhergehen. Kälteschäden können auch dabei leicht als Komplikationen hinzutreten.

Gefährdet sind bei Kälteeinwirkungen neben der Nase und den Ohren vor allem die peripheren Abschnitte der Extremitäten, zunächst die Haut, dann die tieferliegenden Gebilde. Unter den hierbei auftretenden Beschwerden wäre noch auf die schmerzhaften Muskelkrämpfe und Zuckungen einzelner Muskeln hinzuweisen, die sich mitunter schon bei an sich unschädlichen Kälteeinwirkungen einstellen. Menschen mit Störungen örtlicher Durchblutung und Schwierigkeiten in der örtlichen Aufrechterhaltung der Eigenwärme neigen besonders hierzu. So leiden z. B. Menschen, die eine Poliomyelitis durchmachten und bei denen Lähmungen in den Gliedmaßen zurückblieben, oft schon bei geringfügigen Kälteeinwirkungen außerordentlich unter den genannten Störungen. Im Prinzip kann natürlich jede Stelle des Körpers durch Kälte geschädigt werden, sofern die Kälteeinwirkung sie erreicht. Die Schleimhaut der Nase und der Bindehäute des Auges reagiert bei großer Kälte mit starker Sekretion. Der Verdauungsschlauch gehörte bisher zu den Organen, die einer schädigenden Kälteeinwirkung so gut wie nie ausgesetzt waren. Ausnahmsweise wurden einmal Kälteschäden und Schleimhautdefekte an der Zunge und Mundschleimhaut gesehen, die durch Lutschen von Eisstückchen zustande gekommen waren. Mit der Einführung moderner Gefrierverfahren, besonders der Verwendung elektrischer Eisschränke in den Haushalten ist die Gefahr einer Kälteschädigung der Organe des Verdauungskanalns entschieden nähergerückt, da Speisen und Getränke (Speiseeis und Bowle im Sommer) oft in beträchtlich unterkühltem Zustand genossen werden. Heftige Leibschmerzen, Erbrechen, Durchfälle und selbst schwere Kollapse können dabei auftreten und das akut einsetzende Krankheitsbild kann einen durchaus bedrohlichen Eindruck machen. Daß es hierbei zu Dauerschäden gekommen wäre, ist mir nicht bekannt.

Eine besondere Form der Kälteschädigung stellen die **Frostbeulen** (Periones) dar. Es handelt sich um rötlich bis bläulich gefärbte, meist an Händen und Füßen, seltener im Gesicht lokalisierte, heftig juckende und schmerzende Knotenbildungen, die an der Stelle eines Kälteeinflusses entstehen und durch ihre ausgesprochene Chronizität und Tendenz zum Rezidivieren ausgezeichnet sind. Zu ihrem Wiederauftreten oder ihrer Verschlimmerung genügen meist schon ganz geringe Kälteeinwirkungen, manche Menschen werden mit Einsetzen kühlerer Jahreszeit jahrelang immer wieder davon geplagt. Da sie in Form und Auftreten über das übliche Bild einer örtlichen Erfrierung hinausgehen, muß als maßgebender Faktor für ihr Entstehen eine örtliche Gewebsdisposition angenommen werden, ohne daß es jedoch möglich wäre, in dieser Richtung konkrete Vorstellungen zu entwickeln. Die Kälte wirkt offenbar nur als auslösendes Moment, wobei hier, wie bereits betont, Kältewirkungen genügen, wie sie normalerweise ohne Reaktion ertragen werden. Histologisch bieten die Knoten das Bild einer chronisch entzündlichen Hautinfiltration mit Ödembildung, die Gefäße sind in der Regel erweitert, ihre Wand verdickt. Wird die bedeckende Haut durch mechanische Einflüsse, etwa durch Druck der Schuhe, durch Reiben oder Kratzen defekt, so kann es zur Blasenbildung, zu hartnäckigen Frostgeschwüren und schließlich zur Vereiterung der ganzen Frostbeule kommen.

Überblicken wir das Gesagte, so zeigt sich, eine wie große und entscheidende Bedeutung dem Gefäßsystem bei der Entstehung der Frostschäden zukommt. Die Frage, ob es nach erfolgter Kälteeinwirkung zu einer Wiederherstellung der betroffenen Körperpartie kommt oder ob und in welchem Umfang Dauerschäden zurückbleiben, hängt ganz entscheidend davon ab, ob und in welchem Grade die in jedem Fall gestörte oder aufgehobene örtliche Blutzirkulation wieder herstellbar ist. Welche Formen die Durchblutungsstörung im Rahmen der Kälteeinwirkung annehmen kann und welcher Art die bleibenden Störungen sein können, wurde im einzelnen auseinandergesetzt. Auch kann es keinem Zweifel unterliegen, daß bei der direkten Erfrierung der Gewebe, die wir als mögliche, wenn auch praktisch kaum vorkommende Form der Gewebsschädigung durch Kälte hervorhoben, das Verhalten der Zirkulation für den Ausgang dieser Form der Kälteschädigung mitbestimmend ist.

Als dritte Form einer möglichen unmittelbaren Kälteschädigung des Gewebes nimmt **SCHADE** eine Gelose an. **SCHADE** versteht unter Gelose eine kolloidchemische Schädigung des Gewebes mit Annäherung der Kolloide an den Zustand der Gelbildung, wie es in der subjektiven Empfindung der Gewebsversteifung und bei der Palpation zum Ausdruck komme. Objektiv sei dieser Zustand durch Elastometrie exakt nachweisbar. Bei kurzer Dauer des Bestehens sei der Zustand der Gelose reversibel, bei zu langer Dauer und zu schwerem Grade werde die Gelose partiell irreversibel und sei die allgemeinste Ursache des Kältetodes der Zellen. Das Auftreten einer solchen Gelose dürfte erhebliche Abkühlungsgrade voraussetzen und es ist schwer zu sagen, ob und in welchem Umfange diesem Vorgang bei den örtlichen Kälteschädigungen des Körpers tatsächlich eine Bedeutung zukommt.

Die **Diagnose** der Kälteschädigungen wird keine Schwierigkeiten bereiten, wenn man dabei berücksichtigt, daß zur Auslösung von Kälteschäden Temperaturen unter dem Nullpunkt nicht erforderlich sind. Nicht möglich ist es jedoch, sich in jedem Fall über das Ausmaß der eingetretenen Störung sofort Klarheit zu verschaffen.

So ist die **Prognose** bei allen Kälteschäden, die über die Erscheinungen der Erfrierung ersten Grades hinausgehen, mit Vorsicht zu stellen, da immer die Möglichkeit von Spätschädigungen, vor allem durch die sich am Gefäßsystem

entwickelnden Veränderungen gegeben ist. Im allgemeinen kann jedoch gesagt werden, daß die Prognose der örtlichen Erfrierungen im Gegensatz zu derjenigen der allgemeinen Erfrierung *quoad vitam* und *sanationem* nicht als schlecht bezeichnet werden kann, wenn auch die Zahlen in einzelnen Statistiken ein sehr verschiedenes Bild ergeben. Die Prognose wird auch wesentlich davon abhängen, ob und in welchem Umfang es zu Sekundärinfektionen kommt. Heruntergekommene unterernährte Menschen werden natürlich erhöht gefährdet sein, desgleichen Kranke, insbesondere Infektionskranke. Auch Alkoholiker haben verschlechterte Wiederherstellungsaussichten.

Prophylaktisch steht eine geeignete, einen guten Wärmeschutz gewährleistende Kleidung an erster Stelle. Dabei muß gleichzeitig die Möglichkeit der Wasserverdunstung gegeben sein und Blutstauungen durch zu eng anliegende Bekleidungsgegenstände vermieden werden. Menschen, die aus den oben geschilderten Anlässen als besonders gefährdet angesehen werden müssen, müssen mit einem besonders guten Wärmeschutz ausgestattet sein und sollten stärkeren Kälteeinflüssen nicht ausgesetzt werden. Körperliche Bewegung unterstützt den Körper in seinem Bestreben zur Aufrechterhaltung der Eigenwärme und wird daher zum wirksamen Wärmeschutz. Auch Besserung der örtlichen Zirkulation durch passive Bewegung abgekühlter Glieder oder Reiben der Haut wirkt der Ausbildung schwerer Kälteschäden entgegen.

Die **Behandlung** der Kälteschäden hat sofort einzusetzen, sobald die Schädigung festgestellt ist. Dabei ist die sofortige Einleitung geeigneter Maßnahmen durch Laien bis zum Eintreffen eines Arztes oder der Einlieferung in ein Krankenhaus oft von ganz entscheidender Bedeutung. Durchgefrorene Körperteile müssen mit Vorsicht behandelt werden, da sie abbrechen können. Ganz allgemein gilt der Grundsatz, daß die Wiedererwärmung nur langsam zu erfolgen hat. Abreiben mit Schnee oder feuchten kühlen Tüchern wird empfohlen. Erst wenn die Zirkulation sich wiederherstellt und die Unempfindlichkeit verschwindet, soll Überführung in einen warmen Raum erfolgen und ist für Warmhaltung des erfrorenen Körperteils zu sorgen. Aktive und passive Bewegungen sowie Massage dürfen zunächst nur mit großer Vorsicht erfolgen. Von Bäderbehandlung ist in frischen Fällen besser abzusehen, da Bäder unerwünschte Gefäßreaktionen auslösen können. Ist es bereits zu Hautdefekten, Nekrosen oder Gangrän gekommen, so hat die Behandlung nach den Regeln der Chirurgie zu erfolgen, wobei von besonderer Bedeutung ist, daß diese Behandlung unter streng aseptischen Kautelen vor sich geht, um Sekundärinfektionen zu vermeiden, zu denen eine ausgesprochene Neigung bei Kälteschäden besteht. Aus diesem Grunde ist es auch wichtig, daß der Kranke möglichst frühzeitig in sachgemäße Behandlung kommt, besonders wenn bereits Blasenbildung besteht oder Hautdefekte und Nekrosen vorliegen. Auf Einzelheiten der chirurgischen Behandlung der Erfrierungen kann hier nicht eingegangen werden.

2. Allgemeine Kälteschäden.

Im Gegensatz zu den örtlichen Kälteschäden, die zum kleinen Teil Ausdruck unmittelbarer Kälteschädigung der betroffenen Zellen und Gewebe, im wesentlichen Folge der im Verlaufe des Kälteeinflusses eintretenden Störungen der örtlichen Durchblutung und der Schäden am Gefäßsystem sind, liegt die Ursache der allgemeinen Kälteschäden, der **Erfrierung**, in der Tatsache, daß der Körper nicht mehr in der Lage bleibt, dem Kälteeinfluß gegenüber seine Eigenwärme aufrecht zu erhalten. Ein derartiger Zustand kann sich selbstverständlich mit örtlichen Kälteschäden kombinieren, nicht selten kommt es jedoch auch zur Erfrierung, ohne daß örtliche Kälteschäden auftreten. Voraussetzung ist meist,

daß mehr oder weniger große Körperflächen der schädigenden Kältewirkung ausgesetzt sind, der Wärmeschutz nicht ausreicht und die ausgleichende Wärmehyperproduktion ausbleibt oder unmöglich ist. Der natürliche Wärmeschutz ist beim Menschen weit geringer als bei dem Tier mit seinem Haarkleid, welches sich sogar den verschiedenen Jahreszeiten anzugleichen vermag. Der Ersatz wird vom Menschen durch die Kleidung geschaffen, die in sehr verschiedenem Umfang, aber doch bei zweckmäßiger Anordnung und Auswahl einen sehr hohen Wärmeschutz verleiht und es damit verhindert, daß große Körperflächen einer schädigenden Kältewirkung ausgesetzt sind. Eine Exposition großen Ausmaßes besteht beim Baden, im übrigen versagt auch im Wasser der Kälteschutz durch die Kleidung weitgehend, da nasse Kleider gute Wärmeleiter sind, so daß Menschen, die im bekleideten Zustand ins Wasser gefallen sind, fast in gleichem Umfange gefährdet sind wie badende. Eine Exposition großen Ausmaßes kann im übrigen auch bei großen Wunden und bei weiter Eröffnung der Bauchhöhle erfolgen, so daß hierbei die Gefahr einer allgemeinen Kälteschädigung gegeben ist und dieser Gefahr durch geeignete Maßnahmen begegnet werden muß. Die Vorbedingungen für die Erfrierung sind im Prinzip die gleichen wie für den örtlichen Kälteschaden. Nicht der absolute Kältegrad ist entscheidend, auch oberhalb des Gefrierpunktes sind Erfrierungen möglich. Wind und Feuchtigkeit erhöhen die Gefahr. Schmelzwasser ist besonders gefährlich, da es dem Körper besonders viel Wärme entzieht. Trockener Schnee ist dagegen ein schlechter Wärmeleiter, so daß Menschen unter Schnee oft erstaunlich lange am Leben bleiben können. Im Schrifttum wird immer wieder ein kurssischer Bauer erwähnt, der im Winter 1850/51 mit seinem Schlitten eingeschneit war und 12 Tage unter einem Schneegewölbe mit zwei Broten ausharren mußte und am Leben blieb. Bei seiner Auffindung antwortete er sofort und konnte zur nächsten Hütte geführt werden. Er hatte sich nur einige Zehen erfroren und genas vollständig bis auf seine Augen, die nach einiger Zeit Sehstörungen zeigten. KAINKOFF berichtet über ein 17jähriges leichtbekleidetes Mädchen, welches sogar 51 Tage ohne jede Nahrung unter Schnee vergraben war, erfroren aufgefunden wurde und wieder zum Leben gebracht werden konnte.

Der Einwirkung einer allgemeinen Abkühlung setzt der Körper die gleichen **Abwehrreaktionen** entgegen wie bei der örtlichen Kälteeinwirkung. Hierzu gehört in erster Linie die Umstellung der peripheren Durchblutung durch Drosselung der Zirkulation in der Haut, wodurch die Haut im ganzen eine blasse, schließlich leicht bläuliche Verfärbung annimmt. Die Folge ist eine verminderte Durchblutung der Haut und der Gliedmaßen mit Verlagerung der Blutmassen in die inneren Organe, damit eine Verminderung der Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung, wodurch die Aufrechterhaltung der Blut- und Körpertemperatur im Körperinnern wesentlich erleichtert wird. Möglicherweise hängt mit dieser Verlagerung der Blutmassen auch die Vermehrung der Harnmenge zusammen, die bei Kälteeinwirkung alsbald beobachtet werden kann. Störungen in der peripheren Gefäßregulation und Schwierigkeiten in der Ingangbringung und Aufrechterhaltung der schützenden Umstellung in der peripheren Durchblutung erhöhen die Gefahr einer Erfrierung und des Kältetodes. Unter den exogenen Giften ist in diesem Zusammenhang in erster Linie auf den Alkohol hinzuweisen. In unseren Breiten sind es besonders häufig Betrunkene, die oft schon bei auffallend geringer Kälteeinwirkung den Erfrierungstod erleiden. In gleicher Weise sind Kranke und Rekonvaleszenten nach schweren Infektionskrankheiten, die bekanntlich noch lange Zeit zu schweren vasomotorischen Störungen neigen, in erhöhtem Maße gefährdet. Kinder und Greise sind örtlichen und allgemeinen Kälteschädigungen gegenüber wenig widerstandsfähig und daher stark gefährdet. Das gilt besonders für Frühgeburten und Säuglinge in

den ersten Lebenswochen. REICHE nimmt an, daß ein großer Teil der Frühgeburten, für deren Tod Lebensschwäche als Ursache angenommen wird, tatsächlich bei gewöhnlicher Zimmertemperatur einen Kältetod erleiden.

Andererseits spielt die Gewöhnung eine große Rolle. Menschen, die gewohnheitsmäßig starken Kälteeinwirkungen ausgesetzt sind, erweisen sich als erhöht widerstandsfähig. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, die Widerstandsfähigkeit der Menschen gegen Kälte durch geeignete Abhärtungsmaßnahmen zu steigern.

Einen sehr wesentlichen Faktor zur Aufrechterhaltung der Eigenwärme stellt, wie bereits früher betont, die vermehrte Wärmebildung dar. Sie erfolgt in wirksamster Form durch Muskelarbeit, so daß in der Durchführung körperlicher Bewegungen der wichtigste Schutz gegen eine Kälteschädigung gegeben ist. Wird beim Tier durch Curare jede Muskelbewegung ausgeschaltet, so wird eine Gegenregulation gegen Kälteeinfluß praktisch unmöglich (PFLÜGER, PLAUT). Das warmblütige Tier verhält sich dabei wie ein poikilothermes Individuum, die Körperwärme paßt sich zwangsläufig der Außentemperatur an. Diese Faktoren spielen auch bei der Erfrierung des Menschen eine entscheidende Rolle. Aufhören der Muskeltätigkeit, sei es im Schlaf oder durch Übermüdung, leiten in fast allen Fällen die Katastrophe des Kältetodes ein. In diesem Zusammenhang muß auch berücksichtigt werden, daß den Menschen zur Abwehr schädlicher Kältefolgen auch das ausreichende Brennmaterial zur Verfügung stehen muß. Hunger und Unterernährung stellen daher eine weitere Komplikation dar und führen zu einer verminderten Widerstandskraft gegen Kältewirkung.

Die Bedingungen und Erscheinungen der allgemeinen Kälteschädigung und des Kältetodes sind in zahlreichen Tierversuchen studiert worden, da aus begrifflichen Gründen nicht die Möglichkeit besteht, den ganzen Ablauf der Vorgänge am Menschen zu beobachten. Es lag nahe, zunächst einmal festzustellen, ob sich eine kritische Abkühlungstemperatur des Warmblüters ermitteln läßt, die eine Erholung ausschließt und damit den Kältetod einleitet. Dabei hat sich gezeigt, daß individuell und nach den bestehenden Begleitumständen erhebliche Unterschiede vorhanden sind. Auch Art und Schnelligkeit der Abkühlung sind wesentlich, schließlich aber auch die äußeren Umstände nach Fortfall des Kälteeinflusses, insbesondere die Tatsache, daß alsbald und in geeigneter Form eine Wiedererwärmung erfolgt. Extreme Verhältnisse berichtet HORVATH, der am Hund eine Senkung der Mastdarmtemperatur bis auf $4,8^{\circ}$ sah, wonach bei Zimmertemperatur eine vollständige Erholung einsetzte. Die einzelnen Tierespezies verhielten sich verschieden, Kaninchen und Katzen scheinen empfindlicher zu sein als Hunde, zumindest beginnt bei Katzen und Kaninchen die selbsttätige Wiedereinschaltung der Wärmeregulierung und damit die Möglichkeit der spontanen Wiederherstellung der Eigenwärme erst bei relativ hohen Temperaturen von $26-28^{\circ}$. Rectaltemperaturen von $18-20^{\circ}$ dürften etwa die Grenze darstellen, oberhalb der eine Erholung der üblichen Laboratoriumstiere möglich ist (Schrifttum bei MARCHAND, STAEHELIN, SONNENBURG u. TSCHMARKE u. a.). Aber auch hier genügt das Zurückbringen in Zimmertemperatur oft nicht, vielmehr ist vorsichtige Erwärmung, oft unterstützt durch künstliche Atmung notwendig. Oftmals starben aber Tiere schon bei wesentlich geringerer Abkühlung, so bei Temperaturen von 28° und darüber. Von Bedeutung ist die Möglichkeit von Körperbewegungen. So genügt einfache Fesselung, um bei Zimmertemperatur den Tod der Tiere durch Abkühlung hervorzurufen (BÖHM und HOFFMANN).

Auf die Abkühlung reagiert das Tier zunächst mit einer bescheidenen Erniedrigung seiner Körperwärme um $1-3^{\circ}$. Dieses Stadium äußert sich in gesteigertem Bewegungstrieb und Muskelzittern, die Reflexe sind gesteigert, Puls-

und Atemfrequenz sind erhöht, die Atmung vertieft. Der Blutdruck kann etwas erhöht gefunden werden, das Nahrungsbedürfnis ist gesteigert. Es folgt dann ein Stadium der Temperaturkonstanz, das meist ziemlich plötzlich als Ausdruck des definitiven Versagens der zentralen Wärmeregulation einer bis zum Tode kontinuierlich fortschreitenden Senkung der Körperwärme Platz macht. Die Zitterbewegungen hören auf, die Atemfrequenz sinkt, mitunter tritt CHEYNE-STOKESSches Atmen auf. Auch der Puls wird zunehmend kleiner und langsamer. Zwischen 29 und 31° tritt Schlafneigung ein, die Reflexe beginnen zu erlöschen. Bei weiterer Abkühlung kommt es zu Koordinationsstörungen und reflektorischer Unerregbarkeit, der Blutdruck sinkt, die Atmung wird flacher und langsamer, der Puls ebenfalls langsam und kaum fühlbar. Völlige Bewußtlosigkeit tritt ein, schließlich erfolgt unter zentralen Lähmungserscheinungen der Kältetod (WINTERNITZ, BÖHM und HOFFMANN). Die Frage, ob es zuerst zum Atemstillstand und dann zum Aufhören der Herztätigkeit kommt oder ob sich diese Vorgänge in der umgekehrten Reihenfolge abspielen, ist von den einzelnen Autoren verschieden angegeben worden. Unter den Stoffwechselveränderungen ist das Verschwinden des Leberglykogens der bemerkenswerteste Befund, auf den bereits CLAUDE BERNARD hingewiesen hat. Auch aus anderen Organen verschwindet das Glykogen vollständig. Der Blutzucker steigt zunächst, häufig tritt Glykosurie auf. Als bald kommt es jedoch zur Blutzuckersenkung, so daß der Zucker schließlich bis zum Tode ebenfalls vollständig aus dem Blute verschwindet. Im Gegensatz zu BÖHM und HOFFMANN, die ein Erhaltenbleiben der Glykogenvorräte nach Durchschneidung des Halsmarkes festgestellt hatten, wiesen FREUND und MARCHAND nach, daß der Blutzucker trotz starker Beanspruchung der chemischen Wärmeregulation normal bleiben kann — aber in keiner Weise regelmäßig normal bleibt —, so lange die Körperwärme nicht sinkt, daß aber ein Anstieg des Blutzuckers mit Versagen der Wärmeregulation und Sinken der Temperatur erfolgt und dieser Anstieg auch durch operative Ausschaltung der Wärmeregulation nicht verhindert werden kann. Die Autoren kommen daher zu dem Schluß, daß die Mobilisierung der Glykogenvorräte und die Zuckerverbrennung nicht Ausdruck eines regulatorischen Vorganges sein können und nehmen als Ursache dieser Erscheinung eine unmittelbare Kältewirkung auf die Zelle an. Hatte die erste gegebene Erklärung einer regulatorischen Zuckermobilisierung viel Bestechendes für sich und wird die Richtigkeit dieser Erklärung durch Untersuchungen von FREUND und MARCHAND in Frage gestellt, so muß andererseits hervorgehoben werden, daß auch der neue Erklärungsversuch nicht voll befriedigen kann. Der Beweis, daß die Glykogenmobilisierung Zeichen einer Kälteschädigung der Leberzelle ist, dürfte schwer zu erbringen sein. Noch schwieriger ist es, sich über den Vorgang als solchen, insbesondere seine treibenden Kräfte konkrete Vorstellungen zu machen. Keinesfalls kann aber die zweifellos als bald einsetzende vermehrte Zuckerverbrennung Ausdruck einer Kälteschädigung der Zelle sein. Es steht fest, daß unter der Wirkung der Abkühlung der Gesamtstoffwechsel zunächst steigt. Diese Steigerung der Oxydationsvorgänge hält ziemlich lange an. Schon PFLÜGER hat festgestellt, daß beim Kaninchen diese Steigerung anhält, bis die Körpertemperatur um 8—10° gesunken ist. Erst bei einer rectalen Temperatur von 26—28° erfolgt der Umschwung zum poikilothermen Verhalten mit einer der sinkenden Körpertemperatur angepaßten Verminderung der Stoffwechselgröße. Ähnliche Verhältnisse sind auch für andere Tierspezies festgestellt worden, sie dürften auch für den Menschen zutreffen. Eine Steigerung der Eiweißverbrennung durch Abkühlung ist beim Menschen festgestellt, jedoch steht fest, daß unter der Kältewirkung in erster Linie stickstofffreie Substanzen verbrannt werden. Dieser Vorgang ist aber ohne Zurückgreifen auf die Glykogenvorräte des Körpers weder

vorstellbar noch möglich. Damit bleibt aber auch keine andere Deutungsmöglichkeit, als daß die Mobilisierung der Glykogendepots und die bis zur Erschöpfung der Blutzuckervorräte durchgeführte verstärkte Zuckerverbrennung durch die Bedürfnisse des Stoffwechsels und des Zellebens hervorgerufen sind und in Gang gebracht werden, sei es bis zum Umschlag in die Verhältnisse des Poikilothermen zur Bestreitung des intensivierten Stoffwechsels mit dem Ziel einer kompensatorischen Wärmebildung, sei es im Stadium der zusammengebrochenen Wärmeregulation zur Erhaltung der Lebensvorgänge in der Zelle selbst. Im übrigen muß zu den Kaninchenversuchen von FREUND und MARCHAND gesagt werden, daß sie die gewünschte Einheitlichkeit in den Versuchsergebnissen vermissen lassen, so daß ihre Schlußfolgerung nicht berechtigt und daher anfechtbar ist.

Im Blute kommt es unter dem Einfluß der Kälte zu einer mäßigen Anämie. Schon FRIEDRICH MÜLLER konnte darauf hinweisen, daß die Ursache der Anämie in einer Kältehämolyse zu suchen ist. Wie REINEBOTH und KOHLHARDT in ausgedehnten Abkühlungsversuchen nachwiesen, kann diese Hämolyse beim Kaninchen beträchtliche Grade erreichen, so daß vor allem der Hämoglobingehalt erheblich abnimmt, während die Zahl der roten Blutkörperchen sich nicht in dem gleichen Umfang vermindert. GIESE hat die Ergebnisse besonders nach wiederholten Abkühlungen bestätigen können, eine gleichzeitige Hämoglobinurie wird jedoch nur selten und ganz vorübergehend beobachtet. Beim Menschen nimmt jedoch die Kältehämolyse nicht den entscheidenden Umfang an, es sei denn, daß es sich um besonders disponierte Menschen mit sog. paroxysmaler Hämoglobinurie handelt. Hierauf wird noch zurückzukommen sein. Gefrorenes menschliches Blut hämolysiert beim Auftauen allerdings vollständig, bei geringer Abkühlung ist es jedoch wesentlich widerstandsfähiger als Kaninchenblut. So kann auch die Kältehämolyse des Menschen nicht als Ursache des Erfrierungstodes angesehen werden.

Im übrigen besteht beim Menschen sowohl bezüglich der Bedingungen einer allgemeinen Erfrierung als auch hinsichtlich der Symptome eine weitgehende Ähnlichkeit mit den geschilderten Verhältnissen beim Tier. Die Grenztemperatur der möglichen Abkühlung, die eine Wiederherstellung zuläßt, liegt beim Menschen etwas höher als bei den meisten Laboratoriumstieren. Über besonders tiefe Körpertemperaturen liegen eine ganze Reihe kasuistischer Mitteilungen vor (nähere Einzelheiten bei MARCHAND und bei SONNENBURG und THSCHMARKE). Die niedrigsten bisher beim lebenden Menschen konstatierten Temperaturen beobachtete REINHARDT mit 22,5 und 22,6° rectal bei zwei Paralytikern. Davon starb der eine nach 4½ Stunden, der andere erholte sich sogar vorübergehend wieder. Nach 3 Tagen starb er an doppelseitiger Pneumonie, nachdem am Vortage die Temperatur schließlich bis auf 39,5 gestiegen war. Die niedrigste Temperatur, bei der in kurzer Zeit völlige Wiederherstellung erfolgte, sah REINCKE bei einem Betrunknenen, der bei 1° Außentemperatur starr erfroren und auf nichts reagierend im Freien aufgefunden wurde und bei der Aufnahme ins Krankenhaus eine Rectaltemperatur von 24° hatte. Nach 4 Stunden war die Temperatur auf 27,4° gestiegen, der Patient fing an zu reagieren und zu sprechen. Am Abend hatte er bereits 35,6, am nächsten Mittag eine normale Temperatur von 37,8 und konnte alsbald völlig gesund entlassen werden. Bei Temperaturen über 25° ist Erholung oftmals gesehen worden, es liegen jedoch auch Beobachtungen vor, bei denen Abfall der Körperwärme auf 31° genügte, um eine Rettung der Erfrorenen unmöglich zu machen.

Die Symptome der Erfrierung decken sich im allgemeinen mit den am Tier beobachteten Erscheinungen. Die allgemeine Kälteschädigung tritt in ihr gefährliches Stadium, wenn die subjektiv merklichen Kältewirkungen ab-

stumpfen und schließlich aufhören. Nach anfänglichem heftigen und schmerzhaftem Brennen wird die Haut gefühllos, an Stelle des Wechsels zwischen innerer Hitze und Frostschauer tritt das Gefühl wohlthuender Ruhe. Die Glieder werden steif und schwer beweglich, körperliche Bewegungen fallen ausgesprochen schwer, der Betroffene fühlt sich zunehmend matt, beginnt zu gähnen und verspürt ein ausgesprochenes Schlafbedürfnis. Wird diesem Ruhebedürfnis nachgegeben, so verfällt der Mensch rasch in einen tiefen Schlaf, aus dem er nicht wieder aufwacht. In diesem Zustand kann der Kranke* zunächst noch gewaltsam geweckt werden, auch ist es möglich, unter Aufbringung aller Willenskraft diesen Zustand bis zum Erlöschen der Kräfte oft mehrere Stunden hinzuziehen. Der Kranke ist halb betäubt, Störungen der Koordination treten auf, der Gang und andere Körperbewegungen werden unsicher und schwankend. Die Sinne lassen nach, Sehstörungen treten auf, schließlich wird es ganz dunkel vor den Augen, das Gehör geht zurück, Geräusche in der Umgebung können nicht mehr wahrgenommen oder differenziert werden. Das Sensorium wird zunehmend getrübt, schließlich bricht der Kranke besinnungslos zusammen. Jetzt kann der Tod sehr schnell eintreten. Jedoch kann es sich je nach den äußeren Bedingungen noch kürzere oder längere Zeit um einen Kältescheintod handeln, erst die weitere Abkühlung des Körpers setzt dem Leben ein Ende. In einzelnen Fällen kann ein solcher Scheintod außerordentlich lange Zeit bestehen, etwa wenn eine schützende Schneedecke ein weiteres Absinken der Körpertemperatur und damit den Erfrierungstod verhindert bzw. hinausschiebt. Atmung und Kreislauf werden langsamer und schwächer und hören schließlich auf. Herzfrequenzen unter 40 bei kaum und schließlich überhaupt nicht mehr fühlbarem Puls können erreicht werden, die Atemfrequenz kann bis auf 8 Atemzüge in der Minute sinken. So lange noch geringe Lebenszeichen vorhanden sind, besteht die Möglichkeit und Hoffnung, durch unverzüglich eingeleitete Wiederbelebungsversuche den Erfrorenen zu retten. Unter vorsichtiger Wiedererwärmung kehren die Lebenserscheinungen zurück. Atmung und Kreislauf bessern sich, das Bewußtsein erwacht wieder, die Körpertemperatur beginnt zu steigen, um innerhalb von 12 bis spätestens 24 Stunden normale Werte zu erreichen. Auch in diesem Stadium kann noch plötzlich der Tod eintreten, vor allem wird darauf hingewiesen, daß dieser Zwischenfall bei unvorsichtiger und zu rascher Wiedererwärmung zu befürchten sei. Dabei sieht man eine plötzliche maximale Erweiterung der vorher kontrahierten Haut- und Extremitätenarterien und es ist anzunehmen, daß es dabei zu einer für den Organismus nicht tragbaren Verlagerung der Blutmassen mit fehlendem Blutangebot an das Herz kommt. Tritt Erholung ein, so klagen die Kranken über Gliederschmerzen und heftige Kopfschmerzen. Nicht selten tritt vorübergehend Fieber auf, besonders bei Kindern wird dies häufig beobachtet. Auch bei wenig intensiven Kälteeinwirkungen und ohne vorausgehende nennenswerte Hypothermie soll Kältefieber bei Kindern beobachtet werden können (STICKER). Diese Fiebererscheinungen gehen meist rasch und ohne Hinterlassung schädlicher Folgen zurück. Zentrale Reiz- und Lähmungserscheinungen können ebenfalls im Erholungsstadium beobachtet werden. Beschrieben sind psychische Störungen, oft mit ausgesprochenen Halluzinationen, Verwirrheitszustände, Irresein und schließlich ausgesprochener Blödsinn. Apoplektiforme und epileptiforme Zustände können auftreten. Die Erscheinungen können rasch oder langsam zurückgehen, so daß die völlige Wiedergenesung gelegentlich sehr lange Zeit beansprucht. In einzelnen Fällen bleiben *Dauerschäden* zurück. Hier wäre auf den irreparablen Kälteblödsinn hinzuweisen, aber auch zentrale Lähmungen und andere zentrale Ausfallserscheinungen, etwa Sehstörungen u. dgl. können als Dauerschäden zurückbleiben. Bei apoplektiformen Zuständen

ist natürlich immer zu überlegen, ob es sich um den Ausdruck einer unmittelbaren Kälteschädigung der entsprechenden Gehirnpartien oder um eine Komplikation bei einem schon vorher kreislaufkranken Menschen handelt. Die Tatsache, daß Apoplexien in diesem Zusammenhang vorwiegend bei alten Menschen beobachtet werden, spricht dafür, daß es sich in erster Linie um Komplikationen auf der Basis einer andersartigen selbständigen Krankheit handelt und die Erfrierung nur zum auslösenden Moment wurde. Solche Komplikationen können natürlich noch als solche und nach Überwindung der Gefahr des eigentlichen Kältetodes den Tod herbeiführen. Bei Kindern sollen nach überstandener Erfrierung gelegentlich Störungen in der Gehirnentwicklung und Wachstumsstörungen an den Gliedmaßen beobachtet sein (STICKER). Als harmlose und rasch vorübergehende Erscheinung wäre noch die Albuminurie zu erwähnen, die an sich sehr häufig ist, meist nur geringe Ausmaße erreicht und im übrigen auch bei längerer Abkühlung zur Beobachtung kommt, ohne daß dabei die Körperwärme zu sinken braucht. Das Auftreten der Glykosurie bei intensiver allgemeiner Kältewirkung wurde bereits erwähnt. Die ausgeschiedenen Zuckermengen bleiben dabei gering, die Dauer der Störung ist in der Regel auf wenige Tage beschränkt. Auf die gelegentlich auftretenden Shockzustände, die sogar tödlich sein können, wird später noch zurückzukommen sein. Nach Überwindung der eigentlichen Erfrierung sind Spätkomplikationen und Dauerschäden noch möglich durch gleichzeitig aufgetretene örtliche Kälteschäden und deren Folgen oder in Form des Hinzutretens von Erkältungskrankheiten, etwa einer Pneumonie.

Bei der Beurteilung der **pathologisch-anatomischen Befunde** bei Erfrorenen ist zu berücksichtigen, daß die Leichen mitunter lange Zeit in der Kälte gelegen haben und infolgedessen ein Teil der Veränderungen durch den Einfluß der Kälte nach dem Tode hervorgerufen sein kann. So ist das Gefrieren der Gewebe kein Beweis, daß der Tod an Erfrierung erfolgte. Das gleiche gilt für das Auseinanderweichen der Schädelnähte nach Gefrieren des Gehirns. Alle diese Veränderungen können auch auftreten, wenn die Leiche nach dem Tode aus anderem Anlaß nachträglich gefriert. Es gibt offenbar keinen Befund, aus dem ohne Kenntnis der Begleitumstände die Diagnose Erfrierungstod gestellt werden könnte. Die Glykogenfreiheit der Leber und der Muskulatur kann ein wichtiger Hinweis sein. Eine Verlagerung der Blutmassen mit Überfüllung der inneren Organe ist wohl immer vorhanden. Über die Farbe des Blutes lauten die Angaben verschieden, so daß also in dieser Hinsicht keine gesetzmäßigen Verhältnisse vorliegen. Nicht selten werden hämorrhagische Erosionen der Magenschleimhaut und Blutungen unter die Pleura gefunden. Als sicheres Zeichen eines Erfrierungstodes bezeichnet KRUKOFF eine glänzende, geschwollene, blaurote oder scharlachrote Haut, besonders an den Händen und an den Ohrmuscheln, doch fand er dieses Symptom nur in 40% der Fälle.

Der pathologisch-anatomische Befund gibt demnach keine Auskunft über die eigentliche *Ursache des Erfrierungstodes*. Zweifellos handelt es sich hierbei nicht um das Versagen eines einzelnen Organes oder Organsystemes, sondern um eine allgemeine Kälteschädigung der Zellen, die jede Lebenstätigkeit ausschaltet. Im Prinzip dürften alle Zellen in gleicher Weise unter der Kältewirkung leiden, mit zunehmender Abkühlung ihre Funktion einstellen und schließlich selbst zugrunde gehen. Man wird auch nicht sagen können, daß das Versagen eines bestimmten Organs dabei die Entscheidung bringt. Die ersten Ausfallserscheinungen zeigen sich meist am Zentralnervensystem, und dem Ausfall zentral regulierender Funktionen kommt bei funktioneller Betrachtung zweifellos besonders schwerwiegende Bedeutung zu. Die Ausschaltung der zentralen Funktionen wird in der Regel von Herz oder Atmung noch überdauert. Herz und

Gehirn können im übrigen aber noch eine gewisse Zeit ihre Wiederherstellungsfähigkeit bewahren, so daß bei rechtzeitigem Wiederbelebungsversuch und künstlicher Erwärmung eine Rettung noch möglich sein kann. Zweifellos entwickelt sich im Laufe der Abkühlung der einzelnen Organe mit Zurückgehen der verschiedenen Organfunktionen ein *Circulus vitiosus* mit zusätzlicher Schädigungsmöglichkeit der Funktion und des Lebens einzelner Zellgebiete und Organe. Auf diese Weise sind im Rahmen des Erfrierungstodes graduelle, jedoch keine prinzipiellen Unterschiede möglich. Daß eine Kältehämolysse nicht als Ursache des Erfrierungstodes in Betracht kommt, wurde bereits erwähnt. Auch ist es im Gegensatz zu den Verhältnissen der Kälteschädigung nicht das Verhalten des Gefäßsystems, welches den tödlichen Ausgang bestimmt. Vielmehr stellt die Ischämie der Haut einen wirksamen Schutz gegen allgemeine Kälteschädigungen dar, da hierdurch erreicht wird, daß möglichst wenig abgekühltes Blut in den Körper gelangt und auf diese Weise die allgemeine Abkühlung verhindert oder hinausgeschoben wird.

Die **Diagnose** ergibt sich in der Regel aus den begleitenden Umständen, sie kann wesentlich erleichtert werden, wenn sachgemäße Angaben dritter Personen zur Verfügung stehen. Natürlich besteht im konkreten Falle auch die Möglichkeit, daß ursprünglich eine andere Störung vorlag, die zur Bewußtlosigkeit führte, so daß der Mensch in kalter Umgebung zusammenbrach und liegen blieb. Die Feststellung der Körpertemperatur wird dann diagnostisch weiterhelfen, wenn sie nicht erniedrigt ist. Wird sie jedoch erniedrigt gefunden, so besagt dies nur, daß der Kranke eine entsprechend lange Zeit der Kälteeinwirkung ausgesetzt war. Unter allen Umständen ist jedoch jetzt die unmittelbare Gefahr eines Erfrierungstodes gegeben, gleichgültig, ob es sich primär um eine allgemeine Kälteschädigung handelte oder ob der Kranke aus einem anderen Grunde in kalter Umgebung zusammenbrach, das Bewußtsein verlor und dadurch der unmittelbaren Gefahr einer Erfrierung ausgesetzt wurde. Der tatsächliche Sachverhalt wird sich oft erst später nach erfolgter Wiederbelebung ermitteln lassen.

Die **Prognose** ist immer mit Vorsicht zu stellen. Bei Körpertemperaturen, die 30° rectal nicht unterschritten haben, ist die Aussicht auf Wiederbelebung relativ gut, bis zu 24° besteht die Möglichkeit eines Erfolges. Wesentlich ist die Dauer der Erstarrung und der Allgemeinzustand des Erfrorenen, auch von dem Alter des Kranken hängt, wie bereits früher betont, die Prognose weitgehend ab. Auf die Möglichkeit von späteren Komplikationen, auch solchen tödlicher Art, wurde bereits hingewiesen.

Prophylaktisch ist eine geeignete Kleidung wichtig, daneben eine ausreichende Ernährung, möglichst unter Verwendung heißer Getränke. Alkohol, besonders in konzentrierter Form, ist jedoch aus verschiedensten Gründen gefährlich, wie die große Zahl von Erfrierungstodesfälle zeigt, die durch Betrunkene gestellt wurden. Von besonderer Wichtigkeit ist im Stadium drohender Erfrierung Muskelbewegung, zu der der Gefährdete, wenn er sie aus eigener Energie nicht mehr durchzuführen in der Lage ist, ständig ermuntert und angehalten werden muß. Alles ist daran zu setzen, daß der Kranke seinem Schlafbedürfnis nicht nachgibt, sondern in Bewegung bleibt und, wenn nötig mit Unterstützung, seinen Weg bis zur Beseitigung der Gefahr fortsetzt. Versagt die Körpermuskulatur ihren Dienst, so muß der Zusammengebrochene mit allen verfügbaren Mitteln am Einschlafen gehindert werden. Passive Bewegung und kräftiges Reiben der Haut helfen mit, um die kritische Phase zu überwinden, bis der Kranke aus der Gefahrenzone gebracht werden kann.

Die **Behandlung** verspricht Erfolg, wenn die Körpertemperatur nicht zu tief gesunken ist. Bei Temperaturen von mehr als 20° sollte immer der Versuch

einer Wiedererwärmung gemacht werden. Dabei ist größte Vorsicht am Platze. Grundsätzlich soll langsam vorgegangen werden, da plötzliche Erwärmungen gefährlich sind und den plötzlichen Tod herbeiführen können. Der Kranke soll zunächst in einen kalten Raum gebracht und mit Schnee oder kalten Tüchern abgerieben werden. Dann erfolgt langsame Erwärmung mit Vollbädern, deren Temperatur im Laufe von einigen Stunden von 15 bis auf 30° erwärmt wird, erst allmählich und mit steigender Körperwärme sind warme Bäder bis 38° zulässig. Die weitere Erwärmung erfolgt im warmen Bett, die Glieder werden sorgfältig eingepackt. Treten Gliederschmerzen auf, so sollen die Glieder in naßkalte Tücher eingewickelt werden. Ist das Bewußtsein zurückgekehrt und kann der Kranke schlucken, so werden warme Getränke gereicht. Kommt die Atmung ungenügend in Gang, so kann künstliche Atmung notwendig werden. Atmung eines Kohlensäure-Sauerstoffgemisches ist empfehlenswert, medikamentös Lobelin. Im übrigen wird häufig eine Stützung des Kreislaufes notwendig sein, wobei die üblichen peripheren Kreislaufmittel, wie Coffein, Kampfer und kampferähnliche Präparate, Strychnin, Veritol usw. Verwendung finden. Tritt ein Schüttelfrost auf, so kann die Lebensgefahr im allgemeinen als behoben gelten. Komplikationen in Form zusätzlicher örtlicher Kälteschädigungen oder später auftretender Erkältungskrankheiten erfordern eine entsprechende Behandlung.

Anhang:

Kälteüberempfindlichkeit.

Mehrfach wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Kälteempfindlichkeit der einzelnen Menschen außerordentlichen Schwankungen unterworfen ist. Viele Möglichkeiten sind bekannt, die zu diesen individuellen Unterschieden führen. Trotzdem ist das Bild der örtlichen oder allgemeinen Kälteschädigung, sobald es zur Manifestierung von Krankheitserscheinungen kommt, prinzipiell immer das gleiche. Demgegenüber kennen wir eine ganze Reihe von körperlichen Reaktionen, die durchaus aus dem Bilde der üblichen Kältestörungen und Kälteschäden herausfallen und die aus diesem Grunde als etwas Besonderes angesehen werden müssen. Das Gemeinsame dieser Krankheitserscheinungen besteht also darin, daß sie in ihrer Ausdrucksform aus dem Bild der üblichen Kälteschädigungen herausfallen und daß zur Auslösung dieser Erscheinungen in der Regel schon geringste Abkühlungen genügen, wie sie normalerweise überhaupt noch nicht zu Kältereaktionen, geschweige denn zu Kälteschädigungen führen. Gehört also einerseits der Einfluß der Abkühlung zur Erzeugung solcher Krankheitserscheinungen unbedingt hinzu, so muß andererseits eine besondere Bereitschaft des Organismus hinzukommen, um zur Manifestierung dieser speziellen Krankheitssymptome zu führen, die dann nicht nur unter Berücksichtigung des notwendigen minimalen Abkühlungsreizes, sondern auch teilweise nach der Form der auftretenden Krankheitssymptome den Charakter einer Überempfindlichkeitsreaktion tragen. Es ist natürlich schwer, hier eine wirklich scharfe Grenze zu ziehen. Als wir von den örtlichen Kältewirkungen sprachen, haben wir bereits eine Reihe von Erscheinungen erwähnt, die eigentlich über das übliche Maß der Kälteschädigung hinausgehen. Ich erinnere in diesem Zusammenhang an die Frostbeulen, die zwar in vieler Hinsicht mit den üblichen bekannten örtlichen Kälteschäden übereinstimmen, die insbesondere nie die anatomischen Gefäßveränderungen vermissen lassen, wie sie von der Kälteschädigung 2. und 3. Grades bekannt sind. Der Befund der Frostbeule geht aber über das Bild der üblichen Kälteschädigung insofern hinaus, als Erscheinungen chronisch entzündlicher Hautinfiltration mit Ödembildung hinzukommen. Bemerkenswert ist weiter die außerordentliche Neigung zum

Rezidivieren, wobei dann sehr geringe Abkühlungsreize genügen, um ein solches Rezidiv auszulösen. Man zieht also zur Erklärung noch eine bestimmte, allerdings nicht näher definierbare Gewebsdisposition mit heran, und man könnte in diesem Zusammenhang auch von einer in der Grundstruktur des Betroffenen begründeten Kälteüberempfindlichkeit sprechen. Im allgemeinen geschieht dies jedoch nicht, und zwar wohl deshalb, weil den ersten Anstoß zu dieser Erkrankung wohl immer eine intensivere Kälteeinwirkung gibt, und auch anatomisch vor allem am Gefäßsystem die bekannten Zeichen sicherer Kälteschädigung niemals vermißt werden. Es ist weiter bekannt, daß sich Frostbeulen an Körperstellen, die zu pathologisch gesteigerten Gefäßreaktionen auf Kälte neigen, besonders gern ausbilden. Das gilt sowohl für Zustände erhöhten Arterientonus mit Weißwerden der Finger, Akrocyanose und Akroparaästhesie, als auch für die bereits geschilderten Erscheinungen bleibender roter Haut nach Überwindung einer Erfrierung ersten Grades, die, wie wir hervorhoben, sicher nur zum Teil und vorübergehend Ausdruck einer Gefäßlähmung sind, dann aber alsbald zu anatomischen Veränderungen an den Gefäßen führen, die die bleibenden Hautveränderungen verursachen und unterhalten.

Pathologische Gefäßreaktionen sind es auch, die bei der Erzeugung von Erscheinungen typischer Kälteüberempfindlichkeit eine wesentliche Rolle spielen. Zu diesen Erscheinungen gehört einmal das akut eintretende *Ödem*, welches in seltenen Fällen auf den Ort der Berührung mit kaltem Wasser oder dgl. beschränkt bleiben kann (SKOUGE), meist jedoch über das betroffene Gebiet hinausgeht und das bekannte Bild eines QUINCKESchen Ödem zeigen kann. Da die üblichen Kältereize, meist kaltes Wasser, gelegentlich aber auch ein kalter Luftzug, auf die Haut einwirken, zeigen sich die Schwellungen in der Regel ebenfalls an der Haut. Daß aber auch die Schleimhäute davon betroffen sein können, zeigen die gelegentlich gesehenen Schwellungen der Lippe. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung von HORTON, BROWN und ROTH, daß beim Genuß kalter Speisen eine Schwellung der Schleimhaut des Rachens und der Speiseröhre auftrat und zu erheblichen Schluckstörungen führte. Unter den örtlich begrenzten, mit lebhafter Sekretion verbundenen Schleimhautschwellungen ist die *Coryza spastica a frigore* zu nennen, die als Zeichen einer Kälteüberempfindlichkeit für Minuten, längstens wenige Stunden bei entsprechend disponierten Menschen auftritt und mit den eigentlichen Erkältungskrankheiten nichts zu tun hat. Beteiligt ist in der Regel nur die Schleimhaut der Nase, Kombination mit einer Konjunktivitis, gelegentlich auch mit QUINCKESchem Ödem kommt vor. In anderen Fällen kommt es unter den gleichen auslösenden Bedingungen zu einer akut einsetzenden ausgedehnten *Urticaria* (STICKER, GRASSE, THANNHAUSER, BERNSTEIN, SKOUGE, LEHNER, RIHL und RISAK, ADAM, HORTON, BROWN und ROTH u. a.). Die Krankheitserscheinungen können dabei noch einen sehr viel schwereren und unmittelbar gefährlichen Charakter annehmen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen treten auf, unter den Zeichen schwersten *Shocks* kann der Kranke bewußtlos zusammenbrechen. Zahlreiche Autoren haben darauf hingewiesen, daß in diesem Ereignis die Ursache eines plötzlichen Badetodes liegen kann. Es liegen auch eine Reihe von Beobachtungen vor, bei denen Badende, als sie das Auftreten der *Urticaria* und die ersten Anzeichen der drohenden Shockgefahr merkten, gerade noch den Strand erreichen konnten und dann kollabierten (SKOUGE), oder bei denen es gelang, bereits Kollabierte noch rasch aus dem Wasser zu ziehen und auf diese Weise vor dem Tode des Ertrinkens zu retten (GRASSE, THANNHAUSER). Nach Ausschaltung des Kälteeinflusses gehen alle Erscheinungen meist nach Stunden, spätestens nach wenigen Tagen zurück. Die ganze Entwicklung der Krankheitserscheinungen führte zu der Vorstellung, daß unter der Wirkung der Abkühlung

und an dem Orte der Kälteeinwirkung Stoffe gebildet werden, die die geschilderten Erscheinungen hervorrufen. Diese Auffassung konnte bestätigt werden durch die Feststellung, daß sich das Auftreten der Allgemeinerscheinungen, vor allen Dingen des bedrohlichen Shocks, durch Ausschaltung des unter der Kälteeinwirkung stehenden Gliedes aus der Zirkulation verhindern bzw. um die Zeit der Drosselung der Zirkulation verschieben läßt, während man gleichzeitig die Dauer der örtlichen Hautphänomene um die Zeit der gedrosselten Zirkulation verlängert (SKOUGE, HORTON, BROWN und ROTH). Der Nachweis eines wirksam gewordenen, auf dem Blutweg fortgeführten Stoffes konnte auch in der Form erbracht werden, daß er mit dem zur Zeit einer Kälteurticaria entnommenen Blut übertragen werden kann (LEHNER, BERNSTEIN). Die außerordentliche Ähnlichkeit der Erscheinungen mit dem bekannten Bild des Histaminshocks, in Verbindung mit der vor allem von LEWIS, DALE, KROGH, FELDBERG, SCHILF u. a. in ausgedehnten Untersuchungen festgestellten Tatsache, daß infolge der Drosselung der Gefäße bei Kälteeinfluß in den geschädigten Zellen histaminähnliche Substanzen frei werden, brachte den Gedanken nahe, daß auch die geschilderten Kälteüberempfindlichkeitsreaktionen durch Histamin ausgelöst sein möchten. Tatsächlich ist es in einer Reihe von Fällen gelungen, das Vorhandensein nicht unbeträchtlicher Histaminmengen im Blut auf der Höhe der Krankheitserscheinungen durch den positiven Ausfall der bekannten biologischen Histaminreaktionen nachzuweisen (SKOUGE). Quantitative Anhaltspunkte sollen sich aus dem Verhalten der Magensalzsäure ergeben, die schon bei geringer Kälteeinwirkung ansteigt und deren Werte mit denjenigen verglichen werden, die nach Histamininjektionen beim gleichen Menschen unter normalen äußeren Bedingungen erreicht werden. In Zusammenhang mit der Feststellung, daß sich bei Kältewirkung auch Zeichen einer relativen Nebenniereninsuffizienz nachweisen lassen, ist die Vermutung ausgesprochen worden, die Gefahr eines Histaminshocks möchte dadurch hervorgerufen werden, daß der physiologische Antagonismus Histamin-Adrenalin gestört sei und die Nebenniere unter dem Einfluß der Kälte nicht mehr fähig sei, eine genügende Gegenwirkung gegen das vermehrt auftretende Histamin auszuüben (KLAUS, SKOUGE). Therapeutisch bzw. prophylaktisch ist gegen die geschilderte Form einer Kälteüberempfindlichkeit neben einer Gewöhnung an abgestufte Kältereize eine Verabreichung kleiner, langsam ansteigender Histamindosen empfohlen worden.

Es ist nun außerordentlich bemerkenswert, daß Beobachtungen vorliegen, bei denen die Kälteurticaria mit einer anderen Kältestörung besonderer Art kombiniert war, nämlich mit einer *Kältehämoglobinurie* (HARRIS, LEWIS und VAUGHAN). Dabei konnten 2 Körper nachgewiesen werden, ein Dermolysin und Hämolysin, wobei es in einem derartigen Falle gelang, die beiden Körper in Adsorptionsversuchen an Erythrocyten verschiedener Tierarten zu trennen. Es handelte sich also beim Zusammentreffen von Kälteurticaria und Kältehämoglobinurie um zwei nebeneinander hergehende Kältestörungen, zumindest ist eine gemeinsame Ursache nicht zu finden. Meist zeigen Menschen nur die eine oder die andere Krankheitserscheinung. Gemeinsam ist beiden Störungen nur, daß zu ihrer Auslösung schon geringe Abkühlungseinflüsse genügen und daß die Krankheitsbereitschaft in der Disposition einzelner Menschen zu suchen ist. In diesem Sinne stellt die Kältehämoglobinurie ebenfalls eine Erkrankung dar, die als Kälteüberempfindlichkeit aufgefaßt werden muß. Die Krankheit selbst ist schon lange bekannt, aber erst um die Mitte des vorigen Jahrhunderts bewußt von der Hämaturie getrennt worden (ausführliche Darstellung und Schrifttum bei ERICH MEYER). Die Krankheit tritt anfallsweise in Erscheinung, wobei das auslösende Moment in einem Kälteeinfluß zu suchen ist. Aufenthalt in kalten Räumen, Durchnässungen u. dgl. lösen immer wieder derartige Anfälle

aus. Dabei kann der Grad der Abkühlung außerordentlich gering sein, so daß beispielsweise Anfälle von paroxysmaler Hämoglobinurie auch im Sommer bei Zugluft beobachtet worden sind. Die subjektiven Erscheinungen sind auch beim gleichen Kranken bei seinen verschiedenen Anfällen verschieden stark ausgesprochen. Manchmal besteht nur leichtes Unbehagen und Mattigkeitsgefühl. Zu anderen Zeiten treten aber sehr viel stärkere Erscheinungen auf, unter Frostgefühl und Schüttelfrost kann die Temperatur bis auf 40° steigen, der Kranke fühlt sich außerordentlich müde und abgeschlagen, leidet unter Übelkeit und heftigen Schweißen, Erbrechen tritt auf, gelegentlich sind auch Durchfälle beobachtet. Hinzu treten Erscheinungen eines mehr oder weniger schweren Kollapses mit blasser Haut und kleinem Puls. Der Anfall tritt meist sehr akut aus voller Gesundheit auf, auf der Höhe des Anfalles wird ein braunroter Urin entleert, der reichlich Hämoglobin und hämoglobinhaltige Zylinder enthält, jedoch nur wenige Erythrocyentrümmer und keine intakten Erythrocyten. Selten wird ein kurz dauernder Ikterus gefunden, oftmals im Anfall eine vergrößerte Milz und eine Druckschmerzhaftigkeit der Lebergegend. Alle Erscheinungen klingen in kurzer Zeit, meist binnen weniger Stunden, vollständig ab, der Urin wird ebenfalls normal und man kann alsbald wie überhaupt im anfallsfreien Intervall keinerlei krankhafte Veränderungen bei den Betroffenen mehr nachweisen. Im Anfall kann man gleichzeitig feststellen, daß im Bluts serum freies Hämoglobin vorhanden ist, das Wesen der Störung besteht also in einem Austreten von Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen im strömenden Blut, die Hämoglobinurie ist also die Folge der Hämoglobinämie. DONATH und LANDSTEINER gelang der Nachweis eines Autohämolysins, welches einen thermostabilen und thermolabilen Anteil besitzt. Nur bei Abkühlung erfolgt eine Bindung des hämolytischen Abozeptors an die roten Blutkörperchen, durch die Einwirkung des thermostabilen Komplementes tritt im körperwarmen Blut die Hämolyse ein. Was die Frage der Entstehung dieses Hämolysins anbetrifft, so ist besonders bemerkenswert, daß fast alle Kranken mit Kältehämoglobinurie eine positive Wa.R. haben und in vielen Fällen auch in anderer Form der Nachweis einer bestehenden Lues erbracht werden kann. Dementsprechend empfehlen auch zahlreiche Autoren eine antiluische Behandlung, wonach Besserung oder Heilung der Kältehomoglobinurie gesehen worden ist. Sicher ist, daß der die Wa.R. gebende Serumkörper mit dem hämolytischen Abozeptor nicht identisch ist und sich von diesem trennen läßt. Andererseits gelang der Nachweis des Kältehämolysins bei einer Reihe von Paralytikern (DONATH und LANDSTEINER, BÜRGER), und bei einigen dieser Kranken konnte durch Abkühlung Hämoglobinurie erzeugt werden. An der maßgebenden Bedeutung einer Lues für die Entstehung des Hämolysins ist daher nicht zu zweifeln, so daß manche Autoren die Erkrankung als luische Komplikation bzw. metaluischen Prozeß auffassen (SALÉN). Gleichwohl gelingt der klinische Nachweis einer Lues nicht in allen Fällen, und es sind auch im Schrifttum eine Reihe von Fällen niedergelegt, bei denen die Wa.R. negativ blieb. Daß andere Krankheiten zur Bildung des Kältehämolysins führen können, ist bis jetzt nicht nachgewiesen worden. So fehlt bei anderen Formen von Hämoglobinurie, auch wenn ihre vorübergehende Verschlimmerung bei Hinzutreten von Kältereizen gelegentlich beobachtet werden kann, das Kältehämolysin, so bei den toxischen und infektiösen Hämoglobinurien und beim Schwarzwasserfieber der Malaria. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß der Gehalt an Hämolysin und Hämooagglutininen bei der Kältehämoglobinurie in zeitlichem Zusammenhang mit dem Anfall wechseln kann (WICHELS). Praktisches Interesse hat ferner die Beobachtung von LOTZE, der bei einem Kranken mit paroxysmaler Kältehämoglobinurie nach reichlichen Cebiongaben das DONATH-LANDSTEINERSCHE Kältehämolysin

aus dem Blute verschwinden sah und nun auch mit Eiswasser keine Hämoglobinurie mehr auslösen konnte. Gleichzeitig konnte im Reagensglasversuch nachgewiesen werden, daß ein Zusatz von Vitamin C die Hämolyse verhindert. Vielfach ist die Frage diskutiert worden, ob es sich bei der Kältehämoblobinurie immer um das Wirksamwerden des gleichen DONATH-LANDSTEINERSCHEN Hämolytins handelt. Die meisten Autoren haben diese Frage im positiven Sinne beantwortet. Jedoch liegen einzelne Beobachtungen vor, aus denen sich die Möglichkeit des Auftretens anderer Kältehämolysine ergibt. So sah SALÉN vor kurzem einen Fall von Acrocyanose und vorübergehender Hämoglobinurie ohne sonstige Allgemeinsymptome bei Abkühlung, bei dem kein komplexes Hämolytin nachgewiesen werden konnte. Dagegen enthielt das Serum eine in hohem Titer wirksame agglutinierende und hämolysierende Funktion, beide waren thermostabil. Das Agglutinin entsprach den Panhämoagglutininen. Voraussetzung für das Auftreten der hämolysierenden Wirkung war die Senkung der Bluttemperatur auf wenigstens 30°.

3. Erkältung und Erkältungskrankheiten.

Das Wort Erkältung spielt im allgemeinen Sprachgebrauch eine große Rolle. Für den einen deckt es sich begrifflich mit einer bei kühler Jahreszeit aufgetretenen Erkältungskrankheit, andere bezeichnen damit den Zustand unangenehmen Kältegefühls, wie es unter den gleichen äußeren Bedingungen auftreten und den Übergang zu bestimmten katarrhalischen oder rheumatischen Erkrankungen bilden kann. Ärztlich-wissenschaftlich beschränkt sich der Begriff auf jene körperlichen Vorgänge und Erscheinungen, die nach allgemeiner Erfahrung geeignet sind, zum Ausbruch bestimmter Krankheiten, eben den Erkältungskrankheiten, zu führen. Die Erkältung ist also Krankheitsursache, die Erkältungskrankheit ihre Folge. Dabei ist das Kältegefühl kein Maß, nicht einmal ein sicherer Hinweis für das Vorliegen einer Erkältung. Jeder weiß, daß Kälte- und Frostgefühl das erste Zeichen einer beginnenden fieberhaften oder infektiösen Erkrankung sein können, mit einer äußeren Kälteeinwirkung also nicht das Geringste zu tun haben. In anderen Fällen ist Kälteempfindung tatsächlich Folge einer von außen wirkenden Abkühlung und für den Betroffenen das fühlbare Zeichen einer Erkältung, damit das Zeichen der drohenden Gefahr einer Erkältungskrankheit. Die Tatsache einer Erkältung braucht aber den Betroffenen überhaupt nicht zum Bewußtsein zu kommen, er schließt vielleicht die Tatsache, besser gesagt die Möglichkeit oder Wahrscheinlichkeit einer Erkältung aus der vorangegangenen äußeren Situation, aus dem Stehen in Zugluft, aus einer erfolgten Durchnässung oder dgl. In einer Reihe von Fällen gelingt es dabei, die Tatsache einer Abkühlungswirkung objektiv nachzuweisen, wobei sich zeigt, daß beispielsweise die Indifferenzzone für den Grad einer erfolgten Abkühlung, etwa gemessen an bestimmten Hautstellen, erheblichen individuellen Schwankungen unterworfen ist. Maßgebende Unterschiede bestehen zwischen Kälteschädigung und Erkältung. Wenn auch die auslösenden Faktoren prinzipiell die gleichen sind, so ist der graduelle Unterschied doch ein erheblicher. Es soll in keiner Weise bestritten werden, daß es im Anschluß und in Verbindung mit echten örtlichen oder allgemeinen Kälteschäden auch zu Erkältungskrankheiten kommen kann, es zeigt sich jedoch, daß bei den meisten Erkältungen und Erkältungskrankheiten gleichzeitige echte Kälteschäden fehlen, da die maßgebenden äußeren Kälteeinflüsse in der überwiegenden Zahl der Fälle den zur Auslösung von echten Kältestörungen und Kälteschäden notwendigen Grad nicht erreichen. Ja es handelt sich oft nur um kleine und kleinste Abkühlungswirkungen, die zur Erkältung und damit zum Auftreten von Erkältungskrankheiten

führen, eine Tatsache, die beweist, daß die Erkältung eben nur eine und nicht die ausschließliche Ursache der Erkältungskrankheiten sein kann, vielmehr mehrere Umstände und Faktoren zusammentreffen müssen, wenn es zum Ausbruch einer Erkältungskrankheit kommen soll. Diese Feststellung zeigt das Problem der Erkältung in seiner ganzen Schwierigkeit und Vielseitigkeit, es zeigt die Notwendigkeit der Erfassung aller dabei maßgebenden Faktoren und ihrer Bedeutung und Bewertung im einzelnen wie im Rahmen des gesamten Vorganges.

Das Problem der Erkältung ist so alt wie die Medizin selbst. Bei der Häufigkeit der Erkältungskrankheiten ist es verständlich, daß es Laien und Ärzte aller Zeiten in gleicher Weise bewegt hat. Entspricht die Beschäftigung mit diesem Problem beim medizinischen Laien in erster Linie dem natürlichen Kausalitätsbedürfnis des Menschen, so ist es beim Arzt das Suchen nach der Wahrheit, welches die gedankliche Durchdringung der Vorgänge und die klinische wie experimentelle Forschung immer wieder auf den Plan gerufen haben. Die Ergebnisse derartiger Überlegungen und Forschungen mußten dabei zwangsweise von der jeweiligen Denkweise und den Vorstellungen und Kenntnissen über normale und krankhafte Vorgänge beim Menschen maßgebend bestimmt sein, sie waren getreue Kinder ihrer Zeit. Dies mußte dazu führen, daß das Erkältungsproblem im Laufe der Zeiten die verschiedensten und widersprechendsten Deutungen erfahren hat, und daß diese Deutungen nicht immer frei von Phantasterei und Spekulation gewesen sind. Auch mußte die Überwertung des einen und Vernachlässigung des anderen Faktors, wie sie speziell unter dem Eindruck neuer Erkenntnisse zustande kamen, zur Verwerfung bisheriger Auffassungen und zur Aufstellung neuer Theorien führen. Gerade dieser Punkt hat im Rahmen des Erkältungsproblems zu manchen Zeiten eine große Rolle gespielt. Das ging so weit, daß die Grundfrage, ob es eine Erkältung und Erkältungskrankheiten gibt, immer wieder neu aufgeworfen und zur Diskussion gestellt worden ist.

Es ist lehrreich und interessant, die historische Entwicklung der Erkältungslehre zu verfolgen. (Ausführliche Darstellungen und älteres Schrifttum bei STICKER, RUHEMANN, SCHADE.)

Schon bei HIPPOKRATES finden wir Erörterungen über das Erkältungsproblem. Dabei hebt HIPPOKRATES bereits den Unterschied zwischen Erkältungskrankheit und Infektionskrankheit hervor, wenn er sagt (zit. bei EDENS): „Wenn Regen kommt, treten Gliederschmerzen auf. Der Nordwind bringt Husten und Halsweh, Brustschmerzen. Es sind besonders die Übergangszeiten, der Umschwung von Wärme und Kälte, wo Krankheiten auftreten. Im Winter gibt es Seitenstiche, Lungenentzündungen, Schnupfen, Heiserkeit, Husten, Brustschmerzen, Rippfellschmerzen, Hüftschmerzen. Wenn Menschen in großer Zahl in derselben Zeit von derselben Krankheit befallen werden, dann handelt es sich um eine epidemische Krankheit, eine solche, die durch die Einatmung verdorbener, etwas Krankmachendes enthaltender Luft bewirkt wird“. Auch die beiden Ausdrücke *κατάρροπος* und *ῥέυμα*, die auch heute die hauptsächlichsten und wesentlichsten Ausdrucksformen der Erkältungskrankheiten charakterisieren, gehen auf HIPPOKRATES zurück, wenn auch die beiden Ausdrücke im Gegensatz zu ihrer gleichen Bedeutung (Flußkrankheit) und ursprünglich auch gleichmäßigen Verwendung heute in verschiedenem Sinne gebraucht werden. Die hippokratische Lehre von dem kalten Fluß, der vom Gehirn ausgeht, zu den verschiedensten Körperstellen läuft, und dort die Krankheiten auslöst, hat, nach HIPPOKRATES vor allem auch von SALÉN vertreten, bis in das 17. Jahrhundert die Vorstellungen der Ärzte beherrscht. SANTORO stellt 1614 der alten Lehre die These der unterdrückten Hautperspiration entgegen, die 200 Jahre später von HUFELAND erneut aufgegriffen wurde und in der Retentionstheorie der Erkältung ihren Niederschlag fand. Unter dem Eindruck der Lehre des PARACELSUS, dem eigentlichen Begründer und Meister ätiologischer Betrachtungsweise krankhaften Geschehens, führte DE BAILLON 1642 die Trennung zwischen Katarrh und Rheuma in dem heutigen Sinne durch, in dem er unter dem Begriffe des Rheumatismus die Krankheiten der Muskeln, Gelenke und Nerven zusammenfaßte. Diese Trennung ist später bei der Entwicklung von Erkältungstheorien wieder aufgegeben worden. So spricht HUFELAND 1842 wieder von Rheumatose, die er in Rheumatismus und Katarrh einteilt und als deren Ursache er eine unterdrückte oder gestörte Hautfunktion ansieht. Dabei handelt es sich um eine Unterdrückung der Schweißsekretion, vor allem der Perspiratio insensibilis, die zwei Dritteile

aller verdorbenen Stoffe entfernen und „deren Zurückhaltung einen höchstschädlichen und selbst die Integrität und Mischung der Säfte verderbenden Krankheitsstoff erzeugen müsse“. Derartige Vorstellungen spielen auch heute bei Laien und Naturheilkundigen eine große Rolle, obwohl längst feststeht, daß derartige Auffassungen nicht aufrecht erhalten werden können. Schon früher, in der Mitte des 17. Jahrhunderts, hatte SYDENHAM die Störungen einer anderen Hautfunktion, der Hautatmung im Rahmen des Erkältungsproblems zur Diskussion gestellt. SCHOENLEIN (1832) sah dagegen die Ursache rheumatischer Erkrankungen in dem Verlust der Leitfähigkeit der Haut, der organischen Elektrizität. Bemerkenswerterweise will auch MUNCK neuerdings das Erkältungsproblem mit elektrischen Vorgängen, und zwar solchen in der Haut in Verbindung bringen, wenn auch in ganz anderer Form, als es SCHOENLEIN'S Anschauungen entsprach. Das 19. Jahrhundert brachte noch eine Reihe weiterer Anschauungen für das Wesen der Erkältung. Man suchte nach spezifischen Ursachen aller rheumatischen Erkrankungen und glaubte solche auch annehmen zu können (elektorrheumatische Luftkonstitution nach EISEMANN), man erörterte die Fortleitung des thermischen Hautreizes und die Möglichkeiten eines solchen Vorganges, Anschauungen, die also reflektorische Mechanismen in den Mittelpunkt des Problems stellten. Von anderer Seite wurde wiederum die thermische Wirkung selbst, insbesondere die Abkühlung des Blutes, als das entscheidende Ereignis herausgestellt. Jedenfalls zeigen diese Erörterungen und Thesen, eine wie hohe Bedeutung man der Erkältung als Krankheitsursache beimaß. Der Streit der Meinungen bewies aber andererseits, wie weit man von der Lösung des Problems tatsächlich entfernt war. Die Situation änderte sich mit einem Schlage, als mit dem raschen Aufschwung der Bakteriologie ein neues Moment in das Problem hineingetragen wurde. Die auf diesem Gebiet einsetzende Forschung und die neuen Erkenntnisse über das Wesen und die Übertragung bakteriell-infektiöser Erkrankungen führten dazu, daß die bakterielle Auffassung der Erkältungskrankheiten eine immer beherrschendere Stellung einnahm. Dies ging so weit, daß die Erkältung als Krankheitsursache alsbald mehr oder weniger gelegnet wurde. RUHEMANN, der sich mit dem Erkältungsproblem an Hand des Krankengutes der Berliner Krankenhäuser am Ende des vorigen Jahrhunderts sehr eingehend und unter Berücksichtigung der jeweiligen meteorologisch-klimatischen Verhältnisse beschäftigte, erklärt, daß Erkältung zwar eine Krankheitsursache sei, aber nur eine solche, welche an sich nicht wirke, sondern erst, wenn sie auf einen disponierten Körper treffe, und diese Disposition beruhe auf dem Vorhandensein von pathogenen Bakterien. Einige Autoren lehnten die Erkältung schließlich als Krankheitsursache vollständig ab, so vor allem CHODOUNSKI auf Grund seiner heroischen Selbstversuche. Er kommt zu dem Schluß, daß die Ursache der Erkältungskrankheiten allein in der Infektion zu suchen sei.

Gegen eine derartige einseitige Betrachtungsweise und Auffassung des Erkältungsproblems stellte sich die allgemeine Erfahrung des täglichen Lebens. Die Bedeutung der Infektion für das Zustandekommen einer Erkältungskrankheit war in keiner Weise zu verkennen, aber sie konnte keinesfalls die einzige Ursache sein. Es galt also, die Rolle beider Faktoren gegeneinander abzuwägen und ihre Bedeutung in ihrem tatsächlichen Umfang festzulegen. Die Frage, gibt es eine *Erkältung als Krankheitsursache?*, mußte erneut untersucht und bewiesen werden, es mußte der Erkältung der ihr tatsächlich gebührende Platz im Rahmen des Problems der Entstehung von Erkältungskrankheiten eingeräumt werden.

Die allgemeine Überzeugung, daß es eine Erkältung gibt, die zur Ursache einer Erkältungskrankheit wird, findet sich bei Ärzten und Laien in gleicher Weise. Diese Auffassung ergibt sich aus zahlreichen Beobachtungen des täglichen Lebens, die den unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang zwischen Erkältung und Erkältungskrankheit immer wieder erkennen lassen. So wurde aus dem immer wieder gegebenen zeitlichen Zusammenhang der ursächliche geschlossen. Gegen eine derartige Schlußfolgerung sind natürlich Einwände möglich, und es steht zweifellos fest, daß im einzelnen Fall ein derartiger Einwand zu Recht besteht. Wir sprachen bereits davon, daß eine Erkältung auch subjektiv zum Bewußtsein kommen kann. Somit ist es verständlich, daß Menschen ein solches Erkältungsgefühl mit Frösteln und Schüttelfrost als Ausdruck einer erfolgten Erkältung ansehen. Daß hier Irrtümer vorliegen können, liegt auf der Hand. Solche Erscheinungen können vielmehr bereits Symptome einer beginnenden fieberhaften oder infektiösen Krankheit sein, sowohl einer Erkältungskrankheit als auch einer anderen, bei der eine Erkältung als Ursache nicht diskutierbar ist. Es entspricht dem natürlichen Kausalitätsbedürfnis des Menschen, für seine Krankheit nach einer Ursache zu suchen. Auf diese Weise können erhebliche Irrtümer auftreten. Dem Kranken wird immer das am wahrschein-

lichsten erscheinen, was für ihn am eindrucksvollsten war. STAEHELIN weist darauf hin, daß hier die Berufsarbeit und dabei auftretende Zwischenfälle vielfach in den Vordergrund gestellt werden, zumal wenn sich dabei wirtschaftliche Vorteile etwa in Form einer Unfallrente ergeben können. Auch zufälliges Zusammentreffen zwischen einer in der Entwicklung begriffenen infektiösen Erkrankung und einer äußeren Kälteeinwirkung etwa im Stadium der Inkubationszeit der Infektionskrankheit kann für den Kranken den Eindruck eines bestehenden Zusammenhanges erwecken, der tatsächlich nicht vorliegt. Andererseits muß die Tatsache des Vorliegens eines zeitlichen Zusammenhanges in jedem Fall eingehend geprüft werden, ehe man in eine Diskussion über den ursächlichen Zusammenhang eintreten kann. Nur wenn der zeitliche Zusammenhang wirklich ein unmittelbarer ist, kann gleichzeitig ein ursächlicher in Betracht kommen. Erschwert wird die Beurteilung der Situation weiter durch die Tatsache, daß unter den gleichen äußeren Bedingungen nur ein Teil der Menschen und diese auch graduell sehr verschieden an Erkältungskrankheiten erkranken. Andererseits gibt es zahlreiche Menschen, die auf eine Kälteeinwirkung immer wieder mit der gleichen Art einer Erkältungskrankheit reagieren. Der eine bekommt, wenn er sich erkältet, einen Schnupfen, der andere wird heiser, der dritte reagiert mit rheumatischen Schmerzen in der Muskulatur oder mit Gelenkerscheinungen. Bei jungen Menschen sieht man häufiger Angina und akute Polyarthritiden, bei älteren Bronchitiden und chronische Gelenkaffektionen. Derartige Beobachtungen und Erfahrungen, die jeder Arzt bei einzelnen Kranken machen können, geben natürlich Raum für die verschiedensten Erörterungen und Auffassungen, sie sind kein Beweis gegen eine ursächliche Bedeutung des Erkältungsvorganges, sie ermöglichen aber auch kein Urteil über seine tatsächliche Bedeutung.

Man hat daher versucht, auf statistischem Wege Einblicke in die Bedeutung und Tragweite der Erkältung als Krankheitsursache zu bekommen. Bei der Beurteilung derartiger Statistiken ist besondere Kritik notwendig. Viele solche Statistiken sind schon nach Art ihrer Anlage nicht geeignet, die gewünschte Klärung zu bringen. Der Nachweis des gehäufteten Auftretens bestimmter Krankheiten zu bestimmten Jahreszeiten kann zur Beweisführung nicht herangezogen werden und führt daher nicht weiter. Wissen wir doch, daß sich die Jahreszeiten nicht nur durch ihren verschiedenen Witterungscharakter und den Wechsel der mittleren Außentemperatur unterscheiden, und daß sich die äußeren Einflüsse des Wetters nicht in der Wirkung von Kälte, Nässe und Wind erschöpft. Der Begriff des Wetters im weitesten Sinne ist ein viel komplizierterer und umfaßt noch andere bekannte und sicher auch noch unbekanntes, zumindest noch nicht eindeutig definierbare Faktoren, die ihre Wirkungen auf den Menschen entfalten, zu Unbehagen, Krankheitsgefühl und zum Auftreten von Krankheiten führen können. Beispiele der Art, daß Menschen krasse Wetterumschläge, vor allem Wetterstürze fühlen, unruhig werden und Beschwerden verschiedener Art bekommen, Rheumatiker erneut von ihren Schmerzen geplagt werden, Bruchlinien alter, längst verheilte Brüche wieder anfangen zu schmerzen, Menschen mit Coronarsklerose ihre Anfälle bekommen, sind nur zu bekannt. Über die dabei wirksam werdenden Kräfte sind wir nur unzureichend orientiert. Dem raschen Sinken des Barometerdruckes dürfte in dieser Hinsicht eine wesentliche Bedeutung zukommen. Dabei können auch objektive Veränderungen nachgewiesen werden, der Blutdruck sinkt. Auch bei der von gesunden und kranken Menschen als besonders unangenehm empfundenen Föhnwindwirkung scheint die Blutdrucksenkung von wesentlicher Bedeutung zu sein (STAEHELIN). Nebel, Verhalten der Bodenwärme, Luftdurchlässigkeit für Wärmestrahlen und Ultraviolettstrahlen und schließlich das Verhalten der Luftelektrizität, Änderungen in der elektrischen Ladung und elektrischen Leitfähigkeit der Luft stellen Faktoren dar,

die sicher ebenfalls zur Rückwirkungen auf den menschlichen Körper und zum Auftreten von Gesundheitsstörungen führen können. Alle diese Faktoren sind bis zu einem gewissen Grade jahreszeitlich gebunden, aber eben nur bis zu einem gewissen Grade, sie sind auch weitgehend, mitunter völlig unabhängig von den meßbaren, im Rahmen des Erkältungsproblems interessierenden äußeren Witterungsfaktoren, also dem Verhalten der Temperatur, der Feuchtigkeit und des Windes. Der zweite wichtige Punkt, der berücksichtigt werden muß, ist der Mensch selbst. Er verfügt zwar nicht mehr wie das Tier mit seinen Veränderungen in seinem Haarkleid oder dem Winterschlaf über grobe Anpassungserscheinungen an den Wechsel der Jahreszeiten, aber es gibt auch beim Menschen eine Reihe jahreszeitlicher Schwankungen in seiner körperlichen Verfassung, deren Tragweite für Gesundheit und Krankheit wir im einzelnen nur unvollkommen übersehen. Es sei hier erinnert an die von STRAUB und seinen Mitarbeitern festgestellte Frühjahrsacidose und an die jahreszeitlichen Schwankungen des Blutjodspiegels (VEIL und STURM, BREITNER). Schwankungen im Elektrolytgehalt des Blutes werden berichtet, in der Erregbarkeit des Nervensystems, in dem Verhalten der immunisatorischen Kräfte, kurz, im Turnus der Jahreszeiten treten beim Menschen selbst wie in der Umgebung des Menschen eine ganze Reihe von Veränderungen auf, die auch für das Auftreten oder die Häufung von Krankheiten von maßgebendem Einfluß sein könnten. STICKER weist darauf hin, daß eine jahreszeitliche Häufung von Krankheiten, etwa wie bei den Erkältungskrankheiten der Übergangsjahreszeiten im Frühjahr und Herbst, noch nicht beweist, daß es sich in jedem Fall um Erkältungskrankheiten handele, ihre Häufung kann auch durch andersartige Wettereinflüsse bedingt oder begünstigt sein oder in irgendeiner anderen Form, etwa durch jahreszeitliche Änderung der Körperverfassung des Menschen selbst saisonbedingt sein. Es ist klar, daß Statistiken, die diese Punkte nicht beachten, eine ausreichende Beweiskraft hinsichtlich der Bedeutung der Erkältung nicht besitzen können und dementsprechend auch beurteilt worden sind. Sehr gute Statistiken, die den Charakter eines dahingehenden großen Experimentes tragen, hat SCHADE aufgestellt und zwar auf Grund der Erfahrungen des Weltkrieges an der Front. SCHADE weist einmal nach, daß bei einer kriegsstarke Division von 17000 Mann die monatliche Krankheitsziffer in dem strengen Winter 1916/1917 fast doppelt so hoch war wie in dem milden Winter 1915/1916. Die Truppe befand sich in beiden Wintern an der Westfront. Die Steigerung der Krankheitsfälle war verursacht durch die Erkrankungen der Atemwege, des Halses und durch rheumatische Erkrankungen, während alle anderen Krankheiten sich nicht wesentlich änderten. Absolut den Charakter eines Experimentes hatten folgende Beobachtungen: Von 8000 Infanteristen lagen 2700 Mann 3 Tage und 3 Nächte lang bei 0—3° in einer Granattrichterstellung in 30—50 cm tiefem Lehmmorast, die übrigen in Dorfquartieren. Obwohl es sich um eine absolut abgehärtete Truppe handelte, ereigneten sich bei den exponierten Leuten 46 Erfrierungen und 95 Erkältungskrankheiten, darunter 57 akute Erkrankungen und 9 Blasenreizungen. Bei den nicht exponierten Soldaten gab es in der gleichen Zeit und berechnet auf die gleiche Mannschaftszahl nur 2 Erfrierungen und 25 Erkältungskrankheiten. Es zeigt sich also bei den Exponierten eine Steigerung der Erkältungskrankheiten auf das Vierfache, bei den Erfrierungsfällen ist der Unterschied noch ein sehr viel größerer. Ähnliche Verhältnisse zeigten sich bei der gleichen Truppe, als etwa die Hälfte für 3 Tage und 3 Nächte starker Kälte von 9—12° und gleichzeitig starkem Wind ausgesetzt waren, während die übrigen in Stollen und Dorfquartieren geschützt lagen. Bei der exponierten Truppe gab es 160 Erkältungskrankheiten und 4 Erfrierungen, bei der geschützten nur 40 Erkältungskrankheiten und eine Erfrierung, also abermals das Verhältnis 1:4 zugunsten der nicht

exponierten Soldaten. Derartige Feststellungen, bei denen zahlreiche gesunde Menschen gleichen Alters und auch gleicher Wettergewohnheit zur gleichen Zeit kurzfristig zum Teil einem eindeutig definierbaren Kälteeinfluß ausgesetzt waren, zum anderen Teil davor geschützt blieben, besitzen natürlich für die Feststellung der Tatsache, daß es Erkältungskrankheiten gibt, absolute Beweiskraft. SCHADES Feststellungen gehen aber noch weiter. Er konnte nachweisen, daß Kälte und Nässe das Auftreten von rheumatischen Erkrankungen begünstigt, während trockene Kälte und Wind das Entstehen von Krankheiten der Atmungsorgane fördert. Im ganzen zeigen jedoch die Kurven beider Krankheitsgruppen ein weitgehend paralleles Verhalten. Steigt die Zahl der rheumatischen Krankheiten, so findet sich auch immer eine Steigerung der katarrhalischen Krankheiten der Atmungswege. SCHADE verglich weiter bei 8000 Infanteristen in einer Tagesstatistik die Erkältungskatarrhe, die Muskelrheumatismen und die Erfrierungsschäden und konnte hierbei ein Parallelgehen aller 3 Kurven feststellen. Er hat schließlich die Sanitätsberichte aus 12 Friedensjahren mit herangezogen und bei diesem Riesenmaterial von etwa 6 Millionen erfaßten Soldaten den gleichen Parallelismus zwischen Erkältungskatarrhen, Rheumatismus und Frostschäden feststellen können. An der kausalen Beziehung zwischen der Abkühlung durch das Wetter und dem Auftreten von Erkältungskrankheiten (und von Erfrierungen) ist daher nicht zu zweifeln. Freilich ist die mittlere Außentemperatur kein Maß für die Abkühlung des Körpers, der Vorgang der Erkältung ein komplexer, nicht eindeutig physikalisch definierbar oder berechenbar, wobei neben der Kälte selbst vor allem Nässe und Wind eine ganz verschiedene Rolle mitspielen. Zweifellos bestehen über diese grundsätzliche Feststellung hinaus die aus Einzelbeobachtungen gemachten Erfahrungen zu Recht. Die individuelle Disposition des Menschen ist eine sehr verschiedene. Sie kann auch darin zum Ausdruck kommen, daß der gleiche Mensch auf eine Erkältung immer wieder in der gleichen Weise, mit einer katarrhalischen Infektion der Luftwege oder einem Rheumatismus oder einer Blasenreizung oder einer Neuritis reagiert. Dementsprechend hat man auch versucht, im Rahmen dieser Krankheitsbereitschaft verschiedene Formen zu unterscheiden. So spricht STICKER von einer lymphatischen oder katarrhalischen Diathese, von einer arthritischen und einer neuropathischen Konstitution, die für die Form des Auftretens von Erkältungskrankheiten entscheidend sein soll. Im konkreten Fall wird natürlich immer zu prüfen sein, ob es sich hierbei tatsächlich um eine spezielle Disposition handelt. Man denke an die Möglichkeit, daß eine Erkältungskrankheit irgendwelche Schäden hinterlassen kann, die das Wiederaufflackern der alten Krankheit bei erneuter Erkältung begünstigen oder auslösen. Veränderungen an den Nebenhöhlen der Nase, an den Bronchien und dgl. können in der genannten Richtung entscheidende Bedeutung haben. Bei zahlreichen Kranken kann man eine spezielle Neigung zu einer bestimmten Erkältungskrankheit nicht feststellen. Sie reagieren vielmehr gleichzeitig oder bei verschiedenen Anlässen mit den verschiedensten Ausdrucksformen der bekannten Erkältungskrankheiten. Gleichwohl kann an der Tatsache einer individuellen Disposition nicht gezweifelt werden, von der man in einer Anzahl der Fälle den Eindruck hat, daß sie angeboren und vererbbar ist. Andererseits ist eine solche Disposition bzw. Konstitution durchaus einer Beeinflussung zugänglich, wie die tägliche Erfahrung einer durchgeführten oder fehlenden Abhärtung zeigt. Diese Disposition ist von manchen Autoren als das entscheidende Moment und die unbedingte Voraussetzung für das Auftreten von Erkältungskrankheiten angesehen worden (CHVOSTEK). Man hat in diesem Zusammenhang direkt von einer Idiosynkrasie (BAETZ, CHVOSTEK) gesprochen, ein Ausdruck, der wenig glücklich erscheint. Sollte doch diese Bezeichnung für echte Überempfindlichkeitsreaktionen reserviert bleiben. Wie bereits

eingehend besprochen wurde, sind durchaus Krankheitsbilder bekannt, die als echte Kälteüberempfindlichkeitsreaktionen aufzufassen sind und hinsichtlich des krankhaften Vorganges wie auch in ihrer klinischen Ausdrucksform etwas grundsätzlich Anderes darstellen als die Erkältungskrankheiten. Wenn man die allgemeine körperliche Verfassung bei der Erörterung des Erkältungsproblems in den Vordergrund stellt, so wird man dabei zweifellos nicht so weit gehen dürfen, daß man von einem vorbestimmten Schicksal für einzelne Menschen spricht. Wenn Erkältungskrankheit Disposition oder abnorme Körperverfassung ist, dann wird man keinen Menschen davon ganz freisprechen können. Der Grad dieser Disposition ist variabel, und äußere und innere Umstände können hier in hohem Maße graduelle Unterschiede herbeiführen. Von der erfolgten oder fehlenden Abhärtung wurde bereits gesprochen. Darüber hinaus spielen alle jene Momente eine wesentliche Rolle, die wir bei der Erörterung der Entstehung von Kälteschäden bereits hervorhoben: Alter, Ernährungszustand, allgemeine körperliche Verfassung u. a. m. Somit ist klar, daß es eine absolute Proportionalität zwischen Erkältungsgefahr und Abkühlungsgröße nicht geben kann. Aber gewisse Beziehungen sind zweifellos vorhanden. Je größer der Wärmeentzug bei einer bestimmten Witterung, desto zahlreicher und schwerer sind auch die Erkältungskrankheiten. Andererseits kann beim einzelnen Menschen eine kurzdauernde und geringfügige Wärmeentziehung durchaus genügen, um eine Erkältungskrankheit zum Ausdruck zu bringen. Auch braucht die Abkühlung nur Teile des Körpers zu betreffen, und es ist nicht notwendig, daß der Wärmehaushalt als solcher dabei in Mitleidenschaft gezogen oder auch nur gestört wird. Die Erkältungskrankheit kann an der Stelle der Abkühlungswirkung selbst entstehen, jedoch auch an einer ganz anderen Körperstelle auftreten. Das bekannteste Beispiel in dieser Richtung sind die verschiedensten Erkältungskrankheiten, die nach nassen oder kalten Füßen auftreten. Vorherige Erhitzung des Körpers führt schon bei sehr geringen Abkühlungsreizen, etwa schon bei Luftzug im warmen Sommer zur Erkältung und zum Auftreten von Erkältungskrankheiten. Analog den geschilderten Verhältnissen bei den echten Kälteschäden ist der in Ruhe befindliche Mensch weit mehr erkältungsgefährdet als der körperlich tätige. Überhaupt ist festzustellen, und die erwähnten SCHADESchen Statistiken zeigten es ebenfalls in eindeutiger Weise, daß zwischen echten Kälteschäden und Erkältungen in sehr vieler Hinsicht ausgesprochenen Parallelen vorhanden sind.

Über das Wesen des Vorganges der Erkältung sind im Laufe der Zeit die verschiedensten Anschauungen geäußert worden, und auch heute kann von einer vollen Übereinstimmung der Meinungen noch keine Rede sein, soviel Mühe man sich auch gegeben hat, durch sorgfältige klinische Beobachtungen und ausgedehnte experimentelle Untersuchungen der Lösung des Problems näherzukommen. Ich möchte nicht im einzelnen auf die Frage eingehen, ob und in welchem Umfange der Tierversuch Rückschlüsse auf die Verhältnisse des Menschen erlaubt. Wenn man will, kann man rein theoretisch eine ganze Reihe guter Gründe anführen, die die Übertragbarkeit der Befunde bei den einzelnen Laboratoriumstieren auf die Verhältnisse beim Menschen sehr fraglich erscheinen lassen. Im ganzen läßt sich auch feststellen, daß die tierversuchsmäßigen Ergebnisse oft recht wenig eindeutige sind und vielfach auch recht widersprechende Ergebnisse gezeitigt haben. Sie sind im einzelnen auch meist so angelegt worden, daß man aus dem Problem einen bestimmten Vorgang herausgriff und in seiner Bedeutung untersuchte. Trotz mancher interessanter und auch wesentlicher Einzelfeststellungen zeigte sich dabei doch immer wieder, daß es einen einfachen Nenner eben nicht gibt und auch nicht geben kann, sondern daß es sich um einen außerordentlich komplizierten Vorgang handelt, der sich aus den individuell und

graduell in sehr verschiedenem Ausmaß wirksam werdenden Kräfte und Faktoren zusammensetzt. Auch ist die Reihe der möglicherweise zu berücksichtigenden Faktoren noch nicht abgeschlossen, so daß immer wieder neue Vorstellungen entwickelt werden. Auch alte, längst als erledigt angesehene Theorien haben bei einer solchen Gelegenheit, manchmal allerdings nur vorübergehend, ihre Wiederaufstehung gefeiert.

Bei den alten Ärzten hat die Vorstellung einer Zurückhaltung krankhafter Produkte und eines unterdrückten Schweißes als Erklärung der Erkältung eine große Rolle gespielt. Sie stellten also eine Störung in der Funktion der Haut in den Vordergrund. Diese

Retentionstheorie

ist auch später nochmals zur Erörterung gestellt worden. Französische Autoren stellten fest, daß abgekühlte und gefirnißte Tiere zugrunde gehen, sie erklärten den Tod durch eine Retention toxischer Substanzen. Diese Auffassung hat sich nicht als richtig erwiesen. Richtig ist vielmehr, daß durch die Firnissung der Haut die wärmeregulierende Hautfunktion mehr oder weniger ausgeschaltet wird und damit die Aufrechterhaltung der Eigenwärme außerordentliche Schwierigkeiten macht. Erst wenn unter diesen Umständen die Eigenwärme gegen einen Abkühlungsreiz nicht mehr aufrecht erhalten werden kann, und diese Gefahr ist unter den gegebenen Verhältnissen eine unmittlere, geht das Tier an einem echten Kältetod zugrunde (WINTERNITZ).

Auch andere Funktionen der Haut sind mit dem Erkältungsproblem in Verbindung gebracht worden. SCHOENLEIN (1832) sah die Ursache rheumatischer Erkrankungen in dem Verlust der Leitfähigkeit der Elektrizität, eine Vorstellung, die keine Bestätigung fand. MUNCK hat neuerdings sich mit elektrischen Eigenschaften der Haut beschäftigt und dabei verschieden große Potentialdifferenzen zwischen den verschiedenen Stellen der Haut festgestellt. Die größten Differenzen finden sich zwischen Nasenschleimhaut, Handteller und Fußsohle. In dem auf diese Weise feststellbarem System der *elektromotorischen Kraft der Haut* sieht er eine neue Hautfunktion, das System erfährt weder durch Erkrankungen des Nervensystems noch der Muskulatur, weder durch lokale Erwärmung und Abkühlung noch durch Fieber eine Änderung. Dagegen sollen Temperaturreize wie bei der Erkältung Veränderungen der Potentialdifferenz auch an entfernten Hautstellen bewirken. MUNCK entwickelt hieraus die Vorstellung, daß Erkältung eine Störung des elektromotorischen Systems der Haut sei, die auch zu einer Milieuänderung für das Bakterienwachstum führe. Eine Bestätigung dieser Hypothese steht noch aus. Es mag sein, daß hier ein neuer Faktor gefunden ist, dem im Rahmen des Erkältungsproblems eine Bedeutung zukommt. Zur alleinigen Erklärung der Erkältung ist allerdings die geäußerte Vorstellung viel zu einseitig, negiert sie doch Befunde und Tatsachen, die heute nicht mehr angezweifelt werden können. Auch fehlt noch jede Erklärungsmöglichkeit, inwiefern gerade Veränderungen in den Potentialdifferenzen an der Hautoberfläche zur Erkältung und zu Erkältungskrankheiten führen sollen. Die Vorstellung geht also über das Gebiet der reinen Hypothese noch nicht hinaus.

Zu einer wirklichen Abkühlung des Gesamtkörpers kommt es bei den reinen Erkältungskrankheiten nicht, wie sich an dem Verhalten der Körperwärme leicht feststellen läßt. Damit findet die Theorie von ROSENTHAL, der den wesentlichen Punkt der Erkältung in einer *Abkühlung des Blutes* sah, seine Erledigung. Selbst das Lungenblut erfährt bei Einatmung kalter Luft keine wesentliche Senkung der Temperatur, da bekanntlich die eingeatmete Luft in den oberen Luftwegen vorgewärmt wird und in der Lunge eine wesentliche Abkühlung nicht mehr hervorrufen kann.

Anders steht es mit der Frage der **örtlichen Gewebsschädigung** in ihrer Beziehung zur Erkältung. Nur bei einem Teil der Erkältungskrankheiten ist die örtliche Kälteeinwirkung als Krankheitsursache überhaupt diskutierbar. Im Bereich der oberen Luftwege kann sehr kalte eingeatmete Luft zu einer unmittelbaren Kältebeeinflussung der nunmehr erkrankenden Schleimhaut führen. In den tieferen Abschnitten der Luftwege ist eine solche unmittelbare Kälteeinwirkung wegen der physiologischen Erwärmung der Atemluft schon wesentlich schwerer vorstellbar und kann wohl auch nur in extremen Fällen in Betracht gezogen werden. An den Schleimhäuten des Verdauungskanals ist beim Genuß sehr kalter Getränke eine solche unmittelbare Wirkung höchstens bis in die obersten Dünndarmabschnitte denkbar. Für einen großen Teil der Erkältungskrankheiten kommt eine direkte Kälteschädigung als Ursache nicht in Betracht. Vielfach entstehen Erkältungskrankheiten auch weit entfernt von den Körperstellen, die einer Abkühlungswirkung ausgesetzt waren. Kommt hinzu, daß es sich beim Auftreten von Erkältungskrankheiten in der überwiegenden Zahl um Abkühlungsreize handelt, die so gering sind, daß sie für eine direkte örtliche Gewebsschädigung nicht ausreichen. Immerhin kann die Möglichkeit einer örtlichen Kälteschädigung etwa im Gebiet der Schleimhäute der oberen Luftwege als Ursache eines Erkältungskatarrhes in diesem Schleimhautgebiet nicht geleugnet werden, wobei man in diesem Falle eigentlich von einem Kälteschaden und nicht von einer Erkältung sprechen dürfte. Eine strenge Trennung zwischen Erkältungskrankheit und örtlichen Kälteschäden läßt sich hier vielfach nicht durchführen, und es ist auch keine Frage, daß sich beide Störungen, also echter Kälteschaden und Erkältungskrankheit miteinander kombinieren können. Die Kälteschädigung der Gewebe kann dabei durch den unmittelbar schädigenden Kälteeinfluß auf die Gewebelemente zustande kommen, etwa im Sinne einer Gelose (SCHADE). Sie kann andererseits durch die bereits früher eingehend geschilderten Änderungen in der örtlichen Durchblutung, insbesondere durch die Ischämie infolge Drosselung der Zirkulation hervorgerufen werden. AUFRECHT sieht das Wesentliche in grob greifbaren Veränderungen in den Gefäßen selbst. Das Wesen der Erkältung beruhe auf einer Fibringerinnung im strömenden Blut. Die Schädigung der Leukocyten in den Gefäßen des abgekühlten Gewebes sei die Ursache für die Fibringerinnung im strömenden Blut, Verstopfungen von Gefäßen und Blutungen seien die Folgen und gleichzeitig die Vorbedingung für Erkältung und Erkältungskrankheiten. Bei der Besprechung der Kälteschäden haben wir bereits darauf hingewiesen, daß im Rahmen schwerer örtlicher Kälteschäden ausgedehnte Veränderungen in den Gefäßen, neben solchen der Gefäßwand auch Thrombosierungen und Gefäßverschlüsse auftreten können, wie sie bei den meisten Erkältungen schon unter Berücksichtigung des relativ geringen Abkühlungsreizes nicht in Betracht kommen können. Auch lassen derartige schwere Störungen eine vollständige Wiederherstellung wohl kaum zu, so daß schon unter Berücksichtigung der raschen und vollständigen Ausheilung vieler Erkrankungen die von AUFRECHT angenommenen und als Ursache einer Erkältung angesehenen Veränderungen in den Gefäßen in den meisten Erkältungsfällen nicht den Tatsachen entsprechen können. Alle die genannten Vorstellungen einer örtlichen Kälteschädigung als Ursache einer Erkältung, sei es, daß man eine unmittelbare Gewebsschädigung annimmt, sei es, daß man dabei örtlichen Zirkulationsstörungen eine wesentliche Bedeutung beimißt oder mit AUFRECHT darüber hinaus noch besondere Gerinnungsvorgänge in den Gefäßen der abgekühlten Körperpartien unterstellt, können nur einen Teil und zwar nur einen geringen Teil der Erkältungskrankheiten erklären und zwar nur diejenigen, die an dem Orte der Kälteeinwirkung entstehen und bei denen nach den sonstigen Umständen ein örtlicher Kälteschaden überhaupt entstehen konnte.

Vielfach entstehen aber Erkältungskrankheiten an Körperstellen, die von der Einwirkung des Abkühlungsreizes mehr oder weniger entfernt liegen. Hier handelt es sich also um Fernwirkungen, bei denen eine unmittelbare Kälteschädigung nicht in Betracht kommt. Vielmehr müssen unter dem Einfluß eines Abkühlungsreizes in weiten Gebieten des Körpers Veränderungen und Umstellungen erfolgen, die weit ab von der Reizeinwirkung die Vorbedingung für die Entstehung von Erkältungskrankheiten schaffen. Derartige Vorstellungen bilden den Inhalt der **Reflextheorie der Erkältung**, die sich mit der Fernwirkung des Abkühlungsreizes beschäftigt und dabei das Wirksamwerden reflektorischer Vorgänge in den Vordergrund des Problems stellt. Daß es derartige Kältereфлекse gibt, zeigt schon das Auftreten der reflektorischen Gänsehaut, die sofort auftritt und nicht auf den abgekühlten Hautbezirk beschränkt ist, im übrigen keine streng spezifischen Kältereaktion darstellt, sondern auch durch andere, etwa elektrische oder mechanische Reize ausgelöst werden kann. Die reflektorische Gänsehaut kommt also über das Rückenmark und das sympathische Nervensystem zustande. Auch die übrigen Fernwirkungen der Kälte werden ganz vorwiegend über den Sympathicus vermittelt, wie SCHADE durch Gegenüberstellung der Kältewirkungen und solchen einer Sympathicusreizung durch Adrenalin gezeigt hat. Von besonderer Wichtigkeit sind die reflektorischen Umstellungen der Zirkulation, wobei insbesondere die Durchblutungsverhältnisse in denjenigen Körperpartien interessieren, an denen es zur Entwicklung von Erkältungskrankheiten kommt. Im ganzen ist festzustellen, daß es unter dem Kälteeinfluß zur Kontraktion der peripheren Gefäße und zur gleichzeitigen Erweiterung der Blutgefäße der inneren Organe insbesondere im Splanchnicusgebiet kommt. Eine Ausnahme hiervon macht die Niere. Hier kommt es zunächst wie in den Hautgefäßen zur Gefäßkontraktion, doch schlägt dieser Zustand alsbald in eine kräftige Hyperämie um. Eine Ausnahme bildet auch die Milz, die sich unter Kälteeinfluß kräftig kontrahiert. Es zeigt sich also, daß es unter der örtlichen Einwirkung eines Abkühlungsreizes zu einer ganz beträchtlichen und allgemeinen Änderung der Blutverteilung im Körper kommt, die in jedem einzelnen betroffenen Körpergebiet wesentliche Änderungen der Verhältnisse mit sich bringt und dabei auch zur Vorbedingung für die Manifestierung für Erkältungskrankheiten werden kann. Besonders wichtig ist in diesem Zusammenhang das Verhalten der Schleimhäute in den oberen Luftwegen. Schon ROSSBACH hatte vor 50 Jahren festgestellt, daß sich bei Abkühlung der Bauchhaut des Kaninchens eine Blässe des Gaumens und der Trachealschleimhaut einstellt, die nach Beseitigung des Kältereizes einer starken Rötung Platz macht. Seine Befunde sind, wenn auch graduell verschieden, von späteren Nachuntersuchern bestätigt worden (Literatur bei STAEHELIN). Dabei wurde auch beim Menschen festgestellt, daß Abkühlung der Haut zu einer Gefäßkontraktion im Gebiet des Rachens, der Tonsillen und des Schlundes führt und die Ischämie im Gebiet des Rachens und Gaumens sich nur langsam zurückbildet und dementsprechend in diesem Gebiet die Wiederherstellung der Temperatur ebenfalls erst langsam vor sich geht. SCHMIDT und KAIRIES haben vor einigen Jahren derartige Untersuchungen wieder aufgenommen und dabei neue Feststellungen machen können, die für das Erkältungsproblem bedeutungsvoll sind. Sie bestätigten einmal die Möglichkeit der Fernwirkung von Abkühlungsreizen, etwa an den Füßen auf das Verhalten der Schleimhautdurchblutung und Schleimhauttemperatur im Gebiete des Gaumens. Während eine Kälteeinwirkung auf die Füße in den meisten Fällen keine gleichsinnige Reaktion an der Gaumenschleimhaut auslöste, war dies bei einzelnen Versuchspersonen in ausgesprochenem Maße der Fall. Dabei handelte es sich um Personen, die sich erfahrungsgemäß leicht erkälteten und bei denen sich außerdem nachweisen ließ, daß nach erfolgter Abkühlung des Rachens und anschließender Verabreichung eines Wärmereizes

die Wiedererwärmung der Gaumenschleimhaut besonders lange Zeit beanspruchte. Bei einem Teil dieser Personen traten bereits während der Abkühlungsversuche oder unmittelbar danach Erkältungserscheinungen auf. Es zeigte sich also, daß es bei örtlichem und entfernt wirksamen Kältereiz zu einem Gefäßspasmus im Gebiet des Rachens und weichen Gaumens kommt, der die Kältewirkung bei einzelnen Menschen erheblich überdauern kann, so daß die Wiedererwärmung verschieden lange dauert und bei denjenigen Menschen, bei denen sich der Gefäßspasmus nicht so rasch löst, wie es normalerweise der Fall sein soll, ausgesprochen langsam erfolgt. Gerade diese Menschen mit verzögerter örtlicher Wiedererwärmung der Schleimhaut sind es, die sich erfahrungsgemäß besonders leicht erkälten. WEBER faßt die Vorgänge dahin zusammen, daß es durch die Kälteeinwirkung zum Gefäßspasmus, dadurch zur Zellschädigung durch Ischämie, zum Eindringen von Erregern und zum Manifestwerden einer Infektionskrankheit komme. Auch bei allen rheumatischen Erkrankungen komme den Durchblutungsstörungen der Haut eine ausschlaggebende Bedeutung zu.

In Zusammenhang mit den geschilderten Ergebnissen, insbesondere der Tatsache, daß es auf dem Wege über eine an entfernter Körperstelle reflektorisch auftretende Ischämie zur Gewebsabkühlung und verzögerten Wiedererwärmung kommen kann, ist die Feststellung wichtig, daß die absolute Temperatur in den verschiedensten Körpergebieten in erster Linie von der Leistung der Wärmeregulation und der im Rahmen dieser Funktion in Gang gebrachten Vorgänge abhängig wird, und daß demgegenüber die Größenordnung des örtlichen Abkühlungsreizes an Bedeutung in den Hintergrund tritt. Schon lange ist bekannt, daß Trinken kalter Getränke nicht nur örtliche Störungen, unter anderem auch Durchfälle hervorrufen kann, sondern daß bei dieser Gelegenheit auch Erniedrigungen der Körpertemperatur auftreten können. Dabei ist wichtig festzustellen, daß die Körpertemperatur stärker sinkt, als dem errechenbaren Abkühlungseffekt der getrunkenen kalten Flüssigkeit entspricht. STICKER betont, daß bei dieser Gelegenheit Temperatursenkungen von 2—3 Grad und außerdem Kollapserscheinungen auftreten können. Man kann aus solchen Befunden den Schluß ziehen, daß die Abkühlung des Körpers Erkältungskrankheiten entstehen läßt. Man muß aber andererseits aus den genannten Ergebnissen schließen, daß es unter dem Einfluß eines im Gebiete des Magen-Darmkanals wirksam gewordenen Kältereizes reflektorisch zu ausgedehnten Änderungen in der Durchblutung und erheblicher Verschiebung der Blutmassen gekommen ist und auf diese Weise an bestimmten Körperstellen eine Herabsetzung der Eigenwärme erfolgte. Es ist wenig wahrscheinlich, daß es sich unter derartigen Bedingungen um eine gleichmäßige und allgemeine körperliche Abkühlung handelt. Das Wesentliche des ganzen Vorganges ist zweifellos eine tiefgreifende, auf reflektorischem Wege in weiten Körpergebieten einsetzende Störung und Umstellung der Zirkulation, die dann zweifellos zu ungünstigen Rückwirkungen auf die betroffenen körperlichen Gewebe führen und zur Erkältungskrankheiten Veranlassung geben kann.

Wir sehen also, daß die verschiedensten Vorgänge letzten Endes auf einen weitgehend einheitlichen Zustand herauslaufen können, nämlich den einer Schädigung der Vitalität in bestimmten Gewebs- und Körperbezirken. Diese Schädigung kann eine unmittelbar kältebedingte sein, sie kann durch die örtlichen Gefäßreaktionen im Sinne einer Ischämie hervorgerufen werden, sie kann reflektorisch und dabei wiederum durch Vermittlung der umgestellten Durchblutung im Sinne einer Fernwirkung an Körperstellen zustande kommen, die weit ab von der einem Abkühlungsreiz ausgesetzt gewesenen Körperregion liegen. Die Schädigung der in dieser oder jener Form betroffenen Körperpartie kann man sich in verschiedener Weise vorstellen. Einmal grob anatomisch als Rhagaden

in der Schleimhaut analog den rissigen Händen (ASKANAZY) oder in Form von größeren Substanzdefekten analog den bekannten echten örtlichen Kälteschäden, oder aber man faßt den Begriff der Schädigung allgemeiner und spricht einfach von einem sich herausbildenden Locus minoris resistentiae. Diese Vorstellung setzt anatomische Läsionen nicht voraus und trägt damit der Tatsache Rechnung, daß in vielen Fällen anatomische Läsionen fehlen oder zumindest nicht nachgewiesen werden können. Sie eröffnet aber gleichzeitig die Diskussion über das Wesen dieses Zustandes eines Locus minoris resistentiae und über die dabei sich abspielenden oder in Gang kommenden humoralen Vorgänge in ihrer örtlichen Bedeutung und in ihrer möglichen Rückwirkung auf den Organismus als Ganzes. Die reflektorisch einsetzenden Kälteeinwirkungen sind, wie bereits betont, ganz vorwiegend über das sympathische Nervensystem vermittelt und können daher weitgehend mit den Erscheinungen einer Sympathicusreizung durch Adrenalin in Parallele gesetzt werden (SCHADE). Eine Ausnahme macht der Blutdruck, der nicht gesteigert ist. Auch STAEMMLER macht auf Grund seiner Abkühlungsversuche auf diese Verhältnisse aufmerksam und zeigt, daß es dabei zu einer Adrenalinausschwemmung bis zur Erschöpfung der Nebennieren kommt. Zu diesen reflektorischen Kältewirkungen gehört auch die erhöhte Sekretion der Nasen- und Bronchialschleimhäute, in der ein verbindendes Glied zum Manifestwerden katarrhalischer Erkältungskrankheiten gesehen werden kann. Auf die Umstellung in der Durchblutung mit Verlagerung der Blutmassen aus der Peripherie nach den zentralen Körperabschnitten wurde bereits mehrfach hingewiesen, sie kann zur unmittelbaren Ursache einer verminderten Vitalität und Widerstandskraft in den Gebieten des Körpers führen, deren Durchblutungsgröße eine wesentliche Verminderung erfährt. Viele andere körperliche Vorgänge und Funktionen werden aber gleichzeitig beeinflußt, Umstellung des Stoffwechsels, der Verhältnisse des Blutes hinsichtlich seiner körperlichen Bestandteile und seines Chemismus, des Eiweißbildes, der Alkalireserve usw. schaffen im Stadium der reflektorischen Kältewirkung eine derartige Fülle von Veränderungen, so daß schon in diesem Stadium mit einer veränderten Reaktion des Gesamtkörpers auf äußere Einflüsse gerechnet werden muß. Aber auch in den Körpergebieten mit gedrosselter Durchblutung können Vorgänge in Gang kommen, die örtliche und allgemeine Rückwirkungen haben und die auch für das Problem der Erkältung bedeutungsvoll werden können. Bei der Besprechung örtlicher und allgemeiner Kälteüberempfindlichkeitsreaktionen haben wir in diesem Zusammenhang bereits auf die Bedeutung der freiwerden H-Substanzen hingewiesen. WIDAL und seine Schule sehen das Wesentliche der Erkältung in dem Auftreten einer hämoklastischen Krise, deren wesentlichste Symptome bei voller Ausprägung in einer Blutdrucksenkung, einem Leukocytensturz, einer Verminderung der Eiweißkolloide und einer Veränderung der Blutkoagulation bestehen. Es handelt sich also um tiefgreifende Änderungen des physikalisch-chemischen Gleichgewichtes im Blutserum, die einer weitgehenden allgemeinen körperlichen Umstimmung gleichkommen. Die Ursache dieser Störung bei Kälteeinwirkung ist allerdings unklar. Was die Beziehungen zu jenen Vorgängen anbetrifft, die bei Ereignissen mit Freiwerden von H-Substanzen beobachtet werden, so sind diese zwar nicht eindeutig übersehbar. Doch besteht durchaus die Möglichkeit, daß es sich bei der hämoklastischen Krise um Vorgänge handelt, die den durch Vermittlung der H-Substanzen zustande kommenden Erscheinungen nebengeordnet sind. Somit wären alle Erscheinungen letzten Endes in kausaler Hinsicht einheitlich aufzufassen. Auf jeden Fall führen uns sowohl die anaphylaktischen, mit der Wirkung von Histamin oder histaminähnlichen Substanzen in Zusammenhang gebrachten Erscheinungen als auch die hämoklastische Krise im Sinne WIDALS unmittelbar in das Gebiet der Allergie. Spielen

doch beide genannten Reaktionen beim Zustandekommen allergischer Reaktionen und allergischer Krankheiten eine entscheidende Rolle. So sind auch für das Auftreten von Erkältungskrankheiten **allergische Vorgänge** als maßgebend beteiligt angesehen worden. Dies gilt insbesondere für die rheumatischen Erkrankungen (**KLINGE**), auch für die Nephritis und andere Krankheiten sind ähnliche Vorstellungen geäußert worden. Bekommt auf diese Weise der Erkältungsbegriff eine stoffliche Grundlage im Sinne einer eingetretenen, stofflich fixierten Sensibilisierung des Körpers, so besteht gleichzeitig die Möglichkeit, in einer eintretenden Abhärtung gegen Erkältungskrankheiten den Vorgang einer erfolgten Desensibilisierung zu sehen. Schwierigkeiten bereitet bei derartigen Vorstellungen die Definierung der Allergene. Man hat in erster Linie an Krankheitserreger und ihre Toxine gedacht. Aber selbst wenn man glaubt, allergischen Vorgängen im Problem der Erkältung eine zentrale und beherrschende Stellung einräumen zu sollen, so kommt man bei der Verfolgung derartiger Vorstellungen ohne die Mitberücksichtigung der besonderen Durchblutungsverhältnisse und die Mitwirkung der Krankheitserreger und ihrer Toxine nicht aus.

Die Rolle der Krankheitserreger bei dem Zustandekommen von Erkältungskrankheiten ist zu verschiedenen Zeiten sehr verschieden beurteilt worden. In den Zeiten des großen Aufschwungs der Bakteriologie wurde dem Krankheitserregern von einzelnen Autoren die alleinbeherrschende Rolle beigemessen, die **infektiöse Theorie** der Erkältungskrankheiten ging so weit, daß man die Tatsache einer Erkältung mehr oder weniger völlig ablehnen zu können glaubte. Heute wissen wir, daß das Problem der Erkältungskrankheiten durch die Krankheitserreger zwar nicht beherrscht, aber entscheidend mitbestimmt wird. Zunächst steht fest, daß die immunisatorischen Abwehrkräfte des Körpers durch Erkältung eine wesentliche Herabsetzung erfahren. **SCHADE** hat eine große Statistik auf Grund der preußischen Sanitätsberichte der Jahre 1900—1912 zusammengestellt und dabei nachweisen können, daß die Kurve der hauptsächlichsten Infektionskrankheiten (Scharlach, Masern, Mumps, epidemische Genickstarre und Diphtherie) derjenigen der Erkältungskatarrhe in kurzem zeitlichen Abstand mit den gleichen Höhe- und Tiefpunkten folgt. Diese an einem Material von über 400000 Erkältungskatarrhen und etwa 20000 Infektionskrankheiten festgestellte Tatsache ist auch ein wichtiger Beitrag zu der Frage, ob die als Abkühlungsreiz wirksam werdenden klimatischen Faktoren den Menschen selbst und damit seine Krankheitsempfänglichkeit oder die Erreger der Erkältungskrankheiten in ihrer krankmachenden Wirkung ändern. Abgesehen davon, daß der Nachweis einer Virulenzänderung der Erreger unter Abkühlungseinflüssen bisher nur im negativen Sinne erbracht ist (**FISCHL**), zeigt die genannte Statistik, daß die Erkältung zweifellos den Menschen in seiner Widerstandsfähigkeit erheblich schädigt, so daß er auch solchen Erregern gegenüber, die sicher außerhalb des Erkältungsproblems stehen, in erhöhtem Maße empfänglich wird. Der Nachweis einer Abnahme antibakterieller Schutzstoffe des Menschen konnte unter den Bedingungen einer Erkältung auch mehrfach, wenn auch individuell und graduell in verschiedenem Ausmaße erbracht werden (**LODE**, **KEYSSER**, **BACHEM** u. a.). Daß aber auch die Erkältung den gewöhnlichen Erregern der Erkältungskrankheiten gegenüber eine verminderte Widerstandskraft bedeutet, lehrt nicht nur die tägliche Erfahrung, sondern wird auch durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen erwiesen. Erinnert sei nur an die klassischen Untersuchungen von **FRIEDRICH VON MÜLLER** und seinen Schülern, von **FISCHL**, **LODE**, **DÜRCK** u. a., aus denen übereinstimmend hervorgeht, daß die Erkrankungs- und Todesziffer bei mit Erkältungserregern infizierten und gleichzeitig abgekühlten Tieren wesentlich größer ist als bei Tieren, die lediglich der gleichen Infektion ausgesetzt wurden. Auch beim Menschen liegen Beobachtungen einer experimentellen

Erzeugung von Erkältungskrankheiten vor (KEYSSER). Auf die außerordentlich verschiedene Resistenz der einzelnen Menschen wurde bereits früher hingewiesen, die zwischen einer fast vollständigen Immunität und dem anderem Extrem schwanken kann. Beispiele derartiger Extreme sind im Schrifttum niedergelegt (Einzelheiten bei STICKER). Wenn demnach als erwiesen angesehen werden muß, daß Erkältungskrankheiten durch das Zusammenwirken eines durch die Erkältung geschaffenen körperlichen Zustandes und der Infektion mit Krankheits-erregern zustande kommen, so ist doch der maßgebende Anteil dieser beiden Faktoren im einzelnen Falle außerordentlich verschieden. Dabei spielt sowohl das Wesen der sich entwickelnden Krankheit als auch die Natur der Erreger eine wesentliche Rolle. CHVOSTEK hat den Versuch gemacht, in dieser Hinsicht eine Differenzierung der Erkältungskrankheiten vorzunehmen. Er unterscheidet sichere Infektionskrankheiten, bei denen Erkältung als mitbestimmender Faktor in Betracht kommt und rechnet hierzu die Pneumonie und den akuten Gelenkrheumatismus, hebt aber hervor, daß diese Erkrankungen aber bestimmt auch ohne Erkältung entstehen können. Eine zweite Gruppe umfaßt diejenigen Fälle, bei denen eine Wirkung von Bakterien und Toxinen möglich, aber nicht erwiesen sei, der Erkältungseinfluß aber außer Zweifel stehe. Er rechnet hierzu die Erkältungskatarrhe der Luftwege, des Verdauungskanals und der Blase, den chronischen Rheumatismus und die Nephritis. Auch diese Erkrankungen können sicherlich ohne Erkältung entstehen. Die dritte Gruppe umfaßt Krankheiten, bei deren Zustandekommen eine bakterielle Infektion und Intoxikation nicht anzunehmen sei, die ursächliche Beziehung zur Erkältung stehe jedoch fest, doch bestehe die Möglichkeit auch andersartiger schädigender Ursachen. In diese Gruppe gehören die rheumatischen Erkrankungen der Haut und der Muskelrheumatismus, verschiedene Neuralgien und Nervenlähmungen.

Gegen derartige Einteilungen sind natürlich eine Reihe von Einwänden möglich, und vor allem dürfte praktisch in konkreten Fälle die Einordnung in ein solches Schema und damit die Bewertung des Krankheitsbildes in ursächlicher Beziehung oft Schwierigkeiten machen. Es ist aber schwer, etwas Besseres an die Stelle einer solchen Einteilung zu setzen, was einer klaren Definierung des Begriffes der Erkältungskrankheiten gleichkommt. Erkältungskrankheit kann und soll niemals ein scharf umrissener Krankheitsbegriff sein, wie etwa die Diagnose eines Typhus oder einer Endocarditis lenta. Auch steht außer Frage, daß eine Erkältung im einzelnen Fall fast bei jeder Krankheit bei ihrer Entstehung oder ihrem Verlauf einmal in ungünstiger Weise mitwirken kann. Trotzdem wird es niemanden einfallen, Masern, Scharlach und Diphtherie als Erkältungskrankheiten anzusehen, auch wenn sich nachweisen läßt, daß Epidemien dieser Erkrankungen mit ihrem Gipfelpunkt an eine Phase gehäufte Erkältungskatarrhe sich anschließen. Diese Krankheiten werden vielmehr absolut von der Eigenart des Erregers und seiner Übertragbarkeit beherrscht, so daß alle anderen Faktoren demgegenüber an Bedeutung vollständig zurücktreten.

Als **Erkältungskrankheiten** kann man vielmehr nur solche Gesundheitsstörungen bezeichnen, die erfahrungsgemäß mit einer großen Regelmäßigkeit sich an eine Erkältung unmittelbar anschließen. Dies bedeutet nicht, daß die gleichen Krankheitserscheinungen nicht auch ohne Erkältung und aus anderen Anlässen zustande kommen können. Wir bringen mit dem Begriff der Erkältungskrankheit vielmehr zum Ausdruck, daß die *Erkältung* für das vorliegende Krankheitsbild nicht nur einen mitbestimmenden Faktor darstellt, sondern als *entscheidend wirksame Krankheitsursache* zu gelten hat. Die Entscheidung, wie groß die Bedeutung der Erkältung ist, ist im einzelnen Fall sorgfältig zu prüfen und oft nicht einfach, zumal bei solchen Krankheiten, die im Rahmen der Erkältungskrankheiten nur relativ selten zur Beobachtung kommen und

nachgewiesenermaßen auch ohne Erkältung in klinisch gleicher Ausdrucksform in Erscheinung treten. Die folgende Übersicht über die wichtigsten Erkältungskrankheiten verfolgt den Zweck, die Bedeutung der Erkältung für die Entstehung und den Verlauf der verschiedenen Krankheitsbilder zu erörtern. Die Krankheiten selbst sind in anderem Zusammenhang eingehend abgehandelt.

Unter den Erkältungskrankheiten stehen die **katarrhalischen Infektionen der Luftwege** an erster Stelle. Es ist auch nicht zweifelhaft, daß der Erkältung gerade bei den Katarrhen der oberen Luftwege außerordentlich häufig eine maßgebende Bedeutung zukommt. Vom Laien wird ein Schnupfen in der Regel mit einer Erkältung begrifflich identifiziert. Durch Kälte kann Schnupfen (*CORYZA*) in verschiedener Form ausgelöst werden. Häufig beobachtet man bei Menschen, sobald sie bei kalter Witterung ins Freie kommen, die Sekretion eines dünnen Nasensekretes, oft verbunden mit Tränenfluß. Diese *Kältesekretion der Nasenschleimhaut* ist praktisch auf die Dauer des Aufenthaltes in der Kälte beschränkt und hört im warmen Zimmer sofort oder alsbald wieder auf, sie ist auch von keinerlei Krankheitsgefühl begleitet und geht auch niemals in einen Krankheitszustand über. Es handelt sich vielmehr um eine physiologische Reaktion der Nasenschleimhaut bzw. der Conjunktiven auf den Kältereiz und nicht um eine Erkältungskrankheit.

Ein besonderes Ereignis stellt die bei einigen Individuen zu beobachtende *Coryza spastica a frigore* dar. Hierunter verstehen wir den Zustand plötzlich auftretender reichlicher Sekretion eines dünnen Nasensekretes, begleitet von dauerndem Niesen. Zahlreiche Taschentücher können dabei in kürzester Zeit durchnäßt sein. Die Schleimhaut schwillt mächtig an, *QUINCKESCHES ÖDEM* kann gleichzeitig beobachtet werden. So rasch der Zustand eintritt und seinen Höhepunkt erreichte, so rasch kann er auch nach Minuten, längstens nach wenigen Stunden wieder abgeklungen sein, ohne an der Schleimhaut irgendwelche Veränderungen zu hinterlassen. Der ganze Ablauf zeigt, daß es sich nicht um eine entzündlich-infektiöse Erkrankung, sondern um einen über das vegetative Nervensystem vermittelten Vorgang handeln muß. Die *Coryza spastica* gehört mithin ebenfalls nicht zu den Erkältungskrankheiten, sondern stellt eine Überempfindlichkeitsreaktion dar. Kälteempfindliche reagieren mit den genannten Erscheinungen oft aus den geringfügigsten Anlässen, bei Berührung mit einem kalten Luftzug, beim Betreten kühler Räume, beim Waschen mit kaltem Wasser u. dgl. Die Reaktion der Nasenschleimhaut ist im übrigen nicht spezifisch für eine Überempfindlichkeit gegen Kälte, auch bei Reizen anderer Art können die gleichen Erscheinungen auftreten, so bei Lichteinwirkungen besonderer Art, bei mechanischen und chemischen Reizen. Erinnerung sei in diesem Zusammenhang an den Jodschnupfen und schließlich an den klassischen Heuschnupfen, womit wir mitten im Gebiet typischer allergischer Reaktionen und klassischer allergischer Krankheitsbilder stehen.

Der echte **Erkältungsschnupfen** stellt demgegenüber eine echte Erkältungskrankheit dar. *SCHADE* glaubt hier reine Erkältungskatarrhe mit praktisch aninfektiösem Verlauf, Erkältungskatarrhe mit sekundärer Infektion und rein infektiöse Katarrhe unterscheiden zu können. Ob derartige Unterschiede tatsächlich bestehen, erscheint zweifelhaft, zumindest sind die Übergänge absolut fließende, und an der Ansteckungsfähigkeit eines jeden Schnupfens kann wohl kaum gezweifelt werden. In Praxi wird es schwer zu unterscheiden sein, wer von einer Reihe beieinander lebender Menschen sich auch erkältet oder angesteckt hat. Die Störungen des Allgemeinbefindens und die Mitbeteiligung des Gesamtkörpers ist sehr verschieden stark ausgeprägt, mitunter sehr wenig eindrucksvoll. Zu Beginn der Erkrankung fehlt das Erkältungsgefühl fast nie, leichtes Frösteln tritt auf, Niesen zeigt den Sitz der Erkrankung an. Meist wird die Temperatur

nicht gemessen, da ausgesprochenes Fieber und Krankheitsgefühl fehlen. Dennoch zeigt die Körperwärme in der Regel geringe Steigerungen. Mit Einsetzen der mehr oder weniger belästigenden, oft direkt schmerzhaften Schleimhautschwellung in der Nase, im Rachen und in der Luftröhre kommt es zur Produktion des entzündlichen Sekretes, ausgesprochener Schnupfen und Husten treten auf. Mit Einsetzen der Sekretion klingen die Allgemeinsymptome rasch ab, die Erkrankung bekommt subjektiv und objektiv einen rein örtlichen Charakter und klingt meist in wenigen Tagen vollständig ab. Oft beginnt die Erkrankung mit einem Schnupfen, in anderen Fällen im Retronasalraum und kann sich auf das Gebiet der Nase, aber auch auf die tiefer gelegenen Luftwege fortpflanzen.

Je nach ihrer Ausdehnung bekommen die **Erkältungskatarrhe der Luftwege** eine verschieden große Bedeutung. Bei Mitbeteiligung tieferer Abschnitte der Luftwege bis zu den Bronchien, selten bis zum Gebiete des Lungengewebes selbst gewinnt man den Eindruck, daß es sich um die Fortpflanzung einer zunächst nur in den obersten Anteilen der Luftwege lokalisierten Krankheit handelt. Sicherlich kommen jedoch auch Fälle vor, bei denen weite Gebiete der Luftwege gleichzeitig im Sinne einer Erkältungskrankheit erkranken.

Daß auch die Mandeln im Rahmen einer Erkältungskrankheit miterkranken können, soll nicht bestritten werden. Dies gilt besonders für die **katarrhalische Angina**. Im ganzen ist jedoch zu sagen, daß nur ein kleiner Teil der Anginen als Erkältungskrankheit angesehen werden darf. So haben die eitrige Angina und damit auch die ihr folgenden Krankheiten in erster Linie als rein infektiöse Erkrankungen zu gelten. Wenn wir sehen, daß eine Reihe von Menschen immer wieder an ihnen erkranken, vielleicht sogar in Zeiten der Erkältungskrankheiten mit Witterungscharakteren, die anerkanntermaßen dem Auftreten von Erkältungskrankheiten Vorschub leisten, so zeigt eine genauere Untersuchung in der Regel, daß es sich um Kranke mit chronisch-entzündlich veränderten Tonsillen handelt. Für das Aufflackern der Tonsillenerkrankung ist dabei der chronische Entzündungszustand der Mandeln zweifellos entscheidender als der Witterungseinfluß, und es erscheint in derartigen Fällen nicht berechtigt, den Witterungseinfluß in den Vordergrund zu stellen und nicht nur die Angina, sondern auch alle etwa nachfolgenden Störungen am Herzen, an den Nieren usw. als Erkältungskrankheiten anzusehen. Hier handelt es sich vielmehr um Herdinfektionen und ihre Folgen, wobei anderen äußeren Umständen, so auch einer Erkältung nur unter ganz bestimmten Umständen eine wesentliche zusätzliche oder gar wirklich entscheidende Bedeutung beigemessen werden darf.

Die **Pneumonie** ist stets zu den Erkältungskrankheiten gerechnet worden. Im Gegensatz zu den sonstigen Erkältungskatarrhen der oberen Luftwege handelt es sich hier um eine infektiöse Erkrankung, die durch ganz bestimmte Krankheitserreger hervorgerufen wird. Im Gegensatz zu anderen spezifischen infektiösen Krankheiten erfolgt aber bei der Pneumonie praktisch nie eine Übertragung der Krankheit von Mensch zu Mensch. So wurde die Frage der Entstehung einer echten Lungenentzündung zu einem schwierigen und vielfach untersuchten Problem. Auch im Rahmen der Erforschung der Erkältung als Krankheitsursache sind zahlreiche Untersuchungen mit Pneumokokkeninfektionen angestellt worden, wobei sich ergab, daß sich durch gleichzeitig einwirkende Kältereize und Infektionen mit Pneumokokken Pneumonien erzeugen lassen. An der Tatsache, daß eine Lobärpneumonie eine Erkältungskrankheit sein kann, kann mithin auf Grund der vorliegenden zahlreichen Tierversuche nicht gezweifelt werden. Dem entspricht auch die Erfahrung beim Menschen, und jeder Arzt verfügt über derartige Beobachtungen, bei denen sich eine Lungenentzündung unmittelbar an einen intensiven Abkühlungsreiz anschloß. Wichtig ist, daß der Ausdruck der Erkrankung schon wenige Stunden nach der Erkältung erfolgen

kann und spätestens 6—10 Tage nach dem Kälteeinfluß erfolgt sein muß, wenn der Zusammenhang mit der genannten äußeren Einwirkung als gegeben angesehen werden soll. Auf welche Art die Erkältung dabei wirkt, ist nicht im einzelnen bekannt. Es gab sehr eindrucksvolle Ereignisse wie den Rückzug der napoleonischen Armee aus Rußland bei langer bitterster Kälte oder dem Untergang der „Titanic“, bei dem die Schiffbrüchigen stundenlang im Eiswasser schwammen, ehe sie gerettet werden konnten. Trotzdem kamen Pneumonien nicht vor. Auch unter den Pneumoniekranken ist es immer nur ein kleiner Teil — die Angaben schwanken zwischen 10 und 50% —, der eine Erkältung als Krankheitsursache angibt oder bei dem eine derartige äußere Einwirkung als in Betracht kommende Krankheitsursache zur Diskussion steht. Somit zeigt sich, daß eine Lungenentzündung zwar eine Erkältungskrankheit darstellen kann, daß aber in der zweifellos überwiegenden Zahl der Fälle ein solcher Einfluß nicht in Betracht kommt, und demnach andere, zum Teil noch unbekannte Faktoren von Bedeutung sein müssen.

Häufiger wird bei der *Bronchopneumonie* der Charakter einer Erkältungskrankheit anzuerkennen sein, besonders wenn sie sich aus einer Bronchitis entwickelt.

Nicht ganz einfach und vor allem nicht einheitlich erweist sich die Rolle, die die Erkältung beim Auftreten der **rheumatischen Erkrankungen der Muskeln und Gelenke** spielt. Zwar gelten seit altersher Katarrhe und Rheuma als Prototypen der Erkältungskrankheiten. Jedoch wissen wir, daß man unter dem Begriff rheumatischer Erkrankungen nicht nur früher, sondern auch noch heute Zustandsbilder zusammenfaßt, die ihrem Wesen nach sehr verschieden aufzufassen und zu beurteilen sind. Es kann nicht unsere Aufgabe sein, in diesem Zusammenhang auf Einzelheiten dieses schwierigen Problems einzugehen. Nur einige ganz allgemeine Hinweise sollen gegeben werden unter dem Gesichtswinkel der Frage, welche Bedeutung der Erkältung beim Auftreten der einzelnen rheumatischen Erkrankungen zukommt. Bei dem *Muskelrheumatismus* kann als erwiesen gelten, daß die Erkältung als Ursache eine wesentliche Rolle spielen kann. Viele Kranke reagieren bei jeder Kälteeinwirkung immer wieder mit einem neuen Manifestwerden ihrer muskelrheumatischen Beschwerden. Auch die großen statischen Erhebungen SCHADES zeigen deutlich den Zusammenhang zwischen Erkältung und Muskelrheumatismus. Dabei kann die Kälteeinwirkung unmittelbar oder auch als Fernwirkung erfolgen. Entsprechend der vielseitigen Auffassungen über die Natur eines Muskelrheumatismus sind auch über die Art, wie die Kälte auf die Muskulatur einwirkt, verschiedenste Anschauungen geäußert worden. Auf Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden, es sei auf das Spezialschrifttum verwiesen. Auch bei dem *primär chronischen Gelenkrheumatismus* ist eine Beziehung zu Erkältungseinflüssen unverkennbar. Stellen doch Menschen, die Kälte und Nässe häufig ausgesetzt sind, eine relativ große Zahl dieser Kranken. Sicherlich ist aber schon die Beziehung nicht annähernd eine so häufige wie bei den muskelrheumatischen Erkrankungen, und bei vielen chronischen Arthritiden wird ein Zusammenhang mit ungünstigen äußeren Temperatur- und Witterungseinflüssen völlig vermißt. Noch seltener besteht eine Beziehung zwischen akutem Gelenkrheumatismus und Erkältung. In der Anamnese von Kranken mit akuter Polyarthrititis wurde bei verschiedenen Statistiken nur in 3—14% eine vorausgegangene Erkältung festgestellt. Im ganzen hat mithin der *akute Gelenkrheumatismus* als echte infektiöse Erkrankung zu gelten, Erkältungsursachen können wohl in einer kleinen Zahl der Fälle unterstützend eine Rolle spielen, nur ausnahmsweise und bei ganz besonders gelagerten Fällen wird man einmal berechtigt sein, einem Kälteeinfluß besonders intensiver Art im Rahmen der Krankheitsentstehung eine besondere oder gar

entscheidende Rolle beimessen zu dürfen. In diesem Zusammenhang sei auch darauf verwiesen, daß auch bei der Entstehung und dem Rezidivieren einer Angina einer Erkältung in der Regel nur eine untergeordnete Rolle beigemessen werden kann.

Erkrankungen peripherer Nerven können durch Erkältung ausgelöst werden. Zahlreiche Neuralgien, Neuritiden und auch periphere Lähmungen entstehen durch unmittelbare Kälteeinwirkung. Das bekannteste Beispiel ist die Ischias, wegen ihrer außerordentlich quälenden Schmerzen gefürchtet ist die Trigemineuralgie. Die sog. rheumatische periphere Facialislähmung entsteht oft in sehr eindrucksvoller Weise im Anschluß an eine örtliche Kälteeinwirkung. Selbstverständlich bedarf es in jedem Falle eingehender Untersuchungen, um sich differentialdiagnostisch über die Ursache der vorliegenden peripheren Nervenkrankung klar zu werden. Demgegenüber können entgegen früher geäußerten Auffassungen Erkrankungen des Zentralnervensystems nicht als Erkältungskrankheit angesehen werden. Auch die Encephalitis lethargica, oft als Gehirnrippe bezeichnet, steht auf einem besonderen Blatt.

An den Organen des **Verdauungskanals** spielen Erkältungskrankheiten eine untergeordnete Rolle und werden auch nur selten beobachtet. Auch ist die Frage berechtigt, ob die Erscheinungen tatsächlich den Ausdruck einer Erkältungskrankheit verdienen. Beschrieben sind bei Kälteeinwirkung, auch nach Genuß kalter Getränke, Störungen der Motilität im Bereiche der Organe des Verdauungskanals, Hyperperistaltik und Neigung zu Durchfällen, seltener Neigung zu Verstopfung. Bei fieberhaften Magen-Darmkatarrhen ist eine Mitbeteiligung von Mikroorganismen anzunehmen. Die Entscheidung, ob es sich etwa nach Genuß kalter Getränke um eine Erkältungskrankheit des Magen-Darmkanals oder um die Folgen einer echten Kälteschädigung im Bereich des Magens oder Dünndarms handelt, kann im konkreten Fall außerordentlich schwierig sein. Gehäuftes Auftreten echter infektiöser Darmerkrankungen, z. B. von Ruhr ist bei Kälteeinwirkung oft beschrieben worden. Hier handelt es sich wohl wie bei anderen Infektionskrankheiten um die Folge einer Herabsetzung der menschlichen Abwehrkräfte gegen jegliche Infektion.

Krankheitserscheinungen von seiten der **Blase** werden nicht selten im Anschluß an Erkältungen beobachtet. Häufiger Harndrang ist eine physiologische Kältewirkung. Reizerscheinungen von seiten der Blase sind besonders zu Kriegzeiten bei Kälte oft zur Beobachtung gekommen. Derartige Störungen können einen günstigen Boden für das Manifestwerden einer infektiösen Erkrankung der ableitenden Harnwege abgeben. Was die Frage einer Erkältungskrankheit der Niere anbetrifft, so entstand im Weltkrieg der Krankheitsbegriff der Nephritis auf Grund des gehäuften Auftretens schwerer Nierenentzündungen mit extremer Ödemneigung bei Soldaten, die während der kalten Jahreszeit in nassen Schützengräben lagen. Die bekannte Ischämie der Niere, die analog den Verhältnissen in der Haut unter dem Kälteeinfluß zustande kommt, könnte zweifellos geeignet sein, der Entstehung einer Nephritis Vorschub zu leisten. Gleichwohl sind sich alle maßgebenden Autoren darüber einig, daß eine Nephritis nicht schlechthin als Erkältungskrankheit bezeichnet werden kann. Auch die bei Kälteeinwirkung häufig zu beobachtende vorübergehende Albuminurie kann nicht dazu führen, die Nephritis als Erkältungskrankheit anzusehen. VOLHARD betont mit Recht, daß eine Erkältung allein nicht als Ursache einer Nephritis angesehen werden kann. Auch experimentelle Untersuchungen sprechen in diesem Sinne. Es müßten schon andere Faktoren hinzukommen, um die Entstehung einer Nephritis erklären zu können. An der Tatsache, daß im Rahmen einer Nephritisentstehung ein Infekt die beherrschende Rolle spielt, muß grundsätzlich festgehalten werden, und es muß sich schon um ganz besonders gelagerte

Situationen, etwa solche, wie sie im Kriege gegeben waren, handeln, wenn man berechtigt sein soll, besonderen Begleitumständen eine wesentliche oder entscheidende Bedeutung für Entstehung oder Verlauf einer Nephritis beizumessen.

Die **Diagnose einer Erkältung** wird im konkreten Falle nur mit mehr oder weniger großer Sicherheit zu stellen sein. Der experimentelle Beweis läßt sich überhaupt nur bei den Kälteüberempfindlichkeitsreaktionen erbringen. Von Bedeutung ist die Diagnose weniger aus therapeutischen als aus prophylaktischen Gründen, um die Anfälligkeit durch abhärtende Maßnahmen für die Zukunft zu verringern und damit die ständige Wiederholung von Erkältungskrankheiten zu verhindern.

Eine besondere Bedeutung kann auch die Diagnose einer Erkältung im Rahmen der Unfallbegutachtung haben. Im allgemeinen sind Erkältungen und deren Folgen nicht als Unfall im Sinne des Gesetzes anzusehen, da die schädlichen Einflüsse in der Regel längere Zeit wirksam sind. Lediglich wenn es sich um ein zeitlich bestimmtes, auf einen verhältnismäßig kurzen Zeitraum beschränktes Ereignis einer Erkältung handelt und mithin die akute Einwirkung eines solchen Ereignisses die erkennbare unmittelbare oder mittelbare Ursache ihrer Entstehung bildet, sind nach den ergangenen reichsgerichtlichen Entscheidungen Erkältungen als Unfälle im Sinne des Gesetzes aufzufassen. Selbstverständlich muß gleichzeitig verlangt werden, daß die als Unfallfolge angesehene Krankheit im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem angeschuldigten akuten Erkältungsereignis zum Ausdruck kommt und daß es sich um eine Erkrankung handelt, bei der der Charakter einer Erkältungskrankheit als gegeben angesehen werden kann.

Im Rahmen der **Prophylaxe der Erkältung** spielen die Verhütung der Kälteempfindlichkeit und die Abhärtung eine entscheidende Rolle. Alle Maßnahmen sind streng zu individualisieren, wenn nicht durch Übertreibung mehr Schaden als Nutzen gestiftet werden soll. Die Kleidung muß zweckmäßig sein und einen genügenden Wärmeschutz bieten. Wer in seiner Kleidung friert, muß sich wärmer anziehen. Schwächliche, anämische oder kranke Menschen sind gefährdeter und daher anders zu behandeln als gesunde und kräftige. Die Schutzmaßnahmen dürfen nicht so weit gehen, daß dem Menschen gar keine Gelegenheit geboten wird, sich mit Kältewirkungen auseinanderzusetzen und damit seine physiologischen Kältereaktionen auf eine hohe Leistungsfähigkeit zu bringen. Andererseits müssen alle Abhärtungsmaßnahmen sich in dem Rahmen halten, daß ihnen der Mensch mit seinen Abwehrmaßnahmen gewachsen bleibt. Neben der jeweiligen körperlichen Verfassung spielen dabei Lebensalter, Ruhe und Körperbewegung eine wesentliche Rolle. Abhärtung durch Luft, durch kalte Waschungen, durch Bäder und Schwimmbäder können bei individueller Dosierung viel Gutes leisten und zu einem sehr wirksamen Vorbeugungsmittel gegen Erkältung und Erkältungskrankheiten werden. Dabei ist es unbedingt notwendig, daß im Anschluß an solche Maßnahmen nicht ein Gefühl der Kälte, sondern der Wärme entsteht. Kräftige Hautreize durch Abreibungen oder Frottieren können hier unterstützend wirken. Klimatische Kuren in der Höhe oder an der See, Winterkuren im Hochgebirge erweisen sich oft als außerordentlich wirkungsvoll, wobei natürlich eine zweckmäßige Anwendung der natürlichen Wirkungsfaktoren Voraussetzung ist. Wichtig ist die Tatsache, daß das häufige Auftreten bestimmter Erkältungskrankheiten gar nicht in erster Linie durch eine besondere Empfindlichkeit gegen Erkältungskrankheiten und häufige Erkältungen bedingt ist, sondern daß das ständige Wiederaufflackern solcher Krankheiten durch bestehende Infektionsherde ausgelöst wird. Hier ist in erster Linie an chronisch entzündlich veränderte Tonsillen, an Wurzeleiterungen der Zähne, an chronische Affektionen der Nebenhöhlen und des Mittelohrs zu

denken. Chronische Bronchitiden und Bronchiektasen werden in gleicher Weise dem häufigen Rezidivieren von Erkältungskrankheiten Vorschub leisten. Hier ist Sanierung der Herde dringend notwendig und zwar bevor man mit Abhärtungsmaßnahmen beginnt. Örtliche Behandlungen an den Schleimhäuten der Luftwege, die zu katarrhalischen Affektionen neigen, dienen dem gleichen Zweck und stellen dabei gleichzeitig eine Art örtlicher Abhärtung dar. Manchmal handelt es sich auch darum, äußere Einwirkungen, etwa durch Staub oder solche chemischer Natur von den Schleimhäuten fernzuhalten, um damit eine Schleimhautschädigung und erhöhte Empfindlichkeit für Erkältungskatarrhe auszuschalten.

Solange eine Erkältungskrankheit besteht, sind Abhärtungsmaßnahmen natürlich auszusetzen. Das gleiche gilt für Krankheitszustände, die einem nicht mehr zu beseitigenden Locus minus resistentiae gegen Erkältungskrankheiten gleichkommen, wie auch bei Menschen, bei denen eine ausreichende Leistungssteigerung physiologischer Kältereaktionen nicht mehr erwartet werden kann. Wer bei einem alten Menschen mit Abhärtungsmaßnahmen erst beginnt, wird in der Regel nichts mehr erreichen, sondern vielfach den Menschen unmittelbaren schweren Gefahren durch Provozierung schwerer Erkältungskrankheiten aussetzen. Menschen mit Veränderungen im Bereich der Luftwege, Emphysematiker, selbstverständlich alle Kranken mit entzündlichen Erkrankungen der Luftwege, Kreislaufkranke, Blutarme, Unterernährte und Rekonvaleszenten sind für Abhärtungsmaßnahmen nicht geeignet, bedürfen vielmehr besonders sorgfältiger Schutzmaßnahmen zur Vermeidung von Erkältungskrankheiten.

Ob es eine wirkliche Therapie einer Erkältung, die ja an sich noch keine Krankheit darstellt, gibt, ist schwer zu entscheiden. Bei vielen Menschen sind nach Abkühlungen und Durchnässungen, wie sie erfahrungsgemäß häufig zum Ausdruck einer Erkältungskrankheit führen, Schwitzprozeduren sehr beliebt. Der eine legt sich mit vielen Wärmflaschen ins Bett und schluckt Aspirin, der andere steigt in ein heißes Bad, der nächste bevorzugt einen heißen Brusttee oder einen steifen Grog. Ob man damit wirklich eine Erkältung behandelt oder eine im Anzug befindliche Erkältungskrankheit kupiert, oder ob es sich überhaupt nur um einen symbolischen Akt handelt, ist schwer zu sagen. Auf jeden Fall ist nach Durchführung einer solchen Schwitzprozedur eine erneute Erkältung besonders sorgfältig zu vermeiden. Auf die Behandlung der einzelnen Erkältungskrankheiten kann hier nicht eingegangen werden.

B. Schädigungen durch Hitze.

Eine schädigende Hitzewirkung kann durch jede Form von Erwärmung erfolgen, mögen die Körper, die Wärme abgeben, flüssiger, fester oder gasförmiger Natur sein. Der Erwärmungs- bzw. Verbrennungseffekt kann durch Strahlung, Leitung oder durch Hitzewirkung an Ort und Stelle erfolgen. Eine besondere Form der Erwärmung geschieht durch Kurzwellen. Nicht die absolute Temperatur des wärmeabgebenden Körpers ist allein entscheidend, neben der Temperatur vor allem die spezifische Wärmekapazität des einwirkenden Umweltkörpers und die Wärmeleitfähigkeit, daneben selbstverständlich die Dauer, die Intensität und Ausdehnung der Berührung. Somit ergeben sich auch grundsätzliche Unterschiede je nach dem, ob die Hitzeeinwirkung einen rein örtlichen Charakter trägt oder den Körper als Ganzes betrifft.

1. Die örtliche Verbrennung.

Bei örtlicher Hitzeeinwirkung ist für die Frage einer Schädigung entscheidend, ob, in welchem Umfange und in welcher Ausdehnung eine örtliche Überhitzung des betroffenen Gewebes stattfindet. Hier spielt, wie bereits betont, die Natur

des wirksam werdenden Umweltkörpers eine wesentliche Rolle. So wird trockene heiße Luft von über 100° noch ohne Schaden ertragen und auch therapeutisch verwendet, bei festen und flüssigen Medien liegt die Erträglichkeitsgrenze bei etwa 50°, Berührung mit festen Gegenständen von einer Temperatur von wenig über 50° wie auch Eintauchen in Flüssigkeiten von 52° führt in kürzester Zeit zur Verbrennung bzw. Verbrühung. Erwärmung der Zellen auf etwa 50° bedeutet ihren Untergang, Schädigungen treten schon bei Erwärmungen auf 45° auf (MARCHAND). Die von außen wirkende Hitze trifft zunächst auf die Epidermiszellen. Eine Ausnahme hiervon machen die Kurzwellen, die eine unmittelbare Erwärmung und Erhitzung tiefergelegener Gewebe herbeiführen. Sehen wir von diesem Ereignis ab, so schützt eine kräftige Epidermis im gewissen Umfang die tieferen Hautschichten vor Hitzeschädigungen. So erweist sich auch zarte Haut als wesentlich gefährdeter gegenüber Hitzewirkung als schwierige. Zunehmende Resistenz der Haut gegen leichtere Verbrennungen beruht in einer beträchtlichen Zunahme der Epidermis, wie sie bei Menschen, die gewohnheitsmäßig heiße Gegenstände anfassen müssen, beobachtet werden kann. Auch die Umstellung des peripheren Kreislaufes dient dem Schutze tiefer gelegener Gewebsbezirke. Arterien und Capillaren erweitern sich, der Blutdruck sinkt. Bei steigender Hauttemperatur wirkt die verstärkte periphere Blutzirkulation als Kühlleitung und dient mit der sofort einsetzenden Schweißbildung zur Abkühlung der Gewebe. Die Verhältnisse liegen also umgekehrt wie bei der örtlichen Kälteeinwirkung, bei der durch die Drosselung der Zirkulation die betroffenen Gewebe der Gefahr einer Unterkühlung besonders ausgesetzt werden. Aber bei stärkerer oder länger dauernder Hitzeeinwirkung kommt es schließlich doch zur Erwärmung oberflächlicher und tieferer Gewebe über die Bluttemperatur. Einen Schutzmechanismus gegen eine Überhitzung der Gewebe stellt der eintretende Schmerz dar. Gewebstemperaturen von etwa 45° führen zu einer unmittelbaren Reizung der schmerzempfindlichen Nerven und zeigen damit die Gefahr der unmittelbar bevorstehenden Gewebsschädigung. Liegen doch diese Temperaturen bereits nahe der zulässlichen Grenze. Wird diese Grenze, die bei etwa 50° liegt, überschritten, so tritt Verbrennung ein, die Zellen und das Gewebe gehen zugrunde.

Das **Erythem** stellt den ersten und leichtesten Grad der Verbrennung dar. Hier handelt es sich, wie bereits betont, streng genommen um einen physiologischen Vorgang, wobei die intensivierete Durchblutung ein Schutzmittel gegen eine Hitzeschädigung der Gewebe darstellt. Meist erfolgt in kurzer Zeit völlige Rückbildung. Jedoch kann es auch nach einer einfachen Hyperämie zur trockenen Abstoßung der obersten Epidermisschichten kommen.

Dieser Zustand leitet unmittelbar über zum *zweiten Verbrennungsgrad*, der **Dermatitis bullosa**, bei der es zur blasigen Abhebung der Epidermis kommt. Die Blasen sind mit einer zähen gallertigen Masse gefüllt. Die entzündlichen Reaktionen müssen als Folge der Zell- und Gefäßwandschädigungen angesehen werden, doch bleibt die Zirkulation zunächst erhalten.

Bei höheren Hitzegraden kommt es als *dritter Verbrennungsgrad* zur Verschorfung, zur **Nekrose** des Gewebes. Durch Koagulation und Wasserentziehung tritt der Gewebstod ein, die Gefäße werden eng und blutleer, das Gewebe schrumpft und trocknet ein. Die Schädigung ist so hochgradig, daß eine Wiederherstellung unmöglich ist.

Den *vierten* und stärksten *Grad einer Verbrennung* stellt schließlich die **Verkohlung** dar, zu deren Entstehung stärkste Hitzegrade, in der Regel direkte Flammenwirkungen von entsprechend langer Dauer notwendig sind. Dabei kann es zu ausgedehnter Gewebsverkohlung kommen. Auch handelt es sich um Situationen, bei denen der Mensch keine Möglichkeit hatte, sich der Flammenwirkung

zu entziehen. Ob solche Menschen zur Zeit der Verkohlung noch gelebt haben, ist schwer zu entscheiden. Örtliche Verkohlungen können gelegentlich bei elektrischen Verletzungen durch die intensive Brandwirkung eines Lichtbogens entstehen.

Die örtliche Hitzeeinwirkung erschöpft sich aber nicht mit der örtlichen Gewebsschädigung, die örtliche Verbrennung zieht vielmehr Allgemeinwirkungen nach sich, ja es können ausgedehntere Verbrennungen der Haut zum Tode des Betroffenen führen. Im allgemeinen gilt, daß Verbrennung eines Achtels der Körperoberfläche bereits zum Tode führen kann, die Prognose richtet sich nach der verbrannten Masse (WEIDENFELD). Bei totaler Verbrennung tritt der Tod nach 7 Stunden ein, bei Verbrennung von über ein Viertel der Körperoberfläche nach 43 Stunden, von über ein Siebentel nach 90 Stunden (KREIBISCH).

Die **Allgemeinerscheinungen bei örtlicher Verbrennung** sind Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen und Erörterungen gewesen, ohne daß bis heute eine völlige Klarheit der Verhältnisse gewonnen werden konnte. Das gesamte, unter Umständen tödlich-endigende Krankheitsbild imponiert klinisch als schwerer Vergiftungszustand, und so bestand auch das erste Ziel der Forschung in der Ermittlung der bei der örtlichen Verbrennung entstehenden und toxisch wirkenden Substanzen. Im allgemeinen wird heute angenommen, daß die toxisch wirkenden Produkte aus dem Zerfall des eigenen Eiweißbestandes stammen. Hierfür liegen eine Reihe experimenteller Befunde vor. PFEIFFER und VOIGT stellten Shockerscheinungen beim nichtverbrannten Partner im Parabioseversuch fest, BERNHARD sah ebenfalls toxische Erscheinungen bei gesunden Empfängertieren, wenn er geringe Mengen Citratblut verbrennungsgeschädigter Versuchstiere übertrug. In gleicher Weise wirken die Röstprodukte verbrannter Organe toxisch. Nach PFEIFFER verursacht Harn verbrannter Tiere, unter die Haut gespritzt, örtliche Nekrosen. Sehr viel schwieriger ist jedoch die Beantwortung der Frage, wie nun diese Giftwirkung zustande kommt. Die meisten Todesfälle nach Verbrennung erfolgen innerhalb von 24 Stunden, etwa $\frac{1}{4}$ sind sog. Spättodesfälle. Hier glaubte man auch bezüglich der Todesursache grundsätzliche Unterschiede machen zu müssen, nahm als Ursache des Früh-todes in erster Linie ein Versagen der Kreislaufregulation an, während man den Spättod vor allem durch eine eingetretene Überempfindlichkeit gegen hitzegeschädigtes und dadurch artfremd gewordenes Eiweiß erklären wollte. Im akuten Stadium beherrschen zweifellos schwere Erscheinungen von seiten des Kreislaufes das Krankheitsbild, und auch bei den Spättodesfällen sind sie in ausgesprochener Weise vorhanden. Der Zustand hat weitgehende Ähnlichkeit mit dem eines schweren Kollapses, zeigt jedoch gewisse Unterschiede insofern, als sich die Blutdrucksenkung erst allmählich entwickelt und die Blutfüllung des Splanchnicusgebietes nicht auf Kosten der Peripherie erfolgt. Wenn auch zweifellos nervöse Regulationsstörungen des Gefäßsystems beim Zustandekommen der schweren Krankheitserscheinungen eine Rolle spielen — SONNENBURG spricht von einem Reflexkollaps mit Hypotonie der Gefäße und Leerlaufen des Herzens —, so kann der Vorgang doch nicht als ein rein nervös-reflektorischer aufgefaßt werden, liegt sicher viel komplizierter. Anatomisch sieht man toxische Organschädigungen weitgehend übereinstimmend mit denen bei einer chronischen parenteralen Eiweißvergiftung (WERTHEMANN und ROESSIGER). EPPINGER konnte an der Leber zeigen, daß es nach örtlicher Verbrennung zu den Zeichen typischer Entzündung im Gebiet der Leber mit trüber Schwellung und verstärkter Zellreaktion des interstitiellen Gewebes als Ausdruck einer Capillarschädigung kommt. Damit wäre eine Brücke geschlagen zu anaphylaktischen Zustandsbildern, wie sie vor allem von VOIGT und HEYDE als Ursache des Verbrennungstodes angeschuldigt worden sind. Die Erzeugung anaphylaktischer Zustände gelang BERNHARD in Verbrennungsversuchen zwar nicht, doch hält

er die Entwicklung anaphylaktischer Zustände besonders nach Verbrühungen für möglich. Wir sehen also, daß es sich sicherlich um keinen einheitlichen, sondern höchst komplizierten Vorgang handelt, der sich nach einer örtlichen Verbrennung entwickelt und durch Zusammenwirken verschiedenster Störungen zu einem schweren Krankheitszustand und auch zum Tode führen kann. Eine Reihe weiterer körperlicher Veränderungen sind noch festgestellt, die den Zustand weiter komplizieren, jedoch nicht als eigentliche Todesursache angesehen werden können. Hier wäre die Bluteindickung und Viscositätssteigerung des Blutes zu nennen, die Harnmenge nimmt ab, Eiweiß tritt auf, gelegentlich besteht eine geringe Hämoglobinurie. Der Reststickstoff im Blut steigt an, die Blutreaktion verschiebt sich nach der sauren Seite. Auch mineralische Verschiebungen sind im Serum beobachtet worden (Schrifttum bei MARCHAND, bei SCHADE und bei BERNHARD). Dagegen spielt im Rahmen der Allgemeinstörungen nach örtlicher Verbrennung offenbar noch ein Organ eine besondere Rolle, nämlich die Nebenniere. Zahlreiche Autoren haben in Verbrennungsversuchen Schädigungen der Nebenniere im Mark- und Rindengebiet feststellen können (KOLISKO, NAKATA, NIEMEYER, OLBRYCHT und RANULT, RIEHL jun.), woraus sich die Vorstellung entwickelte, daß die Insuffizienz der Nebenniere für die schweren Allgemeinstörungen nach örtlicher Verbrennung und den Verbrennungstod verantwortlich zu machen sei. WERTHEMANN und ROESSIGER sahen allerdings keine Nebennierenschädigung und lehnen daher den Nebennierentod ab. Entsprechend den damaligen Kenntnissen über die Nebennierenfunktion beschränkten sich die Erörterungen auf das Adrenalsystem, und RIEHL jun. kam auf Grund seiner Untersuchungen zu der Vorstellung, daß die Nebennierenveränderungen nicht als Ursache des Vergiftungsbildes angesehen werden können. Mit den neuen Kenntnissen über die Funktion der Nebennierenrinde ist das Nebennierenproblem im Rahmen der Verbrennungsschäden erneut aufgeworfen, und ERNHAUSER weist auf die Ähnlichkeit des Zustandes schwerer Verbrennungen mit demjenigen einer akuten Nebenniereninsuffizienz hin. Der Autor sieht daher die schweren Allgemeinstörungen nach Verbrennung nicht als primäre Folge einer Eiweißvergiftung, sondern als solche einer schwer geschädigten Nebennierenrindenfunktion an. Ein Beweis für diese Auffassung wird in dem günstigen Einfluß von Rindenpräparaten bei der Behandlung der genannten Verbrennungsstörungen gesehen. Die Wichtigkeit dieser Erkenntnisse liegt auf der Hand, und an der Tatsache, daß im Rahmen einer schweren örtlichen Verbrennung die Nebenniere geschädigt werden kann, so daß Erscheinungen einer interrenalen Insuffizienz auftreten und auch das Krankheitsbild weitgehend beherrschen können, ist wohl nicht zu zweifeln. Aber wodurch kommt es zur Nebennierenschädigung und -insuffizienz? Man sollte doch nun nicht in den Fehler verfallen und die toxische Wirkung durch verbranntes Körperweiß zugunsten einer reinen Nebennierenrindentheorie der allgemeinen Verbrennungsfolgen vollständig negieren. Muß es doch erst einmal zu einer schweren Schädigung der Rinde gekommen sein, ehe Insuffizienzerscheinungen manifest werden können, während schwere Allgemeinstörungen schon sehr rasch nach der Verbrennung in Erscheinung treten. Auch steht fest, daß Nebennierenschädigungen bei schweren Verbrennungen, die von schweren Allgemeinstörungen gefolgt sind, zwar häufig, jedoch in entsprechender Ausdehnung nicht regelmäßig zustande kommen. Die Empfehlung einer Rindenhormontherapie nach Verbrennungen, zweckmäßigerweise unterstützt durch Vitamin C, wird durch diese notwendige Einschränkung nicht berührt und ist unbedingt zu befürworten, sie hat auch bereits günstige Ergebnisse gezeitigt.

Die *Diagnose* örtlicher Verbrennungen bereitet keine Schwierigkeiten, die örtliche *Behandlung* gehört in die Hand des Chirurgen. Die *Prognose* ist bei

ausgedehnteren Verbrennungen immer mit Vorsicht zu stellen. Wie bereits erwähnt, kann Verbrennung eines Achtels der Körperoberfläche bereits zum Tode führen. Die Behandlung der Allgemeinerscheinungen ist eine symptomatische, in erster Linie eine solche des Kreislaufs. Auf die Empfehlung von Nebennierenrindenhormon und Vitamin C wurde bereits hingewiesen.

Anhang:

Wärmeüberempfindlichkeit.

Ähnlich den Beobachtungen über eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Kälte sind auch als seltene Ereignisse Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Wärme gesehen worden. Bezeichnend ist auch in diesen Fällen wiederum, daß diese Reaktionen schon auf relativ bescheidene Wärmereize auftreten, wie sie sonst zu örtlichen oder allgemeinen Hitzestörungen nicht Veranlassung geben. Sonnen- oder Bettwärme, Aufenthalt im warmen Bad oder in warmen Räumen, örtliche Wärmeeinwirkungen durch Eintauchen eines Gliedes in heißes Wasser oder Auflegen heißer Umschläge, selbst sehr warme Bekleidung sind als auslösende Ursachen beschrieben worden (MELCZER und WCLASSICS, LEHNER und RAJKA, GRAND, PEARSON und COMEAND). Gleichzeitige körperliche Betätigung wie auch anstrengende geistige Arbeit oder psychische Erregung erleichterten das Auftreten der Überempfindlichkeitsreaktionen, die in einer Wärmeurticaria ihren klinischen Ausdruck fanden. In einzelnen Fällen blieb die Quaddelbildung als Kontakturticaria auf die Körpergebiete beschränkt, die der Wärmeeinwirkung unmittelbar ausgesetzt waren. In anderen Fällen kam es zur Ausbildung einer Urticaria über das Gebiet des ganzen Körpers im Sinne einer Reflexurticaria. Wird die Hautoberfläche durch Adrenalin oder Kompression blutleer gemacht, so reagiert sie nicht mehr, die allgemeine allergische Reaktion ist also abhängig von der Intaktheit des Kreislaufes. Bei den geschilderten Reaktionen ist in erster Linie an das Freiwerden von H-Substanzen in der Haut gedacht worden, durch deren Wirkung die urticariellen Erscheinungen zustande kommen. Auch ist es gelungen, die Wärmeüberempfindlichkeitsreaktion durch Übertragung des Quaddelinhaltes oder des Serums eines Überempfindlichen bei gesunden Menschen und Tieren zu erzeugen. Serum, welches auf der Höhe einer Überempfindlichkeitsreaktion entnommen war, war dabei wirksamer als das Serum des gleichen Menschen im symptomfreien Intervall. Desensibilisierung war durch wiederholte Wärmeeinwirkungen in einzelnen Fällen möglich.

2. Die allgemeine Hitzewirkung.

Im Kernpunkt des Problems der allgemeinen Hitzeschädigung steht die Überhitzung des Gesamtkörpers mit dem Steigen der Körpertemperatur. Der Zustand stellt das Versagen der Wärmeregulation gegenüber hohen Außentemperaturen dar. Selbstverständlich stellt der Körper einer allgemeinen Hitzewirkung zunächst sehr wirksame Gegenmaßnahmen entgegen, um eine Überhitzung und damit eine allgemeine Hitzeschädigung möglichst zu vermeiden. Die Arterien und Capillaren der Haut erweitern sich, die Haut wird rot und wesentlich vermehrt durchblutet, die Schweißdrüsen beginnen lebhaft zu sezernieren. Auf diese Weise kommt eine vermehrte Wärmeabgabe zustande. Eine gleichzeitige Einschränkung der Wärmebildung erfolgt beim Menschen im übrigen nicht. Der Vorgang der Hyperämie der Haut und vermehrten Schweißproduktion erfolgt nicht nur bei hohen Außentemperaturen, sondern auch bei vermehrter Wärmebildung, also bei Muskelarbeit. Besonders intensiv sind diese Vorgänge natürlich, wenn körperliche Arbeit in heißer Umgebung

geleistet werden muß. Die Kleidung kann insofern vor Überhitzung schützen, als sie Wärmestrahlen reflektiert, sie kann aber auch durch Erschwerung der Wärmeabgabe die Überhitzung begünstigen. Besonders wenn die Kleider durchgeschwitz sind, kann die Haut ihre Wärme nur noch durch Leitung und nicht mehr durch Verdunstung abgeben. Bei der nackten Haut ist die Wärmeabgabe durch Verdunstung des Schweißes sehr groß. Dadurch kommt eine starke Abkühlung zustande, und der Mensch erzeugt auf diese Weise eine Luft-hülle um sich, die wesentlich kühler sein kann als die umgebende Luft. Seine Haut und damit der Gesamtkörper stehen auf diese Weise nicht oder nicht in vollem Umfange unter dem Einfluß der herrschenden Lufttemperatur der Umgebung. Der Nachteil der kühleren Luftschicht in der unmittelbaren Nähe der Haut besteht darin, daß sich diese kühlere Luft besonders leicht und reichlich mit Flüssigkeit sättigt, sehr viel reichlicher als dem Flüssigkeitsgehalt der umgebenden Atmosphäre entspricht. Der Feuchtigkeitsgehalt der Luft ist insofern von entscheidender Bedeutung, als er die Wasserverdunstung von der Haut erschwert und schließlich weitgehend unmöglich macht, damit den Körper des entscheidenden Regulationsvorganges im Interesse der Aufrechterhaltung seiner Eigenwärme beraubt. Von Bedeutung ist auch die Luftbewegung. Bei bewegter Luft und hoher Außentemperatur steigt die Wasserverdunstung rasch und erheblich an, während bei ruhigerer Luft bei einer Grenze von 30° nicht nur die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung, sondern auch die Wasserverdunstung zurückgehen (RUBNER). Auf diese Weise kann es schon bei diesen Außentemperaturen zum Versagen der Wärmeregulation kommen. Wird durch Überhitzung oder vermehrte Wärmebildung oder durch beide gleichzeitig wirksamen Faktoren die Grenze der Leistungsfähigkeit der physikalischen Wärmeregulation überschritten, so muß die Körpertemperatur steigen. Dies bedeutet nicht, daß damit die Mittel der physikalischen Wärmeregulation bereits völlig erschöpft seien. Dies zeigt schon die Tatsache, daß bei Fortwirken des maßgebenden auslösenden Faktors eine solche Hyperthermie keinen progredienten Charakter zu haben und der Zustand einer unmittelbaren gefährlichen Hyperthermie nicht erreicht zu werden braucht. Geringere Grade einer solchen Hyperthermie sind als Arbeits- und Bewegungstemperaturen bei gesunden Menschen eine geläufige Erscheinung. Auch bei kalter Umgebung kann körperliche Betätigung zu einer Temperatursteigerung führen. Dabei bestehen erhebliche individuelle Unterschiede, was das Auftreten der Hyperthermie bei Muskelarbeit und deren Grad anbetrifft. Gewöhnung und Training spielen dabei eine wesentliche Rolle. Nach Beendigung der Muskelarbeit kehrt die Temperatur meist im Laufe einer halben Stunde zur Norm zurück. Kranke Menschen, insbesondere solche mit einer leichten Infektion oder nach Überstehen einer Infektionskrankheit, neigen besonders zu derartigen Bewegungstemperaturen. In erster Linie steigt die Rectaltemperatur, aber auch die Axillartemperatur kann steigen, ohne daß man aus dem gleichsinnigen oder verschiedenen Verhalten der Temperatur an verschiedenen Körperstellen besondere diagnostische Rückschlüsse ziehen kann. Bei der großen individuellen Schwankungsbreite in der Temperaturreaktion gesunder Menschen auf Muskelarbeit ist es ebenfalls nicht möglich, aus einer besonders ausgeprägten Neigung zur Temperatursteigerung ungünstige Folgerungen auf den sonstigen körperlichen Zustand des Betroffenen herzuleiten. Bei derartigen Bewegungstemperaturen, die sich in relativ bescheidenen Grenzen zu halten pflegen, treten sonstige krankhafte Erscheinungen nicht auf. Auch ohne Muskelarbeit sind besonders bei Kindern in heißen Schlafräumen nicht unbeträchtliche Temperatursteigerungen ohne sonstige Störungen beobachtet worden. Bei Reihenuntersuchungen junger Menschen, besonders bei vasolabilen Individuen, sind besonders im Sommer erhöhte Temperaturen, die in einzelnen Fällen auch 38° rectal über-

steigen können, ein ganz gewöhnliches Ereignis, ohne daß dabei irgendwelche Beschwerden oder sonstige Krankheitszeichen nachzuweisen sind. Es handelt sich also in den geschilderten Fällen eigentlich um Zufallsbefunde, nach denen man schon suchen muß, um sie überhaupt festzustellen, und um eine Veränderung, die sich spontan wieder ausgleicht und der demnach eine maßgebliche Bedeutung nicht zukommt. Andererseits muß man sich darüber im klaren sein, daß es sich dabei um eine Erscheinung handelt, die unmittelbar auf dem Wege zu einer echten und unmittelbar gefährlichen Störung, der allgemeinen Hitzeschädigung, liegt. Lediglich graduelle Unterschiede sind vorhanden und das Ausbleiben ernster Situationen hat seinen Grund in der Tatsache, daß unter den genannten Begleitumständen die gefährlichen Körpertemperaturen nicht erreicht werden. Muskelarbeit allein ist überhaupt nicht in der Lage, die Körperwärme auf wirklich gefährliche Werte hinaufzutreiben. Es muß schon der Einfluß hoher Außentemperatur bei gleichzeitiger Unmöglichkeit einer ausgleichenden Wärmeabgabe hinzukommen, wenn die Körperwärme kritische Werte erreichen soll, die mit dem Fortbestand des Lebens nicht mehr vereinbar sind. Im allgemeinen hat eine Temperatur von etwa 42° als mögliche Grenztemperatur zu gelten. Gelegentlich sind aber auch höhere Temperaturen beobachtet worden, nach denen noch Erholung eintrat, die extremsten beschriebenen Werte lagen um 47°. Praktisch sollte man bei Hitzebeschädigten wie bei fieberkranken Menschen Temperaturen, die 41° überschreiten, bereits als unmittelbar kritisch ansehen.

Die klassische Form der Überhitzung durch allgemeine Hitzeschädigung stellt der **Hitzschlag** dar. Das Ereignis zeigt die Erschöpfung der Wärmeregulation an. Sehr hohe Außentemperaturen können, unabhängig von anderen begleitenden Umständen, allein zum Hitzschlag führen. Hohe Luftfeuchtigkeit, Fehlen der Luftbewegung, körperliche Betätigung und unzureichende Bekleidung komplizieren die Situation und begünstigen oder beschleunigen das Auftreten eines Hitzschlages. Bei Zusammenwirken mehrerer der genannten Faktoren steigt daher die Gefahr und es genügen dabei auch geringere Hitzegrade, um einen Hitzschlag auszulösen. Unter der allgemeinen Zivilbevölkerung ist es vorwiegend diejenige der heißen Länder, unter der der Hitzschlag bei auftretenden Hitzewellen seine Opfer fordert. Besonders gefährlich sind Gegenden mit geringer Luftbewegung und hoher Luftfeuchtigkeit, so z. B. tiefliegende Flußtäler, aber auch große Städte. So werden aus New York in jedem Jahr mehr oder weniger zahlreiche Hitzschläge gemeldet. LAMBERT berichtet über eine besonders schwere „Hitzschlagepidemie“ des Jahres 1896, die in New York allein in einer Woche 648 Todesfälle am Hitzschlag forderte. Dabei herrschte eine durchschnittliche Temperatur im Schatten von 30,5°, in der Sonne von 48,5°, auch in der Nacht sank die Temperatur nur auf 22°. Dabei war es windstill und der Sättigungsgrad der Luft mit Wasser betrug 70%. In gemäßigten Zonen ist es vor allem die marschierende Truppe, bei der in der warmen Jahreszeit Überhitzungsstörungen und Hitzschläge vorkommen. Da seine Entstehungsbedingungen durch die Besonderheiten des militärischen Dienstes erheblich gefördert werden, wird der Hitzschlag in unseren Breiten zur typischen Soldatenkrankheit (HANDLOSER). In der Truppenvorschrift des alten Heeres wurde darauf hingewiesen, daß der größte Feind der marschierenden Truppe die Hitze sei. Die Anstrengungen, die sie namentlich der Infanterie auferlegen und deren Reihen sie in kurzer Zeit lichten können, verlange wohlbedachte Vorsichtsmaßnahmen. Dementsprechend wird auch bei der Truppe ein Merkblatt über den Hitzschlag und eine Anweisung mit 10 ärztlichen Geboten beim Hitzschlag ausgegeben. Dabei braucht die Außentemperatur gar nicht besonders hoch zu sein, nach HILLER ereigneten sich $\frac{1}{4}$ der beobachteten Hitzschlagfälle bei

Temperaturen zwischen 20 und 25° C, der Rest zwischen 26 und 31°. Vermehrte Wärmeproduktion durch körperliche Anstrengung — beim marschierenden Soldaten in voller Ausrüstung ist die Wärmeproduktion auf das 4—5fache der Norm gesteigert — und erschwerte Wärmeabgabe durch Bekleidung und Ausrüstung machen dies verständlich. Die Zahlen der Hitzschlagfälle für die europäischen Armeen schwanken im Jahresdurchschnitt zwischen 0,15 und 0,2⁰/₁₀₀ der Kopfstärke. Sehr viel ungünstiger werden natürlich die Verhältnisse bei den Truppen in heißen Gegenden, und es zeigt sich, daß bei extremen Temperaturwerten das gehäufte Auftreten von Hitzschlägen schließlich auch bei allen Vorsichtsmaßregeln nicht mehr verhindert werden kann. So berichtet WILLCOX, daß sich bei den englischen Truppen in Mesopotanien im Sommer 1917 nicht weniger als 2949 Fälle von Hitzschlag mit 425 Todesfällen ereigneten. Bei Temperaturen bis 42° im Schatten konnten durch geeignete Vorsichtsmaßregeln die Erkrankungen auf einzelne Fälle beschränkt gehalten werden, bei höheren Temperaturen nahm jedoch die Zahl der Hitzschläge erheblich zu und Temperaturen über 49° erwiesen sich trotz aller Vorsichtsmaßregeln als außerordentlich gefährlich. Dauernde Hitze war viel gefährlicher als einzelne beträchtliche Temperaturanstiege kurzer Dauer, und eine nächtliche Abkühlung verringerte die Gefahr beträchtlich.

Hitzschlaggefährdet sind weiter Menschen, die in heißen Räumen schwere körperliche Arbeit leisten, besonders wenn die Tätigkeit in einer heißen und feuchten Umgebung ausgeübt wird. Hier wären in erster Linie die Schiffsheizer zu erwähnen, wobei die Gefahr des Hitzschlages auch bei diesen Menschen in den Tropen selbstverständlich viel größer ist als in gemäßigten Zonen. Auch bei Arbeitern in Bergwerken und Tunneln, in Heizanlagen verschiedenster Art, in Eisengießereien, Glasbläsereien u. dgl. können Hitzschläge auftreten. Im heißen Bad wird es selten zum Hitzschlag kommen, da die Einwirkungsdauer in der Regel eine zeitlich beschränkte ist, und spätestens mit eintretender Schmerzhaftigkeit die Prozedur abgebrochen wird. Auch fehlt in diesen Fällen die komplizierende und das Auftreten eines Hitzschlages beschleunigende Wärme- mehrproduktion durch Muskelarbeit. Überhaupt ist in unseren Breiten das Auftreten eines Hitzschlages beim körperlich ruhenden gesunden Menschen kaum zu befürchten, lediglich bei starker und langer Besonnung des unbedeckten Körpers kann Hitzschlag eintreten. Anders liegt jedoch die Situation bei kranken Menschen sowie bei Säuglingen und kleinen Kindern, worauf noch zurückzukommen sein wird. Zu erwähnen ist jedoch noch, daß auch bei künstlicher Fiebertherapie Hitzschlagsymptome gesehen worden sind (POPP und SALOMON, HOVERSON), wobei es nach den beobachteten klinischen Symptomen als durchaus möglich bezeichnet werden muß, daß unter den genannten Bedingungen auch einmal ein tödlicher Hitzschlag auftritt. Bemerkenswert ist schließlich noch eine Beobachtung von SEGERDAHL bei einem Kranken mit Paralysis agitans, der mit großen Atropindosen bis zu 39 mg täglich behandelt wurde, plötzlich ein Temperaturanstieg bis 42,4° bekam und unter schweren Kollapserscheinungen starb. Die Sektion ergab keine besondere Erklärung für den Tod, so daß Hitzschlag infolge mangelhafter Wärmeregulation, hauptsächlich infolge Verhinderung der Schweißabsonderung durch Atropin, angenommen werden mußte. Der Autor warnt daher zur Vorsicht bei der Behandlung mit großen Atropindosen in heißer Jahreszeit.

Auf die individuellen Unterschiede in der Leistungsfähigkeit der Wärmeregulation wurde bereits hingewiesen, und so zeigen sich auch hinsichtlich der Gefährdung für einen Hitzschlag erhebliche Unterschiede. Diese Unterschiede betreffen nicht nur die Zeit bis zum Auftreten der Hyperthermie bei gleichen äußeren Bedingungen, sie betreffen auch den Grad der Hyperthermie und ihre

Dauer bis zur Rückkehr zur Normaltemperatur. Alte Menschen sind erhöht gefährdet, besonders aber Säuglinge und kleine Kinder. Bei der Sommersterblichkeit der Säuglinge spielt die schädliche Einwirkung der Hitze direkt oder im Sinne der entscheidenden Komplikation eine entscheidende Rolle. RIETSCHEL nimmt an, daß in Deutschland an den Folgen der Hitze in den Sommermonaten etwa 80—100000 Säuglinge jährlich zugrunde gehen. Unterernährte und Ermüdete, Rekonvaleszenten, besonders solche nach Infektionskrankheiten, aber auch Menschen im Inkubationsstadium von Infektionskrankheiten sind erhöht gefährdet. Unter den sonstigen Kranken sind es vor allem Kreislaufkranke und Fettsüchtige, die besonders leicht Hitzschläge bekommen. In gleicher Weise wirkt sich Alkoholgenuß ungünstig aus. Körperliches Training spielt eine große Rolle. Beim Militär sind es vor allem die neu eingestellten Rekruten und die Reservisten, die in erster Linie am Hitzschlag erkranken. Auch bei anderen Organisationen und Verbänden, die ohne ausreichendes Training Gepäckmärsche in der Hitze ausführen ließen, kam relativ häufig Hitzschlag vor. Auch eine Rassendisposition zum Hitzschlag ist zweifellos vorhanden. Die dunklen Rassen sind weit weniger gefährdet als die weiße Rasse, wenn auch feststeht, daß sich der weiße Mann in den Tropen mit der Zeit eine weitgehende Festigkeit gegen Hitzschlag erwerben kann. Im ganzen ist aber eine Überlegenheit der Farbigen über die weiße Rasse in zahlreichen Untersuchungen festgestellt worden. Unter den gleichen äußeren Umständen fanden sich bei Farbigen noch normale oder mäßig erhöhte Temperaturen, während die Weißen schon beträchtliche Temperatursteigerungen aufwiesen und Hitzschläge bekamen. Diese Überlegenheit der farbigen Rassen über die weiße beruht nicht auf dem stärkeren Pigmentreichtum der Haut, da dieses die Reflektion der Wärmestrahlen in vermehrtem Maße verhindert und daher die Situation eher verschlechtert. Dagegen vermag sich der Farbige nach Überhitzung wesentlich rascher abzukühlen als der Weiße, auch macht die Überhitzung den Farbigen viel weniger Beschwerden als den Weißen (STIGLER). Überhaupt ist bemerkenswert, daß eine Steigerung der Körpertemperatur durch äußere Hitzeeinwirkung einen viel qualvolleren Zustand darstellt als ein gleich hoher Fiebergrad aus anderem Anlaß. Mit Auftreten der Gewöhnung nehmen die Beschwerden ab, und die farbigen Rassen verfügen über einen hohen Gewöhnungs- und Anpassungsgrad, sie besitzen offenbar eine leistungsfähigere und vor allem eine promptere wirkende Wärmeregulation. Dies kommt nicht nur in dem bereits genannten, auffallend prompten Ausgleich nach einer Überhitzung zum Ausdruck, auch die regulatorische Einstellung der Hautdurchblutung und der Schwitzmechanismus ist ein besserer und zweckmäßigerer (STIGLER, ARON). Während die Haut beim Weißen bei starker Schweißbildung alsbald von Schweißtropfen bedeckt ist, zeigt sich beim Eingeborenen in den Tropen eine samtartig-feuchte Haut. Auf diese Weise ist beim Farbigen eine bessere Verdunstung gesichert, und nur der verdunstende, nicht der tropfende Schweiß führt zur Abkühlung. Der weiße Mann muß außerdem durch Kleidung seine Haut vor der schädigenden Wirkung der ultravioletten Strahlen schützen und erschwert dadurch die Wärmeabgabe. Der Schwarze braucht diesen Schutz durch Kleidung nicht, da das bei ihm bis in die obersten Hautschichten heraufreichende Pigment diesen Schutzmechanismus weitgehend übernimmt. GIBBS weist außerdem darauf hin, daß das krause Negerhaar durch Adsorption der Wärmestrahlen einen Schutz gegen Sonnenstrahlen verleihe, so daß hierdurch insbesondere eine gefährliche unmittelbare Überhitzung des Schädels hintangehalten werden kann.

Die klinischen Erscheinungen des Hitzschlages können ein verschiedenes Bild zeigen, wobei es sich teilweise nur um graduelle Unterschiede, zum Teil allerdings um das Hervortreten besonderer Krankheitszeichen im Rahmen des

Gesamtbildes handelt. Dementsprechend sind eine ganze Reihe von Vorschlägen gemacht worden, verschiedene Formen des Hitzschlages zu unterscheiden. STAEHELIN teilt in Hitzeerschöpfung, hyperpyretischen Hitzschlag und ungewöhnliche Formen mit vorwiegend psychischem oder gastrointestinalen Symptomen ein, LAMBERT unterscheidet eine Hitzeerschöpfung von einer asphyktischen und einer hyperpyretischen Form des Hitzschlages. STEINHAUSEN spricht von einer komatösen, einer epileptoiden, einer encephalitischen und einer deliranten Form. Nach HILLER stellt das Schlawwerden den leichtesten Grad des Hitzschlages dar, bei den ausgesprochenen Krankheitsbildern könne man eine asphyktische und eine dyskrasisch-paralytische Form unterscheiden, als besondere vierte Form sei die psychopathische Form zu nennen. In anderen Einteilungen werden noch gastritische, choleriforme, urämische und hämostatische Formen als Sonderformen herausgestellt. In praxi zeigen sich alle Kombinationen und Übergänge, nicht nur abhängig von der Schwere der Erscheinung, sondern auch von der Disposition der Befallenen, vor allem von der Verfassung des Nervensystems. Psychisch nervöse und cerebrale Symptome sind vor allem sehr ausgesprochen bei isolierter Hitzeeinwirkung auf den Schädel, ein Zustand, der in der Regel als Sonnenstich bezeichnet wird. Jedoch soll gleich betont werden, daß grundsätzliche Unterschiede zwischen Hitzschlag und Sonnenstich weder hinsichtlich der klinischen Symptome noch bezüglich des anatomischen Befundes bestehen.

Dem Auftreten der eigentlichen klinischen Erscheinungen des Hitzschlages geht ein mehr oder weniger lang dauernder Zustand voraus, dessen Symptome und Beschwerden als typische Vorboten der allgemeinen Hitzeschädigung aufzufassen sind und fließend in den Zustand der echten Störung übergehen. Ein scharfer Unterschied zwischen dem Stadium der angestregten und maximalen physiologischen Abwehrreaktion und den pathologischen Zuständen der manifest werdenden Hitzeschädigung mit einwandfreien Krankheitssymptomen und eindeutigen funktionellen Störungen besteht natürlich nicht, und so haben auch manche Autoren den Zustand der Hitzeerschöpfung, der sich unmittelbar aus den Vorboten heraus entwickelt, noch den Vorboten zugerechnet. Im allgemeinen gilt aber heute und mit Recht die Hitzeerschöpfung als der erste Grad des eingetretenen Hitzschlages, auch wenn gelegentlich eine Steigerung der Körpertemperatur noch vermißt werden kann. Die eigentlichen *Vorboten* sind charakterisiert und bestimmt durch die maximale Einschaltung der Wärmeregulation und der in diesem Rahmen tätigen Organe mit dem Ziel, den Ausgleich gegen die drohende Störung herbeizuführen. Die Haut ist heiß und gerötet, mit Schweiß bedeckt. Die Schleimhäute sind trocken, es besteht quälender Durst. Geklagt wird über heftigen Blutandrang zum Kopf, zunehmende Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Sehstörungen in Form von Flimmerskotomen oder Schwarzwerden vor den Augen. Atmung und Herzaktion sind stark beschleunigt, dabei bestehen Atemnot, Herzklopfen und Druckgefühl in der Herzgegend. Mitunter treten auch Extrasystolen auf und werden sehr unangenehm empfunden. Die Harnmenge nimmt ab, Anurie, nicht selten von der Dauer vieler Stunden, kann eintreten. Schluckbeschwerden, Magendruck, Übelkeit und Erbrechen können sich einstellen, dazu Gefühlsstörungen, leichtere Bewußtseinstrübungen und Dämmerzustände. Die allgemeine Mattigkeit steigert sich bis zum Gefühl schwerster Erschöpfung. Fortwirken aller jener Momente, die an die Leistung der an sich schon extrem beanspruchten Organe weitere Anforderungen stellen, vermehren natürlich die Beschwerden und begünstigen das Auftreten ernster Störungen und gefährlicher Zustände. Gleichwohl können die geschilderten Vorboten unter Umständen trotz Fortwirkens des Hitzeeinflusses und bei Beibehaltung der körperlichen Tätigkeit durch Stunden ertragen werden, um

bei Fortfall der Hitzewirkung oft auffallend rasch und ohne Hinterlassung von Störungen völlig abzuklingen. Sie können aber auch allmählich oder plötzlich bedrohliche Formen annehmen und damit in den pathologischen Zustand der Hitzeerschöpfung oder gleich in den ausgeprägten Hitzschlag übergehen. Auch wenn der Zustand einer Hitzeerschöpfung noch nicht erreicht war, ist eine Unterbrechung der körperlichen Tätigkeit noch keine Sicherung vor dem Auftreten ernster Erscheinungen. Diese können vielmehr noch nach einer gewissen Latenz, nachdem sich bereits eine Rückbildung der Erscheinungen anzubahnen schienen, in bedrohlichem Maße in Erscheinung treten. Am bekanntesten und häufigsten sind die geschilderten Erscheinungen bei der marschierenden Truppe in der heißen Jahreszeit. Gleichgeartete Situationen führen natürlich zu den gleichen Erscheinungen. Hinzuweisen wäre jedoch in diesem Zusammenhang darauf, daß unter besonderen Umständen auch bei hoher Luftfeuchtigkeit die gleichen Störungen auch bei relativ niedrigen Lufttemperaturen auftreten und zu Erscheinungen eines Hitzschlages führen können. So gehören die Gletschermüdigkeit der Hochtouristen und die Erschöpfungszustände der Bergsteiger in das gleiche Gebiet.

Die **Hitzeerschöpfung** entwickelt sich unmittelbar, allmählich oder plötzlich aus den geschilderten Vorboten heraus, sie stellt den Zustand der Dekompensation, also einen ausgesprochen krankhaften Zustand, die eingetretene allgemeine Hitzeschädigung dar. Dieser Zustand kann während völliger körperlicher Ruhe auftreten, meist entwickelt er sich aber während der Hitzearbeit oder während des Marsches in der Hitze. Nachdem die Vorboten längere oder kürzere Zeit und in mehr oder weniger ausgesprochenem Maße bestanden haben, wird die allgemeine Schwäche sehr stark, die Gliedmaßen versagen den Dienst, der Kranke stürzt bewußtlos zusammen (Marschohnmacht). Der Puls ist klein und frequent, die Atmung röchelnd und stark beschleunigt, die Haut rot und mit klebrigem Schweiß bedeckt. Dabei braucht noch keine Temperatursteigerung zu bestehen, doch können merkliche Erhöhungen bis über 39° vorhanden sein. In leichteren Fällen wird der Zustand der ausgeprägten Ohnmacht gar nicht erreicht, lediglich die große Schwäche, verbunden mit Schwindel und Übelkeit, führen zum körperlichen Zusammenbruch und zur Unterbrechung der in Gang gewesenen körperlichen Betätigung. Mit der Ausschaltung der Muskulararbeit erfolgt eine Entlastung der Wärmeregulation, da nun die endogene Wärmeproduktion merklich herabgesetzt ist. Die Erscheinungen können sich sehr rasch und vollständig zurückbilden, besonders wenn es möglich ist, den Kranken gleichzeitig in eine kühle Umgebung zu bringen. Verbleibt der Kranke jedoch in der heißen Atmosphäre, so kann die Erholung auch längere Zeit beanspruchen, ja es kann bei sehr hohen Außentemperaturen noch nachträglich ein echter hyperpyretischer Hitzschlag zustande kommen. In der Regel sind aber alle Krankheitssymptome in einigen Stunden, spätestens in 2—3 Tagen völlig verschwunden und nachträgliche Störungen und spätere Schädigungen nicht zu befürchten. In manchen Fällen steht die Hitzeerschöpfung völlig unter dem Zeichen einer Insuffizienz der Zirkulationsorgane und stellt einen kollapsähnlichen Zustand dar mit frequentem, fadenförmigem, mitunter kaum fühlbarem Puls und oberflächlicher beschleunigter Atmung. Da das Herz offenbar weitgehend leerpumpt, wird auch die Durchblutung des Herzmuskels ungenügend, so daß der Zustand durch eine sekundäre muskuläre Herzinsuffizienz kompliziert werden kann. Das Bewußtsein ist erloschen, die Haut weiß, cyanotisch, kalt und mit klebrigem Schweiß bedeckt. Die Temperatur ist normal, mitunter sogar unternormal. Das Stadium der Temperatursteigerung ist also noch nicht erreicht, es ist unter der Einwirkung der Hitze und der damit eingetretenen besonderen Beanspruchung der Zirkulationsorgane schon vor Versagen der Wärmeregulation

zum Zusammenbruch der Zirkulation gekommen. Diese Formen asphyktischer Hitzeerschöpfung leiten unmittelbar über zu jenen Formen des Hitzschlages, die manche Autoren als asphyktische besonders hervorgehoben haben.

Die klassische und schwerste Form der allgemeinen Hitzeschädigung stellt der **hyperpyretische Hitzschlag** dar, er zeigt das definitive Versagen der Wärmeregulation an und stellt damit einen unmittelbar lebensgefährlichen Zustand dar. Nachdem die Vorboten mehr oder weniger lange Zeit bestanden haben, entwickelt sich dieser Zustand meist ziemlich plötzlich, in anderen Fällen findet sich jedoch eine stetige Fortentwicklung der Erscheinungen, so daß bis zur vollen Ausprägung der Symptome mehrere Stunden, gelegentlich sogar 1—3 Tage vergehen können. In unseren Breiten kommt der hyperpyretische Hitzschlag fast nur vor, wenn Hitze und körperliche Arbeit mit ungünstigen Wärmeabgabebedingungen zusammentreffen, also bei Arbeitern in Hitzebetrieben, vor allem beim marschierenden Soldaten. In den heißen Ländern genügen die äußeren Bedingungen, um schon bei körperlicher Ruhe eine hyperpyretischen Hitzschlag hervorzurufen. Der Kranke bricht zusammen und bleibt bewußtlos liegen. Die Haut ist meist trocken, die Schweißsekretion also erloschen. Der Rückgang der Schweißsekretion oder ihr Erlöschen hat also als wichtigstes Symptom der unmittelbaren Gefahr zu gelten. Ist doch damit der Körper seines wirksamsten Mechanismus zur Aufrechterhaltung der Eigenwärme verlustig gegangen und ein rasches und schrankenloses Steigen der Körpertemperatur auf hyperpyretische Werte unvermeidlich. Es ist kein Zweifel, daß das Erlöschen der Schweißsekretion in kürzester Zeit zum hyperpyretischen Hitzschlag führen muss, und für einige Autoren gehört daher dieses Symptom zu den obligaten Erscheinungen des hyperpyretischen Hitzschlages. Das Symptom ist beim hyperpyretischen Hitzschlag auch sicherlich ein sehr häufiges, manche Autoren haben es nie vermißt. In einzelnen Fällen scheint es jedoch fehlen zu können. Es ist selbstverständlich, daß auch ein Hitzschlag eintreten kann, wenn die Schweißsekretion noch nicht völlig erloschen ist. Entscheidend ist letzten Endes natürlich immer, ob die Größenordnung der Wärmeabgabe über die noch leistungsfähigen Regulationsmechanismen ausreicht, um die Eigenwärme konstant zu erhalten oder nicht. Entwickelt sich die Hyperpyrexie langsamer, so beherrschen zunächst Kopfschmerzen, allgemeine Unruhe und körperliche Schwäche das Bild. Übelkeit und Erbrechen treten auf, mitunter auch Durchfälle. Der Harn wird spärlich und hochgestellt, es besteht Harndrang, doch werden nur kleine Mengen entleert, die zu einem heftigen Brennen in der Harnröhre führen. Die Haut ist weiß, meist trocken oder mit geringen Mengen eines zähigen und klebrigen Schweißes bedeckt, die Temperatur bereits auf fieberhafte Werte gestiegen. Mit dem weiteren Steigen der Temperatur treten cerebrale Symptome immer stärker in den Vordergrund. Noch bevor eine gefährliche Hyperpyrexie auftritt, können psychische Störungen verschiedener Art auftreten. Leichte Störungen des Bewußtseins bis zu typischen Dämmerzuständen, ähnlich denen bei Epilepsie, werden beobachtet. Der Kranke hat keine Empfindung mehr dafür, was um ihn vorgeht, empfindet auch nicht mehr die unangenehmen Folgen der Überhitzung und hat auch kein Gefühl mehr für die schwere Gefahr, in der er schwebt, bis er dann plötzlich zusammenbricht. Soldaten setzen in einem solchen Zustand ihren Marsch noch lange Zeit fort, erklären oft, sich absolut wohl zu fühlen, bis sie plötzlich von der Katastrophe ereilt werden. Meist hinterläßt ein solcher Zustand eine völlige retrograde Amnesie. In anderen Fällen beherrschen delirante Zustände das Bild (Tropenkoller), und im ganzen gelten die deliranten Fälle als prognostisch ungünstiger als die mit Dämmerzuständen einhergehenden. Die Kranken werden erregt, beginnen zu delirieren und zu halluzinieren, leiden unter Verfolgungsideen, begehen in diesem Zustand nicht selten unüberlegte und

unzweckmäßige Handlungen. Plötzliche Tätlichkeiten anderen Personen gegenüber, etwa gegen die Vorgesetzten, aber auch Selbstmorde kommen vor, Matrosen springen plötzlich über Bord und ertrinken.

Mit dem weiteren Steigen der Temperatur auf hyperpyretische Höchstwerte nimmt der delirante Zustand meist plötzlich ein Ende, tiefe Bewußtlosigkeit tritt ein und der Kranke verfällt in den Zustand eines tiefen Koma. Der Puls ist klein, sehr frequent, die Haut rot und cyanotisch, meist trocken, Herzdilatation ist gelegentlich beobachtet worden. Der Blutdruck ist erniedrigt. Die Atmung ist oberflächlich und sehr frequent, vielfach machen sich alsbald zentrale Atemstörungen bemerkbar, nicht selten in Form des CHEYNE-STOKESSchen Atmens. Die Atmung wird dann zunehmend unregelmäßig, setzt aus und sistiert schließlich völlig. Die Reflexe sind zunächst gesteigert, Reflexkrämpfe können auftreten. Auch andere nervöse Reizerscheinungen finden sich ganz regelmäßig. Zunächst werden kurzdauernde Zuckungen einzelner Muskeln oder Muskelgruppen beobachtet, die sich schließlich zu echten Krämpfen meist vom Typus der Epilepsie, selten vom corticalen Typus steigern. Diese Konvulsionen können sich zu beträchtlicher Zahl steigern und in Abständen von nur wenigen Minuten einander folgen, dabei besteht hochgradige Cyanose bei stockender Atmung, Opistotonus und Trismus. Die Häufung solcher Krämpfe muß als prognostisch sehr ungünstig gelten. Auch Krämpfe und nervöse Reizzustände anderer Art, die beim Hitzschlag prinzipiell von jedem Hirngebiet ausgelöst werden können, werden gesehen. Schlingkrämpfe, Zitterkrämpfe durch Beteiligung des extrapyramidalen motorischen Systems, Tics, tetanieähnliche Zustände, Nystagmus usw. können auftreten. Nicht selten bestehen ausgesprochene meningitische Symptome, der Liquordruck kann beträchtlich gesteigert sein. Meist ist der Liquor sonst normal, aber auch positive Eiweißreaktionen, Zellvermehrung und Blutbeimengungen sind in schweren Fällen beobachtet worden. Alsbald erlöschen die Reflexe, der Zustand der Erregung geht in einem solchen der Lähmung über, wobei die verschiedensten zentralen Ausfallserscheinungen wie Mono- und Hemiplegien, Aphasien u. dgl. auftreten können. Unter den Zeichen der Lähmung der Atmung und des Herzens erfolgt im Koma der Tod. Meist versagt die Atmung vor dem Herzen. Nach dem Tode kann die Temperatur zunächst noch weiter steigen. Mitunter tritt der Tod erst ein, wenn die Temperatur ihren Höhepunkt bereits überschritten hat und schon wieder zu sinken beginnt. In diesen Fällen ist es dann zu irreparablen Schädigungen im Gebiet lebenswichtiger Gehirnzentren gekommen, die mit einem Fortbestand des Lebens nicht vereinbar sind. In vielen Fällen leitet der Verlust des Bewußtseins ein immer tiefer werdendes Koma ein, in welchem der Kranke am Hitzschlag stirbt. Gelegentlich wird aber auch das Koma vorübergehend durch Wiederkehr des Bewußtseins, verbunden mit Aufregungszuständen und deliranten Erscheinungen, unterbrochen. Ein solches Ereignis kann das Zeichen eintretender Genesung sein, der Kranke kann aber auch erneut in ein tiefes Koma fallen und in diesem Zustand zugrunde gehen. Geht das Koma definitiv zurück, so bleiben doch sensorielle Störungen mit Neigung zu Delirien und Halluzinationen mehr oder weniger lange Zeit bestehen. Ja, es können solche Störungen überhaupt erst jetzt zum Ausdruck kommen. Hierüber wird noch zu sprechen sein. Der Abfall der Temperatur zur Norm kann mehrere Tage in Anspruch nehmen, in seltenen Fällen dauert er wenige Wochen.

Wie bereits erwähnt, treten sowohl bei der Hitzeerschöpfung als auch beim hyperpyretischen Hitzschlag Krankheitserscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals auf. Neben Übelkeit kommt es zu Erbrechen, gelegentlich auch zu Durchfällen. Es gibt Fälle von Hitzschlag, bei denen diese Erscheinungen absolut in den Vordergrund des Krankheitsbildes treten, ja sogar gelegentlich

die einzigen Krankheitszeichen darstellen. Allerdings fehlt eine Temperatursteigerung fast nie, wenn auch extreme Werte zunächst nicht erreicht werden, im Verlaufe der Erkrankung jedoch ebenfalls auftreten können. Das Gesicht ist rot und heiß, bei schweren Erscheinungen vor allem von seiten des Darmes besteht ausgesprochene Kollapsneigung mit blasser Haut und eingefallenem Gesicht. Erscheinungen von seiten des Nervensystems sind wenig ausgesprochen, immerhin sind die Kranken unruhig, reizbar und mitunter leicht delirant. In den meisten Fällen dieser Art beschränken sich die Erscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals auf gehäuftes Erbrechen, während stärkere Durchfälle sehr selten sind. Immerhin kommen Fälle vor, bei denen sich ruhr- und cholera-ähnliche Zustände entwickeln können. Daß es sich hierbei um ganz besonders schwere Krankheitsbilder und um die gefährlichste Erscheinungsform bei allgemeiner Hitzeschädigung handelt, braucht nicht besonders betont zu werden. Gleichzeitig besteht in der Regel eine mehr oder weniger vollständige Anurie, und zwar offenbar sowohl in der Form, daß die Anurie den gastrointestinalen Erscheinungen vorausgehen kann, als auch der Art, daß die Anurie dem Stadium profuser Durchfälle folgt. Daß es unter diesen Umständen über jene Veränderungen des Blutes hinaus, die durch die enorme Wasserverarmung des Körpers verursacht werden, zu einer echten Retention harnpflichtiger Substanzen kommen muß, ist selbstverständlich. HILLER sprach früher in diesem Zusammenhang von der urämischen Form des Hitzschlages, ordnet aber später diese Erscheinungsformen unter die dyskrasisch-paralytische Form des Hitzschlages unter. Unter Berücksichtigung des gesamten Krankheitsgeschehens muß man sich auf den Standpunkt stellen, daß die urämische Komponente niemals so entscheidend in den Vordergrund treten kann, daß ein Tod an Urämie bei allgemeiner schwerer Hitzeschädigung in Betracht käme. Der Hitzegegeschädigte erlebt den Zeitpunkt der echten Urämie durch Anurie zweifellos nicht, sondern geht schon vorher an anderen Erscheinungen, in der Regel an Hyperpyrexie, gelegentlich auch an Kreislaufinsuffizienz zugrunde. Es ist daher nicht zweckmäßig, von einer urämischen Form des Hitzschlages zu sprechen, da die Retention harnpflichtiger Substanzen durch Zurückgehen und gelegentliches völliges Sistieren der Harnsekretion zwar eine weitere Komplikation des schweren Krankheitszustandes darstellt, aber nach Lage der Dinge nicht zum entscheidenden Moment im Rahmen der Gesamt Ereignisse werden kann. Auch ist es fraglich, ob man die gastrointestinalen Symptome, wenn sie sich im Anschluß an eine Anurie entwickeln, den bekannten Magen-Darmerscheinungen bei absoluter Niereninsuffizienz im urämischen Stadium in Parallele setzen darf. Dazu liegt das Gesamtbild der schweren toxischen Erkrankung zu kompliziert, und es sind auch eine Reihe anderer Auffassungen möglich und mit guten Argumenten zu belegen.

Wird die gefährliche Situation beim hyperpyretischen Hitzschlag überwunden, so tritt Erholung ein, die einmal kürzere, in anderen Fällen auch lange Zeit beanspruchen kann. Auch besteht die Möglichkeit von *Nachkrankheiten*, schließlich kann ein Hitzschlag zweifellos auch bleibende Störungen hinterlassen. Entsprechend dem absoluten Vorherrschen cerebraler Erscheinungen im klinischen Bilde des schweren hyperpyretischen Hitzschlages sind auch die bleibenden Störungen und die Nachkrankheiten in erster Linie in dieser Richtung zu befürchten. Wie bereits betont, sind cerebrale Ausfallserscheinungen in Form von Mono- und Hemiplegien, von Aphasien u. dgl. beim Hitzschlag nicht selten. Im ganzen haben alle zentralen Ausfallserscheinungen, wenn die kritische Situation überwunden wird, eine relativ gute Prognose und rasche Heilungstendenz. Es ist aber kein Zweifel, daß derartige Ausfallserscheinungen auch als Dauerzustand bestehen bleiben können, wobei es sich um herdförmige Dauer-

schädigungen in jeder Gehirnregion handeln kann, also nicht nur im Gebiet des Großhirns, sondern auch der Brücke und des Kleinhirns, während eine Beteiligung des Rückenmarkes sowie Schädigungen an peripheren Nerven nur sehr selten beobachtet werden. Echte Epilepsie als Nachkrankheit nach schweren Hitzschlägen ist ebenfalls sehr selten. Bestehende organische Gehirnkrankheiten können durch Hitzschläge verschlimmert werden. In diesem Zusammenhang sei vor allem an die Paralyse erinnert, besonders im Hinblick auf die jetzt allgemein übliche Fieberbehandlung dieser Erkrankung und die Möglichkeit, durch künstlich erzeugte Hyperthermie Hitzschläge hervorzurufen. Hingewiesen sei weiter auf die Encephalitis lethargica, bei der im Verlauf der Behandlung mit sehr großen Atropindosen eine Hemmung oder Ausschaltung der Schweißsekretion erfolgt und dadurch in der heißen Jahreszeit ein Hitzschlag eintreten kann.

Sehr schwierig zu beurteilen sind die recht häufigen psychischen Störungen, die nicht nur vor und während des Hitzschlages, sondern auch nach Hitzschlägen auftreten. Verwirrtheitszustände und Delirien, halluzinatorische Erscheinungen, aber auch manische, melancholische und paranoische Zustandsbilder sind beschrieben worden, daneben auch rein psychopathische und hysterische Reaktionen. HILLER spricht direkt von einer psychopathischen Form des Hitzschlages, weist aber darauf hin, daß es sich dabei vorwiegend um echte Komplikationen des Hitzschlages handelt. Selbstverständlich kommen rein funktionelle Störungen und rein hysterische Reaktionen vor, und sie sind während des Weltkrieges bei Soldaten besonders häufig gesehen worden (BITTORF). Es ist aber anzunehmen, daß es sich dabei weniger um echte Hitzschlagfolgen gehandelt hat, sondern daß die Ursache dieser Reaktionen in Wunsch- und Rentenvorstellungen zu suchen war. Trotz der zuzugebenden Möglichkeit des Auftretens der genannten Reaktionen ohne direkte Beziehung zu dem Hitzschlag muß aber hervorgehoben werden, daß zweifellos Psychosen und andere schwere psychische Störungen als echte Hitzschlagfolgen auf der Basis einer organischen Hirnschädigung durch Überhitzung entstehen können und damit eine ganz andere und wesentlich ernstere Beurteilung verlangen als die erstgenannten, nicht organisch fixierten und aus bestimmten, in einer Anzahl der Fälle vielleicht auch durchaus unbewußten Wunschvorstellungen geborenen psychischen Störungen und Reaktionen.

Wie schon betont, können bereits während des Hitzschlages meningeale Reizerscheinungen in Erscheinung treten. Die gleichen Erscheinungen können sich aber auch nach Überwindung der Krise entwickeln, bzw. kann es nun noch zu einer Verschlimmerung bereits auf der Höhe des Krankheitsbildes in Gang gekommener meningealer Erscheinungen kommen. Besonders häufig treten meningeale Krankheitssymptome bei isolierter örtlicher Überhitzung des Schädels auf. Derartige Störungen können auch auftreten, ohne daß es überhaupt zu einem voll ausgebildeten hyperpyretischen Hitzschlag mit komatösen Erscheinungen kommt. Der klinische Befund entspricht vollkommen dem einer Meningitis mit Trübung des Sensoriums bis zur vollständigen Benommenheit, Nackensteifigkeit und positivem KERNIGSchem Zeichen. Mitunter findet sich nur eine Steigerung des Liquordruckes, der Liquor kann auch außerdem getrübt sein und vermehrte Zellen enthalten, die Eiweißreaktionen können positiv werden. In schweren Fällen wird der Liquor blutig und hat nach Zentrifugieren ein xanthochromes Aussehen (FLECK und HÜCKEL, dort weitere Kasuistik und Literatur). Die Rückbildung der Erscheinungen kann auch bei definitiv günstigem Ausgang sehr verschieden lange Zeit in Anspruch nehmen. Auch sind Fälle beobachtet, in deren Verlauf es zu mehrfachen Rezidiven kam.

Außerhalb des Nervensystems kommen Nachkrankheiten kaum vor. Schluckpneumonie und auch echte Pneumonie sind gelegentlich nach Hitzschlägen

gesehen worden. Man wird aber in diesen Fällen nur sehr bedingt von echten Nachkrankheiten eines Hitzschlages sprechen dürfen. Auch bleibende Störungen an den Kreislauforganen sind zur Beobachtung gekommen, bei denen es ebenfalls fraglich erscheint, ob man sie als Nachkrankheiten des überstandenen Hitzschlages auffassen darf. Auf der Höhe der Erkrankung ist selbstverständlich ein Zusammenbrechen der peripheren Kreislaufregulation möglich, auch in einem Grade, daß hierdurch der Tod eintritt. Auch akutes Herzversagen kann eintreten und in seltenen Fällen auch einmal den Tod herbeiführen. Nach Überwinden der Krise und mit der Wiederherstellung normaler Beanspruchung der Kreislauforgane müßten aber ein vorher gesundes Herz und ein bisher voll leistungsfähiges Kreislaufsystem seinen normalen Funktionszustand wieder erlangen, da echte anatomische und damit funktionelle Schädigungen dieser Organe beim Hitzschlag nicht auftreten und auch nicht zu erwarten sind. In seiner Monographie berichtet LAMBERT über Anämien, die nach Hitzschlag auftraten. In der Literatur dieses Jahrhunderts sind solche Beobachtungen nicht niedergelegt, und es ist auch nicht gut vorstellbar, daß sich im Anschluß an einen Hitzschlag und durch diesen bleibende Anämien entwickeln können.

Nach Überwindung aller Krankheitserscheinungen bleibt der Kranke noch längere Zeit empfindlich und reagiert besonders auf erneute Wärmeeinwirkungen mit Mattigkeit und Kopfschmerzen. Ist dies in ausgesprochenem Maße und schon bei relativ geringen Hitzeeinwirkungen der Fall, so muß darin die Neigung zu Hitzschlagrezidiven und damit das Fortbestehen einer erhöhten Gefährdung durch Hitze gesehen werden. Nach Überwindung eines Hitzschlages besteht die Möglichkeit, daß sich das Ereignis schon bei geringen äußeren Hitzeeinwirkungen oder bei geringer körperlicher Betätigung wiederholt, also unter Umständen, wie sie normalerweise nicht zum Hitzschlag führen. Selbst unter den gleichen äußeren Umständen, unter denen die Erholung von den Hitzschlagerscheinungen eintrat, kann kurze Zeit später ein Hitzschlagrezidiv auftreten. Auch die zentralen und komatösen Erscheinungen können sich wiederholen, wenn die Temperatur bereits normal geworden ist, und sie braucht dabei auch keine erneute Steigerung zu erfahren.

Von dem Hitzschlag wird häufig noch der Sonnenstich als etwas Besonderes abgetrennt. Eine grundsätzliche Trennung ist allerdings weder klinisch berechtigt, noch pathologisch-anatomisch durchführbar. Wird doch in beiden Fällen die kritische Situation durch Überhitzung der Gehirnzentren hervorgerufen. Während der Hitzschlag durch eine allgemeine Überhitzung des Gesamtkörpers zustande kommt, handelt es sich beim Sonnenstich um die isolierte Einwirkung strahlender Wärme auf den Schädel und damit unmittelbar auf das Gehirn selbst. An sich besteht die Möglichkeit, daß die Überhitzung beim reinen Sonnenstich auf das Gebiet des Schädels beschränkt bleibt. In der Regel wird jedoch bei intensiver Hitzeeinwirkung auf den entblößten Schädel der übrige Körper ebenfalls miterwärmt werden, wenn auch zugegeben werden muß, daß hierbei gegenüber Situationen, bei denen der ganze Körper unter der gleichen Hitzeeinwirkung steht, bezüglich der Überhitzung des Gesamtkörpers graduelle Unterschiede bestehen. So tritt auch beim Sonnenstich das für den Hitzschlag charakteristische Symptom der Hyperthermie gelegentlich in den Hintergrund und kann zunächst auch fehlen. Vielfach kommt jedoch mit Zunahme der Krankheitssymptome auch noch eine beträchtliche Hyperthermie zustande. Daß eine intensive Hitzeeinwirkung auf den Schädel eine zweifellos besonders ernste Bedeutung besitzt, geht schon daraus hervor, daß eine nur kurz dauernde Entblößung des Kopfes bei sehr hoher Außentemperatur sehr rasch zum Tode führen kann, sich also Hitzschlag und Sonnenstich kombinieren. Die deletäre Wirkung des Sonnenstiches stellt man sich so vor, daß das Schädellinnere selbst

so stark erwärmt wird, daß das örtliche Kreislaufsystem nicht in der genügenden Geschwindigkeit den Ausgleich schaffen kann, während beim Hitzschlag die allgemeine Überhitzung des Blutes zur Wärmeschädigung des Gehirns führt. Sicher ist jedenfalls, daß es sich bei den Erscheinungen des Sonnenstiches ebenfalls um eine Wärmewirkung handelt und die gleichzeitig auf den Schädel einwirkenden ultravioletten Strahlen wegen ihrer viel zu geringen Eindringungstiefe nicht für die auftretenden Krankheitserscheinungen verantwortlich zu machen sind (vgl. auch den Abschnitt über Lichtschädigungen).

Was die klinischen Erscheinungen des Sonnenstiches anbetrifft, so besteht, wie betont, ein prinzipieller Unterschied gegenüber den Verhältnissen des Hitzschlages nicht. Lediglich ist zu sagen, daß die cerebralen Erscheinungen absolut das Bild beherrschen und daß sie auch in der Regel schwerer sind als beim Hitzschlag. Dementsprechend ist auch die Gefahr bleibender Hirnläsionen offensichtlich eine größere. Meningeale Erscheinungen sind ebenfalls häufig beschrieben worden und vielfach das einzige Krankheitssymptom. Solche menigealen Erscheinungen können sofort auftreten oder erst später in Erscheinung treten und eine ausgesprochene Neigung zu Rezidiven zeigen. Dabei kann außer einem erhöhten Liquordruck ein normaler Liquorbefund bestehen, aber auch Zellvermehrung und positive Eiweißreaktionen können auftreten, bilden sich aber bei günstigem Verlauf in wenigen Tagen zurück (REHDER, RÖMER). Auch vorübergehendes Auftreten einer Stauungspapille ist beobachtet worden. Dagegen ist nicht anzunehmen, daß lediglich durch Insolation eine eitrige Meningitis entstehen kann, und auch die Entstehungsmöglichkeit encephalitischer Herde oder von Hirnabscessen muß als sehr zweifelhaft angesehen werden. Dagegen ist zuzugeben, daß ein Sonnenstich durch unmittelbare Wärmeschädigung des Gewebes oder auf dem Wege über die ausgelösten örtlichen Zirkulationsstörungen das Auftreten eitriger Prozesse im Gebiet des Gehirns und der Meningen begünstigen kann. Gelegentlich wird ein Sonnenstich mit einem mehr oder weniger schweren Sonnenbrand der Kopfhaut verbunden sein.

Der **pathologisch-anatomische Befund** bei Menschen, die an Hitzschlag oder Sonnenstich zugrunde gehen, ist entgegen den sehr eindrucksvollen klinischen Symptomen wenig charakteristisch und auch wenig eindrucksvoll, so daß die eindeutige Diagnosenstellung für den Pathologen vielfach nicht möglich ist. Die Totenstarre tritt meist früh ein, das Blut ist meist flüssig und von kirschroter Farbe. Die inneren Organe sind stark mit Blut gefüllt, auch das Gehirn. Auch seröse Durchtränkung des Gehirns und der Hirnhäute sind häufiger beobachtet. Dabei handelt es sich im Gehirn weniger um ein aus den Gefäßen ausgetretenes Ödem, sondern um exsudative Vorgänge in Verbindung mit einer Gewebsquellung (SCHÜRMAN), also um den Zustand einer serösen Entzündung im Sinne EPPINGERS. Degenerative Zustände können sich anschließen, nicht nur im Gehirn, sondern auch in anderen Organen wie der Leber und der Milz. Der Einwand von MARCHAND, daß es sich hier lediglich um postmortale Veränderungen handelt, dürfte nicht oder zumindest nicht im vollen Umfange den Tatsachen entsprechen. Im Gehirn und an den Hirnhäuten können reichlich Diapedeseblutungen vorhanden sein, der Liquor kann vermehrt gefunden werden, zellreich sein oder einen hämorrhagischen Charakter haben. In der Hirnsubstanz sind Schwellungen der Ganglienzellen mit Verwischung der Tigroidsubstanz, auch Zellzerfall und Erweichungen gesehen worden. Bilder, die denen einer hämorrhagischen, nichteitrigen Meningitis und Encephalitis entsprechen, sind beschrieben worden (zusammenfassende Darstellung bei STEINHAUSEN). Nicht selten werden aber auch gröbere Veränderungen in der Gehirnssubstanz völlig vermißt. Auch an den übrigen Organen fehlen Veränderungen häufig völlig, wenn man von der Blutüberfüllung absieht, die beispielsweise in der Lunge zum

Auftreten eines Lungenödems führen kann. Die in einer Anzahl der Fälle zu beobachtenden parenchymatösen Schwellungen an inneren Organen, vor allem der Leber, aber auch der Niere, gelegentlich auch mit gleichzeitigen Degenerationserscheinungen, wurden bereits erwähnt. Sie müssen als ein Hinweis gedeutet werden, daß der Hitzschlag auch in mehr oder weniger ausgesprochenem Maße den Charakter einer autotoxischen Erkrankung trägt. Kleine Blutungen können an den verschiedensten Körperstellen auftreten, auch größere Blutungen in Organen und serösen Häuten sind beschrieben worden. Als Nebenfunde sind Veränderungen des Herzens und der Gefäße wie Arteriosklerose, Myodegeneratio cordis oder Vitien auffallend häufig, ein Befund, aus dem die besondere Hitzschlaggefährdung der Kreislaufkranken deutlich hervorgeht. Interessant ist die mehrfache Beobachtung einer gleichzeitigen Nebennierenatrophie (HEDINGER, WIESEL), die auch als disponierend für den Hitzschlag angesehen worden ist. Ich erinnere in diesem Zusammenhang an die Erörterungen über die Bedeutung der Niereninsuffizienz für das Zustandekommen der schweren Allgemeinerscheinungen bei der örtlichen Verbrennung.

Versucht man, sich auf Grund der klinischen Symptome und der autoptischen Befunde und unter Mitberücksichtigung der tierexperimentellen Ergebnisse ein Bild über die Pathogenese des Hitzschlages zu machen, so kann als erwiesen gelten, daß der Tod beim klassischen hyperpyretischen Hitzschlag durch die Steigerung der Körperwärme und durch die unmittelbare Hitzeschädigung der Gehirnzentren hervorgerufen wird. Durch ältere Untersuchungen (Schrifttum bei MARCHAND) ist erwiesen, daß sich durch Erhitzung des Gehirns Hitzschläge experimentell erzeugen lassen, sei es, daß man den Schädel durch mit heißem Wasser gefüllte Gummiblasen erhitzt oder das Gehirn mit überwärmten Blut künstlich durchblutet. Die besondere Wärmeempfindlichkeit der Ganglienzellen, die bei einer steigenden Temperatur auf 42—43° schon Veränderungen erkennen lassen, auf die schon GOLDSCHIEDER und FLATAU vor über 40 Jahren hingewiesen haben, ist auch neuerdings von amerikanischen Autoren wieder bestätigt worden. Entscheidend ist das Versagen der lebenswichtigen Zentren der Thermoregulation, wobei in diesem Zusammenhang neben dem Wärmезentrum selbst das Atemzentrum und die zentrale Kreislaufregulation zu berücksichtigen sind. Individuelle Unterschiede zeigen sich insofern, als das Krankheitsbild einmal den Charakter der fast reinen Lähmung der Wärmeregulation trägt, in anderen Fällen der Tod vor Erreichen maximaler Temperaturen unter den Zeichen zentraler Atemstörungen oder unter den Symptomen eines Zusammenbruches der zentralen Kreislaufregulation eintritt. Hieraus ergibt sich die individuelle Empfindlichkeit bzw. das im einzelnen Fall in zeitlicher und gradueller Hinsicht verschieden ausgesprochene Versagen des einen oder anderen der genannten lebenswichtigen Zentren im Rahmen des gleichen schädigenden örtlichen Überhitzungsvorgangs. Daneben können aber auch, wie aus den pathologisch-anatomischen Befunden geschlossen werden muß, autotoxische Vorgänge eine bedeutungsvolle Rolle spielen. Auch das Zustandekommen einer sekundären Nebenniereninsuffizienz ist ähnlich wie bei der schweren Verbrennung erörtert worden und zur Erklärung schwerer Allgemeinerscheinungen herangezogen worden. Hierzu würde die bereits erwähnte Beobachtung passen, daß Menschen mit atrophischen Nebennieren besonders zum Hitzschlag disponiert sind.

Zwischen Hitzschlag und Sonnenstich besteht in pathogenetischer Hinsicht kein prinzipieller Unterschied. Der Unterschied besteht nur insofern, als durch unmittelbare Hitzeeinwirkung auf den Schädel die Temperatur des Gehirns direkt und ohne Erzeugung einer allgemeinen Hyperthermie auf gefährliche Grade gesteigert wird. MACLEOD und TAYLOR sowie HILL und CAMPBELL haben auf Grund experimenteller Untersuchungen auf diese Tatsache besonders hingewiesen. Somit

müssen auch die Symptome des Sonnenstiches als Überhitzungsfolgen und der Tod an Sonnenstich als Folge einer direkten Hitzeschädigung lebenswichtiger Zentralgebilde angesehen werden, und es ist nicht anzunehmen, daß in diesem Zusammenhang den ultravioletten Strahlen des Sonnenlichtes eine Bedeutung zukommt.

Für die leichteren Formen allgemeiner Hitzeschädigung, wie wir sie in Form der Vorböten und der Hitzeerschöpfung kennengelernt haben und wie sie ohne Hyperpyrexie einhergehen, spielen zirkulatorische Störungen, insbesondere das Versagen der peripheren Kreislaufregulation, die entscheidende Rolle.

Die **Diagnose** des Hitzschlages ist, wenn die begleitenden Umstände bekannt sind, in der Regel leicht. Durch den Nachweis einer hyperpyretischen Temperatur kann die Diagnose gesichert werden. Aber das Fehlen einer maximalen Temperatursteigerung schließt einen Hitzschlag nicht aus. Als wichtiges Zeichen hat die heiße und trockene Haut nach vorangegangenem Schwitzen zu gelten, wenn auch hier das Fortbestehen des Schweißes nicht als ein gegen Hitzschlag sprechendes Symptom gewertet werden darf. Diagnostisch wichtig ist das Auftreten von Krämpfen während der Bewußtlosigkeit, wobei natürlich andere Formen von Krämpfen, wie epileptische oder tetanische, differentialdiagnostisch abzugrenzen sind. Tetanische Zustände sind im übrigen auch als Insulationsfolge gesehen worden (BÜCKING). Schwierig wird die Diagnose, wenn der Hitzschlag unter gastrointestinalen Erscheinungen verläuft, denn er kann dabei fieberhafte und infektiöse Erkrankungen des Magen-Darmkanals weitgehend kopieren. In Malariagegenden kann andererseits ein Malariaanfall zu Verwechslungen mit einem Hitzschlag Veranlassung geben. Auf jeden Fall sollte als Regel gelten, in jedem Erkrankungsfall, der nach den gegebenen äußeren Umständen und nach den klinischen Symptomen des Betroffenen als Hitzschlag angesehen werden kann, sofort die entsprechenden therapeutischen Konsequenzen zu ziehen. Betreffen sie etwa einen Mann der marschierenden Truppe, so sind gleichzeitig Maßnahmen zur Verhütung weiterer Hitzschlagfälle angezeigt. Selbst in den Fällen, in denen im ersten Moment eine exakte Diagnose nicht gestellt werden kann, wird sich auf Grund weiterer Untersuchungen, des Verlaufes und der Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie die richtige Auffassung über die vorliegende Erkrankung ergeben.

Schwieriger und in manchen Fällen sogar unmöglich wird es sein, sich ohne genaue Kenntnis der äußeren Umstände und bei unvollständigen oder ungenauen Angaben über die aufgetretenen Krankheitszeichen nachträglich gutachtlich darüber zu äußern, ob ein Hitzschlag vorgelegen hat oder nicht.

Die **Prognose** des Hitzschlages ist in unseren Gegenden im allgemeinen gut. Hitzeerschöpfungen haben wohl eine absolut gute Prognose, sofern nicht eine andersartige Krankheit mitwirkt. Herz- und Kreislaufkranke sind auch bei den leichteren Formen einer allgemeinen Hitzeschädigung gefährdet. Sehr viel ernster wird jedoch die Prognose beim hyperpyretischen Hitzschlag, nach den vorliegenden Statistiken können die Todesziffern dabei die Höhe von 60% erreichen (HILLER, MILLAN). Im ganzen ist die Prognose um so schlechter, je höher die Temperatur steigt. Sicherlich ist der erreichte hyperpyretische Temperaturwert kein absolutes Kriterium. Auch die Dauer des Fiebers ist bedeutungsvoll, länger anhaltende hyperpyretische Temperaturen sind gefährlicher als eine sich rasch wieder ausgleichende maximale Temperatursteigerung. Es sind durchaus Fälle beobachtet, die trotz Erreichung extremer Körpertemperaturen gerettet werden konnten, während andere Kranke mit wesentlich niedrigen Temperaturen dem Hitzschlag erlagen. Schwere, lang andauernde komatöse Zustände gelten im allgemeinen als prognostisch ungünstiger als solche, bei denen das Koma durch Erregungszustände unterbrochen wird. Auch nach Überwindung des komatösen Zustandes ist die Gefahr noch nicht völlig überwunden. Rückfälle sind möglich,

auch besteht die Gefahr von Nachkrankheiten, die in Form bleibender organischer Hirnläsionen oder schwerer psychischer Störungen einen durchaus ernsten Charakter tragen können.

Eine besonders ernste Prognose sollen die seltenen, unter schweren gastro-intestinalen Erscheinungen verlaufenden Hitzschlagformen haben, bei denen sich auch immer schwerste Störungen von seiten der Kreislauforgane zeigen (WILLCOX).

Prophylaktisch sind alle jene Maßnahmen wichtig, die geeignet sind, eine Überhitzung des Körpers zu vermeiden. Hierzu gehören die verschiedensten Kühlvorrichtungen in heißen Räumen. Bei Tätigkeit im Freien muß die Kleidung so beschaffen sein, daß sie einmal die Sonnenstrahlen möglichst weitgehend reflektiert, andererseits darf sie nicht eng anliegen und muß porös sein, um eine ausreichende Verdunstung des Schweißes sicherzustellen. Zur Vermeidung einer isolierten Überhitzung des Schädels ist besonders bei Menschen mit geringem Haarwuchs eine ausreichende Kopfbedeckung unbedingt erforderlich. Es sind Fälle beschrieben worden, bei denen schon eine kurzdauernde Entblößung des Kopfes genügte, um einen tödlichen Hitzschlag hervorzurufen.

Außer den genannten Maßnahmen ist in heißer Umgebung eine entsprechende Beschränkung körperlicher Arbeit, sowohl hinsichtlich der Schwere als auch hinsichtlich der Dauer, unbedingt erforderlich. Es ist nachgewiesen, daß mit der Dauer einer an sich gleichbleibenden körperlichen Betätigung die Gefahr eines Hitzschlages steigt. Unter allen Umständen ist für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu sorgen. Man muß wissen, daß unter den gegebenen Bedingungen enorme Flüssigkeitsmengen zur Schweißbildung benötigt werden. Stehen dem Körper keine ausreichenden Flüssigkeitsmengen zur Schweißbildung mehr zur Verfügung, so muß ein Hitzschlag auftreten. So hat das Auftreten einer trockenen Haut als besonders wichtiges und unmittelbar gefährliches Symptom zu gelten und ist demnach besonders zu beachten. Alle Maßnahmen, die eine Abkühlung des Körpers erleichtern oder herbeiführen können, sind neben einer sofortigen reichlichen Flüssigkeitszufuhr unbedingt erforderlich, um das Ausbrechen der Katastrophe zu verhindern. Alkoholische Getränke sind jedoch nicht zulässig, da sie die Gefahr des Hitzschlages nicht verringern, sondern sogar erhöhen.

Daß es eine gewisse Gewöhnung an Hitze gibt, wurde bereits früher hervorgehoben. Sie stellt jedoch einen sehr bedingten Schutz dar, und im Prinzip ist und bleibt jeder, auch der Hitzegewöhnte, gefährdet, so daß sich die prophylaktischen Maßnahmen auf alle, die nach ihren äußeren Lebens- und Arbeitsbedingungen als gefährdet angesehen werden müssen, zu erstrecken haben.

Die **therapeutischen Maßnahmen** richten sich nach der Schwere der Hitzeschädigung. Bei unkomplizierter Hitzeerschöpfung genügt in der Regel Entfernung aus der Sonnenbestrahlung oder dem heißen Raum, Einstellung jeder körperlichen Betätigung und Lagerung im Schatten oder wenn möglich in einem kühlen Raum. Längere Transporte sind jedoch nach Möglichkeit zu vermeiden. Die Kleider werden geöffnet, um eine Schweißverdunstung zu erleichtern und eine Abkühlung herbeizuführen. Kalte Getränke sind reichlich zuzuführen. Bestehen Störungen von seiten des Kreislaufs mit Kollapsgefahr, so sind entsprechende Kreislaufmittel angezeigt. Wesentlich energischere Maßnahmen sind erforderlich, wenn hyperpyretische Temperaturen bestehen. Dann ist eine möglichst schnelle Abkühlung mit allen verfügbaren Mitteln notwendig. Der Kranke wird entkleidet, durch Luftzug und Befeuchtung der Haut mit kaltem Wasser eine möglichst ausgiebige Wasserverdunstung auf der Haut in Gang gebracht, wodurch ein sehr wirksamer Abkühlungseffekt erzielt werden kann. Auch Auflegen von dünnen, mit verdünntem Alkohol getränkten Schleiern auf die Haut ist als nützlich empfohlen worden. Weniger günstig wirkt das Auflegen von Eis, da der hierdurch bewirkte Einfluß auf die örtliche Zirkulation der notwendigen

Abkühlung des Körpers hinderlich sein kann. Hat der Kranke das Bewußtsein wieder erlangt, so sind reichlich kalte Getränke zu geben. Bis dahin kann kalte Flüssigkeit auch in Form von Einläufen beigebracht werden. Kochsalzinfusionen sind kontraindiziert. Alle Maßnahmen, die der Abkühlung des überhitzten Körpers dienen, sind so lange durchzuführen, bis die Körpertemperatur unter 39° gesunken ist. An sonstigen Maßnahmen wird von vielen Autoren ein großer Aderlaß empfohlen, der vielfach nützlicher sein soll als medikamentöse Maßnahmen. Bei deliranten und Krampfständen ist die Verwendung von Narkotica nur mit Vorsicht möglich, in schweren Fällen jedoch wohl kaum zu umgehen. Manche Autoren raten von Morphin ab, relativ ungefährlich und dabei doch ausreichend wirksam dürfte Chloralhydrat in mittleren Dosen als Klysma sein, auch Luminal als intramuskuläre Injektion oder ähnliche Mittel kommen in Betracht. Bestehen gleichzeitig meningeale Reizerscheinungen, so tritt die Lumbalpunktion in ihr Recht, die gelegentlich, im Bedarfsfall mehrfach wiederholt, direkt lebensrettend wirken kann (RÖMER, REHDER). Bei schweren zentralen Atemstörungen kann künstliche Atmung nötig werden, wenn verfügbar, am besten mit einem Kohlensäure-Sauerstoffgemisch. Medikamentös ist Lobelin zu geben. In vielen Fällen wird außerdem eine Kreislauftherapie notwendig sein, mitunter auch noch nach Beseitigung der unmittelbaren Gefahr nötig bleiben. Coffein und campherähnliche Präparate treten dann in ihr Recht, am besten sollten sie intramuskulär oder intravenös gegeben werden, um eine prompte Wirkung zu garantieren. Schließlich kann auch das Herz selbst behandlungsbedürftig werden. Hier ist dann das Strophanthin das Mittel der Wahl, wobei man bedenken muß, daß bei hoher Körpertemperatur wesentlich größere Strophanthindosen notwendig und zulässig sind als bei normaler Körperwärme.

Auch nach Beseitigung der akut bedrohlichen Krankheitserscheinungen ist größte körperliche Schonung und sorgfältige Überwachung dringend notwendig. Besteht doch die Möglichkeit von Rückfällen und Nachkrankheiten, letztere besonders in Form schwerer Erregungszustände, die bei entsprechender Vorsicht bis zu einem gewissen Grade vermeidbar sind, andererseits weitere therapeutische Maßnahmen notwendig machen können.

Bei den seltenen Hitzschlagformen, die unter schweren gastrointestinalen, mitunter unter choleraähnlichen Erscheinungen verlaufen, wird als besonders wichtig bezeichnet, das zusätzliche Auftreten einer Hyperpyrexie durch geeignete Maßnahmen unter allen Umständen zu vermeiden. Im übrigen ist die Behandlung eine symptomatische.

3. Überwärmungskrankheiten.

Wenn wir mit SCHADE im Rahmen der Besprechung der Hitzeschädigungen neben der örtlichen Verbrennung und dem Hitzschlag als den Prototyp der allgemeinen Hitzeschädigung noch eine weitere Gruppe von Gesundheitsstörungen durch allgemeine Hitzeeinwirkung als „Überwärmungskrankheiten“ besonders hervorheben, so bedarf dies einer Erklärung. Denn es handelt sich dabei nicht etwa um ein Gebiet wohldefinierter selbständiger Krankheitsbilder und damit nicht um ein Gebiet, welches sich heute bereits klar umreißen ließe. Vielmehr handelt es sich um Störungen, bei denen der allgemeinen Hitzewirkung zwar die wesentliche, aber nicht die allein ausschlaggebende Bedeutung zukommt. So sind auch die Krankheitserscheinungen in mancher Hinsicht denen des Hitzschlages sehr ähnlich, zeigen aber in anderer Richtung wiederum ein ganz anderes Gesicht. Was diese Krankheitsbilder vor allem vom echten Hitzschlag unterscheidet, ist die Tatsache, daß das Symptom der extremen Hyperthermie dabei ganz in den Hintergrund tritt bzw. ganz fehlt, und daß sich die beobachteten

Steigerungen der Körperwärme in den für den Körper nicht unmittelbar gefährlich werdenden Grenzen der bekannten fieberhaften Infektionskrankheiten halten. Wenn man versuchen will, einen gemeinsamen Nenner für diese Form der Gesundheitsstörungen zu finden, so ist es etwa der, daß zu der notwendigen Auseinandersetzung des Organismus mit einer hohen Außentemperatur eben noch weitere schädigende Momente infektiöser oder toxischer Natur hinzukommen, oder daß es aus irgendeinem Grunde zum Versagen derjenigen Regulationen kommt, die die Auseinandersetzung mit der hohen Außentemperatur zu bewerkstelligen haben, dabei aber gleichzeitig so laufen müssen, daß dabei nicht im Körper Verhältnisse entstehen, die ihrerseits dem Charakter von Gesundheitsstörungen gleichkommen. Dementsprechend wird es sich dabei um Gesundheitsstörungen handeln, die sich nicht wie der Hitzschlag als relativ akute, bis zur Erreichung ihres Höhepunktes auf einen relativ kurzen Zeitraum begrenzte Krankheitsvorgänge abspielen, sondern deren Entwicklung sich in der Regel wesentlich längere Zeit hinzieht, bis es zum klinischen Manifestwerden von Krankheitserscheinungen kommt. Man kann solche Überwärmungskrankheiten cum grano salis auch als chronische Hitzeschädigungen den akuten Ereignissen der Verbrennung und des Hitzschlages gegenüberstellen. Zwei Krankheitsbilder können heute unter das Gebiet der Überwärmungskrankheiten untergeordnet werden, die Hitzekrämpfe und die Sommersterblichkeit der Säuglinge.

Die Hitzekrämpfe wurden früher nur ausnahmsweise bei Schiffsheizern in den Tropen beobachtet und sind schon von SCHMIDT, später von MADSEN als Heizerkrämpfe beschrieben, neuerdings durch TALBOT sowie durch HELLMANN und MONTGOMERY einer eingehenden Untersuchung unterzogen worden. Die Hitzekrämpfe sind einer Erkrankung des Hitzearbeiters, sie treten auf, wenn bei hoher Außentemperatur sehr schwere körperliche Arbeit geleistet werden muß. Es handelt sich, wie der Name sagt, um Krampfstände, denen gewisse Vorboten in Form von allgemeiner Mattigkeit, Kopfschmerz, gelegentlich auch Brechneigung, Durchfall und Rückgang der Harnsekretion vorausgehen können, die jedoch auch offenbar ohne wesentliche Prodromalerscheinungen auftreten. Nach einzelnen fibrillären Zuckungen kommt es zu einem außerordentlich schmerzhaften Krampf der willkürlichen Muskulatur, besonders im Gebiet der Gliedmaßen und des Rumpfes, der Kranke stürzt hin, behält jedoch sein Bewußtsein und leidet unter der brettharten, sehr schmerzhaften Spannung seiner Muskulatur außerordentlich. Der Krampfstand dauert wenige Minuten, nach mehr oder weniger langen symptomfreien Intervallen können sich die Krampfstände wiederholen. Jegliche andere Krankheitserscheinungen können fehlen, so daß sie also, wenn sie gleichzeitig beobachtet werden, nicht als obligat zu dem Krankheitsbild hinzugehörig bezeichnet werden müssen. So fehlt in der Regel eine Störung der Schweißsekretion und es fehlen Krankheitserscheinungen von seiten der Atmung und des Kreislaufes. Auch der neurologische Befund ist im krampffreien Intervall völlig normal. Die einzige gleichzeitig greifbare und auch regelmäßig vorhandene Veränderung ist die Verarmung des Blutes an Kochsalz, und die Kochsalzzufuhr stellt auch das spezifische Mittel zur Beseitigung der Störung dar. LEHMANN und SZAKÁLL haben sich kürzlich eingehend mit der Frage der Bedeutung des Chlorstoffwechsels bei der Hitzearbeit beschäftigt und dabei festgestellt, daß der Hitzearbeiter eine längere Anpassungs- und Trainingszeit durchläuft, in denen sich sein Wasser- und Chlorstoffwechsel auf die neuen Verhältnisse umstellt und dabei erreicht, daß trotz enormer Schweißsekretion bei großem Flüssigkeitsbedarf die Chlorabgabe in Schweiß und Harn regulierend eingeschränkt wird und auf diese Weise ein für den Körper schädlicher Chlorverlust vermieden werden kann. Es erübrigt sich also beim Trainierten eine vermehrte Zufuhr von Kochsalz. Es ist nun außerordentlich bemerkenswert, daß

immer nur eine bestimmte Gruppe von Hitzearbeitern von Hitzekrämpfen befallen werden, nämlich Menschen in schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand, Kranke und Rekonvaleszenten. Übermäßige Flüssigkeitszufuhr, die die Schweißsekretion über das zum Ausgleich der Hitzewirkung notwendige Maß hinaus steigert, leistet dem Auftreten von Hitzekrämpfen ebenfalls Vorschub. In gleicher Weise wirkt sich reichlicher Genuß konzentrierter alkoholischer Getränke aus. Es handelt sich also um Personen, die offenbar nicht in der Lage sind, sich im Rahmen der durch die Hitzearbeit in Gang gebrachten körperlichen Reaktionen vor einem gefährlichen Kochsalzverlust ihres Körpers zu schützen, bzw. nicht fähig sind, ihre zum Ausgleich der Hitzewirkung notwendigen Regulationsvorgänge so umzustellen, daß der Kochsalzbestand des Körpers erhalten bleibt. Erfreulicherweise gehört es zu den Seltenheiten, daß Hitzekrämpfe den Charakter wirklich ernster Störungen annehmen, und sie lassen sich durch symptomatische Behandlung in der Regel prompt beseitigen. Von besonderer Wichtigkeit ist natürlich neben der Zufuhr von Kochsalz Wasser, am besten in Form einer Kochsalzinfusion, ferner die sofortige Einstellung körperlicher Betätigung und die Entfernung aus dem überhitzten Raum.

Auf die Zusammenhänge der *Sommersterblichkeit der Säuglinge* mit der Höhe der Lufttemperatur haben zahlreiche Autoren, besonders FINKELSTEIN, MEINERT und ILLOWAY aufmerksam gemacht, und vor allem RIETSCHEL hat sich sehr eingehend mit dieser Frage beschäftigt. RIETSCHEL unterscheidet dabei drei Krankheitsformen. Die rein hyperthermisch-konvulsive Form entspricht dem echten Hitzschlag, ist aber bei gesunden und kranken Kindern offenbar sehr selten. Ebenfalls selten ist die zweite Krankheitsform, die RIETSCHEL als hyperthermisch-diarrhoisch-konvulsive Form bezeichnet und den Hitzekrämpfen in Parallele setzt. Am häufigsten ist die dritte, die diarrhoische Form, bei der also eine eigentliche Hyperthermie fehlt, der Einfluß der hohen Außentemperatur dem Auftreten schwerer, auch infektiöser Erkrankungen der Verdauungsorgane Vorschub leistet. Insofern kommt also auch der allgemeinen Hitzeeinwirkung für das Ausbrechen und den Verlauf schwerer Verdauungskrankheiten der Säuglinge eine entscheidende und verheerende Bedeutung zu, und somit ergibt sich die Berechtigung und Notwendigkeit, die Sommersterblichkeit der Säuglinge in dem genannten Sinne den Überwärmungskrankheiten zuzurechnen. Die therapeutischen, vor allem aber die prophylaktischen Konsequenzen, die sich hieraus ergeben, verstehen sich von selbst. Auch ist zu berücksichtigen, daß einerseits die Leistungsfähigkeit der Wärmeregulation beim Säugling noch nicht so vollkommen ist als wie in späteren Jahren, und daß andererseits ein Säugling, der unzweckmäßig bekleidet unter dicken Kissen in einem überhitzten Raum steht, aus eigener Kraft nichts gegen diese seine gefährliche Situation ausrichten kann, so daß auch die notwendige Prophylaxe sich in diese Richtungen zu erstrecken hat.

II. Erkrankungen durch Lichtstrahlen.

Die sichtbaren Strahlen umfassen nur einen sehr kleinen Ausschnitt der Ätherwellen von einer Wellenlänge zwischen 400 und 760 $\mu\mu$. Nach der langwelligen Seite folgen die ultraroten Strahlen, die elektrischen Wellen und die Radiowellen. Nach der kurzwelligen Seite schließen sich die ultravioletten Strahlen an, es folgen die Röntgenstrahlen, die Gammastrahlen und schließlich die Kohlhörster Strahlen. Da wir unter Lichtwirkung jene Einflüsse verstehen müssen, die durch die Wirkungen der leuchtenden Körper ausgelöst werden, beschränkt sich die Lichtwirkung nicht auf den Einfluß des sichtbaren Wellenbezirkes. Senden doch alle leuchtenden Körper auch noch größere und kleinere Wellenlängen aus. So besteht die Lichtwirkung auch noch aus Effekten ultravioletter und ultraroter Strahlen. Die verschiedene Wirksamkeit der natürlichen und künstlichen Lichtquellen wird einmal durch die Ausdehnung des jeweiligen Spektralbezirkes, ferner durch das Mengenverhältnis der einzelnen Strahlenqualitäten untereinander bestimmt werden. Auch ist das Spektrum einiger künstlicher Lichtquellen im Gegensatz zu demjenigen der Sonne kein

kontinuierliches. Die Sonnenstrahlung liefert Wellenlängen von $292 \mu\mu$ bis etwa 18μ . Hinsichtlich der Intensität wie in der Ausdehnung des Spektrums ergeben sich wesentliche Unterschiede, die durch den Stand der Sonne und die Qualität der durchdrungenen Luftschicht hervorgerufen sind. Das extraterrestrische Sonnenspektrum hat sein Wirkungsmaximum im Blau bei $470 \mu\mu$, von der Gesamtenergie entfallen etwa 43% auf das Ultrarot, etwa 52% auf den sichtbaren Anteil und 5% auf das Ultraviolett. Mit zunehmender Wegestrecke nimmt die Atmosphäre viele ultraviolette Strahlen auf, von dem sichtbaren Spektrum verschwinden schließlich alle violetten und blauen Strahlen, dementsprechend sinkt die Gesamtenergie beträchtlich. Das terrestrische Sonnenspektrum hat sein Intensitätsmaximum bei Zenitsonne im Gelb, es wandert mit Tiefertreten der Sonne hinüber ins Rot. Bei mittleren Sonnenhöhen verteilt sich die Energie im terrestrischen Sonnenspektrum zu fast 60% auf das Ultrarot, zu etwa 40% auf den sichtbaren Spektralteil, auf das Ultraviolett entfallen kaum 1%. Wesentliche Unterschiede ergeben sich nicht nur hinsichtlich der Höhe und des Standes der Sonne, sondern auch bezüglich der Jahreszeiten für alle Teile des Sonnenspektrums. Hieraus ergeben sich die großen Unterschiede in der Wirkung der Sonnenstrahlen zu den verschiedenen Tages- und Jahreszeiten, vor allem aber zwischen der Wirkung im Tiefland und im Hochgebirge, wie vor allem DORNO hat zeigen können. Diese Dinge spielen bei den therapeutisch verwendeten künstlichen Lichtquellen naturgemäß keine Rolle. Ihre spezielle Wirkung beruht, wie betont, auf der Eigenart ihres Spektrums mit dem sich hieraus ergebenden Intensitätsmaximum, vor allem aber auch auf dem Gehalt an ultravioletten Strahlen. Während die Bogen- und Glühlampen hinsichtlich ihres Gehaltes an ultraviolettem Licht keine größeren Unterschiede gegenüber dem Sonnenlicht zeigen, ist die Quecksilberdampfampe durch einen hohen Gehalt an Ultraviolettstrahlen ausgezeichnet. Sie enthält Strahlen bis zu einer Wellenlänge von $200 \mu\mu$, durch Verwendung von Quarzglas konnte diese Strahlung nutzbar gemacht werden, da Quarz Strahlen bis $150 \mu\mu$ durchläßt im Gegensatz zum Glas, welches Wellenlängen unter $310 \mu\mu$ absorbiert.

Sehen wir von der spezifischen Wirkung des sichtbaren Spektrums auf das Sehorgan ab, so wird die Energie dieser Strahlen wie diejenige des ultraroten Lichtes in Wärme umgesetzt. Vielfach ist die Frage aufgeworfen worden, ob darüber hinaus den einzelnen Anteilen des sichtbaren Spektrums besondere Wirkungen zukommen. Möglicherweise gibt es für die Rot-Orange- und die Blau-Violettgruppe noch besondere Wirkungen. Für die Pathologie der Lichtwirkungen sind sie nach unseren bisherigen Kenntnissen bedeutungslos, so daß im einzelnen nicht darauf eingegangen werden soll. Wir haben also bei den Lichtwirkungen lediglich mit Wärmeschädigungen und den speziellen Schädigungen durch das Ultraviolettlicht zu rechnen.

Die Wirkung aller Strahlen beruht auf ihrer Absorption. Die normale und pathologische Lichtwirkung wird demnach bestimmt durch den Ort der Absorption und durch die Eindringungstiefe der einzelnen in Betracht kommenden Strahlen. Zu berücksichtigen ist ferner die Reflektion. Allen Wellenlängen der leuchtenden Körper ist ihre geringe Eindringungstiefe gemeinsam. Dennoch bestehen für die einzelnen Wellenlängen noch wesentliche Unterschiede. Wir wissen durch die klassischen, später vielfach bestätigten Untersuchungen HASSELBACHS, daß sich die Penetrationsfähigkeit mit abnehmender Wellenlänge stark vermindert. Dies tritt unterhalb von $334 \mu\mu$ besonders stark in Erscheinung. Während Strahlen von $334 \mu\mu$ noch zu 42% eine 0,1 mm starke Hautschicht passieren, sind es bei $313 \mu\mu$ noch 30%, bei $302 \mu\mu$ 8%, bei $297 \mu\mu$ 2%, bei $289 \mu\mu$ nur noch 0,01%. Fast parallel der Hochgradigkeit der Absorption geht ihre entzündungserregende Wirkung. Wie HAUSSER und VAHLE nachwiesen, beginnt die entzündungserregende Wirkung unterhalb $320 \mu\mu$, erreicht bei $297 \mu\mu$ ihr

Maximum, um nach der kurzwelligen Seite erst rasch, dann langsam abzufallen. Gegen den sichtbaren Teil des Spektrums wächst die Penetration. Besonders eingehende Untersuchungen liegen hierüber von BACHEM vor. Das sichtbare Licht dringt durch das Corium bis in das subcutane Gewebe ein, in größerem Maße von $600\mu\mu$ ab, besonders augenfällig an den Ohren, Fingern und dgl. beim roten Licht. Im beginnenden Infrarot scheint die Penetration noch zuzunehmen, um jenseits $1000\mu\mu$ wieder geringer zu werden. Im langwelligen Infrarot erfolgt wieder nur eine sehr oberflächliche Verteilung. Dieser Unterschied zwischen sichtbarem und kurzwelligem Infrarot einerseits und langwelligem Infrarot andererseits kommt in der Wärmewirkung deutlich zum Ausdruck, worauf schon SONNE hinwies und wie es LOEWY und DORNO in schönen Versuchen zeigten. Durch langwellige ultrarote Strahlen wird die Oberhaut sofort sehr stark erwärmt, wobei diese Wirkung mit Schluß der Bestrahlung sehr rasch abklingt, die Wirkung in 2,5 cm Tiefe ist nur sehr gering. Bei Sonnenbestrahlung überwiegt die Wirkung im Unterhautzellgewebe, die tiefen Gewebsschichten werden stärker erhitzt als die Oberfläche. Dabei können im Unterhautzellgewebe beträchtliche Temperatursteigerungen entstehen, wie sie an der Hautoberfläche nicht ertragen werden könnten. Der Grund liegt in der Tatsache, daß die schmerzempfindenden Nerven in der Haut selbst und nicht im Unterhautzellgewebe liegen.

Die Wärmewirkung der von den leuchtenden Körpern, insbesondere auch von der Sonne ausgehenden Strahlen erstreckt sich also mit ihrem Maximum auf das subcutane Gewebe mit seiner reichlichen Durchblutung. Es kommt zu einer Erwärmung der Gewebe über die Bluttemperatur hinaus. Als bald setzt eine reaktive Umstellung der örtlichen Durchblutung ein, die Gefäße erweitern sich und wirken als Kühlleitung, das überhitzte Blut wird abtransportiert und abgekühlt. Auf diese Weise gelingt es, eine Überhitzung des Körpers in der Regel zu vermeiden. Selbstverständlich bestehen graduelle Unterschiede je nach der Ausdehnung der bestrahlten Körperoberfläche, von Bedeutung wird weiter die Strahlungsintensität und die Möglichkeit einer ausreichenden Wärmeabgabe durch die Haut sein. Im Prinzip ist natürlich die Möglichkeit einer Wärmestauung und eines Sonnenstiches gegeben, doch genügt erfahrungsgemäß die Sonnenenergie in unseren Breiten in der Regel nicht, um beim gesunden ruhenden Menschen zur Erhitzung des ganzen Körpers auf gefährliche Temperaturen zu führen. Meist finden sich auch nach langen Sonnenbädern nur Temperatursteigerungen um Bruchteile eines Grades. Gefährdet sind allerdings auch unter körperlichen Ruhebedingungen Menschen mit labiler Körpertemperatur, also Kranke, Rekonvaleszenten und Säuglinge. Dieser Punkt ist von größter Bedeutung bei der Verwendung von Sonnenbädern zu Heilzwecken, die nur mit äußerster Kritik und unter strenger sachverständiger ärztlicher Kontrolle Verwendung finden dürfen. Während und unmittelbar nach der Sonneneinwirkung entsteht örtlich, wenn auch nicht scharf mit der betroffenen Hautpartie abschneidend, ein Erythem, welches als bald wieder abklingt. Es handelt sich um ein echtes Wärmeerythem, verursacht durch die Änderungen in der örtlichen Gefäßreaktion unter dem Einfluß der Hitzewirkung.

Das eigentliche spezifische Lichterythem, der Sonnenbrand, ist jedoch nicht Folge der Wärmeeinwirkung, sondern beruht auf einer Wirkung des ultravioletten Lichtes, wie schon FINSSEN gelehrt hat. Es wird daher vor allem von der Sonne des Hochgebirges und von den künstlichen Lichtquellen hervorgerufen werden, die reich an Ultraviolettlicht sind. Wie wir bereits betonten, sind die ultravioletten Strahlen des Sonnenspektrums und der künstlichen Lichtquellen durch ihre geringe Penetrationskraft ausgezeichnet, sie dringen nicht in nennenswertem Umfange bis zu den Hautgefäßen vor. Die Absorptionskurve für das ultraviolette Licht mit dem Maximum bei $297\mu\mu$ entspricht

der Erythemwirksamkeitskurve. Neben Eiweißbausteinen sind es die nicht verseifbaren, acetonlöslichen Lipide der menschlichen Oberhaut, die beginnend bei $313 \mu\mu$ und mit einem Maximum von $297 \mu\mu$ Ultraviolettlicht selektiv absorbieren. Ihre Absorptionskurve entspricht ebenfalls der Hautempfindlichkeitskurve von HAUSSER und VAHLE (SCHULZE und ROTHMANN). Auch das Nocovain absorbiert in ähnlicher Weise selektiv die ultravioletten Strahlen um $300 \mu\mu$, so daß Lichtentzündung und -pigmentierung durch eine vorausgegangene intracutane Novocaininjektion abgeschwächt und in ihrem Verlauf abgekürzt werden können (ROTHMANN). Das spezifische Lichterythem, der sog. Sonnenbrand, unterscheidet sich von dem akut einsetzenden Wärmeerythem dadurch, daß es erst nach einer gewissen Latenzzeit von durchschnittlich 2 Stunden auftritt, im Laufe einiger Stunden an Intensität zunimmt und im Gegensatz zu dem flüchtigen Wärmeerythem 24 Stunden und mehr bestehen bleibt. Es schneidet auch scharf mit den Grenzen der erfolgten tatsächlichen Strahleneinwirkung ab, in der Regel schließt sich Pigmentbildung an, während dies beim Wärmeerythem nur selten der Fall ist. Auf die Frage der Pigmentbildung und ihre Bedeutung wird noch zurückzukommen sein. Histologisch finden sich nach KELLER zunächst vermehrte Füllung der oberflächlichen Gefäße und reichliches Auftreten von Leukocyten, letztere offenbar durch Stoffe, die von der Epidermis in die Umgebung diffundieren, angelockt. Nach einigen Stunden zeigen sich Degenerationerscheinungen insbesondere an den Stachelzellen mit Kernzerfall und Gerinnung des Protoplasmas. Erst bei stärkeren Lichteinwirkungen kommt es auch zu analogen Degenerationen an den Basalzellen. Allmählich entwickelt sich bei zunehmender Erweiterung der Gefäße ein hämorrhagisches Hautödem, man sieht alle Zeichen der schweren Schädigung, das Auftreten von Plasmazellen, fettige Degeneration und Thrombosierungen kleiner Gefäßäste. Die nekrotisch gewordenen Zellschichten stoßen sich ab, unter kräftiger Bindegewebsbildung erfolgt Neubildung der zerstörten Epidermis. Was den ganzen Vorgang charakterisiert, ist vor allem die erst nach einer gewissen Latenzzeit einsetzende und in ihren einzelnen Phasen allmählich in Gang kommende und langsam sich steigernde Entwicklung der örtlichen Erscheinungen. Dies zeigt, daß im Gegensatz zu anderen Hautreizen unter der Einwirkung der ultravioletten Strahlen die Abgabe wirksamer Substanzen erst allmählich vor sich geht, worauf bereits LEWIS hingewiesen hat. Für die Erklärung dieser Vorgänge war die Feststellung entscheidend, daß das Lichterythem in seinen klinischen Erscheinungen denjenigen Hauterscheinungen außerordentlich ähnelt, wie sie durch Intracutaninjektion von Histamin künstlich hervorgerufen werden können (P. TRENDELENBURG, EBBECKE, LEWIS). Hieraus entstand die Auffassung des Freiwerdens histaminähnlicher Substanzen in der Haut unter der Wirkung des ultravioletten Lichtes. Nachdem ELLINGER in vitro nachweisen konnte, daß unter dem Einfluß von Ultraviolettlicht aus Histidin ein Körper mit histaminähnlicher Wirkung entsteht, gelang P. HOLTZ die chemische Identifizierung des Umwandlungsproduktes als Histamin. Zur Erklärung der Latenzzeit des spezifischen Lichterythems hatte LEWIS bereits 2 verschiedene H-Substanzen gefordert. Auf Grund der genannten neuen Erkenntnisse nimmt ELLINGER an, daß es sich bei der Erythembildung einmal um das Freiwerden histaminähnlicher, in der Haut präformierter Körper in dem Moment der Zellschädigung handelt, ein Vorgang, der allen Erythemarten gemeinsam ist. Spezifisch für das erst mit der Zeit auftretende Lichterythem bei Ultraviolettbestrahlung ist aber die langsam erfolgende photochemische Entstehung von Histamin aus dem Histidin der Haut.

An das Lichterythem schließt sich in der Regel Pigmentbildung an. Diese Lichtpigmentierung kann lange Zeit bestehen bleiben. Daß es sich bei der Pigmentierung nicht um einen spezifischen Lichtvorgang handelt, geht daraus

hervor, daß auch nach intensiven Wärmeeinwirkungen, nach Röntgenbestrahlungen, schließlich sogar nach mechanischen Einwirkungen Pigmentierung entstehen kann. Unterschiede bestehen allerdings hinsichtlich der Anordnung, der Dauer des Bestehens und der Farbe. Der Farbton der Pigmentierung ist im übrigen auch beim Sonnenlicht und bei Lichtquellen mit besonders reichlichem kurzwelligem Ultraviolettlicht etwas verschieden. Neben der üblichen fermentativen Pigmententstehung ist bei Strahleneinwirkung auch die Möglichkeit einer Pigmentbildung durch photochemische Vorgänge erörtert worden. Pigmentbildung braucht im übrigen auch nicht Folge einer Erythembildung zu sein.

In der Pigmentbildung hat man zunächst, besonders unter dem Eindruck der FINSSENSchen Tuscheversuche, den Ausdruck einer Schutzfunktion der Haut zur Erzielung einer Strahlenimmunität gesehen. Die Tatsache, daß das Hautpigment eine hohe Absorptionsfähigkeit für Lichtstrahlen besitzt, zeigt, daß dem Hautpigment eine Schutzfunktion zukommen kann. Einige Tatsachen sind es aber, die beweisen, daß Pigmentierung und Lichtschutz keine identischen Begriffe sein können, die Vorstellung des braunen Sonnenschirmes nicht aufrechterhalten werden kann. Strahlenschutz kommt auch ohne oder bei geringer Pigmentbildung zustande (PERTHES). Trotz intensiver Pigmentierung braucht kein Lichtschutz zu bestehen. Besonders wichtig ist die Tatsache, daß es in unseren Breiten normalerweise lediglich die Basalzellschicht ist, welche primär pigmentreich ist, während sich die Wirkungen des ultravioletten Lichtes in den darüberliegenden Hautschichten abspielen, das tieferliegende Pigment also einen Strahlenschutz nicht verleihen und eine Strahlenimmunität nicht hervorrufen kann. Es müssen also andere Vorgänge in der Hornschicht sein, die einen Strahlenschutz herbeiführen. MIESCHER konnte nachweisen, daß die Strahlenempfindlichkeit an den einzelnen Körperstellen der Hornschichtdicke absolut parallel geht. Hornschichtdicken von 0,03 mm bedingen bereits einen erheblichen Lichtschutz, bei einer Hornschicht von 0,1 mm ist der Schutz praktisch vollkommen. Unter der Einwirkung von Ultraviolettlicht kommt eine reaktive, hyperkompensatorische Hornbildung zustande. Nach Aussetzen der Lichtwirkung geht die Hornbildung wieder zurück. Damit erscheinen Strahlenempfindlichkeit und Strahlenimmunität in erster Linie gebunden an die Mächtigkeit der vorhandenen Hornschicht, wobei diese Schutzwirkung weniger auf einer Streuung durch das trübe Medium als auf einer echten Absorption durch aromatische Bausteine des Keratins beruhen dürfte. Ob mit dieser Feststellung die alten Theorien der Lichtgewöhnung als Folge einer Zellverdickung, einer Eiweißveränderung oder einer immunbiologischen Desensibilisierung als völlig ausgeschaltet gelten können, kann noch nicht abschließend entschieden werden. Betont muß schließlich werden, daß auch das Pigment unter bestimmten Umständen an der Schutzwirkung einen Anteil haben kann. Soweit ultraviolette Strahlen über die vorhandene Hornschicht hinaus in die Tiefe einzudringen vermögen, übt das dort vorhandene Pigment zweifellos eine Schutzwirkung aus. Bei den dunklen Rassen findet sich das Pigment normalerweise bis in die Hornschicht hinauf und bietet dementsprechend einen Lichtschutz. Aber auch bei der Lichtpigmentierung heller Rassen kommt es alsbald zu einer Pigmentverschiebung nach den oberen Hautpartien, womit sich das in die Hornschicht gelangte Pigment an der Schutzwirkung beteiligt. In den ersten Tagen nach der Lichtentzündung kommt diesem relativ rasch in Gang kommenden Vorgang der Pigmentwanderung eine wesentliche Bedeutung zu (KELLER), während später andere Schutzfunktionen, insbesondere die Verdickung der Hornschicht in den Vordergrund treten. Während also das Pigment als Strahlenschutz im ganzen gesehen und im Gegensatz zu früheren Auffassungen eine relativ untergeordnete Rolle spielt, wäre ein Wärmeschutz eher vorstellbar. Es hat jedoch den Anschein, daß ihm auch in dieser Hinsicht

eine wesentliche Bedeutung nicht zukommt. Es ergibt sich aber hieraus auch, daß die Tatsache einer Pigmentierung mit Gesundheit nichts zu tun hat (BRODY), der Pigmentierung nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse der Charakter eines Heilfaktors nicht zukommt. Übermäßig starke Pigmentierung kann sogar ein prognostisch ungünstiges Zeichen sein, wenn sie der Ausdruck einer gesteigerten Labilität der Hautzellen ist (POLLAND). Auf einem besonderen Blatt stehen natürlich diejenigen Pigmentierungen, die im Rahmen bestimmter Krankheiten auftreten.

In das Problem örtlicher Hautschädigungen sonst gesunder Individuen ist durch den Nachweis der Erzeugbarkeit von **Lichttumoren** ein neuer Gesichtspunkt hineingetragen worden. PUTSCHAR und HOLTZ wiesen als erste nach, daß man bei Ratten und Mäusen durch monatelange Ultraviolettbestrahlung bösartige Tumoren erzeugen kann. Nach 37 Wochen zeigten alle Tiere zum Teil multiple Carcinome, daneben auch papillomatöse Tumoren, auch Metastasen waren in einzelnen Fällen vorhanden. Diese Ergebnisse sind später von anderer Seite bestätigt worden (ROFFO, HERLITZ, JUNDELL und WAHLGREEN, BÜNGELER). Diese Resultate sind jedoch auf den Menschen nicht übertragbar, denn einmal ist der Mensch nicht so strahlempfindlich wie die genannten Versuchstiere, auch müßte die Bestrahlung beim Menschen täglich über 15 bis 40 Jahre durchgeführt werden (BÜNGELER, MIESCHER). Von einer Gefährlichkeit einer Ultraviolett- und Sonnenbestrahlung für den Menschen kann in dieser Richtung nicht gesprochen werden. Möglicherweise kommt jedoch bei der Entstehung von Hautcarcinomen den ultravioletten Strahlen im Zusammenhang mit photosensibilisierenden Substanzen eine Bedeutung zu, zumal die spontan auftretenden Hautkrebs vorwiegend im Gesicht, also an lichtausgesetzten Hautstellen entstehen.

Eine Lichtüberempfindlichkeit der Haut spielt naturgemäß für das Auftreten von Lichtkrankheiten eine wesentliche Rolle. Die **Lichtempfindlichkeit** der Haut ist schon natürlicherweise und unter dem Einfluß bestimmter Umstände weitgehenden Schwankungen unterworfen. Bekannt ist die wesentlich höhere Lichtempfindlichkeit blonder und rotblonder Menschen gegenüber dunkelhaarigen. Auch in verschiedenen Lebensperioden ist sie verschieden, so ist die Lichtempfindlichkeit Neugeborener gering. Die jahreszeitlichen Schwankungen mit dem ersten Maximum im Frühjahr und dem Minimum im Sommer sind sicher im wesentlichen Ausdruck der Lichtgewöhnung im Sommer und der Entwöhnung im Winter. Darüber hinaus spielen aber auch innersekretorische Einflüsse für die Schwankungen in der Lichtempfindlichkeit eine Rolle, in erster Linie ist hier an die Schilddrüse und an die Genitaldrüsen zu denken. Die Beziehungen zwischen Sexualdrüsen und Licht bestehen im übrigen in beiden Richtungen. So erlöschen bei den Eskimofrauen die Menses während der Polarnacht, bei den Männern nimmt die Libido ab (LLEWELLYN). Über die verschiedensten Variationsmöglichkeiten der Lichtempfindlichkeit des Menschen liegt ein ausgedehntes Schrifttum vor, welches auch viele Anregungen für theoretische Erörterungen gibt (Schrifttum bei ELLINGER, Sonderband 20 der Strahlentherapie). Auf weitere Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden, in unserem Zusammenhang interessiert vielmehr die ausgesprochene *Lichtüberempfindlichkeit*, die bei normalerweise reaktionslos vertragenen Lichteinwirkungen zu krankhaften Reaktionen an der Haut, aber auch einmal zu schweren Krankheitszuständen allgemeiner Art führt. So sind urticarielle Hautveränderungen, Hydroa vaccineforme, Ekzeme und andersartige Dermatosen beschrieben worden. Dabei kann die Lichtidiosynkrasie gegen die verschiedenen Anteile des Sonnenspektrums bestehen. Bei den beiden Brüdern mit Hydroa vaccineforme, über welche MARTENSTEIN berichtet,

bestand Überempfindlichkeit gegen alle Strahlen des ultravioletten Spektralbezirktes, bei intensiver Strahleneinwirkung kam es zu Erythem und Quaddelbildung ohne Inkubation. FREI beschreibt eine örtliche urticarielle Hautreaktion auf Sonnenlicht, wobei die wirksame Strahlengruppe im kurzwelligen sichtbaren oder langwelligen ultravioletten Spektralanteil zu suchen war. In der Beobachtung von DUKE bestand Überempfindlichkeit gegen blauviolett Licht. URBACH und KONRAD beschreiben einen Fall von Prurigo aestivalis Hutchinson als Überempfindlichkeitsreaktion gegen den gelbroten Anteil des sichtbaren Spektrums. Es handelt sich in diesen Fällen zweifellos um echte, optische Sensibilisationskrankheiten. Im konkreten Fall ergibt sich die Frage, ob es sich um exogene oder endogene Sensibilisationskrankheiten handelt. Die Photosensibilisierung beruht nach der Entdeckung v. TAPPEINERS auf dem Vorhandensein fluoreszierender Substanzen, wobei diese Substanzen im Körper selbst entstehen oder von außen in den Körper gelangen können. Typische exogene Sensibilisationskrankheiten der Tiere sind die Kleekrankheit und die Buchweizenkrankheit. Ob es beim Menschen alimentär bedingte Sensibilisationskrankheiten gibt, steht noch nicht fest. Auf jeden Fall handelt es sich um große Seltenheiten. BLUM und WEST erörtern an Hand einer einschlägigen Beobachtung die Möglichkeit von Carotinoiden als Sensibilisatoren. Bei einer urticariellen Reaktion auf Sonnenlicht entsprach die Empfindlichkeitskurve der Absorptionskurve der Karotininlösung. Der Beweis für die Auffassung gelang jedoch experimentell nicht. Bestimmte Medikamente können eine Lichtüberempfindlichkeit hervorrufen, so Eosin und einige Teerpräparate (ausführliche Darstellung und Schrifttum bei v. TAPPEINER, JODLBAUER, HAUSMANN und ELLINGER). Als typische endogene Sensibilisationskrankheiten des Menschen ist nur die Porphyrie bekannt. HAUSMANN hat als erster auf die sensibilisierende Wirkung der Porphyrine, auch der synthetischen, hingewiesen. Berühmt geworden ist der heroische Selbstversuch von BETZ mit 0,2 g Hämatoporphyrin, wodurch er bei sich das typische und schwere Bild einer Lichtkrankheit erzeugte. Die Beschreibung eines klassischen Bildes schwerster Hämatoporphyrin verdanken wir GÜNTHER. Auf das Krankheitsbild als solches soll hier nicht eingegangen werden, da es an anderer Stelle dieses Handbuches geschehen ist. Eine Reihe von Hautkrankheiten kann durch Licht verschlimmert werden.

Entsprechend der Begrenzung der Lichtwirkung auf das Gebiet der Haut erschöpfen sich die unmittelbaren Lichtschäden ebenfalls mit den in der Haut sich abspielenden krankhaften Vorgängen und dort eintretenden Veränderungen. **Prophylaktisch** ist wichtig, daß man über die allgemeine, sich ohne weiteres ergebenden Maßnahmen hinaus durch bestimmte Salben einen gewissen Schutz gegen eine schädigende Lichtwirkung erzielen kann. Die Salben haben dabei den Zweck, schädlich wirkende Strahlenmengen zu absorbieren. Andere Salben erhöhen die Reflektion und verhindern dadurch eine zu intensive Wirkung auf die Haut. Die *Behandlung* der Hauterscheinungen gehört in erster Linie in das Gebiet der Dermatologie. Darüber hinaus sind Versuche gemacht, die Wirkung der örtlichen Behandlung durch diätetische Maßnahmen zu unterstützen.

Über die Hautwirkungen hinaus sind eine große Anzahl *weiterer Einflüsse des Lichtes* auf Organe und Organfunktionen, auf Stoffwechselvorgänge, auf das Blut, das Nervensystem, auf Immunisierungsvorgänge u. a. m. beschrieben worden. Es handelt sich hierbei um indirekte Ultraviolettwirkung, ausgelöst durch die Vorgänge in der Haut, die sich aus den unmittelbaren Lichteinwirkungen ergeben. So vielseitig und lehrreich diese Erkenntnisse auch sind, so muß auf ihre Wiedergabe an dieser Stelle verzichtet werden. Zeigt sich doch, daß trotz der vielfachen Veränderungen meist kurzdauernder Art, die nach einer intensiven Lichtwirkung zustande kommen, Allgemeinerkrankungen

vorher gesunder Menschen nicht bekannt geworden sind. Der Sonnenstich muß, wie bereits betont, als Ausdruck einer Wärmestauung angesehen und dem Hitzschlag gleichgesetzt werden. Die bei starker Besonnung des Schädels beobachteten meningealen Reizerscheinungen (RÖMER, REHDER) dürften ebenfalls als Folge der Überhitzung des Kopfes aufzufassen und nicht mit dem Sonnenbrand als solchem in Verbindung zu bringen sein. Diese Dinge sind bereits an anderer Stelle erörtert worden.

III. Erkrankungen durch Röntgen- und Radiumstrahlen.

Einleitung.

Im Spektrum der elektromagnetischen Wellen schließen sich dem Gebiet der ultravioletten Strahlen nach der kurzwelligen Seite die Grenz-, Röntgen- und Radium-Gammastrahlen an. Es handelt sich also um Strahlen sehr kleiner und kleinster Wellenlängen. Je kürzer ihre Wellenlängen, desto größer die Durchdringungsfähigkeit und damit ihre Energie. Die sog. weichen Röntgenstrahlen mit Wellenlängen zwischen 1,0 und 0,1 Å (eine Ångströmeinheit = $\frac{1}{10} \mu\mu = 1 \text{ mal } 10^{-8} \text{ cm}$) haben eine geringere Eindringungstiefe als die harten Röntgenstrahlen (gebräuchlichste Wellenlänge zwischen 0,1 und 0,05 Å) und finden demnach vorwiegend in der Röntgendiagnostik und der Hauttherapie Verwendung, während zur Behandlung von Krankheitsprozessen in der Tiefe des Körpers die Durchdringung mit harten Strahlen zur Anwendung kommt. Die sog. Grenzstrahlen (BUCKY), die hinsichtlich ihrer Wellenlänge zwischen den ultravioletten und den Röntgenstrahlen liegen, haben insofern eine gewisse Ähnlichkeit mit den ultravioletten Strahlen, als sie wie diese nur eine sehr geringe Eindringungstiefe besitzen. Sonst haben sie jedoch mit den ultravioletten Strahlen nichts gemein, sind vielmehr hinsichtlich ihrer Herstellung und ihrer biologischen Wirkungen als ultraweiche Röntgenstrahlen zu bezeichnen. Ihre Wellenlänge zwischen 1 und 4 Å ist im übrigen schon wesentlich kleiner als die kürzeste Wellenlänge des Ultraviolettlichtes mit 1000 Å. Nach der kurzwelligen Seite schließt sich an die Röntgenstrahlen die Gammastrahlung der radioaktiven Substanzen mit einer Wellenlänge von 0,01 Å = 10^{-10} cm an, die durch eine besonders große Durchdringungstiefe gekennzeichnet ist.

Auf die schwierige Frage des biologischen Wirkungsmechanismus der Röntgen- und Radiumstrahlen soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden, hinsichtlich der verschiedenen Theorien muß auf die Fachliteratur verwiesen werden. Wichtig ist, daß im Gegensatz zu den Verhältnissen des sichtbaren Spektrums und des Ultraviolettlichtes die biologische Wirkung aller Wellenlängen der Röntgen- und Radiumstrahlen prinzipiell die gleiche ist, es sind also je nach der Dosierung und bei der Verwendung harter oder weicher Strahlen immer nur quantitative und keine qualitativen Unterschiede in der Wirkung zu erwarten. Angriffspunkt des Strahlenreizes ist die Zelle, der Strahlenreiz führt zur Änderung der Zellstruktur und der Zellfunktion. Der Grad der Veränderungen ist gebunden an die Strahlenmenge, die am Erfolgsorgan zur Wirkung kam. Man hat die Wirkung der Strahlenenergie mit einem Medikament verglichen. Entsprechend der ARNDT-SCHULZschen Regel wäre dabei zu erwarten, daß kleine Dosen erregend, mittlere hemmend und große zerstörend wirken. Eine Leistungssteigerung der Zellfunktion durch Röntgen- und Radiumstrahlen kommt vor, wird allerdings nur selten beobachtet, geht im übrigen mitunter später in eine Leistungsherabsetzung über. Praktisch steht bei der Strahlen-

therapie die hemmende und zerstörende Wirkung der Strahlen absolut im Vordergrund, mit steigender Dosis geht das geschädigte Gewebe zugrunde. Je nach der Intensität der Strahlenwirkung entstehen reversible und irreversible Wirkungen. Eine an sich reversible Wirkung kann einen Locus minoris resistentiae hinterlassen, so daß eine Wiederholung der Bestrahlung zu irreversiblen Veränderungen, also zu einer Strahlenschädigung führt (Kumulationswirkung). Die Strahlenwirkung kann eine unmittelbare sein, jedoch können auch nicht direkt getroffene Zellen durch Veränderungen, die an den bestrahlten Zellen verursacht wurden, in Mitleidenschaft gezogen werden.

Die morphologischen Veränderungen an der bestrahlten Zelle betreffen in erster Linie den Kern, und zwar seine Chromatinsubstanz. Bei besonders empfindlichen Zellen kann ein sofortiger Kernzerfall beobachtet werden. Meist wird ein langsam verlaufender Auflösungsprozeß der Zellen feststellbar. Man sieht Aufquellung, später Schrumpfung des Kernes, Auftreten von Chromatinschollen, Vakuolisierung des Protoplasma und schließlich vollständige Cytolyse. Störungen der Kernteilung zeigen oft erst nach einer gewissen Zeit an, daß eine Strahlenschädigung erfolgt ist. Je nach dem Grade der stattgefundenen Zellschädigung werden alle Lebensvorgänge der Zellen bis zum endgültigen Erlöschen gestört sein können. Für die meisten Strahlenreaktionen ist charakteristisch, daß sie nicht sofort während oder kurz nach der Bestrahlung in Erscheinung treten, sondern erst nach einem mehr oder weniger langen symptomlosen Intervall. Die Latenzzeit ist sehr verschieden und stellt zunächst einen rein klinischen Begriff dar. Wird sie doch bestimmt durch den Zeitpunkt, zu dem die ersten Veränderungen erkannt werden, wobei zugegeben werden muß, daß die Möglichkeiten einer frühzeitigen Erkennung stattgehabter Schädigungen beschränkt sind. Zwei Faktoren sind in erster Linie maßgebend für die Dauer der Latenzzeit, die verwendete Strahlendosis und die spezielle Strahlenempfindlichkeit des bestrahlten Gewebes. Je höher die Dosis und je empfindlicher die Zelle, desto kürzer die Latenzzeit. Die Empfindlichkeit der einzelnen Zellen und Gewebe ist außerordentlich verschieden, dies gilt sowohl für normale wie für erkrankte Gewebe. Im Prinzip kann bei entsprechender hoher Dosierung jedes Gewebe durch Röntgenstrahlen geschädigt und abgetötet werden. HEINEKE und PERTHES geben folgende Übersicht über die Strahlenempfindlichkeit verschiedener Gewebe, geordnet nach der abnehmenden Strahlenempfindlichkeit:

A. Normale Gewebe.

Lymphatisches Gewebe.
Hoden, Ovarien.
Kindliche Gesichtshaut,
Kindlicher Knorpel.
Schleimhaut.
Haarpapille.
Kindliche Rumpfhaut.
Gefäßintima.
Gesichtshaut des Erwachsenen.
Schweiß- und Talgdrüsen.
Kopf- und Rumpfhaut des Erwachsenen.
Leber- und Nierenparenchym.
Bindegewebe.
Muskel.
Knorpel.
Knochen.

B. Erkrankte Gewebe.

Leukämische und pseudoleukämische Gewebe.
Frische psoriatische Plaques.
Akute Ekzeme.
Chronische Ekzeme.
Mycosis fungoides, Lymphosarkom.
Acne vulgaris.
Alte psoriatische Plaques.
Kleinzellige Rundzellensarkome.
Hypertrophische Prostata.
Lupus hypertrophicus exulcerans.
Tuberkulöse Lymphome.
Carcinome.
Mykotisches Haar.
Tuberkulöse Knochenherde.
Struma parenchymatosa.
Lupus, plane trockene Form.
Verrucae.
Lupus verrucosus.
Fibrome.
Myome.
Das alopecische Haar.
Lipome.
Chondro- und Osteosarkome.

Diese Übersicht zeigt, daß z. B. die regionäre Hautempfindlichkeit eine verschiedene ist. Sie zeigt weiter die weit höhere Strahlenempfindlichkeit der Kinder. Nach HOHLFELDER ist die Haut des 2jährigen Kindes 3—4mal so empfindlich als die des Erwachsenen, was jedoch in diesem Ausmaß von anderen Autoren nicht bestätigt wird (FLASKAMP). Zu der Zeit der Pubertät wird etwa die Strahlenempfindlichkeit des Erwachsenen erreicht, alte Menschen scheinen wieder etwas weniger empfindlich zu sein. Innerhalb des gleichen Gewebes ist die Empfindlichkeit der Zellen keine absolut gleichmäßige. Das wird insbesondere auch bei Bestrahlung krankhafter Gewebe, etwa von Tumoren, beobachtet. Vielleicht hängt diese verschiedene Empfindlichkeit im Bereich einzelner Zellarten mit der verschiedenen Empfindlichkeit bestimmter Teilungs- und Entwicklungsstadien der Kerne zusammen. Darüber hinaus läßt sich auch keine absolute Zahl für die Empfindlichkeit aufstellen, vielmehr bestehen individuelle Schwankungen in der Größenordnung $\pm 15\%$ (FLASKAMP), andere Autoren geben noch größere Schwankungsbreiten an. Sofern die sichtbaren Strahlenwirkungen aus dieser physiologischen Schwankungsbreite herausfallen, ergibt sich die Frage einer effektiv veränderten Strahlenempfindlichkeit und ihrer Gründe. Fälle einer stark herabgesetzten Strahlenempfindlichkeit sind nur selten beschrieben worden, ihre Ursache unklar. Die Frage der Gewöhnung im Sinne einer erwerblichen Strahlenfestigkeit wird im allgemeinen verneint, bezüglich der normalen Gewebe sicherlich mit Recht. Die Haut läßt bei wiederholter Bestrahlung eher eine erhöhte Empfindlichkeit erkennen. Bei den malignen Tumoren, die im Laufe einer Bestrahlungsserie strahlenrefraktär werden, ist die Frage einer eintretenden Gewöhnung zumindest diskutierbar. Es ist natürlich sehr schwierig, hierüber ein sicheres Urteil zu gewinnen. Praktisch sehr viel wichtiger ist das Problem der erhöhten Strahlenempfindlichkeit. In diesem Zusammenhang hat sich auch die Frage nach einer Strahlenidiosynkrasie ergeben, deren Existenz allerdings von zahlreichen maßgebenden Autoren abgelehnt wird, jedenfalls im Sinne eines selbständigen Krankheitsbildes. Vielfach erweist sich die erhöhte Strahlenempfindlichkeit als bedingt durch einen zusätzlichen endogenen, aus dem Krankheitsgeschehen selbst stammenden Faktor. Man hat auch in diesen Fällen von Kumulationsschäden gesprochen. Am eindruckvollsten und am leichtesten verständlich sind diejenigen Fälle von Strahlenüberempfindlichkeit, wie sie bei den verschiedensten Hautaffektionen, auch noch einige Zeit nach Abklingen des Hautprozesses, beobachtet werden können. Demgegenüber bezeichnet man als Kominationschäden (WINTZ) solche Strahlenschäden, bei denen die Strahlenüberempfindlichkeit durch Hinzutreten einer exogenen Hautschädigung zustande gekommen war. Dabei kommen als Trauma in erster Linie rein mechanische Momente in Betracht, daneben auch Traumen anderer Art wie chemische, thermische usw. Die erhöhte Strahlenempfindlichkeit findet sich aber nicht nur bei Erkrankungen und Schädigungen der Haut, so wird auch bei andersartigen, den Gesamtorganismus stark in Mitleidenschaft ziehenden Erkrankungen Strahlenüberempfindlichkeit beschrieben. Beispiele dieser Art wären die BASEDOWsche und die ADDISONsche Krankheit, Diabetes, Nephritis, infektiöse Erkrankungen und septische Zustände. Schwieriger liegt die Situation bei dem Versuch, konstitutionelle Merkmale in Beziehung zur Strahlenempfindlichkeit zu bringen. Gesetzmäßige Verhältnisse lassen sich in dieser Richtung jedenfalls nicht feststellen. Gewisse Medikamente erhöhen die Strahlenempfindlichkeit, und zwar sowohl bei äußerer wie auch bei innerer Anwendung. Zu erwähnen wären in diesem Zusammenhang Gold- und Silber- und Kupferpräparate, ferner Salvarsan, Brom, Jod und Chinin. In diesen Fällen liegt also eine erworbene Überempfindlichkeit für die Dauer der Medikation vor. Interessant ist, daß ebenso wie beim

Ultraviolettlicht auch eine Empfindlichkeitssteigerung gegen Röntgen- und Grenzstrahlen mit Porphyrinen erzielt worden ist. Praktische Bedeutung hat in diesem Zusammenhang eine Beobachtung von TROSTLER. Der Autor sah eine Empfindlichkeitssteigerung gegen Röntgenstrahlen bei Porphyrinämie und Porphyrinurie, die durch Verabreichung von Barbitursäurepräparaten hervorgerufen waren. Es erweist sich also die Strahlenüberempfindlichkeit als ein außerordentlich vieldeutiges Krankheitssymptom, dessen sekundärer Charakter in der Regel aus dem Vorliegen endogener oder exogener Momente erwiesen werden kann. Gerade die vielseitigen Möglichkeiten, die zu einer mehr oder weniger deutlichen Änderung, meist einer Erhöhung der Strahlenempfindlichkeit führen können, machen das Vorkommen einer Strahlenidiosynkrasie im Sinne einer selbständigen Krankheit unwahrscheinlich, zumal, wie betont, bei nachgewiesener Strahlenüberempfindlichkeit eine auslösende Ursache fast immer gefunden werden kann. Praktisch ergibt sich für die Strahlentherapie hieraus die Forderung, vor Einleitung der Behandlung sich darüber klar zu werden, ob und in welchem Umfang nach dem Gesundheitszustand des Organismus mit einer veränderten Strahlenempfindlichkeit zu rechnen ist. Strahlenschäden sind immer Ausdruck einer Überdosierung. Je nach der Strahlenqualität haben wir mit oberflächlichen oder Tiefeneinwirkungen, je nach der Quantität mit entzündlichen oder kaustischen Veränderungen und deren Folgen zu rechnen. Bei der diagnostischen Anwendung von Röntgenstrahlen ist heute jede schädigende Wirkung unbedingt vermeidbar. In der Therapie müssen unter Umständen Nebenwirkungen in Kauf genommen werden, besonders wenn bei der Tiefentherapie große und größte Dosen Anwendung finden. Die ungünstigen Nebenwirkungen betreffen dann die mitbestrahlten Körperteilen. Immer müssen die möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen in einem richtigen Verhältnis zu der Schwere des mit hohen Röntgendosen behandelten Grundleidens bestehen.

A. Die Schädigungen durch Röntgenstrahlen.

1. Haut.

Es liegt in der Natur der Sache, daß in erster Linie die Haut einer Schädigung durch Röntgenstrahlen ausgesetzt ist. So stehen auch die Röntgenschädigungen der Haut zahlenmäßig bei weitem an erster Stelle, sind auch klinisch wie experimentell am besten bekannt und erforscht. Ob es an der Haut zu reversiblen oder irreversiblen Veränderungen, also zu Röntgenschädigungen kommt, ist nur eine Frage der Dosierung. Als Hauteinheitendosis (HED nach SEITZ und WINTZ) bezeichnet man bekanntlich diejenige biologisch ermittelte maximale Strahlendosis, die bei einmaliger Verwendung keine Schädigung der Haut, also nur reversible Veränderungen hervorruft. Als erste, sofort nach einer Röntgenbestrahlung auftretende Reaktion kommt es zu einem Früherythem, welches in wenigen Tagen wieder verschwindet. Dosen von etwa 60% der HED vermögen dieses Früherythem bereits auszulösen. Bei Einwirkung einer vollen HED erscheint nach einer Latenz von etwa 10 Tagen das Haupterythem wesentlich langsamer als das Früherythem, an Intensität zunehmend und dann wieder abklingend, welches fließend nach weiteren 10 und mehr Tagen in das Pigmentstadium übergeht. Diese Pigmentierung kann Monate und Jahre bestehen bleiben. Außer der Pigmentbildung in den Basalzellen der Epidermis und den Chromatophoren der Cutis lassen sich unter der Einwirkung einer HED keine Veränderungen nachweisen, auch die Pigmentbildung verschwindet wieder, wenn auch mitunter erst nach langer Zeit. Funktionsstörungen bleiben

dann nicht zurück. Die Röntgenpigmentierung stellt aber insofern nur einen bedingt reversiblen Vorgang dar, als sie für die Dauer ihres Bestehens einen *Locus minorus resistentiae* schafft. Das gilt nicht nur für eine erneute Einwirkung von Röntgenstrahlen, sondern auch für andersartige Einwirkungen mechanischer, thermischer, chemischer oder anderer Natur, wodurch Kombinationsschäden entstehen können. In diesem Zusammenhang sei besonders auf die Gefährlichkeit einer Sonnen- oder Ultraviolettlichtbestrahlung hingewiesen. Auch bietet das tiefliegende Röntgenpigment keinen Schutz gegen Ultraviolettlicht.

Die irreversiblen Veränderungen der Haut, also die eigentlichen Röntgen-schädigungen der Haut treten bei Überschreitung der HED auf. Sie tragen einen gänzlich anderen Charakter als die bisher beschriebenen Hautreaktionen. Eine vollständige *Restitutio ad integrum* ist grundsätzlich nicht möglich. Es handelt sich um Krankheitsbilder, die allein durch die Strahlenwirkung und ohne Beziehung zu dem Krankheitsbild, dessentwegen die Bestrahlung erfolgte, verursacht sind. Ob und inwieweit in einzelnen besonders gelagerten Zellen die einer Bestrahlungsbehandlung unterzogene Krankheit einmal bedeutungsvoll werden kann, wird noch zu erörtern sein.

Klinisch kann man die Hautschädigungen in zwei große Gruppen einteilen. Die akuten Strahlenschäden, die sog. Röntgenverbrennungen, finden wir beim bestrahlten Kranken, bei dem eine einmalige Überdosierung erfolgte oder in zu kurzer Folge größere Strahlenmengen gegeben wurden. Die chronischen Hautschädigungen bieten klinisch und anatomisch ein ganz anderes Bild, sie entwickeln sich in der Folge monate- und jahrelanger Einwirkungen kleiner und kleinster Röntgendosen. Sie stellen Berufskrankheiten aller derjenigen dar, die ohne genügenden Schutz jahrelang im Röntgenbetrieb tätig waren. So sind vor allem eine ganze Reihe von Röntgenärzten der ersten Röntgenära auf diese Weise zum Opfer ihres Berufes geworden. Im Schrifttum sind zahlreiche heroische Selbstberichte niedergelegt.

Die akuten Hautschädigungen hat HOLZKNECHT in 4 Grade eingeteilt, wobei die Übergänge fließend sind. Bei der Reaktion ersten Grades fehlen entzündliche Erscheinungen, manchmal geben die Kranken ein leichtes Wärmegefühl an. Ein bis zwei Wochen nach der Bestrahlung tritt eine leichte Schuppung der Haut ein, die Haare fallen aus, Pigmentbildung schließt sich an. Im Laufe kurzer Zeit erfolgt praktisch *Restitutio ad integrum*. Die Hautreaktion zweiten Grades nach HOLZKNECHT zeigt wesentlich stärkere Symptome, sie entspricht der *Dermatitis hyperaemica erythematosae* nach KIENBÖCK und DOHAN. Sie trägt den Charakter einer akuten Hautentzündung und tritt etwa 2 Wochen nach Einwirkung der Röntgenstrahlen auf. Charakterisiert ist sie durch heftige Rötung und Schwellung, verbunden mit Hitze- und Spannungsgefühl. Über Schmerzen wird weniger als über heftiges Hautjucken und -brennen geklagt. Beim Übergang des Erythems in Pigmentierung kommt es zur Schwellung der Haarfollikel und zum Haarausfall. Die Haut beginnt abzuschilfern, es besteht Neigung zu sekundärer Infektion. Histologisch finden sich degenerative Veränderungen in den betroffenen Hautschichten, vor allem an den Kernen, an den Capillarendothelien und an den Zellen der Anhangsgebilde der Haut. Im Laufe der Zeit, mitunter erst nach Monaten, gehen die Erscheinungen zurück, es kommt zur Abheilung unter Hinterlassung atrophischer, meist tief pigmentierter Narben. Häufig kommt es jedoch zu depigmentierten Stellen in den Narben. Zahlreiche Teleangiektasien können sich im bestrahlten Gebiet entwickeln. Gewisse Unterschiede in den Hautveränderungen ergeben sich, je nachdem, ob es sich um eine Einwirkung harter oder weicher Strahlen handelte. Die geschilderten Verhältnisse entsprechen denen einer Hartstrahleinwirkung. Demgegenüber spielt sich die Weichstrahlenwirkung nur in den oberflächlichen Epidermisschichten

ab. Hier ist jedoch bei gleicher Dosis entsprechend der stärkeren Absorption die schädigende Wirkung eine viel intensivere, der Entzündungszustand tritt viel rascher und heftiger auf als bei der Hartstrahleinwirkung. Die Wirkung erschöpft sich auch in den obersten Hautpartien, es kommt nicht zur Follikelschwellung, nicht zum Haarausfall. Nach Abheilung der Veränderungen bleibt eine erhebliche Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit gegen die verschiedensten Reize zurück.

Den stärksten Grad der Röntgenentzündung stellt die Reaktion 3. Grades nach HOLZKNECHT, die Dermatitis bullosa nach KIENBÖCK und DOHAN dar. Sie tritt nach 6—10 Tagen auf und ist durch ihre außerordentliche Schmerzhaftigkeit charakterisiert. Unter heftigsten Entzündungserscheinungen kommt es zu Blasenbildung und Exsudation, Haarausfall und partieller Zerstörung der Papillen, Schweiß- und Talgdrüsen. Im histologischen Bild sieht man neben schweren degenerativen Veränderungen vor allem an epithelialen Gebilden und ausgedehnten Kernschädigungen Ödembildung und entzündliche Infiltration. Die Ausheilung erfolgt erst nach Wochen und Monaten unter Hinterlassung ausgedehnter Narben mit teilweise pigmentierter, teilweise pigmentfreier, haarloser atrophischer Haut, in der sich mit der Zeit reichlich Teleangiektasien bilden. Noch sehr spät können sich im Narbengewebe sekundäre Nekrosen entwickeln.

Der Zustand der Dermatitis bullosa leitet unmittelbar über zu der Reaktion 4. Grades als dem höchsten Grad akuter Röntgenschädigungen, dem Röntgenulcus. Nachdem schon wenige Tage nach erfolgter Röntgenbestrahlung schwerste Entzündungserscheinungen aufgetreten sind, kommt es meist im Laufe weniger Wochen zu schweren und tiefgreifenden Nekrosen und der Ausbildung eines scharfrandigen Röntgengeschwürs, welches durch seine besonders große Schmerzhaftigkeit ausgezeichnet ist. Im histologischen Bild betreffen die schwersten degenerativen Veränderungen nun auch das Bindegewebe und vor allem das Gefäßsystem. Der Verlauf eines Röntgenulcus kann sich sehr verschieden gestalten, immer ist es durch seine geringe Heilungstendenz und dementsprechend durch seinen monate- und jahrelangen Verlauf gekennzeichnet. Von der Peripherie her setzt Vernarbung ein, kann aber plötzlich stehenbleiben. Das Geschwür wirkt torpide, es kann auch zu neuen Zerfallserscheinungen kommen. Schließlich kommt es nach Monaten und Jahren zur Vernarbung unter schwerster Entstellung. Die Haut ist dünn und weiß, an den Geschwürsrändern zeigt sich scheckige Pigmentierung, Teleangiektasien bilden sich aus. Durch Schädigung tiefer gelegener Gewebe, vor allem der Lymphbahnen und des Fettgewebes kann sich eine derbe Infiltration des Narbenbodens und der Umgebung bilden. Man bezeichnet diese Veränderungen als chronisch-induriertes Ödem (JÜNGLING) oder als Röntgeschwiele (WINTZ). Wichtig ist, daß auch ein zur Ausheilung und Vernarbung gekommenes Röntgenulcus in besonders hohem Maße ein Locus minorus resistentiae für alle später einwirkenden Reize bleibt. Gelegentlich sind auch Ulcera erst nach monate- und jahrelanger Latenz gesehen worden. Während man zunächst annahm, daß es sich bei derartigen Spätulcera um Kumulationsschäden in der Folge wiederholter therapeutischer Applikation kleiner Strahlendosen handeln müßte, stehen jetzt die meisten Autoren auf dem Standpunkt, daß diese Spätulcera nicht Ausdruck reiner Strahlenschädigung sind. Man sieht in ihnen vielmehr den Ausdruck von Kombinationsschäden (Metaröntgenschädigungen nach GROEDEL), aufgetreten durch die Einwirkung andersartiger neuer Traumen auf das röntgengeschädigte Gewebe. So beschreibt HOLZKNECHT ein Anästhesieulcus der Röntgenhaut, welches sich nur bei Fällen entwickelte, bei denen die Haut vorher mit Anästhesin behandelt war. KELEN sieht die aufgetretenen Teleangiektasien als bedeutungsvoll für die Ausbildung von Spätgeschwüren an.

Gegenüber den geschilderten akuten Röntgenschädigungen bieten die chronischen Röntgenschädigungen, wie sie sich unter dem Einfluß dauernder Einwirkung kleiner und kleinster Röntgendosen entwickeln, ein ganz anderes Bild. Die chronische Röntgenschädigung als Folge der Röntgentherapie ist ein sehr seltenes Ereignis, sie stellt vielmehr eine typische Berufskrankheit dar. Befallen ist in erster Linie die Hand, da sie beim Röntgenarzt und Röntgeningenieur in erster Linie der Schädigung ausgesetzt sein wird. Aber auch an anderen Körperstellen kommen chronische Strahlenschädigungen selbstverständlich vor. So schildert ein Selbstbericht von KÖHLER typische Veränderungen an seinen Unterschenkeln. Die Haut verliert an Elastizität, wird dick, spröde, rissig und schließlich atrophisch. Der Haarwuchs wird spärlich, die Funktion der Schweiß- und Talgdrüsen ist gestört. Es besteht außerordentliche Empfindlichkeit gegen Reize aller Art, Druck und Berührung, Wärme und Kälte. Geklagt wird über ein unangenehmes Spannungsgefühl. Mit der Zeit bilden sich schmerzhaftes Rhagaden, aus denen sich schmerzhaftes Ulcera entwickeln können. Die Nägel werden brüchig. In der atrophischen Haut bilden sich Teleangiectasien. Besonders charakteristisch ist das Auftreten von zahlreichen Hyperkeratosen, von HOLZKNECHT als präcanceröse Bildungen bezeichnet.

Auf dem Boden der hyperkeratotischen oder ulcerösen Form chronischer Röntgendermatitis kann sich dann die gefürchtetste aller Röntgenschädigungen, das Röntgencarcinom, entwickeln. Andererseits ist eine durch Röntgenstrahlen chronisch geschädigte Haut unbedingte Voraussetzung für die Entwicklung eines Röntgenkrebses. Die Inkubationszeit liegt zwischen 4 und 20 Jahren, beträgt nach KRAUSE durchschnittlich 7—8 Jahre. Eine sehr lesenswerte Zusammenstellung über 94 Röntgencarcinome der Weltliteratur gibt HESSE im Jahre 1911, darunter 24 Lupuscarcinome. Bis 1928 waren weitere 126 Fälle bekannt (KRAUSE). Die Röntgencarcinome treten solitär oder multipel auf und metastasieren in etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle. Sie zeichnen sich durch ihre weitgehende therapeutische Unbeeinflussbarkeit aus und gehen allmählich in allgemeine Carcinose über.

Außer Carcinomen sind auch gelegentlich Röntgensarkome beobachtet worden. Im wesentlichen wurden Sarkomentwicklungen 7—12 Jahre nach mehrfacher Röntgenbestrahlung tuberkulöser Gelenkaffektionen gesehen. Röntgenbestrahlung und Tuberkulose scheinen dabei den chronischen Reiz für die Sarkomentwicklung abzugeben (BECK). Als reine Bestrahlungsfolgen scheinen Sarkome nicht vorzukommen:

Der Einfluß von Röntgenstrahlen auf die Anhangsgebilde der Haut ist schon mehrfach miterwähnt worden. So wurde auf die Sprödigkeit und die Rissigkeit der Nägel in der Folge chronischer Röntgenschädigung hingewiesen. Die Röntgenhand der chronischen Röntgendermatitis zeigt auch chronische Schädigungen der Schweiß- und Talgdrüsen der Haut. Die Drüsen der Haut erweisen sich als relativ strahlenempfindlich, besonders im Zustand der Hyperfunktion. Diese Tatsache kann therapeutisch ausgenutzt werden, hat aber wegen der Gefahr einer Schädigung mit der nötigen Vorsicht und in kleiner Dosierung zu geschehen. Zu erwähnen wäre schließlich noch die Wirkung auf die Haarpapille. Hier sind reversible und irreversible Wirkungen bekannt, die zu einer temporären oder dauernden Epilation führen. Auch hier ist demnach bei therapeutischer Anwendung von Röntgenstrahlen Vorsicht geboten, um Dauerschädigungen zu vermeiden. Diese bestehen nicht nur in der Gefahr eines gänzlichen Haarausfalls, sondern auch der Gefährdung der Haut an sich. Bei jungen Kindern sind bei dieser Gelegenheit sogar Knochenschädigungen beobachtet worden.

Die Diagnose der typischen Röntgenschädigungen der Haut wird in der Regel keine Schwierigkeiten bereiten. Gleichwohl ist bei der Beurteilung von

Hautveränderungen in ihrer Beziehung zu vorausgegangenen Röntgeneinwirkungen große Vorsicht und Kritik notwendig. Sind doch im Schrifttum gar nicht wenige Beobachtungen niedergelegt, bei denen Hautaffektionen verschiedenster Ätiologie als Röntgenschädigungen angesprochen waren und sich nachher als luische, tuberkulöse usw. Affektionen herausstellten. Generalisierte Exantheme gehören nicht in das Gebiet der Schädigungen durch Röntgenstrahlen.

Die **Prognose** aller schwereren Röntgenschädigungen ist stets mit Vorsicht zu stellen. Auf jeden Fall ist mit einem sehr langen Krankheitsverlauf zu rechnen. Die erhöhte Empfindlichkeit röntgengeschädigter Gewebe für jegliche anderen Reize und die damit verbundene Gefahr von Kombinationsschäden noch Jahre nach Abklingen der akuten Röntgenschädigung stellt ein zweifellos prognostisch erschwerendes Moment dar.

Die **Therapie** kann im wesentlichen nur eine symptomatische sein. Im ganzen ist den Röntgenschädigungen mit Ausnahme der leichten, nach kurzer Zeit spontan abklingenden Hautschädigungen gemeinsam, daß sie sich therapeutischen Verfahren gegenüber meist recht refraktär verhalten und durch ausgesprochen schlechte Heilungstendenz gekennzeichnet sind. Auf die einzelnen örtlichen Behandlungsverfahren und die Möglichkeit einer Unterstützung durch allgemeine Maßnahmen kann hier nicht eingegangen werden, es sei in dieser Hinsicht auf die Spezialliteratur verwiesen. Beim Röntgencarcinom bietet nur die Radikaloperation Aussicht auf durchschlagenden Erfolg und sollte möglichst früh und weit im Gesunden vorgenommen werden. Leider lehrt die Erfahrung, daß oft sehr radikale Maßnahmen das Auftreten von Rezidiven und Metastasen und damit den ungünstigen Verlauf nicht haben aufhalten können.

2. Muskulatur.

Die glatte und quergestreifte Muskulatur ist außer im embryonalen Stadium wenig strahlenempfindlich. Nach SEITZ und WINTZ treten Schädigungen der Muskulatur erst jenseits einer Dosis von 180% der HED auf. Daraus ergibt sich ihre Seltenheit, da die Überdosierung selten diese Grade erreichen wird. Die Folgen sind degenerative Veränderungen in der Muskulatur, an der glatten Muskulatur offenbar ausgesprochener als an der quergestreiften. Am Uterus sieht man nach Myombestrahlung Rückbildungserscheinungen. Ob diese als unmittelbare Strahlenwirkung oder auf dem Umwege über das Ovar zustandekommen, ist noch nicht eindeutig entschieden.

Am Herzen lassen sich im Tierexperiment durch Röntgenstrahlen schwere Parenchymschädigungen und Veränderungen des interstitiellen Bindegewebes erzeugen (WERTHEMANN). Beim Menschen liegen nur wenige Beobachtungen über Schädigungen des Herzmuskels durch Röntgenstrahlen vor, die jedoch praktisch von großer Bedeutung sind. SCHWETZER berichtet über den Befund bei einem 30jährigen Kranken, der wegen einer mediastinalen Lymphogranulomatose im Laufe von 2 Jahren in 5 Serien mit relativ hohen Dosen bestrahlt worden war und dann unter dem Bilde einer Erstickung zugrunde ging. Autopsisch fanden sich schwerste Schädigungen der Herzmuskulatur mit Zerfall des Myoplasmas innerhalb der aufgetriebenen Muskelfasern, Plasmolyse und Untergang der Sarkolemmschläuche, Veränderungen, die als spezifische Röntgenschädigungen angesehen werden. Eine weitere Beobachtung über eine schwere Schädigung des Perikards und des Herzmuskels als Folge der Bestrahlung eines Teratoms im vorderen Mediastinum stammt von FAUST. Der Tod erfolgte an Herzinsuffizienz. FLASKAMP sah nach Bestrahlung eines Mediastinalsarkoms Komplikationen von seiten des Herzens in Form von Herzblock und Arrhythmie,

möglicherweise ebenfalls als Ausdruck einer unmittelbaren Schädigung des Herzens durch die Röntgenstrahlen. Die Bedeutung derartiger Beobachtungen für die Röntgentherapie thorakaler Erkrankungen, bei denen das Herz den Strahlen mitausgesetzt wird, liegt auf der Hand.

3. Knorpel und Knochen.

Der Knorpel und Knochen des Erwachsenen gilt im allgemeinen als sehr strahlenresistent. Nur bei nekrotisierenden Strahlendosen sind Schädigungen zu erwarten. Dagegen wird die Callusbildung durch Röntgenstrahlen deutlich gehemmt. Von besonderer Bedeutung ist, daß Knorpel und Knochen während des Wachstums sehr strahlenempfindlich sind. Auf diese Weise können hochgradige Wachstumshemmungen des Skelettsystems zustande kommen. Die schädigende Wirkung der Röntgenstrahlen ist um so stärker, je jünger das Individuum ist. PERTHES hat beim Hühnchen als erster den experimentellen Beweis hierfür erbracht, weitere ausgedehnte Tierversuche liegen von FÖRSTERLING und von KRUCKENBERG vor, aus denen hervorgeht, daß bei sehr jungen Säugtieren schon einmalige kurze Röntgenbestrahlungen genügen, um schwere und definitive Wachstumsstörungen auszulösen. Auch mit Grenzstrahlen, allerdings mit hohen Dosen, konnten am Kaninchen Wachstumshemmungen hervorgerufen werden. Beim Menschen sind Wachstumsstörungen nach Röntgenbestrahlung von Knochentuberkulosen im frühen Kindesalter von zahlreichen Autoren beschrieben worden. Die schädigende Dosis wird für den Säugling mit 25%, für das Kind mit 50% der HED angegeben. Die Prognose derartiger Wachstumshemmungen wird fast allgemein als wenig günstig angesehen. Daraus ergibt sich die Forderung, auf eine Röntgenbestrahlung jugendlicher Knochen möglichst ganz zu verzichten, wenn nicht die Besonderheit des Falles, etwa das Vorliegen eines malignen Tumors dazu zwingt, die mögliche Wachstumsstörung als das kleinere Übel in Kauf zu nehmen.

Die Zähne sind wie der Knochen im ausgewachsenen Zustand sehr strahlenresistent, dagegen ist wachsendes Zahngewebe sehr empfindlich. Strahlenschädigungen finden in Störungen des Wachstums ihren Ausdruck.

4. Respirationsorgane.

Kehlkopf und Trachea sind nicht besonders strahlenempfindlich. Praktische Bedeutung haben vor allem die möglichen Schädigungen des Kehlkopfes, da dieses Organ nicht selten Objekt unmittelbarer Röntgenbestrahlung ist. Unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen spielen sich an der Schleimhaut des Kehlkopfes die gleichen Vorgänge ab, wie wir sie an der Haut bereits kennengelernt haben. Die alsbald einsetzende Frühreaktion verläuft unter dem Bilde einer trockenen Laryngitis und äußert sich in Trockenheit und Heiserkeit, sie klingt alsbald ab. Nach einer Latenz von etwa 3 Wochen folgt wie an der Haut die Hauptreaktion, wobei es je nach der Dosierung zu reversiblen oder irreversiblen Veränderungen kommt. Im Hinblick auf die zu erwartenden Reaktionen an der Schleimhaut ist von manchen Autoren eine prophylaktische Tracheotomie empfohlen worden. Man findet an der Schleimhaut die Zeichen leichter oder schwerer Entzündung mit Ödem und fibrinösen Belägen, Schwellung der regionalen Lymphdrüsen, bei Überdosierung jedoch tiefgreifende Zerstörungen mit Gefäßschädigungen, Nekrosen und schließlich auch echte Röntgenulcera. Zu berücksichtigen ist ferner, daß durch die Grunderkrankung, die zur Bestrahlung führte, auch die Möglichkeit von Spätschädigungen im Sinne von Kombinationschäden gegeben ist. Man wird dieser Möglichkeit bei der Wahl der Dosierung

Rechnung tragen müssen, um schwere und definitive Schädigungen zu vermeiden. Im Schrifttum sind eine Reihe von Beobachtungen niedergelegt, bei denen eine schwere Kehlkopfschädigung und deren Komplikationen schließlich zum Tode führten. Man sieht, daß man bei Kehlkopfschädigungen die Prognose nur mit Vorsicht stellen kann.

Das Lungengewebe ist strahlenempfindlicher als der Kehlkopf. Bei Bestrahlung von intrathorakalen Tumoren und Mammacarcinomen ist eine Mitbestrahlung der Lunge im beträchtlichem Umfang möglich. Schwere Veränderungen sind aus dem Tierversuch bekannt. Man sieht umschriebene, später konfluierende Bronchopneumonien mit schwerer eitriger Bronchitis. Das Alveolarepithel degeneriert und geht zugrunde. In der Umgebung der Bronchopneumonie kommt es zum Lungenödem. An den Bronchialepithelien können Wucherungserscheinungen und sogar autonomes Wachstum beobachtet werden (LÜDIN und WERTHEMANN). Beim Menschen sind ebenfalls Lungenschädigungen beobachtet worden, welche WINTZ als Lungeninduration bezeichnet hat. Klinisch besteht Husten, je nach der Ausdehnung ein veränderter Klopfeschall mit verschärftem Atmen und geringen katarrhalischen Geräuschen. Das Röntgenbild zeigt eine mehr diffuse, in anderen Fällen eine herdförmig fleckige Verschattung, manchmal nach Art einer Tumurlunge. In anderen Fällen ähnelt das Bild dem einer zentralen Pneumonie. Eine wesentliche Rückbildungsmöglichkeit scheint nicht zu bestehen, die Prognose trübt sich durch die Gefahr des Hinzutretens sekundärer Infektionen.

Auch die Pleura kann in Mitleidenschaft gezogen werden, es kommt als Ausdruck einer Röntgenschädigung zur Bildung von Pleuraschwielen.

5. Verdauungsorgane.

Die Schleimhaut des Mundes, der Zunge und des Oesophagus reagiert auf Röntgenstrahlen mit ähnlichen Veränderungen einer Röntgenentzündung wie die Kehlkopfschleimhaut. Schwere Destruktionen treten bei Überdosierung auf. Im Bereich der Mundhöhle sind Speicheldrüsen und Tonsillen strahlenempfindlich. Bei röntgenbestrahlten Speicheldrüsen kommt es zu einer Sekretionshemmung, die zu einer unangenehmen Mundtrockenheit führen kann. An den Tonsillen findet eine Wachstumshemmung statt, was auch therapeutisch ausgenutzt worden ist.

Magenschädigungen kommen selten vor, da der Magen kaum je großen Strahlenmessungen ausgesetzt sein wird. Große Röntgendosen führen zu einer Sekretionshemmung durch unmittelbare Einwirkung auf die Sekretionszellen des Magens, im Tierexperiment sind auch schwere Schleimhautschädigungen des Magens gesehen worden.

Um so bedeutungsvoller sind die Schädigungen des Darmes, wie sie durch Mitbestrahlung des Darmes bei Bestrahlung von Uterus- und Prostatacarcinomen vor allem in den ersten Zeiten der Tiefentherapie nicht ganz selten gesehen worden sind (ausführliche Kasuistik und Literatur von FLASKAMP und bei STRAUSS). Dabei ist der Dünndarm strahlenempfindlicher als der Dickdarm. Der wesentliche Grund für seine Gefährdung liegt aber in der Tatsache, daß er vor einer Mitbestrahlung nicht ausreichend geschützt werden kann. Der Darm reagiert auf Bestrahlung zunächst mit Entzündungserscheinungen, die sich klinisch in Tenesmen, Meteorismus und Durchfällen äußern. Bei schwerer Schädigung entstehen ruhrähnliche Zustandsbilder mit heftigem blutigem Durchfall, auch autoptisch kann das Bild dem einer Ruhr sehr ähnlich sein, die Differentialdiagnose ist durch den Bacillenfund zu stellen und kann im konkreten Fall sehr wichtig sein. Bei schwerster Darmschädigung kommt es zu ausgedehnten Ulcerationen und Nekrosen, zu

Perforationen und Peritonitis. Während die leichteren Entzündungserscheinungen ohne wesentliche Schäden abklingen können, stellen die schweren Veränderungen ausgesprochen ernste Krankheitsbilder dar, die bei ausgedehnteren Nekrotisierungen und Perforationen einen tödlichen Ausgang nehmen.

Die Leber ist als drüsiges Organ relativ strahlenempfindlich, wird jedoch praktisch selten einer größeren Strahleneinwirkung ausgesetzt sein. Im Tierversuch sind Glykogenschwund und eine Reihe anderer Leberfunktionsschädigungen gesehen worden. Beim Menschen kann es schon nach längeren Durchleuchtungen zu vorübergehender vermehrter Urobilinogenausscheidung als Zeichen reversibler Leberschädigungen kommen (BEUTEL). Möglicherweise ergeben sich hierbei Beziehungen zum Röntgenkater. Bei intensiver Strahleneinwirkung sind ausnahmsweise auch schwerere und bleibende Leberschädigungen, Zerstörungen der Gallengangs- und Gefäßendothelien und Lebernekrosen beobachtet worden.

6. Uropoetisches System.

Im Experiment wird die Niere durch Röntgenstrahlen schwer geschädigt. Beim Kaninchen konnten Schrumpfnieren durch Bestrahlung erzeugt werden. Weniger treten Epithelschädigungen an den Harnkanälchen auf. Ob durch Bestrahlung eine experimentelle Nephritis erzeugt werden kann, ist fraglich. Dagegen wird Verschlimmerung einer vorhandenen Nephritis als möglich angesehen (DOMAGK). Gelegentlich werden nach Bestrahlung Albuminurie und auch Hämaturie beobachtet, die nach kurzer Zeit wieder spontan verschwinden. Ob man hierin den Ausdruck einer unmittelbaren Schädigung der Niere sehen soll, ist schwer zu entscheiden. Eigentliche Dauerschädigungen der Niere nach Röntgenbestrahlung scheinen nicht beobachtet zu sein. Autoptisch sind bei Menschen, die wegen eines Uteruscarcinoms oder dergleichen intensiv bestrahlt worden waren, Nierennarben gesehen worden, die den Ausdruck einer herdförmigen Mitschädigung der Niere darstellen können.

Die Blase ist ausgesprochen strahlengefährdet, weil sie vor allem bei bösartigen Tumoren des weiblichen Genitale häufig ungewollt intensiv mitbestrahlt wird. Dabei kann es zu leichten und schweren Entzündungserscheinungen mit dem bekannten typischen cystitischen Beschwerden, bei intensiver Strahleneinwirkung zu ausgedehnten Nekrosen, Perforationen und Fistelbildungen kommen. Die Prognose derartiger Veränderungen wird von ihrer Schwere und dem Auftreten von Komplikationen abhängen. Strahlenschädigungen der Prostata scheinen beim Menschen nicht beobachtet zu sein.

7. Nervensystem.

Die Nervensubstanz gilt im allgemeinen als weitgehend strahlenresistent. Erst mit Dosen, die ein mehrfaches der HED ausmachen, sind im Tierversuch Gehirnschädigungen gesehen worden. Jugendliche Gehirne sind empfindlicher als ausgereifte, so daß in diesen Fällen auch beim Menschen gelegentlich Schädigungen beobachtet worden sind. So berichtet DRUCKMANN über eine 4—14 Tage andauernde, ohne weitere Schädigung vorübergehende Schlafsucht bei Kindern, bei denen zum Zwecke der Trichophytiebehandlung eine Bestrahlung des Kopfes vorgenommen war. Die Störung trat nach einer Latenz von 6—8 Wochen auf. Es sind aber auch Fälle beschrieben, bei denen es zu epileptiformen Anfällen, zu Parästhesien, zu Amaurosen und zu Lähmungserscheinungen nach Kopfbestrahlung bei kleinen Kindern kam (SCHOLZ, MARKIEWITZ, LORREY und SCHALTENBRAND). Auf Grund autoptischer Befunde wird

hervorgehoben, daß es sich vielfach weniger um eine unmittelbare Schädigung der Nervensubstanz als um die Folge einer örtlichen Gefäßschädigung handelt. Auch Wachstumsstörungen sind in Analogie zu den Erfahrungen des Tierexperimentes beim Menschen gesehen worden. An den Hirnhäuten können bei größeren Strahleneinwirkungen Reiz- und Entzündungserscheinungen mit entsprechenden Folgen auftreten. Am peripheren Nerv sind nur nach sehr massiven Dosen organische und funktionelle Schädigungen beobachtet worden. Auf Neuritiden können Röntgenstrahlen günstig wirken.

8. Auge.

Tierexperimentelle Befunde wie auch einzelne Beobachtungen am Menschen haben gelehrt, daß das embryonale Auge ausgesprochen strahlenempfindlich ist. Demgegenüber ist das Auge im extrauterinen Leben recht strahlenresistent, viel unempfindlicher als beispielsweise die Haut, wenn auch seine Schädigung bei entsprechend hoher Dosierung als möglich bezeichnet werden muß. Veränderungen der Cornea und an der Netzhaut sind beschrieben worden, auch Star- und Glaukombildung sind nach Intensivbestrahlung maligner Augentumoren beobachtet und als Strahlenschädigung aufgefaßt worden. In Röntgenbetrieben ist die Gefahr chronischer Augenschädigungen zu berücksichtigen. Auch hierüber liegen einschlägige Beobachtungen vor.

Mehr als das Auge selbst sind seine Anhangsgebilde, Bindehaut, Augenlider und Wimpern gefährdet und einer Röntgenschädigung analog den geschilderten Verhältnissen an der Haut und Schleimhaut ausgesetzt. An den Conjunctiven werden die gleichen Gefäßveränderungen beobachtet, wie sie von der Haut und Schleimhaut bekannt sind. Die Tränendrüsen können durch Röntgenstrahleneinwirkung in ihrer Funktion gestört werden.

9. Blut und blutbereitende Organe.

An den blutbildenden Organen und im strömenden Blut spielen sich unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen sehr eindrucksvolle Veränderungen ab, die auch alsbald den Charakter ernster, ja lebensgefährlicher Störungen annehmen können. Sie sind zuerst und in umfassender Weise von HEINECKE beschrieben worden, in der Folgezeit ist eine ausgedehnte Literatur über dieses Gebiet auf Grund klinischer und experimenteller Beobachtungen entstanden (ausführliche Literaturangaben finden sich bei HEINECKE und PERTHES, KUHLMANN, FLASKAMP, ELLINGER, WETTERER u. a.).

Das lymphatische Gewebe ist in außerordentlichem Maße strahlenempfindlich. In den Lymphfollikeln der Milz, des Darmes, in den Lymphknoten, kurz in jeglichem lymphoiden Gewebe des Körpers treten schon bei mittleren Röntgendosen, und zwar ihrer Intensität nach in weitgehender Parallele zur einwirkenden Strahlenmenge, ausgesprochene Veränderungen auf. Es kommt zum Kernzerfall, Verschwinden der Lymphocyten, Phagozytose und Pigmentablagerung. In kürzester Zeit und praktisch ohne Latenz erfolgt ein mehr oder weniger vollständiger Untergang des lymphoiden Gewebes. Sehr bald überschreitet der Prozeß seinen Höhepunkt und mitunter schon am 3. Tage werden Zeichen einer Regeneration deutlich, die nach einigen weiteren Tagen vollständig sein kann. Der ganze Vorgang kann sich so schnell abspielen, daß er mitunter schon weitgehend abgelaufen ist, wenn andere Reaktionen, etwa diejenigen der Haut, erst beginnen. Das myeloische Gewebe ist auch relativ strahlenempfindlich, wenn auch nicht in dem Grade wie das lymphatische, während sich das erythroblastische Gewebe als sehr strahlenresistent erweist.

Bei intensiver Strahleneinwirkung erfährt das Knochenmark eine gallertartige Umwandlung, mikroskopisch kann ein Zerfall sämtlicher Blutelemente im Knochenmark beobachtet werden, und zwar in der Form, daß zunächst Lymphocyten und Monocyten, später eosinophile und basophile Zellen, schließlich die polynukleären Leukocyten, zuletzt die roten Blutelemente zugrunde gehen. Veränderungen an letzteren werden nur bei einmaliger Einwirkung sehr hoher oder chronischer Einwirkung kleiner Dosen beobachtet.

Auch die Formelemente des strömenden Blutes zeigen charakteristische Reaktionen auf Röntgenbestrahlungen. Im ganzen ist zu sagen, daß die Intensität der Veränderungen und Zeitdauer der Regeneration von der verwendeten Dosis abhängig sind. Jedoch können erhebliche individuelle Unterschiede vorhanden sein, die vor allem in den Grundleiden und dem Allgemeinzustand der Bestrahlten begründet liegen. So zeichnen sich kachektische Individuen durch besonders starke Reaktionen und eine ungenügende Regenerationsfähigkeit aus. Die übliche Reaktion der weißen Blutkörperchen ist eine Steigerung, die jedoch alsbald in eine Leukopenie übergeht. Hieran sind die polymorphkernigen Zellen, die Lymphocyten und die Monocyten beteiligt, während die eosinophilen Zellen nicht selten vermehrt sind, was als Schutzreaktion und bezüglich der Regeneration als prognostisch günstig angesehen wird. Die Wirkung auf die weißen Blutkörperchen des strömenden Blutes ist als eine indirekte anzusehen, wofür auch schon die Tatsache spricht, daß sich weiße Blutkörperchen *in vitro* als durchaus strahlenresistent erweisen. ZWERG konnte in Tierversuchen nachweisen, daß es sich bei den Veränderungen des weißen Blutbildes um eine Toxinwirkung handelt, die sich im Parabioseversuch auf den Partner übertragen läßt. Bleibt ein bestrahlter Hautlappen durch Abklemmung 4 Stunden von der allgemeinen Zirkulation ausgeschlossen, so wird eine Leukopenie vermieden. Sie tritt auf, wenn bald nach der Röntgenbestrahlung die Zirkulation wieder hergestellt wurde. Bei Übertragung von Blut vorbestrahlter Kaninchen sahen WÖNCKHAUS und MÜNZEL die gleichen Leukocytenbewegungen wie nach einer Bestrahlung. Das *in vitro* bestrahlte Blut übt also eine röntgenähnliche Wirkung aus.

Als Ursache des Leukocytensturzes ist in erster Linie eine Toxinwirkung auf die Blutbildungsstätten im Sinne einer Blockierung anzunehmen, darüber hinaus ein Austritt der Leukocyten aus dem Gefäßsystem in Betracht zu ziehen. Die Einwirkung auf die weißen Blutzellen ist bei Ganzbestrahlungen eine wesentlich stärkere als bei gleich starken örtlichen Strahleneinwirkungen. Dosen, die bei Lokalbestrahlung durchaus üblich sind, erweisen sich bei Ganzbestrahlungen als zu hoch. Da die Veränderungen des weißen Blutbildes einen sehr feinen und wichtigen Indicator für eine erfolgte Röntgenschädigung darstellen, ist die laufende Bestimmung des Blutbildes besonders bei in Röntgenbetrieben tätigen Personen erforderlich. Bei Feststellung entsprechender Veränderungen ist die Entfernung des Betroffenen aus dem Röntgenbetrieb dringend geboten, da bei weiterer Strahleneinwirkung schließlich alle weißen Blutzellen aus dem strömenden Blut verschwinden können, ein Zustand, der mit dem Fortbestand des Lebens nicht vereinbar ist.

Im Gegensatz zu den weißen Blutelementen erweisen sich die roten Blutkörperchen als sehr strahlenresistent. Nur bei sehr massiven Strahleneinwirkungen kann schließlich eine Anämie auftreten. Fälle schwerster aplastischer Anämien sind nur vereinzelt und eigentlich nur bei chronischen Röntgenschädigungen gesehen worden. Auch die Thrombocyten sind sehr strahlenresistent, so daß auch hier praktisch mit einer Schädigung nicht zu rechnen ist. Lediglich bei sehr jungen Individuen muß man auf eine wesentlich geringere Strahlenresistenz der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen gefaßt sein.

Im Schrifttum sind etwa 10 Fälle von Leukämie beschrieben worden, die sich bei Personen entwickelte, die intensiv bestrahlt worden oder berufsmäßig über lange Zeit der Einwirkung von Röntgenstrahlen ausgesetzt waren. Es erscheint jedoch sehr fraglich, ob man hier von Bestrahlungsfolgen reden darf. Vielmehr dürfte es sich um ein zufälliges Zusammentreffen ohne inneren Zusammenhang handeln.

Was die Bedeutung der Röntgenschädigungen an den Elementen des strömenden Blutes anbetrifft, so sind die akuten, meist nur geringfügigen Veränderungen in der Regel prognostisch günstig und gleichen sich in wenigen Wochen spontan wieder aus. Sehr viel ernster sind die chronischen Blutschäden zu beurteilen, wie sie bei lange Zeit durchgeführten Bestrahlungen und als gewerbliche Schäden vorkommen. Daß die Kranken in diesen Fällen einer weiteren Strahleneinwirkung unter keinen Umständen ausgesetzt werden dürfen, versteht sich von selbst. Auch sollten Kranke, die aus anderen Gründen in stärkerem Maße anämisch sind oder niedrige Leukocytenzahlen aufweisen, von einer Bestrahlungsbehandlung ausgeschlossen werden. Therapeutisch kommen die üblichen Maßnahmen bei Anämie und Agranulocytose in Betracht. HEGLER berichtet über einen Kranken mit schwerer Blutschädigung nach langdauernder Röntgenbestrahlung, bei dem die übliche Therapie und vielfache Bluttransfusionen erfolglos blieben und nach Milzexstirpation Genesung eintrat.

Über die Veränderungen der Bestandteile des Bluteserums liegt eine große Anzahl von Arbeiten vor, es zeigt sich jedoch, daß es sich meist um sehr flüchtige Veränderungen und auch keineswegs um einheitliche und gesetzmäßige Verhältnisse handelt. Dabei scheint vor allem auch das vorliegende Grundleiden von Bedeutung zu sein. Beziehungen können sich dabei zu einigen Allgemeinerscheinungen nach Röntgenbestrahlungen ergeben, worauf noch zurückzukommen sein wird.

10. Drüsen.

Auf die Strahlenschäden der Drüsen in der Haut wurde bereits früher eingegangen, worauf verwiesen werden kann. Die **Brustdrüse** ist besonders bei jugendlichen Individuen recht strahlenempfindlich und kann mit erheblichen und irreparablen Entwicklungshemmungen reagieren. Außer in der Zeit vor der Pubertät besteht eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit prämenstruell, während der Gravidität und vor allem in der Lactationsperiode (WINTZ und FLASKAMP). Auf die degenerativen Veränderungen und Sekretionshemmungen an den **Speicheldrüsen** nach Einwirkung von Röntgenstrahlen wurde bereits hingewiesen. Eine Röntgenschädigung des **Pankreas** scheint zumindest praktisch nicht vorzukommen. Beobachtungen derart, daß bei Diabetikern durch Röntgenbestrahlung des Pankreas eine Verminderung der Zuckerausscheidung erzielbar sei, erscheinen doch sehr zweifelhaft. Theoretisch ist doch bei einer intensiven Röntgeneinwirkung auf den Inselapparat höchstens eine weitere Dezimierung der Inselzellen und damit eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellaage zu erwarten. Auf jeden Fall gehört die Röntgenbestrahlung der Pankreasgegend nicht zu den aussichtsreichen Behandlungsverfahren der Zuckerkrankheit.

Was die übrigen Drüsen mit innerer Sekretion anbetrifft, so ist die gesunde **Hypophyse** des Erwachsenen weitgehend strahlenresistent. Empfindlich ist dagegen die jugendliche Hypophyse und reagiert in Tierversuchen mit degenerativen Erscheinungen. Klinisch zeigen sich Wachstums- und Entwicklungshemmungen sowie sekundär Degenerationserscheinungen an den Ovarien. Beim Menschen scheinen bisher Röntgenschädigungen der Hypophyse etwa im Rahmen

von Intensivbestrahlungen von Gehirntumoren nicht beobachtet zu sein. Pathologisch veränderte Hypophysen, vor allem Adenome, reagieren mitunter recht gut auf Röntgenbestrahlung.

Das wichtigste innersekretorische Organ, welches einer Röntgenstrahlenwirkung ausgesetzt wird, ist die **Schilddrüse**. Spielt doch im Rahmen der Basedowtherapie die Röntgenbestrahlung der Schilddrüse eine große Rolle. Das normale Schilddrüsengewebe erweist sich als weitgehend strahlenrefraktär. Das gleiche gilt für die Kröpfe, die mit normaler oder verminderter Schilddrüsenfunktion einhergehen. Derartige Gebilde, die die Kranken entweder aus kosmetischen Gründen oder wegen des Auftretens von Kompressionswirkungen zum Arzte führen, sind also einer Strahlenbehandlung nicht zugänglich. Nach einzelnen Beobachtungen sollten sich im Anschluß an Röntgenbestrahlungen gewöhnlicher Kröpfe Zeichen von Unterfunktion der Schilddrüse herausgebildet haben. Im Gegensatz zu der normalen Schilddrüse und den Kröpfen reagiert die Basedow-schilddrüse in sehr ausgesprochenem Maße auf Röntgenstrahlen, mitunter schon auf sehr kleine Dosen. Dabei ist es sogar möglich, daß durch zu intensive Strahleneinwirkung das Zustandsbild einer BASEDOWschen Krankheit in dasjenige eines Myxödems umschlägt. An diese Möglichkeit ist vor allem beim Jod-basedow zu denken. So ist man fast allgemein dazu übergegangen, mit kleinen Strahlendosen zu behandeln und nötigenfalls die Bestrahlungen mehrmals zu wiederholen. Histologisch findet man nach Röntgenbestrahlungen mehr oder weniger vollständigen Schwund des spezifischen Drüsenparenchyms, hyaline Degeneration, Bindegewebsvermehrung, indurative und sklerosierende Prozesse. Die Chirurgen weisen besonders auf die Verdickungen und Verwachsungen an der Drüsenkapsel hin, die für eine etwa später notwendig werdende Operation unerwünscht sind. Andererseits muß daran festgehalten werden, daß man durch eine Röntgentherapie sehr viele Basedowkranke heilen und ihnen damit die nicht ungefährliche Operation ersparen kann. Man kann und darf daher auf dieses Behandlungsverfahren nicht mehr verzichten, auch wenn es in einzelnen Fällen, bei denen die Strahlenbehandlung nicht zum Ziele führt und dadurch eine Operation doch noch notwendig wird, eine gewisse Erschwerung für den Operateur mit sich bringen kann. Stärkere bindegewebige Verwachsungen scheinen in diesem Sinne nur bei zu intensiver Bestrahlung der Schilddrüse aufzutreten. Auf die Indikationen zu diesem oder jenem Behandlungsverfahren bei der BASEDOWschen Krankheit einzugehen, ist hier nicht der Ort. Einzelne Basedowkranke reagieren auf Röntgenbestrahlung zunächst mit einer Verstärkung ihrer Krankheitszeichen. Es ist schwer zu sagen, inwieweit es sich hierbei um eine Strahlenwirkung handelt oder diese Erscheinungen in der Grundstruktur der vorliegenden Erkrankung liegen. Handelt es sich doch dabei fast nur um besonders schwere Fälle, deren Neigung zum Ausbruch eines Basedowkoma ohnehin bekannt und gefürchtet ist, und bei denen man sich dementsprechend in der Regel nicht zu einem sofortigen eingreifenden Behandlungsverfahren entschließen kann.

Schädigungen der **Epithelkörperchen**, wie sie im Tierexperiment gesehen worden sind, scheinen beim Menschen bisher nicht beobachtet worden zu sein. Insbesondere ist das Auftreten von tetanischen Symptomen im Anschluß an Schilddrüsenbestrahlungen durch gleichzeitige Epithelkörperchenschädigung nicht zu befürchten. Praktische Wichtigkeit hat jedoch die Frage erlangt, wie der **Thymus** auf Röntgenstrahlen reagiert. Empirisch steht fest, daß die Strahlenbehandlung der BASEDOWschen Krankheit günstigere Ergebnisse zeitigt, wenn ein Feld auf die Gegend des Thymus mitverabreicht wird. Auch normales Thymusgewebe ist sehr strahlenempfindlich. Mit Ausnahme der strahlenresistenten HASSALSchen Körperchen geht das gesamte Thymusgewebe unter der Einwirkung kleiner Strahlendosen rasch zugrunde. Das gilt für den per-

sistierenden Thymus des Erwachsenen in gleicher Weise wie für den kindlichen Thymus vor seiner physiologischen Involution. Im Tierversuch wurden bei jugendlichen Individuen nach Thymusbestrahlung schwere Wachstumsstörungen beobachtet. So nützlich demnach bei persistierendem Thymus und Thymushyperplasie die Röntgentherapie zur Verkleinerung des Organs sein kann, so sehr ist bei Kindern vor Eintritt der physiologischen Thymusinvolution zur Vermeidung von Wachstums- und Entwicklungsstörungen größte Vorsicht bei Bestrahlung der Thymusgegend notwendig.

Die Angaben über die Strahlenempfindlichkeit der Nebennieren sind nicht ganz einheitlich, jedoch dürfte auch die normale Nebenniere als relativ strahlenempfindlich anzusehen sein. Histologisch sind im Tierversuch degenerative Veränderungen im Bereich der Nebennierenrinde gesehen worden. Die Beobachtung von HOLFELDER und PEIPER, die bei Mitbestrahlung der Nebennieren ADDISON-ähnliche Erscheinungen auftreten sahen, ist später auch von anderer Seite bestätigt worden. HOLFELDER und PEIPER weisen in diesem Zusammenhang auf die Ähnlichkeit der Erscheinungen des Röntgenkaters mit Symptomen einer ADDISONschen Krankheit hin. Wir werden auf diese Frage noch zurückkommen. Außer Zweifel steht, daß die Nebennierenrinde und damit ihre Funktion durch Röntgenstrahlen geschädigt werden können. Schwieriger zu beantworten ist die Frage, ob auch eine direkte Beeinflussung der Marksubstanz und damit der Adrenalinproduktion und Adrenalinausschüttung erfolgt. Nach örtlicher Nebennierenbestrahlung sind Abnahme des Adrenaliningehaltes der Nebenniere und Blutdrucksenkung gesehen worden. Da ähnliche Verhältnisse auch bei Haut- und Ganzbestrahlungen beobachtet werden können, erscheint die Annahme notwendig, daß es sich nicht um eine direkte, sondern um eine indirekte Strahlenwirkung möglicherweise durch Vermittlung der in der Haut freiwerdenden H-Substanzen handelt (ELLINGER). Auf Grund der Feststellung einer Adrenalinverarmung der Nebenniere und einer Blutdrucksenkung unter der Wirkung von Röntgenstrahlen ist von verschiedener Seite eine Bestrahlung der Nebenniere zur Behandlung der Hypertonie, in letzter Zeit auch der Angina pectoris durch RAAB empfohlen worden. Da das Problem der genannten Kreislaufstörungen nicht oder doch nur in ganz vereinzelt, besonders gelagerten Fällen ein solches der Adrenalinbildung und Adrenalinausschüttung ist, ergeben sich zunächst rein theoretisch doch erhebliche Bedenken gegen die Nützlichkeit des genannten therapeutischen Verfahrens. Kommt hinzu, daß eine Bestrahlung der Nebenniere wegen der erwiesenen Möglichkeit einer Rindenschädigung nicht unbedenklich erscheint.

11. Geschlechtsdrüsen.

Die besondere Stellung der Geschlechtsdrüsen erfordert eine gesonderte Besprechung. Die Röntgenschädigungen an den Zellen der Geschlechtsdrüsen gehören zu den wichtigsten und auch als erste erkannten Schädigungen durch Röntgenstrahlen. Bereits durch die grundlegenden Arbeiten von ALBERS-SCHÖNBERG im Jahre 1903 wurden die Verhältnisse in ihrem ganzen Umfang prinzipiell geklärt und festgelegt und in ihrer Tragweite erkannt. Zahlreiche spätere Untersucher haben die Befunde bestätigen und in Einzelheiten erweitern können. Dabei ergibt sich, daß die Samenzellen des *Hodens* außerordentlich strahlenempfindlich sind und schon auf Dosen von 60 r mit Degenerationserscheinungen, Atrophie und Zerstörung reagieren. Mit Fortschreiten der Differenzierung der Samenzellen nimmt ihre Strahlenempfindlichkeit ab, sodaß sich ausgewachsene Spermien bereits als weitgehend strahlenresistent erweisen. Die Zerstörung erfolgt also in umgekehrter Proportion zu dem Reifungsgrad. Recht strahlenresistent ist auch das Zwischengewebe des Hodens, vor allem die SERTOLISchen

Zellen, so daß nach Untergang oder nach Zerstörung der Hodenkanälchen nur noch das Zwischengewebe und die SERTOLISCHEN Zellen übrigbleiben können. Die Folge der Schädigung ist eine Oligo- bzw. Azoospermie. Dies muß zur Zeugungsunfähigkeit führen, während die *Potentia coeundi* nicht gestört wird und auch an den sekundären Geschlechtscharakteren Veränderungen nicht auftreten. In der Regel erweisen sich die Veränderungen jedoch als reversibel, Ausmaß und Zeitpunkt der Wiederherstellung hängen von der wirksam gewordenen Röntgendosis ab. Bei hohen Röntgendosen kann es natürlich auch zur Degeneration des Zwischengewebes und damit zu irreversiblen Veränderungen und zur Dauerkastration kommen. Diese Fälle, bei denen eine dauernde Sterilität bestehen bleibt, scheinen jedoch selten zu sein. Genaue Zahlen über die notwendigen Dosen zur Erzielung einer temporären oder dauernden Sterilität stehen nicht fest. Dosen von etwa 250 r scheinen zu vorübergehender Azoospermie und Sterilität zu führen, wobei allerdings auch über die vermutliche Dauer des erzeugten Zustandes genauere Angaben nicht möglich sind. Zur Erzielung einer dauernden Sterilität scheint mindestens die doppelte Strahlendosis notwendig zu sein. Aber auch hierbei beobachtet man immer wieder, daß nach längerer Zeit die Zeugungsfähigkeit zurückkehren kann. Die Bestrahlung kommt daher als Methode zur Erzeugung einer gewollten temporären oder dauernden Sterilisierung beim Mann nicht in Betracht, zumal die operative Sterilisierung viel leichter und sicherer zum Ziele führt. Die Erkenntnis der außerordentlichen Gefährdung der Keimdrüsen durch Röntgenstrahlen erfordert selbstverständlich besonders sorgfältige und konsequente Schutzmaßnahmen für den Patienten und alle in Röntgenbetrieben tätigen Personen.

Wie der Hoden, so ist auch das *Ovarium* außerordentlich strahlenempfindlich und damit strahlengefährdet. Im Prinzip liegen hier die Verhältnisse ähnlich wie beim Hoden. Besonders gefährdet sind die Follikel, die einer degenerativen Atrophie und Zerstörung anheimfallen. Das ausgestoßene Ei ist ähnlich wie das ausgewachsene Spermatozoon wesentlich resistenter. Relativ resistent sind auch das Corpus luteum und die interstitielle Drüse. Das Ausmaß der Schädigung ist wiederum eine Frage der Dosierung, aus dem Grade der Schädigung ergibt sich die Möglichkeit einer Regeneration, die wie beim Hoden im Prinzip möglich ist. Die Ausfallserscheinungen ergeben sich aus dem Umfang der zerstörten Ovarialanteile. Sind nur die Follikel ausgeschaltet, so hört die Ovulation auf, die Menses sistieren, eine Konzeption kann nicht mehr erfolgen. Ist auch der innersekretorische Apparat mitgeschädigt, so resultiert der Zustand der vollständigen Kastration mit allen den bekannten Erscheinungen, wie sie bei operativer Entfernung der Eierstöcke auch auftreten. Die sog. Ovarialdosis, die nur die Follikel ausschaltet, wird mit 290 r am Ovar angegeben, die Totalkastration erfolgt bei 300—320 r. Man sieht, wie nahe die Dosen, die zur Daueramenorrhoe bei erhaltener innersekretorischer Funktion führen und die eine Totalkastration bedingen, beieinander liegen. In der Gynäkologie spielt die therapeutische Ovarialbestrahlung zur Erzielung einer dauernden Amenorrhoe eine große Rolle, auf die Indikationen kann hier nicht im einzelnen eingegangen werden. Die Erzielung einer vorübergehenden Amenorrhoe durch Röntgenstrahlen wird heute als unzulässiges Verfahren angesehen.

12. Keimschädigung.

Wenn wir sagen, daß nach einer Strahlenschädigung des Hodens oder des Ovars im Prinzip eine Wiederherstellung der Funktion durch Heranwachsen der weniger kompliziert gebauten und nicht zerstörten Follikel möglich ist und auch erfolgt, so ergibt sich damit die Frage, ob die Wiederherstellung, die in

anatomischer Hinsicht den normalen Verhältnissen entspricht, auch funktionell tatsächlich eine vollständige und vollwertige ist. Besonders bei der Frau, bei der aus diesem oder jenem Grunde das Ovar der Einwirkung von Röntgenstrahlen ausgesetzt wurde, ist die Beantwortung dieser Frage von praktisch großer Bedeutung. Es handelt sich um das Problem der Keimschädigung mit der Gefahr ungünstiger Rückwirkungen auf die Nachkommenschaft. Gerade in den letzten Jahren ist dieses Problem im weiten Umfang bearbeitet und besprochen worden, wobei jedoch zunächst eine volle Übereinstimmung der Ansichten hinsichtlich der Verhältnisse der Menschen noch nicht erzielt werden konnte. Das ist selbstverständlich, denn beim Menschen können die wesentlichen Punkte heute erst theoretisch erörtert werden, da uns erst die kommenden Generationen das einwandfreie Beobachtungsgut liefern können. Anhaltspunkte geben die Experimente bei Tieren und Pflanzen, wobei natürlich die Frage aufgeworfen wurde, inwieweit eine Übertragung auf die Verhältnisse der Menschen möglich ist. Da sich die Gesetzmäßigkeiten in der Vererbung und ihre zytologischen Grundlagen bezüglich der biologischen Grundvorgänge als allgemeingültig herausgestellt haben, müssen die Ergebnisse der Versuche an Tieren und Pflanzen als grundsätzlich auf den Menschen übertragbar angesehen werden. Von seiten der Vererbungsforscher, vor allem E. FISCHER, LENZ, LUXENBURGER, HERTWIG, unter den Gynäkologen vor allem von MARTIUS ist immer wieder auf die Gefährlichkeit der Röntgen- und Radiumstrahlen für die Nachkommenschaft hingewiesen worden, während andere namhafte Gynäkologen, vor allem NÜRNBERGER, WINTZ u. a. früher den gegenteiligen Standpunkt vertraten. Nach mehr oder weniger temperamentvollen Auseinandersetzungen, die auch in einer Reihe von Entschlüssen pro oder contra ihren Niederschlag gefunden haben, ist das Problem heute in das Stadium ruhiger und sachlicher Forschung zurückgekehrt, wobei sich jeder Forscher darüber klar ist, daß die letzte Antwort auf verschiedene Fragen heute noch nicht gegeben werden kann. Es ist aber notwendig, die gegebenen Möglichkeiten ins Auge zu fassen und die notwendigen Folgerungen daraus zu ziehen.

Bei der Erörterung des Problems der Keimschädigung legt NÜRNBERGER entscheidend Wert darauf, ob es sich um eine Frühbefruchtung, d. h. vor Eintritt der Strahlenamenorrhöe, oder um eine Spätbefruchtung nach Überwindung der Strahlenamenorrhöe bzw. Strahlenazoospermie und Regeneration der Geschlechtszellen handelt. Daß diesem Unterschied eine grundsätzlich entscheidende Bedeutung zukommt, wird heute nicht mehr angenommen, das Risiko ist bei der Frühbefruchtung jedoch a priori als größer anzusehen als bei der Spätbefruchtung (MARTIUS). Relativ gut übersehbar sind auf Grund ausgedehnter Untersuchungen die Verhältnisse beim Tier. Besonders eindrucksvoll sind in dieser Hinsicht die umfassenden Versuche von MULLER, der das Auftreten von Genmutationen bei der *Drosophila melanogaster* unter dem Einfluß von Röntgenbestrahlungen zeigte, wovon ein größerer Prozentsatz Letalfaktoren waren. TIMOFÉEFF konnte die Ergebnisse bestätigen und feststellen, daß die ausgelöste Mutationsrate der Bestrahlungsdosis parallel geht. Auch von anderer Seite liegen bei niederen Tieren Beobachtungen über Schädigungen nach Bestrahlungen vor, auf die hier im einzelnen nicht eingegangen werden kann. In einer Reihe von Fällen läßt sich nicht eindeutig entscheiden, ob die Röntgenwirkung nicht bereits das befruchtete Ei traf. Noch schwieriger ist die Entscheidung der Frage, ob Früh- oder Spätbefruchtung vorlag. Säugetierversuche liegen auch eine ganze Reihe vor, und zwar mit widersprechenden Resultaten. Die Versuchsraten sind verständlicherweise sehr viel kleiner als bei den Insekten, so daß es sehr schwer ist, ein abschließendes Bild zu bekommen, zumal die spontane Mutationsrate hier an sich sehr klein ist und demnach die Größen-

ordnung der Röntgenmutation auch nur als kleiner Anteil erwartet werden kann. Kommt hinzu, daß die Variante erst in späteren Generationen zum Durchbruch kommen kann. BAGG und LITTLE, BRENNECKE, PANKOW, SNELL, DRIESEN, SCHUGT, LACASSAGNE und COUTARD, FRANKEN und MARTIUS u. a. berichten über Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Kaninchen, bei denen neben einer hohen Abortziffer und Abnahme der Fertilität Störungen an den Nachkommen gesehen und als Ausdruck einer Keimschädigung angesprochen wurden. Von anderer Seite, so von NÜRNBERGER, DYROFF u. a. konnten die Ergebnisse nicht bestätigt werden, so daß das Entstehen einer Keimschädigung durch Röntgenstrahlen nicht als erwiesen angesehen werden könne. Inzwischen ist es aber PAULA HERTWIG gelungen, bei Mäusen zwei subletale recessive Mutationen in Form von Oligodaktylie in der Nachkommenschaft röntgenbestrahlter Tiere zu erzeugen. Das erste beweisende Beispiel beim Säugetier liegt also jetzt vor. Das vorliegende menschliche Beobachtungsmaterial ist naturgemäß sehr gering und wird je nach der Grundeinstellung des Autors verschieden ausgelegt. Immerhin sind mit der Zeit doch eine ganze Reihe von Beobachtungen über Entwicklungsstörungen und Mißbildungen bekannt geworden, bei denen es schwer fällt, in allen Fällen von einem zufälligen Ereignis zu sprechen. Einschlägige Beobachtungen dieser Art sind unter anderen mitgeteilt von SEYNSCHE, WERNER, NAUJOKS, JOST und SCHMITT. Aus dem gesamten Tatsachenmaterial ergibt sich, daß die Möglichkeit der Keimschädigung beim Tier als erwiesen angesehen werden muß. Für den Menschen haben sich inzwischen die meisten Autoren auf den Standpunkt gestellt, daß die Gefahr der Keimschädigung durch Röntgenstrahlen als gegeben angesehen werden müsse. Bis zur vollen Auswirkung einer Röntgenbestrahlung auf die Geschlechtsdrüsen ist daher eine Konzeption zu verhindern, bei eingetretener Gravidität eine künstliche Unterbrechung empfohlen worden. Bei der Spätbefruchtung stehen auch heute noch eine Reihe von Autoren auf dem Standpunkt, daß bis jetzt jeder Beweis einer Keimschädigung fehle und auch die Gefahr als praktisch nicht bestehend anzusehen sei. Andere Autoren, von gynäkologischer Seite vor allem MARTIUS, halten auch hier trotz der Anerkennung des wesentlich geringeren Risikos die Gefahr einer Schädigung als prinzipiell für gegeben. Wichtig in diesem Zusammenhang sind vor allem die jüngsten Erkenntnisse über die Beziehungen der Dosis zur Erhöhung der Mutationsrate. Es hat sich einmal gezeigt, daß es einen Schwellenwert nicht gibt, daß ferner die induzierte Mutationsrate der Bestrahlungsdosis linear proportional ist und unabhängig von der zeitlichen Verteilung und der Wellenlänge der Röntgenstrahlen. Die verwendeten Einzeldosen, die die Keimdrüsen zu verschiedenen Zeiten trafen, addieren sich voll, und es ist möglich, daß die volle und gefährliche Summation durch Generationen hindurch zustande kommt. Es ergibt sich jedenfalls aus dem vorliegenden Beobachtungsmaterial und der Berücksichtigung der bekannten Vererbungsgesetze die Notwendigkeit außerordentlicher Vorsicht und strenger Indikation bei der Röntgenbestrahlung männlicher und weiblicher Keimdrüsen, wobei der erzielbare Nutzen durch die Bestrahlung und die mögliche Gefahr einer Keimschädigung und Schädigung des Erbgutes gegeneinander abzuwägen sind. Darüber hinaus bleibt es notwendig, weiteres Beobachtungsmaterial bei Mensch und Tier zu sammeln, um die noch offenen Fragen einer Klärung zuzuführen.

13. Fruchtschädigung.

Experimentelle Untersuchungen am Tier und Beobachtungen am Menschen haben gezeigt, daß die Frucht in utero durch Strahlen in außerordentlichem Maße geschädigt werden kann. Bei jungen Graviditäten, bei Menschen bis zu

5 Wochen, kommt es zum Abort. Man muß annehmen, daß das embryonale Gewebe unter dem Einfluß der Strahlen unmittelbar zugrunde geht und es deshalb zur Ausstoßung der abgestoßenen Frucht kommt. In späteren Stadien der Schwangerschaft treten schwerste Störungen und Mißbildungen auf, vor allem am Zentralnervensystem, an den Sinnesorganen (Augen) und am Skeletsystem. Neben den speziellen schweren Mißbildungen leidet auch die allgemeine Entwicklung im hohen Maße. Die Veränderungen sind um so ausgesprochener, je jünger die Frucht war. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die schweren Fruchtschäden nicht nur nach unmittelbarer Einwirkung der Strahlen auf den schwangeren Uterus, sondern auch als indirekte Fruchtschäden nach intensiver Bestrahlung anderer Körperregionen und nach sorgfältiger Abdeckung der Genitalregion beobachtet worden sind. Es ergibt sich daraus die Notwendigkeit außerordentlicher Vorsicht bei der Anwendung von Röntgenstrahlen bei der schwangeren Frau, nicht nur zu therapeutischen, sondern auch zu diagnostischen Zwecken (ausführliche Kasuistik und Literatur bei FLASKAMP).

14. Allgemeinschädigungen durch Röntgenstrahlen.

Außer den vielseitigen Veränderungen, die das einzelne Organ unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen zeigt, kennen wir noch einen eigentümlichen Symptomenkomplex allgemeiner Krankheitserscheinungen, mit denen der Bestrahlte in mehr oder weniger großem Ausmaß auf die Strahleneinwirkung reagiert. Diese allgemeinen Erscheinungen sind von GAUSS unter den Begriff des *Röntgenkaters* zusammengefaßt worden. Der Röntgenkater äußert sich in allgemeiner Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Benommenheit und Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Gelegentlich werden auch Durchfälle, selten Fieber und Schüttelfrost beobachtet. Auch shock- und kollapsartige Erscheinungen können auftreten. Einige Patienten vergleichen den Zustand mit demjenigen nach reichlichem Alkoholgenuß, andere geben Ähnlichkeit mit Schwangerschaftsbeschwerden oder auch mit Seekrankheit an. Für das Auftreten und die Intensität der Katererscheinungen zeigt sich eine gewisse Abhängigkeit von der verabfolgten Raumdosis. Besonders starke Erscheinungen treten auf, wenn sehr strahlenempfindliche Zellen getroffen wurden, also lymphatisches Gewebe und die Bauchorgane, aber auch große Sarkome, leukämische Gewebe und dgl. Zweifellos ist jedoch die Reaktion auch individuell außerordentlich verschieden, sehen wir doch, daß unter den gleichen Bedingungen der eine Kranke schwere Erscheinungen zeigt, ein anderer jedoch so gut wie symptomfrei bleibt. Vegetativ labile Menschen scheinen besonders empfindlich zu sein. Die Erscheinungen beginnen schon mit Einsetzen der Bestrahlung, um in vielen Fällen bereits mit Abschluß der Bestrahlung wieder abzuklingen. Gelegentlich halten sie noch einige Stunden, sehr selten einige Tage an.

Über die Ursache der genannten Erscheinungen sind die verschiedensten Anschauungen geäußert worden. Sicher ist, daß es sich nicht um den Ausdruck einer Störung eines bestimmten Organes oder die Störung einer bestimmten Zellfunktion handeln kann, vielmehr um ein kompliziertes und komplexes Geschehen, wobei der Versuch, einen einheitlichen Nenner zu finden, zweifellos zu einseitig ist.

Was zunächst das auslösende Moment anbetrifft, so ist daran gedacht worden, daß die im Röntgenbetriebe auftretenden Nitrosegase und das Ozon für die Allgemeinerscheinungen verantwortlich zu machen seien. Die Konzentration der entstehenden Nitrosegase ist aber so gering, daß diese kaum als schädigendes Moment in Betracht kommen. Auch das Ozon dürfte am Patienten kaum Intoxikationserscheinungen auslösen, ist jedoch möglicherweise für die Störungen

des Wohlbefindens und der Arbeitskraft der im Röntgenbetrieb Tätigen verantwortlich zu machen. Schwer zu entscheiden ist die Frage, ob die elektrostatischen Aufladungen des Körpers zu Störungen des Wohlbefindens und zu Krankheitserscheinungen Veranlassung geben können. In erster Linie und im wesentlichen dürfte es sich bei den Erscheinungen des Röntgenkaters um ein toxisches Zustandsbild als Folge der Strahlenabsorption selbst handeln. Im einzelnen hat man die Ursache der Katererscheinungen in denjenigen stofflichen Veränderungen gesucht, die sich als Ausdruck der allgemeinen Zellschädigung unter dem Einfluß der Strahlen entwickeln. Die HOLZKNECHTSche Schule stellt den Einfluß auf das Eiweiß in den Vordergrund und nimmt eine Wirkung der Eiweißabbauprodukte an. Hierbei ergeben sich leicht Beziehungen zu allergischen und anaphylaktischen Zuständen und zu der Bedeutung des vegetativen Nervensystems und dessen Störungen im Rahmen des Gesamtbildes. Auch direkte Wirkungen auf das autonome Nervensystem sind angenommen worden. Von anderer Seite ist den in der Haut freiwerdenden H-Substanzen eine Bedeutung beigemessen worden. Auch Funktionsstörungen der innersekretorischen Drüsen sind in Betracht gezogen worden. Insbesondere ist an die Nebenniere gedacht und auf die Ähnlichkeit mit Erscheinungen der ADDISONschen Krankheit hingewiesen worden. In diesem Zusammenhang wurde auch auf den häufig, wenn auch nicht konstant zu beobachtenden Abfall des Blutcholesterins hingewiesen, was als wesentlicher Punkt im Rahmen der Entstehung der Katererscheinungen anzusehen sei. Zahlreiche Veränderungen in der Zusammensetzung des Bluteserums sind festgestellt worden, wobei allerdings betont werden muß, daß es sich offenbar niemals um absolut konstante und gesetzmäßige Veränderungen handelt. Recht konstant scheint eine Blutverdünnung zu sein. Einer initialen Blutzuckersenkung folgt ein Anstieg. Natrium, Calcium und Phosphat nehmen in der Regel ab, Kalium nimmt zu. Die Wasserstoffionenkonzentration verschiebt sich zunächst nach der sauren Seite, nach einigen Tagen schlägt der Zustand in eine Alkalose um. Diese wenigen Hinweise, die noch durch eine große Zahl weiterer Einzelbeobachtungen ergänzt werden könnten, zeigen die Kompliziertheit der Verhältnisse, die die Möglichkeit verschiedenster Rückwirkungen auf andere Organe (Leber!) und Funktionen in sich schließen und es schlechterdings unmöglich machen, zu einer wirklich einheitlichen Auffassung zu gelangen und irgendeine der beobachteten Veränderungen als das entscheidende in den Kernpunkt des Problems zu stellen.

Entsprechend der Vielzahl der gesehenen Veränderungen nach Röntgenbestrahlung und der sich dabei ergebenden vielfachen Deutungsmöglichkeiten des Vorgangs ist auch die Zahl der Mittel, die zur Bekämpfung des Röntgenkaters empfohlen worden sind, vielseitig und groß. Es hat jedoch den Anschein, als ob es ein wirklich souveränes Mittel bisher nicht gibt. Die Beurteilung des therapeutischen Erfolges eines Mittels wird dadurch erschwert und von einem gewissen Punkte an unmöglich, daß die Katererscheinungen in jedem Fall auch spontan abklingen und die Dauer eines Katers, sofern er überhaupt auftritt, in den meisten Fällen eine zeitlich sehr begrenzte ist. Unter den Mitteln, die empfohlen wurden, spielt das Colsil eine relativ große Rolle. Es handelt sich hierbei um ein Cholesterinpräparat, welches den verminderten Cholesterinbestand des Blutes auffüllt und dadurch die Katererscheinungen beseitigen soll. Unter Hinweis auf die mineralischen Störungen ist Kochsalzzufuhr empfohlen worden. Diejenigen Autoren, die den Störungen im vegetativen, vor allem im parasympathischen Nervensystem im Sinne anaphylaktischer Erscheinungen eine besondere Bedeutung beimessen, raten zur Kalktherapie. An weiteren Mitteln sind Ephetonin, Ephedrin und Sympatol, ferner die bekannten Mittel gegen Seekrankheit als nützlich angesehen worden. Auch Beruhigungsmittel,

Brom- und Baldrianpräparate kommen in Betracht, nicht jedoch Narkotica. Von Traubenzuckerinfusionen ist Gutes gesehen worden. Einzelne Autoren empfehlen Insulin oder Leberpräparate und glauben hiervon Nutzen gesehen zu haben. Im ganzen gesehen stellt, wie betont, der Röntgenkater in der Regel eine erträgliche und rasch vorübergehende Allgemeinreaktion auf Röntgenstrahlen dar, er gehört zu den voll reversiblen Röntgenschädigungen.

Selten nehmen die Allgemeinerscheinungen nach Röntgenbestrahlungen einen schweren Charakter an. Unter *Röntgenkachexie* verstehen wir das Zustandsbild schwerster irreparabler Röntgenschädigungen, welches unter den Zeichen allgemeinen Marasmus, darniederliegender Organfunktionen und progredienter schwerster aplastischer Anämie tödlich endigt. Gefährdet sind in erster Linie solche Kranke, die bereits schwer anämisch sind, weshalb stärkere Anämien als Kontraindikation gegen Intensivbestrahlungen angesehen werden.

B. Schädigungen durch Radium und radioaktive Substanzen.

Wie bereits betont, bestehen zwischen der Wirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen Unterschiede prinzipieller Natur nicht. Die besondere Besprechung der Schädigungen durch Radiumstrahlen hat daher nur den Grund, auf einige praktisch wichtige Besonderheiten, die sich im Zuge der Verwendung und der Beschäftigung mit Radium und radioaktiven Substanzen herausgestellt haben, hinzuweisen. Rein zahlenmäßig stehen die Radiumschäden hinter den Röntgenschäden weit zurück. Das erklärt sich zwanglos aus der Tatsache, daß Radiumpräparate überhaupt nur im bescheidenen Umfang zur Verfügung stehen. In der Tiefenwirkung übertreffen die Radiumstrahlen an sich die Röntgenstrahlen. Wenn trotzdem die Radiumschäden nicht nur absolut, sondern auch relativ seltener sind als die Röntgenschäden, so liegt dies daran, daß die zur Verfügung stehenden Radiumpräparate immer nur kleine Mengen des kostbaren Elementes enthalten und die in der Zeiteinheit abgegebenen Strahlenmenge eine dementsprechend beschränkte ist, die Möglichkeit und Gefahr einer Überdosierung demnach wesentlich kleiner ist als bei der Röntgentherapie.

Auf die Schädigungen an der Haut und an den Organen, wie sie im Rahmen der therapeutischen Verwendung des Radiums bei Überdosierung zur Beobachtung kommen können, braucht im einzelnen nicht eingegangen zu werden. Die Verhältnisse decken sich praktisch völlig mit denen der Röntgenstrahleneinwirkung. Reparable und irreparable Hauterscheinungen bis zur Ausbildung von Ulcerationen, Hyperkeratosen und Radiumtumoren sind bekannt, über die Mitbestrahlung und Schädigung einzelner Organe besteht eine vielseitige Kasuistik. Fruchtschädigung ist ebenfalls als Radiumwirkung bekannt. Genmutationen können wie durch Röntgenstrahlen auch durch Radium erzeugt werden.

Handelt es sich in diesen Fällen um Ereignisse, die im Prinzip voraussehbar und daher durch geeignete Anwendung und Dosierung des Medikamentes Radium vermeidbar sind, so hat sich auf andere Gebiete die Größe der Gefahr bei chronischer Radiumeinwirkung erst nach langer Zeit und in teilweise verheerendem Ausmaß gezeigt.

Eine Zeitlang hat das Thoriumdioxyd (Thorotrast) zur röntgenologischen Kontrastdarstellung eine gewisse Rolle gespielt. Bei intravenösen Injektionen gelingt dabei eine röntgenologische Darstellung vor allem der Milz und der Leber. Es hat sich jedoch gezeigt, daß es dabei zu einer Speicherung der Substanz in Reticulumzellen der Milz und Leber, aber auch in geringerem Umfange

im Knochenmark, in der Lunge, in Lymphknoten und an anderen Körperstellen kommt, und daß auf diese Weise schwere Strahlenschädigungen entstehen, die schließlich unter dem Zeichen schwerer Anämie und Leukopenie den Tod herbeiführen können. Diese Schädigungen können noch nach Jahren auftreten, auch wird hierbei die phagocytierende Fähigkeit der Leukocyten herabgesetzt. 75 ccm Thorotrast ergeben die gleiche Gammastrahlung wie 1,37 Mikrogramm Radium, also eine beträchtliche Wirkung. Bei Subcutaninjektion scheint die Gefahr etwas geringer zu sein wie bei intravenöser Verabreichung. Aus den zahlreichen klinischen und experimentellen Beobachtungen (Literatur s. unten) ergibt sich jedenfalls, daß die Gefährlichkeit des Mittels unter allen Umständen so groß ist, daß seine klinische Anwendung abgelehnt werden muß. Auch als Behandlungsmethode der Leukämien kommt das Mittel nicht in Betracht, da nach einer anfänglichen günstigen Wirkung Leukopenie und zunehmende Kachexie auftreten (ZADEK). Schließlich hat sich das Thorotrast auch bei der retrograden Pyelographie nicht als unbedenklich erwiesen. Das Mittel kann ausflocken, bei vorhandener Harnstauung im Nierenbecken liegenbleiben und später Steinschatten vortäuschen, schließlich aber auch in das Nierengewebe übertreten und örtliche Schädigungen hervorrufen (SCHEELE, SCHEUER, BÖNINGHAUS, HENNING und LECHNER, SARTORIUS und VIETHEN). Es muß also auch für diese Untersuchungsmethode ganz auf das Thorotrast verzichtet werden, was im allgemeinen auch bereits geschehen ist.

Bei der Verwendung von Radiumbädern scheinen Schädigungen bisher nicht beobachtet zu sein. Es steht zwar fest, daß ein kleiner Teil der Emanation, etwa 1%, durch die Haut in den Körper eindringt. Ein weiterer kleiner Anteil geht aus dem Wasser in die Atmosphäre über und wird eingeatmet. Der größte Teil der Strahlen bleibt aber im Wasser, so daß die vom Körper aufgenommenen Mengen sehr klein und damit ungefährlich sind (STRASBURGER). Selbst bei jahrelangem Gebrauch kann eine Retention gefährlicher Radiummengen nicht erreicht werden (FEES).

Nicht so absolut ungefährlich ist das Trinken radioaktiver Wässer. FLINN sowie GETTLER und MORRIS berichten über Fälle tödlicher Radiumvergiftung durch jahrelanges Trinken radiumhaltigen Wassers. In dem einen Fall ließ sich eine Aufnahme von 6000 Mikrogramm Radium im Laufe von $2\frac{1}{2}$ Jahren berechnen. Klinisch standen neben allgemeinem Siechtum und schwerer Anämie Knochennekrosen, vor allem des Kiefers, im Vordergrund. Ein Fall akuter, im Laufe von 16 Tagen tödlicher Vergiftung ist von RÖMHELD beschrieben worden. Eine 26jährige Patientin hatte eine Thorium-X-Lösung getrunken, die 40000 E.S.E. enthielt, also die 20fache Menge der therapeutisch zulässigen Höchstdosis. Nach anfänglichem Erbrechen und Durchfall trat für einige Tage relatives Wohlbefinden ein, Stuhl und Urin enthielten radioaktive Substanzen. Die Leukocyten stiegen bis zum 4. Krankheitstage an, fielen dann rapide auf minimale Werte ab. Im roten Blutbild zeigte sich agonal ein Anstieg auf übernormale Werte. Vom 10. Krankheitstag an rapider Verfall, Blutungsbereitschaft und Ikterus, Eiweißausscheidung, Anstieg des Reststickstoffs und hyperpyretische Temperaturen. Unter den Zeichen schwerster Kachexie erfolgte am 16. Krankheitstage der Tod, autoptisch zeigten sich eine schwere Enterocolitis ähnlich dem Bilde einer Quecksilbervergiftung und eine schwerste Schädigung der Leukopoese.

Erhöhte Bedeutung haben in den letzten Jahren die gewerblichen Radiumvergiftungen erlangt (TELEKY). Sie sind vor allem von amerikanischen Autoren beobachtet und beschrieben worden (MARTLAND, REITTER, FLINN, LABORDA u. a.). Das Hauptkontingent stellen Fabrikarbeiter, die Leuchtfarben auf Zifferblätter aufzutragen haben. Die Vergiftungen kommen dadurch zustande,

daß die Pinsel mit dem Munde angefeuchtet wurden. Auf diese Weise gelangen Radiumteilchen in den Mund, in den Verdauungskanal und damit zur Resorption. Örtliche Entzündungserscheinungen werden im Munde beobachtet, ein wichtiges Krankheitssymptom ist die Kiefernekrose. Die meist beträchtliche und progrediente Anämie zeigt im Gegensatz zu den Vergiftungsfällen durch äußere Strahleneinwirkung in der Regel keinen aplastischen, sondern einen pernicioso-ähnlichen Charakter. Radium und Mesothorium werden in erster Linie im Knochenmark abgelagert, weshalb es im Gebiete des Knocheninnern zu schweren und schwersten Veränderungen, oft erst nach langer Latenz, kommt. Zunächst tritt ein hyperplastischer Reizzustand ein, der dann in den Zustand einer Fibrose übergeht. Diese Fibrose ist das Vorstadium zu dem gefürchteten Knochen-sarkom. Von 18 bis 1932 bekannten tödlichen Radiumvergiftungen bei Arbeitern einer amerikanischen Leuchtzifferblattfabrik waren 5 an Knochen-sarkomen zugrunde gegangen. In den übrigen Fällen erfolgte der Tod unter den Zeichen schwerer Anämie und fortschreitender Kachexie, meist verbunden mit septischen Komplikationen. Die gleichen Krankheitsbilder, wie sie bei der genannten Berufsgruppe als gewerbliche Radiumvergiftung beobachtet wurden, ließen sich auch experimentell beim Kaninchen erzeugen (ROSENTHAL und GRAZE). Praktisch wichtig ist die Tatsache, daß ein nicht unbeträchtlicher Prozentsatz der Arbeiter auch nach Entfernung aus ihrem Beruf noch mehrere Jahre radioaktiv ist und laufend Radiumsalze ausscheidet. Die Entgiftung ist also eine Angelegenheit von Jahren. Beschleunigte Ausscheidung ist nach Ammonchlorid, Parathormon und Viosterol gesehen worden (FLINN). Die Therapie kann nur eine symptomatische sein, wobei Ausmaß und Charakter der eingetretenen Störungen und die Menge der noch im Körper vorhandenen und damit weiter wirkenden radioaktiven Substanz die Möglichkeit oder Unmöglichkeit eines Nutzens der angewendeten Maßnahmen entscheiden. Die wichtigste und wertvollste Therapie ist unter allen Umständen eine rechtzeitige Prophylaxe.

Etwas anders sehen die Schädigungen aus, wenn die radioaktiven Substanzen nicht über den Verdauungskanal in den Körper gelangen, sondern inhaled werden, sei es in Form aktiver Dämpfe oder aktiven Staubes. Bei dieser Form der Radiumvergiftung scheint die gefährliche Radiummenge wesentlich niedriger zu liegen als bei Aufnahme der Substanz auf dem Wege über die Organe des Verdauungskanals. Auch in dieser Richtung liegen einschlägige Beobachtungen vor (TÖNGES und KALBFLEISCH, RAJOWSKY, KREBS). Die eindrucksvollsten Befunde finden sich in der Lunge, man sieht fibröse Umwandlung des Lungengewebes mit starker Schrumpfung und Karnifikation. Auf dem Boden derartiger Lungenveränderungen kann auch ein Carcinom entstehen. Der Tod erfolgt unter den Zeichen ausgesprochener respiratorischer Insuffizienz; Erscheinungen einer Herzdilatation und Herzinsuffizienz, wie sie gleichzeitig beobachtet worden sind, dürften sekundäre und nicht durch die Strahlenwirkung unmittelbar verursachte Erscheinungen sein. Der Nachweis der Radioaktivität gelingt in diesen Fällen nicht nur nach dem Tode in den Organen, sondern auch in vivo in der Ausatemungsluft.

Die letztgenannten Beobachtungen über schließlich tödliche Lungenschädigungen durch Einatmung radioaktiver Substanzen leiten über zu einem klinisch schon lange bekannten, in seiner Ursache viel diskutierten, jedoch lange Zeit unklaren Krankheitsbild, dem *Schneeberger Lungenkrebs*. Bei den im Schneeberger Gebiet tätigen Bergleuten wurde als Todesursache in bis zu 75% der Fälle ein Lungenkrebs festgestellt, der sich nach langjähriger, mehr als 20jähriger Tätigkeit in den dortigen Gruben entwickelt (ROSTOSKI, SAUPE und SCHMORL, ARNSTEIN). Interessant war nun die Feststellung, daß die gleiche Krankheit in der gleichen Häufigkeit bei den Radiumarbeitern des Joachimstaler Reviers

vorkommt. Deutliche Anämien finden sich nur in einem kleinen Teil der Fälle (WOLDRICH). Im Gegensatz zu den Arbeitern aus Schneeberg in Sachsen findet sich in Joachimsthal daneben keine Spur von Pneumokoniose. Es scheint demnach einer gleichzeitigen Steinstaublungung als vorbereitende Erkrankung für das Carcinom keine entscheidende Bedeutung zuzukommen. Nähere Untersuchungen haben nun gezeigt, daß es sich in beiden Fällen um einen typischen beruflichen Lungenkrebs handelt, und zwar um einen Radiumkrebs. Sowohl in Schneeberg als auch in Joachimsthal enthält die Luft beträchtliche Radiummengen, in Joachimsthal wurden 40, in Schneeberg sogar 50 Macheeinheiten festgestellt. Wie bereits betont, entwickeln sich die Tumoren erst nach sehr langer Berufstätigkeit von meist mehr als 20jähriger Dauer, dann aber mit sehr großer Gesetzmäßigkeit, wie aus dem hohen Prozentsatz bis zu 75% hervorgeht, den der Lungenkrebs unter den Todesursachen der Bergleute beider Gebiete ausmacht.

Sämtliche durch Röntgenstrahlen und andere strahlende Energie auftretenden beruflichen Gesundheitsschädigungen sind als Berufskrankheiten im Rahmen der Unfallgesetzgebung entschädigungspflichtig. Dies gilt auch für die Schneeberger Lungenerkrankung, deren Charakter als Berufskrankheit längst außer Zweifel stand, auch solange man nicht wußte, daß es sich um einen Radiumkrebs handelt. Die Erkrankung ist in der Liste der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten auch jetzt noch besonders aufgeführt. Die Feststellung ihrer wahren Natur ist natürlich im Interesse der Möglichkeit einer durchgreifenden Prophylaxe von besonderer Wichtigkeit.

IV. Erkrankungen durch elektrische Energie. Der elektrische Unfall. Der Blitzschlag.

Zwei Möglichkeiten sind gegeben, bei denen der Mensch durch elektrische Energie zu Schaden kommen kann. Die eine ist der Blitzschlag, die andere der elektrische Strom. Während die Gefahr eines Blitzschlages durch Anbringen von Blitzableitern im Laufe der Jahre verringert werden konnte, wächst die Zahl der Stromverletzten entsprechend der immer ausgedehnteren Verwendung technischer Elektrizität absolut, wenn sie auch dank der Vorsichtsmaßnahmen und der erhöhten Betriebssicherheit der elektrischen Anlagen relativ etwas abgenommen hat. Statistische Angaben sind ungenau, da eine große Anzahl speziell leichter Fälle sicherlich nicht erfaßt wird. Dennoch sprechen die ermittelten Zahlen eine sehr ernste Sprache. Die Anzahl der Blitzgetöteten — ich entnehme die Angaben der Veröffentlichung von DANNHORN — wird 1908 in Preußen mit 177 angegeben, sie betrug 1922—1929 im Jahresdurchschnitt 89, was 2,6 Menschen auf 1 Million Einwohner entspricht. Für das Reichsgebiet ergibt sich für 1926—1933 ein etwas geringerer Anteil von 2,1 auf 1 Million Einwohner, absolut kamen in diesen Jahren über 1000 Menschen durch Blitzschlag ums Leben. Die aus anderen Ländern kommenden Angaben schwanken sehr, die Zahl liegt in England mit 1 auf 1 Million sehr niedrig, in Ungarn (16 pro Million) und Kärnten (11 pro Million) sehr hoch. Die Sterblichkeitsziffern bei Blitzunfällen werden sehr verschieden angegeben, sie schwanken zwischen 25 und 75%, was mit der Schwierigkeit einer vollständigen Erfassung speziell der leichteren Fälle zusammenhängt. Sehr viel größere Bedeutung haben natürlich heute die elektrischen Stromschäden, da sie unter den Schädigungen durch elektrische Energie immer stärker in den Vordergrund treten. Für Preußen betrug die Zahl der Todesfälle durch technische Elektrizität 1899 nur 15, 1913

188, 1922—1929 im Jahresdurchschnitt 280. Sehr bemerkenswerte Angaben enthält die Arbeit von NATORP, wobei sich der Autor im wesentlichen auf Erhebungen von ALVENSLEBEN und amtliche Nachrichten des Reichsversicherungsamtes stützt. Die Zahl der entschädigten Unfälle durch elektrischen Strom stieg von 459 im Jahr 1918 auf 602 im Jahr 1922. Verursacht wurden die elektrischen Unfälle fast durchweg durch Wechselstrom, während der Gleichstrom in seiner industriellen und technischen Verwendung und damit auch für die elektrischen Unfälle eine ganz untergeordnete Rolle spielt. Die für deutsche Verhältnisse (Berufsgenossenschaft für Feinmechanik und Elektrotechnik) getroffenen Erhebungen ergeben, daß rund 70% der elektrischen Unfälle durch hochgespannten Wechselstrom, 28% durch niedergespannten Wechselstrom verursacht werden. Für die Schweiz ergaben sich nach JÄGER für die Jahre 1904—1920 etwas höhere Zahlen für Niederspannungen (37%), 63% waren Hochspannungsunfälle. Die ganz überwiegende Zahl der Unfälle tritt an Freileitungen (39%) und Schaltanlagen (46%) auf, alle anderen Teile elektrischer Anlagen treten an Bedeutung zurück (NATORP). Interessante statistische Erhebungen liegen aus neuerer Zeit vor allem von PIETRUSKY für bestimmte Betriebe (Bergbau, Landwirtschaft) vor, unter den älteren Zusammenstellungen sei auf diejenige von KAWAMURA verwiesen, welcher Beobachtungen in einem großen japanischen Bergwerk zugrunde liegen. Sehr hoch ist die Mortalitätsziffer beim elektrischen Unfall, wobei sich kein Unterschied zwischen Hoch- und Niederspannungsunfällen ergibt. Sie wird mit 45—49% angegeben. Rechnet man hinzu, daß außerdem etwa 44% der Verletzten in ihrer Erwerbsfähigkeit dauernd beschränkt bleiben, so wird die Bedeutung des elektrischen Unfalls und die Notwendigkeit einer bestmöglichen Unfallprophylaxe klar. ALVENSLEBEN hat berechnet, daß in 80% der Fälle der Verunglückte an seinem Unfall selbst schuld war. Noch eine andere Feststellung, auf welche JÄGER hinweist, ist wichtig: die Zunahme der Selbstmorde durch Elektrizität. 10 aus dem Schrifttum zusammengestellten Fällen konnte er nicht weniger als 12 weitere einschlägige Beobachtungen hinzufügen. Mit einer derartigen Feststellung gewinnt im konkreten Fall die Differentialdiagnose zwischen Unfall und Selbstmord erhöhte Bedeutung.

Angesichts der Gefahren, welche die elektrische Energie für Gesundheit und Leben des Menschen mit sich bringt, mußte sich das Interesse auf die sich dabei abspielenden Vorgänge konzentrieren, mußte vor allem die Frage gestellt werden, wann und wo die Gefahr beginnt. Wie schwer und unvollkommen diese Fragen zu beantworten sind, zeigen die auch heute noch weit auseinandergehenden Anschauungen. Die Vielseitigkeit der maßgebenden Faktoren bringt es mit sich, daß ein Schematisieren nicht möglich ist. Auf die Bedeutung der Aufladung des Körpers mit Elektrizität soll nicht eingegangen werden, das Problem ist außerordentlich kompliziert und auch noch stark umstritten. Sicher ist, daß eine Aufladung mit Elektrizität nicht zu körperlichen Schädigungen führt und daher auch für unsere Betrachtungen unberücksichtigt bleiben kann. So harmlos also die statische Elektrizität ist, so gefährlich wird die dynamische, wenn es zur *Durchströmung des Körpers* kommt, wenn der Körper zum Stromleiter wird, wenn ein Stromgefälle durch den Körper geht, wenn der Körper in einen Stromkreis eingeschaltet wird. Voraussetzung wird also in der Regel die Berührung zweier Punkte sein, zwischen denen eine Spannung besteht. Die Durchströmung kann dadurch zustande kommen, daß gleichzeitig zwei Pole berührt werden. In den meisten Fällen erfolgt der Elektrizitätsübergang durch Erdschluß. Dabei wird nur ein Pol der elektrischen Anlage berührt und der Strom fließt mit oder ohne Einschaltung eines Leiters zur Erde. Bei dieser sog. unipolaren Berührung stellen die Erde selbst oder die berührten zur Erde leitenden Gegenstände den zweiten Pol dar. So kommt ein Erdschluß etwa dadurch zustande, daß mit einer

Körperstelle der Pol einer elektrischen Anlage, mit einer anderen ein eiserner Träger, ein Wasserrohr, ein Heizkörper oder dgl. berührt wurde. In derartigen Fällen sind auch der Standort des Betroffenen und die Bekleidung seiner Füße von ausschlaggebender Bedeutung. Trockene Holzböden, Strohmatte, Teppiche, Linoleum, Gummi, Schnee und dgl. setzen dem Strom einen fast absoluten Widerstand entgegen und verhindern einen Erdschluß. Metall leitet in jedem Falle gut, Erdboden, Zement und Steine leiten besonders dann, wenn sie feucht sind und führen auf diese Weise den Erdschluß herbei. Hier ergibt sich eine praktisch wichtige Beziehung zu meteorologischen Verhältnissen. So isoliert Beton bei trockenem Wetter gut, während er an feuchten Tagen ein hohes Leitungsvermögen bekommen kann. Die Kasuistik der elektrischen Unfälle enthält lehrreiche Beispiele, aus denen die Bedeutung der genannten Faktoren hervorgeht. Eine elektrische Tischlampe, ein elektrisches Bügeleisen oder ein ähnlicher Gebrauchsgegenstand wird defekt, der Strom bekommt Zutritt zu den Metallteilen. Solange eine Person, welche die nunmehr aufgeladenen Anteile berührte, auf einem gut isolierten Holzboden stand, erfolgte nichts, ja es wurde nicht einmal etwas bemerkt. Zufällig kommt es gleichzeitig zu einer Berührung mit einem Gasrohr, der Erdschluß ist hergestellt und der unter Umständen tödliche elektrische Unfall tritt ein. Oder es wird eine derartige Lampe in einen feuchten Keller, in eine Waschküche oder in den Garten getragen und eingeschaltet. An die Stelle des gut isolierenden Bodenbelages der Wohnstube tritt feuchtes Erdreich oder nasser Betonboden, die Leitungsbedingungen für den elektrischen Strom sind damit so grundlegend andere geworden, daß es zur Katastrophe kommt. Menschen mit nackten Füßen sind wesentlich gefährdeter als solche mit gut isolierender Fußbekleidung. Auch hierbei spielt natürlich die Feuchtigkeit eine bedeutungsvolle Rolle. Für manche Gruben und industrielle Betriebe ist zu berücksichtigen, daß eine Durchtränkung von Schuhwerk und anderen Kleidungsstücken mit Salzlösungen zu einer wesentlich erhöhten Leitfähigkeit führen kann. Besondere Bedeutung haben natürlich metallische Gegenstände. Besonders eindrucksvoll sind in dieser Hinsicht Beobachtungen, bei denen etwa ein Schuhnagel, welcher durch die Sohle durchging und die Fußsohle direkt berührte, zum entscheidenden Leiter und damit zum unmittelbaren Anlaß für einen elektrischen Unfall wurde. Einschlägige Beobachtungen auf diesem Gebiet liegen in großer Zahl vor, doch mögen diese kurzen Hinweise genügen.

Für das Zustandekommen eines elektrischen Unfalls ist aber die Berührung mit einer elektrischen Anlage nicht unbedingte Voraussetzung. Bei Hoch- und Höchstspannungen kann auch durch Überschlag in Form des *Lichtbogens* ein Stromübergang auf den Körper stattfinden. Die Schlagweite beträgt bei 5000 Volt etwa 1 mm, bei 100000 Volt bereits etwa 35 mm. Das eindrucksvollste Ereignis dieser Art ist der *Blitz*, dessen Spannung mit mehreren 100 Millionen Volt angenommen wird. Die Stromstärke soll Hunderttausende Ampère betragen können. Wir werden auf diese Dinge nochmals zurückkommen, wenn wir zu erörtern haben, in welcher Form die Schädigungen des Körpers und seine Organe zu erwarten und wie sie zu erklären sind.

Das vordringlichste Interesse hat sich natürlich der Frage zugewandt, *welche Ströme* nun überhaupt als *gefährlich* zu bezeichnen sind, unter welchen Bedingungen und aus welchen Gründen. Über diese Frage ist eine große Literatur entstanden, sie ist in der zusammengetragenen Kasuistik ungeheuer aufschlußreich und wertvoll, sie ist jedoch in ihren Schlußfolgerungen vielfach deshalb nicht allgemein gültig, weil die Frage zu einseitig gestellt worden war und die dementsprechend einseitige Folgerung dem komplizierten Problem nicht gerecht werden konnte. Da bei einem eingetretenen elektrischen Unfall im allgemeinen

nur die Spannung des wirksam gewordenen Stromes noch feststellbar ist, hat man zunächst nach Beziehungen zwischen Stromspannung und Gefährlichkeit gesucht, auch geglaubt, in dieser Hinsicht eine Trennung zwischen Nieder- und Hochspannung vornehmen zu können, wobei die Grenzzahl allerdings verschieden, meist bei 250 Volt angegeben worden ist. Ein Blick auf die vorangestellten statistischen Angaben, wie auch die umfangreiche Unfallstatistik zeigt jedoch, daß die Lebensgefahr nicht von der Spannung abhängig ist. Entscheidend ist vielmehr lediglich die Stromstärke, welche durch den Körper fließt, die Stromrichtung deshalb, weil hiervon die Einwirkung auf besonders lebenswichtige Organe (Herz, Gehirn) abhängen muß. Der dritte wesentliche Faktor ist in der Dauer der Stromeinwirkung gegeben. Aus diesen Tatsachen ergibt sich, daß die Eigenschaften der elektrischen Anlage, mit welcher der Kontakt erfolgte, nur ein Glied des Vorgangs darstellen können, welcher als elektrischer Unfall in Erscheinung tritt. Auf einen zweiten wichtigen Punkt haben wir bereits hingewiesen, als wir von der praktisch absolut im Vordergrund stehenden unipolaren Berührung mit einer stromführenden Anlage sprachen. Je nach dem Stand des Getroffenen werden Berührungen spannungsführender Teile gefahrlos sein oder unmittelbar lebensgefährlich werden. Die Stromstärken, welche durch den Körper fließen, werden entsprechend den Widerständen, welche weitgehend isolierende oder gut leitende Unterlagen dem Strom entgegensetzen, sehr verschieden groß und dementsprechend lebensbedrohend sein oder nicht. In gleicher Weise wird der Widerstand der Kleidungsgegenstände an der Berührungsstelle und auf dem Weg zur Erde bedeutungsvoll sein. Von ausschlaggebender Bedeutung ist aber schließlich der Widerstand, den der Mensch selbst dem Strom entgegensetzt. Ausgedehnte Messungen liegen vor allem von JELLINEK und von GLDEMEISTER vor. Für unsere Fragestellung kann der Widerstand im Körperinnern deshalb unberücksichtigt bleiben, weil er gegenüber dem Hautwiderstand sehr gering ist und im übrigen im ganzen gesehen eine weitgehend konstante Größe darstellt. Er ist allerdings insofern wichtig, als er den Weg, den der Strom durch den Körper nimmt, bestimmen kann. Das ergibt sich aus den Tatsachen, daß die einzelnen Gewebe und Flüssigkeiten des Körpers einen sehr verschiedenen Widerstand haben, der Strom jedoch den Weg des geringsten Widerstandes einschlägt. Den höchsten Widerstand bietet im Körper der Knochen, er beträgt 300000 Ohm und mehr, während die Messungen an inneren Organen meist Werte von wenigen 1000 Ohm ergaben. Von ausschlaggebender Bedeutung ist der Widerstand, welchen die Haut dem Strom an der Eintritts- und Austrittsstelle entgegensetzt, da hier größte Unterschiede vorkommen. Die gefundenen Zahlen schwanken zwischen einigen Hundert und vielen Hunderttausend Ohm, siebenstellige Zahlen kommen durchaus vor. Hierbei spielt einmal die Körperstelle eine entscheidende Rolle. Die schwierige Handfläche eines Handarbeiters leistet dem Strom einen hohen Widerstand. Besteht schon beim Rechtshänder ein merklicher Unterschied zwischen den Flächen der rechten und linken Hand, so wird dieser Unterschied gewaltig, wenn man die Widerstände der Fläche einer Arbeitshand oder einer stark verhornten Fußsohle mit demjenigen eines Handrückens oder von zarten Hautpartien eines Kopfarbeiters oder eines Kindes vergleicht. Haare erhöhen den Widerstand erheblich. Besonders bedeutungsvoll ist neben der Dicke die Schweißbildung und Durchfeuchtung der Haut, sie bedeutet eine beträchtliche Verminderung des Widerstandes. Dieser Tatsache kommt praktisch eine große Bedeutung zu. JÄGER hat darauf hingewiesen, daß in den Sommermonaten sehr viel mehr elektrische Unfälle vorkommen als in den Wintermonaten. Der Grund liegt vor allem in der starken Schweißbildung während der heißen Jahreszeit und dem dadurch relativ niedrigen Hautwiderstand. Über die spezielle Eigenschaft der berührten Hautstelle hinaus ist die

Größe der Kontaktfläche von entscheidender Bedeutung. Je größer diese Fläche, desto kleiner ist der Gesamthautwiderstand. Die Dauer des Kontaktes ist für die Größe des Widerstandes insofern wichtig, als die Einwirkung des Stromes die Haut selbst und damit auch ihren Widerstand verändern kann (Schorfbildung, Verbrennung und Verkohlung der Hautstelle). Berücksichtigt man die angeführten Tatsachen, so versteht man, daß ein Kontakt mit der gleichen spannungsführenden Leitung zu einer Durchströmung mit ganz verschiedenen Stromstärken führen kann, das eine Mal ungefährlich bleibt, das andere Mal einen tödlichen elektrischen Unfall bedeuten kann. So sind Todesfälle beschrieben worden, welche sich bei Kontakt mit Strömen von 60 Volt und weniger ereigneten, andererseits liegen Beobachtungen vor, bei denen Berührungen mit Strömen bis zu 25000 Volt nicht tödlich wirkten. Eine generelle Unterscheidung zwischen gefährlichen und ungefährlichen Strömen ist mithin überhaupt nicht möglich. Die Frage nach der Gefährlichkeit eines Stromes kann demnach nur in der Form gestellt werden, welche Ströme geeignet sind, unter bestimmten Voraussetzungen eine Durchströmung des Körpers mit einer für den Menschen gefährlichen Stromstärke hervorzurufen. Über die Stromstärken, welche dem Menschen unmittelbar gefährlich werden, besitzen wir zahlenmäßige Angaben aus der Experimentalphysiologie, sie decken sich mit den Ergebnissen jener Fälle aus der Unfallpraxis, bei denen die wirksam gewordenen Stromstärken nachträglich noch bestimmbar bzw. noch berechenbar waren. Danach liegt die tödliche Stromstärke für den Wechselstrom zwischen 70 mA und etwa 4 A, wobei der Tod durch Herzflimmern eintritt. Bei niedrigen Stromstärken von 20—70 mA können bei entsprechend lang dauernder Durchströmung Todesfälle eintreten, doch ist hierbei der Todesmechanismus ein anderer. Es tritt kein Herzflimmern ein, vielmehr kommt es zu Erscheinungen, welche durch eine Tetanisierung der Muskulatur und, zum Teil mit diesem Vorgang zusammenhängend, durch periphere Kreislaufstörungen bedingt und charakterisiert sind. Auf Einzelheiten der elektrischen Stromwirkung wird noch zurückzukommen sein, hier sei nur hervorgehoben, daß die langen, nach mehreren Minuten zählenden Kontaktzeiten, wie sie im Experiment Verwendung fanden und schließlich zum Tode des Versuchstieres führten, in der Praxis des elektrischen Unfalls kaum je realisiert sein werden. Die Lebensgefahr beginnt also praktisch bei etwa 70 mA, wenn auch Stromstärken über 20 mA nicht als grundsätzlich ungefährlich bezeichnet werden können. Mit einer Stromstärke von 3—4 A hat der Strom das Maximum seiner Reizwirkung und Gefährlichkeit erreicht. Steigt die Stromstärke weiter, so findet eine entsprechend stärkere Wärmeentwicklung statt, es treten oft Verbrennungen schwerster Art auf, aber diese Ströme brauchen nicht unmittelbar tödlich zu wirken, es sei denn, daß die Einwirkung des Stromes minutenlang erfolgt. In der Praxis ist allerdings unter derartigen Bedingungen nur mit einer ganz kurz dauernden Berührung und Stromeinwirkung zu rechnen, da eine Ausschaltung des Stromes entweder durch Kurzschluß (Lichtbogen) oder durch eingebaute Sicherungsvorrichtungen erfolgt. Mitunter sind es bei solchen Starkstromverletzten die Verbrennungen, die so schwer sind, daß sie den Tod zur Folge haben. Die genannten Zahlen gelten für den praktisch meist verwendeten 50-periodischen Wechselstrom. Je höher die Periodenzahl, desto ungefährlicher wird der Wechselstrom. Die bei der Diathermie verwendeten Teslaströme haben bei einer Stromstärke von mehreren Ampère eine Frequenz von einer Million und sind damit ungefährlich. Ein Strom gleicher Stärke und Spannung wäre bei einer Frequenz von 50 unweigerlich tödlich. Gleichstrom hat im Prinzip die gleichen Folgen wie der übliche 50-periodische Wechselstrom mit dem Unterschied, daß seine Stromstärke etwa 4mal so groß sein muß als beim Wechselstrom, um zu dem gleichen Effekt zu führen. Praktisch tritt der

Gleichstrom hinter dem Wechselstrom wegen seiner immer geringeren Verwendung völlig an Bedeutung zurück.

Berücksichtigen wir die dargelegten Gesichtspunkte, so wird klar, daß praktisch jeder technisch verwendete Strom unter entsprechenden Bedingungen lebensgefährlich werden kann. Das gilt in keiner Weise nur für die hochgespannten Starkströme, welche durch die bekannten Warnschilder als lebensgefährlich gekennzeichnet sind, das gilt durchaus auch für Niederspannungen. Sicherlich müssen eine ganze Reihe von Faktoren ungünstigerweise zusammentreffen, wenn sich an Niederspannungsleitungen ein elektrischer Unfall ereignen soll, aber die Möglichkeit eines elektrischen Todes durch Kontakt mit einer Lichtleitung ist im Prinzip genau so gegeben wie bei der Berührung einer Hochspannungsanlage.

Übertragen wir diese Erfahrungen auf die Praxis, so ergibt sich folgendes Bild: Ströme, welche bei örtlichen Telegraphen und beim Telefon Verwendung finden, sind ungefährlich. Ihre elektrischen Anlagen können nur dann gefährlich werden, wenn sie sich aufladen können. Eine derartige Möglichkeit ist gegeben, wenn ein Kontakt mit einer andersartigen Strom führenden Anlage zustande kommt. In gleicher Weise kann die Aufladung durch den Blitz erfolgen. Alle anderen elektrischen Anlagen mit Spannungen über 40 Volt bergen grundsätzlich die Gefahr eines elektrischen Unfalles in sich. Hierzu gehören die Lichtanlagen des Haushaltes (110—220 Volt) und die daran anschließbaren Gebrauchsgegenstände wie Bügeleisen, Föhn, Staubsauger, Heizkissen u. dgl. Defektwerden der Anlage, der Leitungsschnüre oder Isolierungen können durch unmittelbaren Kontakt oder mit Zwischenschaltung eines aufgeladenen Leiters, etwa der eisernen Teile des Bügeleisens oder einer metallenen Lampenfassung, zu einem elektrischen Unfall führen, wenn der Betroffene gut geerdet ist. Hinzuzufügen wäre noch, daß eine an sich noch intakte Isolierung etwa einer elektrischen Lampe durch angespritzte Flüssigkeitstropfen aufgehoben werden kann und dadurch die Vorbedingung für einen elektrischen Unfall gegeben wird. Die Unfallstatistik ist reich an charakteristischen Beispielen dieser Art, auf Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden. Wie die Lichtanlagen, so gehören selbstverständlich alle anderen, eine noch höhere Spannung führenden Anlagen zu den gefährlichen, so die großen Telegraphenanlagen (bis 500 Volt), die Straßenbahnanlagen (600 bis 800 Volt) und schließlich die Transmissionen, die Zehntausende von Volt führen. Die großen Anlagen besitzen grundsätzlich eine Reihe von Sicherungseinrichtungen, welche zum Teil der Erhaltung der Anlage selbst, dann aber natürlich auch der Vermeidung von Unglücksfällen dienen. Hinsichtlich der Einzelheiten muß auf die technische Fachliteratur hingewiesen werden.

Auf eine Stromart soll noch verwiesen werden, weil sie eine Zeitlang eine erhebliche Rolle gespielt und in Verkennung ihrer Auswirkungsmöglichkeiten zu Todesfällen geführt hat. Es handelt sich um die Sinusströme, welche zur Behandlung von Neurotikern empfohlen wurden. Berechnungen haben aber ergeben, daß entsprechend dem Bau der damals gebräuchlichen Panthostaten Ströme entstehen könnten, welche zu einer Durchströmung des Körpers mit 100 mA führten, also Stromstärken, welche insbesondere dann gefährlich werden, wenn erhebliche Stromzweige durch das Herz gehen. Seitdem die Verhältnisse bekannt sind, werden Panthostaten, welche möglicherweise gefährliche Sinusströme hergeben, von der Industrie nicht mehr gebaut, so daß das Kapitel der lebensgefährlichen Sinusströme für den Arzt erledigt ist.

Das Problem des elektrischen Unfalls und seiner Auswirkungsmöglichkeit auf den Gesundheitszustand des Menschen wäre aber ein unvollständiges, wollte man den Zustand des Betroffenen unberücksichtigt lassen. Die Verfolgung des Problems in dieser Richtung bedeutet den Versuch einer Stellungnahme zu

jenem Fragenkomplex, welcher unter den Begriff der *individuellen Toleranz* gegen den elektrischen Strom im weitesten Sinne des Wortes, also seelisch und körperlich, zusammengefaßt werden kann. Ich sage, daß es ein Versuch ist, denn wo so viel große Unbekannte sind, kann die gedankliche Durchdringung der Verhältnisse nur einen Versuch darstellen. Die große Unbekannte ist der Vorgang des Fließens eines Stromes durch den Körper, für den die bekannten Gesetze der Physik ebenso Geltung haben müssen, wie in der übrigen Natur. Ich verzichte darauf, auf einzelne, teilweise wertvolle Einzelergebnisse auf diesem Gebiet einzugehen, sie sind noch nicht geeignet, die Probleme der Elektropathologie zu befruchten. Solange wir aber den Vorgang der Leitung des elektrischen Stromes durch den Körper nicht zu verstehen vermögen, solange kann auch die Bedeutung eines veränderten körperlichen Milieus für die Leitung und Auswirkung eines elektrischen Stromes mit der Aussicht einer wirklichen Klärung nicht zur Erörterung gestellt werden.

Was wir über die Änderung der Toleranz gegen den elektrischen Strom wissen, stützt sich im wesentlichen auf die Beobachtungen aus der Praxis, wobei es sich nach Lage der Dinge nur um Richtlinien allgemeiner Natur handelt. Relativ klar liegen die Dinge, soweit körperliche Momente als maßgebend anzusehen sind. Ein an sich kranker oder körperlich heruntergekommener Mensch wird gefährdeter sein als ein gesunder. Unter den organischen Krankheiten werden in erster Linie solche bedeutungsvoll sein, welche Organe betreffen, die in hervorragender Weise auf die Einwirkung des elektrischen Stromes reagieren und deren lebenswichtige Funktion unter derartigen Umständen gestört oder in Frage gestellt werden kann. Hier wäre vor allem auf die Herz- und Gefäßkranken hinzuweisen. Alle Vorgänge, welche die Widerstandsfähigkeit eines Menschen herabsetzen, dürften diese auch gegen elektrischen Strom herabsetzen. Krankheiten, Hunger, Durst, Überarbeitung, jede andere Form körperlicher Erschöpfung, Überhitzung u. a. m. werden als Faktoren angegeben, welche die Toleranz gegen den elektrischen Strom herabzusetzen vermögen. Im einzelnen Fall wird oft schwer zu entscheiden sein, inwieweit die angeschuldigten Momente die Toleranz schlechthin oder die Hautwiderstände (Hautdurchblutung, Schweißsekretion) zu ändern vermögen. Diese Frage erscheint mir besonders dringend, wenn man die verschiedensten meteorologischen Einflüsse in derartige Betrachtungen einbezieht. Unter den körperlichen Veränderungen, denen eine Bedeutung für den Verlauf eines elektrischen Unfalles zukommt, wäre auf den Status thymolympathicus hinzuweisen. SCHRIDDE fand unter 37 am Stromtod Gestorbenen 36mal einen Status thymicus, auch in dem übrigen kasuistischen Schrifttum finden sich eine ganze Reihe gleicher Beobachtungen. Diese Feststellung ist aber eine rein empirische, über die inneren Zusammenhänge besitzen wir keine Vorstellungen.

Sind die genannten körperlichen Momente in ihrer Bedeutung für die Stromtoleranz noch mehr oder weniger verständlich, so liegt die Situation viel schwieriger, wenn wir rein psychische Faktoren in ihrer Auswirkung auf diese Toleranz untersuchen. Die Bedeutung psychischer Momente für die Folgen der Einwirkung eines elektrischen Stromes ist sehr verschieden beurteilt, von einzelnen Autoren sogar schroff abgelehnt worden. Es mag sein, daß das Moment vielfach auch überwertet wurde und die gleichzeitig vorhandenen körperlichen und sonstigen wesentlichen Umstände allzusehr vernachlässigt worden sind. Andererseits zeigt eine Durchsicht durch die umfangreiche Literatur elektrischer Unfälle, daß auch die augenblickliche psychische Verfassung für den Ausgang elektrischer Unfälle von Wichtigkeit sein kann. JELLINEK hat in diesem Zusammenhang den Begriff des „Aufmerksamkeitsproblems“ aufgestellt, er belegt die Notwendigkeit einer Anerkennung dieses Momentes mit der Wiedergabe von elektrischen Unfällen

aus seiner eigenen großen Erfahrung auf diesem Gebiet. Er sieht in dem Moment der Aufmerksamkeit eine gewollte psychomotorische Schutzfunktion gegen die Dynamik des elektrischen Traumas. Mensch und Tier vermögen offenbar die Wirkung einer Elektrisierung zu parieren, wenn sie diese erwarten. Das zeigen Beispiele aus Experiment und Praxis, nicht zuletzt die Erfahrungen von Elektromonteuren, welche mit gespannter Aufmerksamkeit an gefährlichen elektrischen Anlagen arbeiten und dabei elektrische Schläge erlitten. Die Erkenntnis ferner, daß bei elektrischen Hinrichtungen gelegentlich besonders starke elektrische Ströme Anwendung finden müssen, spricht in dem gleichen Sinne. Versagt jedoch die Aufmerksamkeit und treten Überraschung, Schreck oder Angst an ihre Stelle, so können die Folgen der gleichen Stromeinwirkung wesentlich stärkere sein und unmittelbar lebensgefährlich werden. Ist diese Möglichkeit einer ungünstigen psychischen Verfassung oder Reaktion ausgeschaltet, wie etwa im Schlaf oder in der Narkose, so bedeutet dies eine verringerte Empfindlichkeit gegen ein elektrisches Trauma. Auch diese Tatsache läßt sich mit Erfahrungen aus dem Tierexperiment und der Unfallkasuistik belegen. Die Anerkennung psychischer Momente auf die Stromtoleranz, der gespannten Aufmerksamkeit auf der einen, des Überraschungsmomentes, des Schreckens und der Angst auf der anderen Seite, verlangt eine Stellungnahme zu der Frage, auf welche Weise ein solcher entscheidender Einfluß möglich ist. Der Unterschied in der Auswirkung eines elektrischen Stromes besteht nicht hinsichtlich seiner örtlichen Folgen, er besteht in dem Auftreten oder Ausbleiben von Erscheinungen allgemeiner, meist shockartiger Natur, wobei es zur Beeinträchtigung oder Ausschaltung lebenswichtiger Funktionen kommt oder nicht. Das Problem läuft also teilweise auf die Erörterung jener Momente hinaus, die für das Ereignis des elektrischen Stromtodes maßgebend sind oder maßgebend sein können. Hiervon wird noch sehr eingehend zu sprechen sein. Es sei lediglich hervorgehoben, daß das vegetative Nervensystem in seiner Bindung zum Zentralnervensystem und in seiner vielseitigen Bedeutung für lebenserhaltende Funktionen, vor allen Dingen des Kreislaufs in allen seinen Anteilen und der Atmung, berücksichtigt werden muß, und daß damit Betriebsstörungen verschiedenster Art das Schwergewicht der Störung in die eine oder andere Richtung verlagern können. Mit der Unterstreichung der Bedeutung aller Anteile des autonomen Nervensystems für das klinische Bild eines elektrischen Unfalls ist aber auch die Brücke geschlagen zu den Vorgängen auf psychischem Gebiet, welche als bedeutungsvoll für die Auswirkung eines elektrischen Traumas erkannt worden sind. Damit wird aber auch das Aufmerksamkeitsproblem zu einem Problem der ganzen vegetativen Persönlichkeit (BINGEL), in der Untrennbarkeit der psychischen Verfassung von vegetativen Vorgängen im Körper muß die Ursache ihrer Bedeutung für die Auswirkung eines elektrischen Unfalls auf den Körper liegen.

Wenden wir uns nunmehr den Erscheinungen zu, welche durch den elektrischen Strom verursacht werden, so werden wir solche feststellen können, welche der Strom bei seinem Eintritt in den Körper und bei seinem Durchtritt durch den Körper erzeugt. Neben dieser eigentlichen Stromwirkung wird diejenige der entstehenden JOULEschen Wärme zu berücksichtigen sein. Schließlich kann aber auch durch Überspringen eine Lichtbogenwirkung zustande kommen, wobei Temperaturen zwischen 2000 und 3500° entstehen und wirksam werden. Zwischen der Wirkung des technischen elektrischen Stromes und des Blitzes bestehen keine prinzipiellen Unterschiede. Wenn wir einzelne Unterschiede feststellen können, wenn wir sehen, daß bei Blitzschlag schwere örtliche Erscheinungen in der Regel zurücktreten, allgemeine Erscheinungen dafür in ausgesprochener Form, gelegentlich überhaupt nur zur Beobachtung kommen, so dürften diese Unterschiede neben der viel höheren elektrischen Spannung des Blitzes im

wesentlichen auf der Art und der Dauer des Kontaktes beruhen. Wir werden auf diese einzelnen Besonderheiten noch zurückkommen.

Schon die *ersten Erscheinungen*, welche beim Zustandekommen eines Stromschlusses auftreten, bieten ein außerordentlich vielseitiges Bild, sowohl was die objektiven Symptome anbetrifft als auch hinsichtlich der subjektiven Wahrnehmungen, welche der Verletzte macht und welche Konsequenzen er daraus zieht. Sofern nicht im Moment des Stromschlusses der Tod eintritt, sind die Erscheinungen zu einem guten Teil abhängig von der Einwirkung des Stromes auf die **Muskulatur**. Bei ausreichender Stromstärke kommt es zu einer tetanischen Kontraktion der betroffenen Muskulatur. In welcher Ausdehnung die verschiedensten Muskeln an den Muskeltetanus teilnehmen, wird von der Stromdichte, mit welcher sie durchflossen werden, damit also in erster Linie von der Richtung abhängen müssen, in welcher der Körper durchflossen wird. Derartige durch den Strom erzeugte tetanische Muskelkontraktionen können in dem einen Fall sehr wertvoll sein, in einem anderen besonders unheilvolle Folgen haben. Direkt lebensrettend kann eine derartige Muskelkontraktion sein, wenn etwa durch diese ein Glied von der stromführenden Anlage wieder entfernt wird. Gelegentlich kann infolge Tetanisierung ausgedehnter Muskelgruppen der Betroffene zu Boden und weit von der Stromquelle fortgeschleudert werden, wobei es auch zu ernstesten Verletzungen kommen kann, wenn etwa der Kopf auf Metall oder Stein aufschlägt. Andererseits bedeutet ein derartiges Ereignis das augenblickliche Aufhören des Kontaktes mit der gefährlichen stromführenden Anlage. Nicht immer ist jedoch das Auftreten tetanischer Muskelkontraktionen ein günstiges Vorkommnis, es kann vielmehr die Situation entscheidend verschlechtern. Kommt es, wie häufig, beim Anfassen einer Leitung zu einem Tetanus der Handmuskulatur, so umkrampft die Hand die Leitung und kann nicht von der Leitung gelöst werden. Besonders ungünstige Folgen kann die Tetanisierung der Brust-, vor allem der Kehlkopfmuskulatur haben, gefährdet sie doch unmittelbar die Aufrechterhaltung der Atmung und macht es dem Betroffenen unmöglich, sich durch Schreien bemerkbar zu machen. Durch ausgedehnte Tetanisierung von Muskelgruppen können eigentümliche Gelenkstellungen und Subluxationen zustande kommen, welche auch nach eingetretenem Stromtod noch bestehen bleiben und damit forensische Bedeutung haben können. Als ungewöhnliche Folge eines elektrischen Unfalls sind Muskelzerreißen, Luxationen, Knochenfrakturen und Knochenabrisse beschrieben worden, welche wahrscheinlich durch die in höchster Lebensgefahr ausgeführten Bewegungen mit der unter Strom stehenden Schulter- und Armmuskulatur entstanden waren. Die Tetanisierung der Muskulatur ist vielfach auch dasjenige Ereignis, welches für den Betroffenen subjektiv absolut in den Vordergrund tritt. Im übrigen kann sich das gleiche elektrische Unfallereignis in subjektiver Hinsicht außerordentlich verschieden abspielen. In einer Reihe von Fällen erlischt das *Bewußtsein* sofort, in anderen Fällen bleibt es überhaupt oder noch für kurze Zeit erhalten. Der Betroffene erkennt die Situationen, übersieht sie in Blitzesschnelle und zieht noch die notwendigen Konsequenzen, kann rufen, kann sich befreien, erst dann verläßt ihn das Bewußtsein oder er verfällt alsbald in einen apathischen oder stuporösen Zustand. Manche empfinden die Elektrisierung als außerordentlich unangenehm und schmerzhaft, andere geben an, nichts gespürt zu haben, sie haben dagegen gesehen und gerochen, wie es an ihren Gliedern zu elektrischen Verbrennungen kam. Wieder andere berichten über verschiedenste optische und akustische Wahrnehmungen. Manche Kranke berichten über Beklemmungsgefühl auf der Brust, möglicherweise in einer Reihe von Fällen als Folge der Tetanisierung der Brustmuskulatur, sicherlich vielfach auch infolge unmittelbarer Einwirkung des Stromes auf das Herz bzw. die Herzdurchblutung. Oft

beherrschen Verwirrungszustände und Shockerscheinungen, sofort oder auch etwas später auftretend, das Bild. Auch in den Fällen, in welchen das Bewußtsein offenbar nicht sofort ausgeschaltet war, sondern erst später Bewußtlosigkeit eintrat, besteht völlige retrograde Amnesie. Zu berücksichtigen ist in diesen Fällen, daß es beim Hinstürzen des Stromverletzten zusätzlich zu einer *Commotio cerebri* kommen kann.

Wird der Strom rechtzeitig ausgeschaltet oder gelingt es, den Verunglückten aus dem Stromkreis zu befreien, können sich hiermit alle Erscheinungen sofort zurückbilden. Es ist möglich, daß der Strom überhaupt keine Folgen hinterläßt. Dies wird jedoch nur selten der Fall sein, vielmehr ist mit dem Fortbestehen von Erscheinungen allgemeiner und örtlicher Natur zu rechnen.

Am häufigsten werden sich an der äußeren Haut eindrucksvolle Veränderungen nachweisen lassen. Als besonders typische Hautveränderung gilt die elektrische *Strommarke*, welche den Stellen des Stromeintrittes und -austrittes entspricht. Es handelt sich um kleine, trockene, meist rundliche, blasse, reaktionslose und schmerzlose Hautveränderungen, welche wegen ihrer Kleinheit und Symptomlosigkeit übersehen werden können, besonders, wenn sie sich am behaarten Kopf befinden, zumal die Haare in ihrer Umgebung von der Stromwirkung völlig unberührt bleiben können. Jedoch muß hervorgehoben werden, daß derartige Strommarken beim elektrischen Unfall nicht notwendigerweise entstehen müssen. Die Strommarken, meist eingedellt, seltener warzenförmig erhaben, fühlen sich derb und pergamentartig an. Die kleinen, oft durchsichtigen Schorfe stoßen sich langsam ab, und zwar ohne jede entzündliche Reaktion, mitunter in größerer Ausdehnung, als es zunächst zu vermuten war. In der Regel finden sich die Strommarken nur an den Aus- und Eintrittsstellen des Stromes, also meist an Händen und Füßen. Gelegentlich wählt aber der Strom den kürzesten Weg und springt unter Erzeugung weiterer Strommarken von einer Körperstelle zur anderen über, sofern hierfür günstige Bedingungen vorliegen. Solche Etappenläsionen (JAEGER) kommen dort zustande, wo Hautpartien eng beieinander liegen und dem Strom einen geringen Widerstand bieten, so daß der Strom leicht aus dem Körper austreten und wieder in ihn eintreten kann. Ellenbeuge, Kniekehle, Achselfalten, Genitocuralfalten usw. können die Vorbedingungen für Etappenläsionen abgeben. Diese elektrischen Strommarken wurden insbesondere von JELLINEK und seiner Schule nicht nur klinisch, sondern auch in ihrer Entstehung als eine spezifisch elektrische Erscheinung angesehen. Demgegenüber haben SCHRIDDE, neuerdings auch KÖPPEN und GERSTNER festgestellt, daß makroskopisch und mikroskopisch prinzipielle Unterschiede zwischen Strom- und Hitzemarken nicht bestehen, eine spezifische elektrische Gewebsveränderung in anatomischer Hinsicht bisher nicht bekannt ist. Sowohl bei Einwirkung des elektrischen Stromes und elektrischen Lichtbogens wie bei Verbrennungen mit Glühplatin und Glühstahl ergeben sich die gleichen, nicht voneinander unterscheidbaren Hautveränderungen. Die Hitzewaben- und Hitzespaltbildungen, die als typisch für die Strommarke angesehen waren, kommen durch Wasserdampfentwicklung aus der Gewebsflüssigkeit zustande (SCHRIDDE). Auch bei den Strommarken sind diese histologischen Veränderungen rein thermisch erklärbar. Vom anatomischen Standpunkte aus gesehen ist eine Unterscheidung zwischen Hitzemarken und Strommarken nur durch den Metalleinachweis möglich. Eine Metallisation der Haut kommt bei Auftreten eines elektrischen Lichtbogens zustande. Da hierbei Temperaturen bis zu 3500° auftreten, wird das Metall der stromführenden Anlage an der Stelle des überspringenden Lichtbogens vergast und gegen die Haut geschleudert, wobei es oft verbunden mit Verbrennungen zu einer Metallimprägnierung der obersten Hautepithelschichten kommt. Die Metallteilchen sind dabei oft so klein, daß sie makroskopisch nicht erkennbar

sind, der Metallnachweis vielmehr histo-chemisch geführt werden muß. Hautveränderungen besonderer Art stellen die *Blitzfiguren* dar. Es handelt sich um baumförmig verzweigte Linien von hellroter Farbe, welche sich wegdrücken lassen, selten auch kleine Blutaustritte erkennen lassen und ziemlich bald wieder verschwinden. Sie sind charakteristisch für den Blitzschlag, kommen nur ausnahmsweise bei Starkstromunfällen mit sehr hochgespannten Strömen vor. Als Ursache werden örtliche Gefäßlähmungen angenommen, die durch auf der Haut oszillierende Funken hervorgerufen werden. Gleichzeitig werden die entsprechenden Haare versengt, so daß sich beispielsweise bei Tieren die Blitzfigur in Form von Sengstreifen im Haarkleid abzeichnet. Neben den Blitzfiguren kommen beim Blitzschlag selbstverständlich auch Strommarken vor.

Außer diesen oberflächlichen Hautveränderungen besonderer Art kann es beim Blitzschlag, vor allem aber auch bei der Starkstromverletzung zu schweren und schwersten **Nekrosen** und **Verbrennungen** aller Art kommen. Wieweit bei diesen Veränderungen elektrische Wirkungen eine Rolle spielen können, ist noch nicht abschließend entschieden. Sicher ist, daß es sich um wesentlichen, wenn nicht lediglich um Hitzeschädigungen handelt, hervorgerufen durch die **JOULESche** Stromwärme, welche sich im Gewebe selbst entwickelt, oder durch Lichtbogenwirkung. Bei letzterer entstehen bekanntlich sehr hohe Temperaturen bis zu 3500° , welche erhebliche unmittelbare Gewebszerstörungen hervorrufen können. In der Muskulatur kann es dabei als seltenes Ereignis zu eigentümlichen Verschiebungen der contractilen Substanz kommen. Im Knochen können sehr hohe Temperaturen zu Hitzesprüngen, zu Sequestrierung und zu Aussprengung und Ausschmelzen von Knochenkernen (phosphorsaurer Kalk) führen. Soweit es sich nicht um typische Verbrennungen und Verkohlungen, sondern um Nekrosen handelt, brauchen diese nicht notwendigerweise durch eine unmittelbare Gewebschädigung hervorgerufen zu sein. Vielmehr kann die Schädigung durch örtliche Gefäßstörungen hervorgerufen oder wesentlich bestimmt sein, wobei deren Ausdehnung nicht dem sichtbaren Gebiet der Nekrose zu entsprechen braucht. Vor allem ist wichtig, daß die Gefäße oft weit über das sichtbare Gebiet hinaus gelitten haben, so daß es noch lange nach dem Unfall zu aseptischen Nekrosen kommen kann, worauf vor allem **JELLINEK** hinweist. Er fordert daher eine streng konservative Behandlung auch schwerster elektrischer Verletzungen, sofern nicht aus vitaler Indikation ein frühzeitiger chirurgischer Eingriff unvermeidlich ist. Er weist in diesem Zusammenhang auf die oft erstaunlich gute Heilungstendenz auch ausgedehnter elektrischer Verletzungen hin, welche sich ohne Neigung zu sekundären Infektionen im Laufe von Tagen oder Wochen in aseptische Nekrosen verwandeln. Die Frühamputation bringt die Gefahr schwerster lebensbedrohlicher Nach- und Spätblutungen, wenn die Gefäßstörung eine weitergehende gewesen war. Gleichzeitig ist mit der Möglichkeit noch recht spät in Erscheinung tretender ausgedehnter Gewebszerstörungen oberhalb der Amputationsstelle und damit mit der Notwendigkeit einer Nachamputation zu rechnen.

Bevor wir auf die praktisch außerordentlich wichtigen Erscheinungen am Gefäßsystem im Rahmen elektrischer Unfälle näher eingehen, muß noch ein weiteres örtliches Symptom hervorgehoben werden, das **elektrische Ödem**. Es handelt sich hierbei um ein unmittelbar nach der elektrischen Verletzung in deren Umgebung auftretendes Ödem, dessen Ausdehnung einmal relativ gering, in anderen Fällen recht erheblich sein und etwa den ganzen Kopf oder eine ganze Extremität betreffen kann. In ursächlicher Hinsicht sind verschiedene Erklärungen gegeben worden. **JAEGER** nimmt Thrombosierungen als Ursache an. Dieser Gedanke ist sehr naheliegend, sofern es sich um Ödembildung im Bereiche einer Extremität handelt, besonders wenn das Ödem längere Zeit bestehen

bleibt. Vielfach sind jedoch derartige Ödeme sehr flüchtig, so daß es schwerfällt, Thrombosierungen anzuschuldigen. HUBER will die Gefäßwandschädigungen berücksichtigt wissen und nimmt an, daß eine vermehrte Wanddurchlässigkeit zur Entstehung eines elektrischen Ödems beitragen kann. JELLINEK sieht demgegenüber in dem flüchtigen elektrischen Ödem eine funktionelle Gefäßstörung. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, handelte es sich um ein vasoneurotisches Ödem, etwa in Analogie zum QUINCKESchen Ödem. Wir stehen also hier vor einem Problem, welches über die Erklärung des elektrischen Ödems hinaus von außerordentlicher Bedeutung ist.

Es handelt sich um die Frage des elektrischen Stromeinflusses auf das Gefäßsystem. Derartige Gefäßstörungen können örtliche Folgen haben, sie können aber auch darüber hinaus die Arbeit des Herzens unmittelbar beeinflussen. Wenn damit die Frage der Aufrechterhaltung des Kreislaufes unmittelbar aufgeworfen wird, muß das Problem der Stromschädigung des Herzens selbst als entscheidender Faktor in die Betrachtungen eingezogen werden. Herz- und Kreislauferscheinungen spielen im klinischen Bild der Elektropathologie eine hervorragende, nicht selten die entscheidende Rolle. So mußte sich das Interesse alsbald in hohem Maße diesen Krankheitserscheinungen zuwenden. Sie können im wesentlichen heute als geklärt gelten, und die wichtigste Erkenntnis muß vorangestellt werden. Sowenig es eine Schablone des elektrischen Unfalles gibt, sowenig gibt es auch eine Schablone von elektrischen Herz- und Gefäßstörungen beim elektrischen Unfall. Die Vielgestaltigkeit des elektrischen Unfalls und seiner Einwirkung auf die körperlichen Gewebe und Organe schließt auch die Möglichkeit verschiedenster Schädigungen und Reaktionen des Kreislaufes als Ganzes oder seiner einzelnen Teile in sich. Jeder Versuch einer Vereinfachung oder einseitigen Betrachtung kann den außerordentlich komplizierten Situationen nicht gerecht werden. Beginnen wir mit den Störungen örtlicher Natur, so ist es selbstverständlich, daß die örtliche Stromeinwirkung das Gefäßrohr schädigen kann. Da die Leitungsbedingungen besonders günstige sind, nimmt der Strom seinen Weg durch den Körper häufig entlang den Gefäßen. Somit werden wir sogar damit rechnen müssen, daß die Gefäßschädigung über den sonst nachweisbaren Befund einer örtlichen Gewebsschädigung wesentlich hinausgeht. Die praktische Erfahrung bei elektrischen Stromunfällen bestätigt dies. Der elektrische Strom kann ein Gefäß unmittelbar schädigen, vor allem kommt es zu Veränderungen der Intima und zu einer Medianekrose der Arterien mit Ersatz der zerstörten Mediamuskulatur durch Bindegewebe. Dadurch können Wandzerreißen, Ödembildung und Blutungen auftreten. Die große Zerreißlichkeit derartig geschädigter Gefäße verschwindet in einigen Wochen wieder (JAFFÉ, WILLIS und BACHEM). Auch Thrombosierungen kommen vor, anscheinend jedoch nur bei stärkeren Verbrennungen. Zirkulatorische Störungen peripherer Natur setzen aber in keiner Weise organische Gefäßläsionen voraus, vielmehr kommt es unter der Einwirkung des elektrischen Stromes auch lokal zu erheblichen Änderungen der Gefäßweite, und zwar ist die Gefäßverengung und damit die Einengung des Gefäßquerschnittes die regelmäßige Folge der Einwirkung niedergespannter Starkströme (HUBER). Mitunter ist die Einengung der Strombahn auf der venösen Seite besonders ausgesprochen (SCHLOMKA und SCHRADER). Derartige Ereignisse können für die örtliche Zirkulation nicht gleichgültig sein, die arterielle Durchblutung kann weitgehend gedrosselt werden, die betroffenen Körperteile, etwa eine Extremität, werden weiß und kalt wie bei der ESMARCHSchen Blutleere. Der Zustand der krankhaften Gefäßkontraktion kann, bei hohen Stromdosen schon während der Strompassage, einer solchen ausgedehnten örtlicher Gefäßblähmung Platz machen. So kann es dann zur Stauungsblutüberfüllung, Blaufärbung und Austritt von Ödem oder Blut

kommen, besonders natürlich bei gleichzeitiger Gefäßwandschädigung. Nicht selten sind derartige zirkulatorische Störungen mit solchen der Schweißsekretion kombiniert. Bei den Durchblutungsstörungen handelt es sich also um solche durch *Störung der Gefäßinnervation*. Es ist wichtig, daß ein durch den elektrischen Strom aus dem Gleichgewicht gebrachter Vasomotorenapparat nicht sofort zu Zirkulationsstörungen Veranlassung zu geben braucht. Gelegenheitsursachen können offenbar noch ziemlich lange Zeit nach dem elektrischen Unfall bei einem aus dem Gleichgewicht gebrachten Vasomotorenapparat, vor allem im Gebiet des ehemaligen Stromeintrittes, örtliche Zirkulationsstörungen manifest werden lassen. So beschreibt SCHNETZ einen Fall von Elektrounfall (Stromverlauf rechte Hand — linke Hand), bei dem es begünstigt durch Winterkälte zu Raynaud-artigen Erscheinungen an den Händen mit bald weißlicher, bald bläulicher Verfärbung, Ödem und Kälte, schließlich rechts zur Gangrän von 2 Fingern an der Stelle des Stromeintrittes kam. Je nach dem Ort des Auftretens örtlicher Durchblutungsstörungen werden die verschiedensten Krankheitssymptome auftreten können und in ihrer Tragweite auch sehr verschieden sein. Hingewiesen sei in diesem Zusammenhange auf die Möglichkeit von Durchblutungsstörungen des Herzens, welche wir bei der Besprechung der Stromschädigung des Herzens noch zu erörtern haben werden.

Die Feststellung ausgesprochener **vasomotorischer Störungen** in einem vom elektrischen Unfall betroffenen Körpergebiet wird unmittelbar die Frage nach dem Angriffspunkt der Schädigung aufwerfen. Es ist die Frage, welche bei jeglichen örtlichen angioneurotischen Störungen überhaupt zur Debatte steht, inwieweit es sich dabei um eine örtlich hervorgerufene Regulationsstörung oder um eine Betriebsstörung zentraler Natur handelt. Die Auffassung über das Zustandekommen von Angioneurosen etwa im Gebiet einer Extremität ist nicht immer eine einheitliche gewesen. Speziell unter dem Eindruck der Arbeiten von LEWIS ist man heute vielfach geneigt, das Schwergewicht auf rein örtlich verursachte vasomotorische Störungen zu legen. Lassen sich für eine solche Auffassung gute Gründe anführen, solange die Kreislaufstörungen einen rein örtlichen Charakter haben und behalten, so darf andererseits die Möglichkeit nicht bestritten werden, daß auch örtliche Durchblutungsstörungen zentral ausgelöst sein können. Handelt es sich aber um krankhafte Reaktionen in ausgedehnteren Gefäßgebieten, so wird man die Ursache hierfür zentral suchen müssen. Es kann nicht zweifelhaft sein, daß es beim elektrischen Unfall sowohl zu rein örtlichen Gefäßstörungen rein peripherer Natur als auch zu einer allgemeinen Störung im Bereich des peripheren Gefäßsystems kommen kann, welche dann den Charakter einer zentralen Betriebsstörung trägt und über das zentrale vegetative Nervensystem zustande gekommen oder mindestens vermittelt sein muß. In dem Moment aber, in dem die Veränderungen in der Kreislaufperipherie einen allgemeinen Charakter annehmen, werden sie zu einem Problem der Aufrechterhaltung des Kreislaufes als Ganzes, wobei automatisch die *Rückwirkung auf die Arbeit des Herzens* und die Aufrechterhaltung seiner Funktion in den Kernpunkt des Problems rückt. Kommt es durch eine allgemeine Vasokonstriktion zu einer Widerstandssteigerung in der Peripherie, so bedeutet dies Blutdrucksteigerung und Mehrbelastung für das Herz. Ob eine derartige, vom Vasomotorenzentrum ausgelöste Kreislaufstörung solche Grade erreichen kann, daß sie allein zu einer muskulären Herzinsuffizienz führt, erscheint mir zweifelhaft, zumal sich die Blutdrucksteigerung in relativ bescheidenen Grenzen hält und oft noch während der elektrischen Durchströmung einem Blutdruckabfall bei peripherer Gefäßlähmung Platz macht. Ein weiteres Moment verdient nach Untersuchungen von GERSTNER Beachtung. Auf Grund von Hunderversuchen in Narkose weist der Autor darauf hin, daß in unmittel-

barem Zusammenhang mit der elektrisch erzeugten Tetanisierung der Muskulatur eine erhebliche mechanische Zirkulationserschwerung zustande kommt. Der Tetanus der Bauchdeckenmuskulatur führt zu einer Steigerung des Bauchinnendruckes. Blutdrucksteigerung und Bauchinnendruck steigen mit wachsender Stromeinwirkung zunächst parallel, von einem gewissen Punkt ab vermag jedoch der arterielle Druck dem intraabdominellen Druck nicht mehr quantitativ zu folgen, es kommt zur Herzinsuffizienz und schließlich zum diastolischen Herzstillstand. Sofern sich diese am tiefnarkotisierten Hund experimentell gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen als übertragbar erweisen sollten, hätten wir beim elektrischen Unfall mit zwei Möglichkeiten einer peripheren Überlastung des Herzens zu rechnen. Die eine wäre die vasomotorisch ausgelöste Einengung des peripheren Gefäßquerschnittes, die andere eine von außen wirkende mechanische Erschwerung der Blutzirkulation als Folge der Tetanisierung der Körpermuskulatur. Bei voller Würdigung der genannten Verhältnisse darf aber nicht vergessen werden, daß das Herz selbst in verschiedener Weise durch den elektrischen Strom gefährdet ist. Hier wird es in erster Linie auf die Stromdichte ankommen, welche auf das Herz einwirkt. Vorstellungen über die Stromstärken, welche unmittelbar durch das Herz gehen, geben die Untersuchungen von GILDEMEISTER und DIEGLER. Die Autoren zeigten im Tierversuch, daß bei Durchströmung von der linken vorderen zur rechten hinteren Extremität etwa $\frac{1}{30}$ der Stromstärke durch das Herz geht. Unmittelbare Schädigungen der Herzmuskulatur durch den elektrischen Strom sind möglich und auch einwandfrei beobachtet. PIETRUSKY hat eine typische Strommarke am Herzen feststellen können. Häufiger sind elektrische Nekrosen, Kontinuitätstrennungen der Muskulatur u. dgl. Blutungen weisen auf eine Schädigung der Herzgefäße hin. Wie an jeder anderen Stelle des Körpers, kann es auch im Gebiet des Herzmuskels zu Durchblutungsstörungen durch Coronarspasmen kommen. Wichtig ist, daß mit derartigen Ereignissen schon bei relativ niedrigen Stromdosen zu rechnen ist, bei denen die später noch zu besprechenden Herzrhythmusstörungen noch nicht auftreten. Auf diese Weise kann es zu mehr oder weniger schweren Anfällen einer Angina pectoris mit allen bekannten, auch den definitiv ungünstigen Konsequenzen dieses Ereignisses kommen. In dieser Richtung gibt es eine ganze Reihe klinischer Beobachtungen. Aus dem Tierexperiment liegen elektrokardiographische Befunde von SCHRADER und SCHLOMKA mit deutlichen coronaren Zeichen vor. Akute Herzdilatationen sind hierbei bei Menschen wie im Tierexperiment beobachtet, bemerkenswert ist eine Beobachtung von LASIUS, welcher bei einem Starkstromverletzten neben einer vorübergehenden Herzerweiterung auch eine solche der Aorta röntgenologisch nachweisen konnte. Die Veränderungen sind voll rückbildungsfähig, jedoch besteht nach Lage der Dinge auch die Möglichkeit definitiver Schädigungen. So sind bleibende, elektrokardiographisch nachweisbare *Myokardschädigungen* nachgewiesen worden. Verlängerungen der Überleitungszeit und echte Blockierungen können als definitive oder Spätschädigungen bei elektrischen Unfällen auftreten. Anfälle von Angina pectoris, erstmals unter der Wirkung des elektrischen Stromes aufgetreten, können sich später wiederholen, sei es bei seelischer Aufregung oder in Form einer typischen Arbeitsangina pectoris (JELLINEK, HÜLLSTRUNG, VOGT, KARTAGENER u. a.). Extrasystolen treten schon bei mittleren Stromdosen auf, ohne daß ihnen funktionell eine ernstere Bedeutung zukäme. Die ernsteste und damit gefürchtetste Herzrhythmusstörung, welche durch den elektrischen Strom erzeugt wird, ist jedoch das *Kammerflimmern*, worauf zahlreiche Autoren hingewiesen haben. Wenn es sich bei diesem Vorgang nicht um eine grundsätzlich irreparable Störung handelt, so darf es in seiner unmittelbaren Lebensgefährlichkeit keineswegs

unterschätzt werden. Es kann immer nur die Frage einer kurzen Zeitspanne sein, wenn ein Kammerflimmern mit dem Fortbestand des Lebens vereinbar bleibt. Die begriffliche Zusammenordnung von Kammerflimmern und *Sekundenherztod* hat schon einen guten Teil innerer Berechtigung. Nicht in gleicher Weise unmittelbar lebensgefährlich, wenn auch keinesfalls harmlos, ist Vorhofsfimmern, wie es ebenfalls im Zusammenhang mit elektrischen Unfällen, paroxysmal oder als Dauerzustand beobachtet worden ist. Unter den einschlägigen klinischen Beobachtungen finden sich auch einige Fälle von Mitralstenose. Bei der bekannten Neigung von Mitralfehlerherzen zum Vorhofsfattern und Flimmern ist es nicht weiter verwunderlich, wenn ein zufälliges elektrisches Trauma die komplizierende absolute Arrhythmie manifest werden läßt. Wir sehen also, daß beim elektrischen Unfall die verschiedensten Möglichkeiten einer unmittelbaren Schädigung des Herzens und seiner Funktion gegeben sind, daß das Organ aber auch durch Vorgänge in der Kreislaufperipherie entscheidend in Mitleidenschaft gezogen und damit die Aufrechterhaltung des Kreislaufes in Frage gestellt werden kann.

Neben den Krankheitserscheinungen von seiten des Herzens und der übrigen Kreislauforgane sind es die *Erscheinungen* von seiten des *Nervensystems*, die bei Blitzgeschlagenen, aber auch bei Starkstromverletzten das klinische Bild weitgehend beherrschen können. Auch hier handelt es sich zum Teil um flüchtige Erscheinungen, aber auch um die Möglichkeit von Dauer- und Spätschädigungen. Auf die akut einsetzenden Erscheinungen allgemeiner Natur wurde schon kurz hingewiesen. So erwähnten wir die nicht selten zu beobachtende, sofort oder nach kurzer Zeit eintretende Bewußtlosigkeit, die komatösen und stuporösen Zustände. In anderen Fällen kommen Erregungszustände, Tobsuchtsanfälle, Krämpfe usw. zur Beobachtung, kurz, das ganze Heer cerebraler Ausfalls- und Erregungserscheinungen kann beim elektrischen Unfall auftreten. Auch kann es keinem Zweifel unterliegen, daß lebenswichtige zentrale Funktionen durch die Einwirkung des elektrischen Stromes ernstlich gestört oder ausgeschaltet werden können. Von besonderer Wichtigkeit ist in dieser Hinsicht die Ausschaltung des Atemzentrums. Als nicht ohne weiteres lebensgefährliche, aber doch sehr eindrucksvolle Erscheinungen erwähnten wir bereits früher die zentral bedingten Störungen der peripheren Kreislaufregulation. In diesem Zusammenhang sind die gelegentlich zu beobachtenden, vorübergehenden Zuckerausscheidungen zu erwähnen, die eine Reproduktion des bekannten Zuckerstichs darstellen. Weiterhin kann es im Gebiet des Gehirns und Rückenmarks zu den verschiedensten herdförmigen Störungen kommen. Hierüber liegen ausgedehnte Beobachtungen vor. (Ausführliche Beobachtungen und Literatur bei PANSE, DANNHORN, JELLINEK, LÖWENSTEIN und MENDEL, BOEHMKE, LANGWORTHY u. a.) Keine einheitliche Beurteilung haben die gefundenen histologischen Befunde erfahren, sind zum Teil auch von manchen Autoren als Kunstprodukte angesehen worden. Auf eine Wiedergabe und Kritik der einzelnen erhobenen Befunde soll nicht eingegangen werden. Überblickt man jedoch das gesamte vorliegende Tatsachenmaterial, so kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, daß durch den elektrischen Strom herdförmige Veränderungen im Bereich von Gehirn und Rückenmark hervorgerufen werden können, sei es, daß es sich um unmittelbare Schädigungen durch den elektrischen Strom, also um elektrische Nekrosen handelt, sei es, daß ihre Ursache in örtlichen Kreislaufstörungen zu suchen ist. Hierbei wiederum kann es sich um die Folge örtlicher Durchblutungsstörungen funktioneller Natur handeln, oder es handelt sich um die Folgen von Gefäßwandschädigungen mit Blutungen in die Umgebung od. dgl. Von Charakter, Ausmaß und Dauer der Störungen wird es abhängen, ob es sich um Ausfallserscheinungen vorübergehender Natur oder um

Dauerschäden handelt. Das ganze vielgestaltige Bild herdförmiger Gehirn- und Rückenmarkserkrankungen kann auf diese Weise entstehen, bestimmte klassische Krankheitsbilder können auf diese Weise mehr oder weniger vollständig imitiert werden. Isolierte zentrale Lähmungen und Halbseitenlähmungen, zentrale Hör- und Sehstörungen, paralyseähnliche Krankheitsbilder, striäre Symptomenkomplexe, epileptiforme Krankheitszustände, Bilder, die einer multiplen Sklerose, einer Syringomyelie, einer spastischen Spinalparalyse entsprechen, können auf diese Weise entstehen und in ihrer ätiologischen Deutung größte Schwierigkeiten machen. Auch der periphere Nerv kann zweifellos durch den elektrischen Strom geschädigt werden, neuritische Zustände können ebenso entstehen wie schlaffe Lähmungen und Sensibilitätsstörungen. Bei Schädigung der entsprechenden Rückenmarksanteile werden Störungen der Blasen-, Mastdarm- und Genitalfunktion zu erwarten sein. Bei den cerebralen Krankheitserscheinungen wird im konkreten Fall zu überlegen sein, inwieweit eine über die Wirkung des elektrischen Stromes hinaus bei dem erlittenen Unfall erfolgte Verletzung die Störung hervorgerufen haben könnte. Es ist daran zu denken, daß das Opfer häufig zu Boden fällt oder mit großer Kraft zu Boden geschleudert wird, damit Verletzungen, vor allem solche des Schädels, und Gehirnerschütterungen zustande kommen können. Kopfdruck, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl, die nicht weichen wollen oder zunehmen, weisen auf die Möglichkeit einer Liquordrucksteigerung hin. Hirnödem kommt beim elektrischen Unfall zweifellos vor, als Ursache sind in erster Linie die bereits bei der Erörterung des elektrischen Ödems beschriebenen Durchblutungsstörungen in Betracht zu ziehen. Auch größere Blutungen können eine Steigerung des Hirndruckes verursachen. Fand gleichzeitig eine Gewalteinwirkung auf den Schädel statt, so werden alle diejenigen Momente ursächlich in Betracht zu ziehen sein, welche bei der reinen Gewalteinwirkung auf den Schädel eine Steigerung des Liquordruckes hervorzurufen geeignet sind. Zu erwähnen wäre schließlich noch, daß bei Kontakt des Kopfes mit der stromführenden Anlage und dabei auftretender schwerer äußerer elektrischer Verletzung eine unmittelbare Hitzeschädigung des Gehirns möglich ist, besonders wenn der Knochen schwere Schädigungen davontrug.

Alle anderen Organe treten gegenüber denen des Kreislaufes und des Nervensystems an Bedeutung entschieden in den Hintergrund, wenn auch selbstverständlich an jeder Stelle des Körpers die Möglichkeit einer lokalen Schädigung gegeben ist und grundsätzlich auf die gleiche Weise, also unmittelbar oder auf dem Wege über eine Durchblutungsstörung zustande kommen kann, wie bei den bereits erörterten Organen auch. In ihrer Bedeutung im Gesamtbild der elektrischen Verletzungen und Schädigungen des einzelnen Betroffenen treten sie mehr oder weniger vollständig in den Hintergrund. Sie seien daher nur kurz aufgezählt. Blutungen und kleinere Nekrosen können überall gefunden werden. DIMTZA beschreibt einen Fall mit langdauernden Ileuserscheinungen, NATORP sah ein Ulcus im Darm, dessen Entstehung er auf den elektrischen Strom zurückführt. Nicht ganz selten wird Hämaturie gesehen, aber auch vorübergehende Albuminurie und Cylindrurie. Darmblutungen scheinen nur ausnahmsweise vorzukommen. In den Lungen wird neben Blutungen autoptisch nicht selten, nach Angaben mancher Autoren sogar in überwiegender Zahl, ein Lungenödem festgestellt. Ein solcher Befund schließt einen Sekundenherztod aus. Echte Hämoptysen gehören zu den größten Seltenheiten. Eine Lungenblutung bei einem Tuberkulösen kann bei hinzugekommenem elektrischem Unfall nur dann als Unfallfolge diskutiert werden, wenn der unmittelbare zeitliche Zusammenhang gewahrt ist. An der Hornhaut des Auges kommen Trübungen vor, mitunter blitzfigurähnlich. Auch Linsentrübungen sind beobachtet. Zu erwähnen wäre schließlich noch eine Verflüssigung des Blutes oder die Homogenisierung

des Inhaltes der kleinen Gefäße. Eine lehrreiche Übersicht über die Häufigkeit der einzelnen Krankheitserscheinungen beim elektrischen Unfall gibt KAWAMURA auf Grund eigener Beobachtungen und Behandlung von 110 elektrischen Unfällen aus einem japanischen Bergwerksbetrieb.

Angesichts des vielgestaltigen Bildes, welches der elektrische Unfall bieten kann, ist es verständlich, daß die Frage nach der eigentlichen Todesursache beim elektrischen Unfall nicht ganz leicht zu beantworten ist. Der Kampf der Geister um die Auffassung des Wesens eines elektrischen Stromtodes ist daher seit Jahren mit mehr oder weniger Temperament geführt worden. Auch wenn heute noch keine absolute Einigkeit in der Auffassung erzielt ist, so wird man das Problem doch im wesentlichen als geklärt ansehen dürfen. Ich schicke voraus, daß der elektrisch Verletzte seinen Tod finden kann, ohne daß es sich dabei um einen elektrischen Stromtod im eigentlichen Sinne handelt. Gelegentlich sind die Verbrennungen, welche der Verletzte erleidet, so ausgedehnt und schwer, daß sie schon allein mit dem Fortbestand des Lebens nicht vereinbar sind. Relativ selten kommt es, wie schon früher betont, zu einer Sekundärinfektion der elektrischen Verbrennungen und Verletzungen, wodurch Spättodesfälle hervorgerufen werden können. Auch allgemeine Amyloidose ist im Verlaufe derartiger schwerer Krankheitszustände beobachtet worden. Auf die Möglichkeit von schweren tödlichen Spätblutungen beim Abstoßen von elektrischen Nekrosen oder aus Amputationsstümpfen bei zu frühzeitig und in ungenügendem Umfange vorgenommene Absetzungen von Gliederteilen wurde ebenfalls bereits hingewiesen. Hinzuweisen wäre schließlich noch auf die gelegentlich auftretenden schweren Verletzungen anderer Art, etwa des Schädels beim Aufschlagen auf eine harte Unterlage, die beim Zusammentreffen ungünstiger Umstände auch einmal tödlich sein können.

Demgegenüber verstehen wir unter dem eigentlichen elektrischen Stromtod das Aufhören der Lebenserscheinungen im unmittelbaren Zusammenhang mit dem elektrischen Unfall. Es ist das Verdienst von JELLINEK, darauf hingewiesen zu haben, daß es sich in einer Reihe der Fälle nur um einen Scheintod handelt. Als Ursache muß in erster Linie eine direkte oder reflektorische Ausschaltung der entsprechenden Hirnzentren angenommen werden. Vorstellbar ist jedoch, daß ein vorübergehendes Kammerflimmern, allerdings nur, wenn es von sehr kurzer Dauer ist, den gleichen Zustand eines Scheintodes hervorrufen kann, etwa analog den bekannten Verhältnissen eines ADAMS-STOKESSchen Symptomenkomplexes. Sicher ist, daß es sich beim elektrischen Unfall in keiner Weise zunächst nur um einen Scheintod handelt, daß der elektrische Strom vielmehr zweifellos sofort töten kann. Da im konkreten Fall eine Entscheidung, ob es sich um einen Scheintod oder um einen wirklichen Tod handelt, nicht möglich ist, sollte in jedem Fall bis zum Beweise des Gegenteils angenommen werden, daß nur ein Scheintod vorliegt und mit Wiederbelebungsversuchen sofort begonnen werden. Über das Wesen des unmittelbaren elektrischen Herztodes sind im wesentlichen zwei Ansichten geäußert und verfochten worden: Handelt es sich um einen Erstickungstod durch primäre Ausschaltung des Atemzentrums oder um einen primären Herztod, wobei man als Herztod zunächst nur einen Sekundenherztod durch Kammerflimmern im Auge hatte? Heute wissen wir, daß die Frage in dieser einseitigen Form nicht gestellt und auch nicht beantwortet werden kann. Die vielseitige Einwirkungsmöglichkeit des in den Körper eingetretenen und diesen auf den verschiedensten Wegen durchfließenden elektrischen Stromes auf die körperlichen Gewebe und Organe schließt ein derartig buntes Bild von Schädigungen in sich, daß es eine Schablone des elektrischen Todes ebensowenig geben kann wie eine solche des elektrischen Unfalles oder der elektrischen Verletzung. Die Frage der Tödlichkeit eines

elektrischen Stromes wird praktisch dadurch bestimmt, ob es zu einer letalen Störung der Atmung, des Herzens oder beider kommt. Mit allen drei Möglichkeiten ist zu rechnen. Es kann als erwiesen gelten, und zahlreiche klinische und experimentelle Beobachtungen beweisen dies, daß es unter der Einwirkung des elektrischen Stromes zu einem primären Atemstillstand kommen kann. Ein solcher könnte durch unmittelbare Stromeinwirkung, auf reflektorischem Wege oder auch einmal auf der Basis örtlicher peripherer Durchblutungsstörungen erfolgen. Häufiger dürfte es sich bei dem elektrischen Stromtod um einen primären Herz- und Kreislauftod handeln. Die Vorstellungen eines Sekundärherztodes durch Kammerflimmern ist hier sicher zu eng. Der Tod durch Kammerflimmern kommt zweifellos vor, stellt aber nur eine Möglichkeit des Herztodes beim elektrischen Unfall dar. Wie wir bereits im einzelnen auseinandersetzen, ist auch eine muskuläre Herzinsuffizienz auf der Basis coronarer Durchblutungsstörungen möglich. Schließlich wiesen wir aber auch auf die Möglichkeit allgemeiner und schwerer peripherer Kreislaufstörungen hin, welche eine untragbare Mehrbelastung für das Herz bedeuten können. Daß sich Störungen des Herzens und Kreislaufes mit solchen der Atmung kombinieren können und damit gemeinsam, mitunter im Sinne eines Circulus vitiosus, den unmittelbar tödlichen Ausgang eines elektrischen Unfalles bewirken können, wurde bereits erwähnt.

Die **Diagnose** eines elektrischen Unfalles wird unter Berücksichtigung der Begleitumstände in der Regel keine Schwierigkeiten bereiten. Vor Fehlschlüssen bewahrt eine genaue Kenntnis, in welchem Umfang mit einer Gefährlichkeit elektrischer Anlagen zu rechnen ist. Objektiv kann die Diagnose durch den Nachweis charakteristischer körperlicher Veränderungen (Strommarken, Verbrennungen usw.) oder solche an den Kleidern (Verbrennungen) gesichert werden. Sehr viel schwieriger kann bei tödlich Verunglückten die Entscheidung der Frage sein, ob es sich tatsächlich um einen Unglücksfall oder um einen Selbstmord gehandelt hat. Wichtig ist, daß selbst tödliche elektrische Unfälle Veränderungen an den Stromein- und Austrittsstellen wie auch im Körperinnern nicht zu hinterlassen brauchen. So bleiben immer eine Reihe von Fällen, bei denen sich der Beweis eines erfolgten elektrischen Unfalles auch autoptisch nicht erbringen läßt.

Was die **Prognose** elektrischer Unfälle und der Blitzgetroffenen anbetrifft, so geben die vorangestellten statistischen Angaben gewisse Anhaltspunkte. Dabei wurde bereits darauf hingewiesen, daß die ermittelten statistischen Zahlen nur bedingte Allgemeingültigkeit haben, da alle leichteren und symptomlos verlaufenen Fälle nicht erfaßt und auch nicht erfaßbar sein dürften. Bei den nicht sofort tödlich Stromverletzten hängt die Prognose quoad vitam entscheidend davon ab, ob der Zustand der Bewußtlosigkeit und des Scheintodes spontan oder durch sofort eingeleitete Behandlung überwunden wird. Nach Überwindung der unmittelbaren Lebensgefahr werden die Heilungsaussichten im wesentlichen von dem Ausmaß der definitiv gesetzten Schäden abhängen. Im ganzen wird die gute Heilungstendenz der elektrischen Verletzungen und die gute Reparation herdförmiger Organschädigungen, vor allem auch solcher im Zentralnervensystem, von allen sachverständigen Autoren betont. Auch kommt es selten zu Komplikationen sekundärer Natur, vor allem selten zu Sekundärinfektionen. Selbstverständlich ist nicht nur mit größeren oder kleineren Verbrennungen und Verstümmelungen, mit der Notwendigkeit von Amputationen verkohlter oder nekrotisch gewordener Gliederteile u. dgl., sondern auch mit definitiven Organläsionen, vor allem des Nervensystems und des Herzens, zu rechnen, worauf wir im einzelnen bei Besprechung der Symptomatologie bereits hinwiesen.

Der erste Akt der Therapie ist die Entfernung des Verletzten aus dem Stromkreis. Dies gelingt am einfachsten und ohne Gefährdung des Helfers durch Ausschalten des Stromes. Dabei kann jedoch kostbare Zeit verlorengehen. Mitunter wird durch das künstliche Erzeugen eines Kurzschlusses das gleiche Ziel rascher erreicht werden können. Unter Beachtung von gewissen Vorsichtsmaßregeln wird es auch vielfach möglich sein, den Verletzten von der Leitung loszureißen oder die Leitung selbst zu zerstören und den Strom damit zu unterbrechen. Der zweite, vielfach absolut entscheidende therapeutische Akt ist die Einleitung von Wiederbelebungsversuchen, sofern der Verletzte bewußtlos ist und keine eindeutigen und normalen Lebenszeichen bietet, vor allem wenn die Atmung steht oder spontan ungenügend erfolgt. Es ist also unverzüglich mit künstlicher Atmung zu beginnen. Empfohlen wird dabei ein Kohlensäure-Sauerstoffgemisch mit 5%, in schwierigen Fällen mit 7% Kohlensäure. Da in jedem Falle damit zu rechnen ist, daß es sich nur um einen Scheintod handelt, soll in jedem Falle auch künstliche Atmung eingeleitet und so lange durchgeführt werden, bis eindeutige Zeichen des eingetretenen Todes, also Totenflecke, nachweisbar sind. In der Literatur finden sich Angaben, daß ein Erfolg konsequenter künstlicher Atmung noch nach Stunden möglich ist. MACLACHLAN sah einen derartigen Erfolg nach 8stündiger künstlicher Atmung. Der gleiche Autor weist darauf hin, daß die Zahl der geglückten Wiederbelebungsversuche im Winter größer ist als im Sommer, wahrscheinlich wegen der stärkeren Stromwirkung im Sommer infolge der leichteren Bekleidung und der stärkeren Feuchtigkeit der Haut. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß Herz und Kreislauf durch den elektrischen Strom in hohem Maße gefährdet sind, darf auch eine Herz- und Kreislauftherapie nicht vergessen werden. Empfohlen werden vor allem wasserlösliche kampherähnliche Präparate, die gegebenenfalls intrakardial verabreicht werden müssen. Zum Zwecke der Entflimmerung ist der Versuch einer mechanischen Reizung der Herzgegend empfohlen worden, etwa in Form eines Faustschlages gegen die Herzgegend. Von Adrenalin wird allgemein abgeraten, und zwar bei bestehender Flimmerbereitschaft verständlicherweise. Ob man die theoretisch durchaus begründbare Ablehnung von Strophanthin und Digitalis so scharf aussprechen soll, wie es geschehen ist, erscheint mir fraglich, besonders wenn man die verschiedenen Möglichkeiten des Herzversagens beim elektrischen Unfall sich vor Augen hält. Ein vorsichtiger Versuch mit kleiner Dosis, evtl. unter Atropinschutz scheint mir zulässig und möglicherweise nützlich zu sein. Von allgemeineren Maßnahmen, die alsbald notwendig werden können, sei noch die Lumbalpunktion hervorgehoben, deren Nutzen vor allem JELLINEK betont hat. Die örtliche Behandlung der elektrischen Verletzungen gehört in das Gebiet der Fachchirurgie, wobei allgemein zu einem möglichst konservativen Verfahren geraten wird.

V. Schädigungen durch Lärm.

Unter Lärm verstehen wir Ton- und Geräuscheinwirkungen, die nach Art und Intensität als unangenehm empfunden werden. Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Lärmempfindlichkeit individuell außerordentlich verschieden ist und daß in hohem Maße eine Gewöhnung eintreten kann. Damit wird es schwierig und in gewissem Umfange unmöglich, für das Problem der Lärmstörungen und Lärmschädigungen eine objektive Basis zu finden. Will man jedoch ärztlich an dieses Problem herangehen, so muß von der Lautstärke ausgegangen werden. Die Lautstärkeneinheit ist 1 Phon, die Empfindlichkeit des menschlichen Ohres für Geräuschunterschiede entspricht je einem Phon, die Gesamtschwelle der

vom Ohr wahrgenommenen Lautstärken liegt zwischen 0 und etwa 130 Phon. In der Industrie finden objektive Geräuschmesser Anwendung, die eine unmittelbare Feststellung der Lärm- und Lautintensität erlauben. Als besonders leistungsfähig kann in dieser Hinsicht der neue Geräuschmesser von *Siemens & Halske* gelten. Es ist wichtig, sich richtige Vorstellungen über die unter den verschiedenen Bedingungen herrschenden Geräuschintensitäten zu machen. In der freien Landschaft herrschen etwa 10 Phon, auf einer ruhigen Straße ohne Verkehr 30 Phon, in Gaststätten, Geschäftsräumen, Theatern u. dgl. 50 Phon, auf einer verkehrsreichen Straße bis 80 Phon. Autohupen und Motorradfahrer verursachen einen Lärm von 90—100 Phon, in Kesselschmieden, also den eigentlichen Lärmbetrieben, herrschen etwa 110 Phon, beim Kanonenschuß wird für den Nahestehenden mit 130 Phon die Schmerzgrenze erreicht. Es ist klar, daß sich Lärmschädigungen in erster Linie am Gehörorgan auswirken werden. Schwere akute Schallreize (laute, schrille Töne, Detonationen in unmittelbarer Ohrnähe u. dgl.) können direkte Gewebsschädigungen am Trommelfell und am Innenohr hervorrufen. Gleichgewichtsstörungen, Schwindel und Erbrechen können hier auftreten. Es handelt sich in diesen Fällen um Unfallschäden. Wichtiger sind die chronischen Lärmschädigungen, wie sie vor allem in den Großlärmbetrieben als typische Berufskrankheit vorkommen. Objektiv handelt es sich um eine zunehmende Degeneration der Sinneszellen des Cortischen Organs mit langsam zunehmender Schwerhörigkeit und schließlich Ertaubung. Die Erkrankung entwickelt sich meist sehr langsam und wird von dem Befallenen oft lange Zeit nicht bemerkt. Beide Ohren sind in der Regel gleichmäßig betroffen, objektiv findet man eine Herabsetzung der oberen Tongrenze und Verkürzung der Knochenleitung, die Hörschärfe wird zunehmend eingeschränkt. Trommelfell- und Mittelohrveränderungen gehören nicht zu der typischen Erkrankung und werden nur als gelegentliche Nebenfunde festgestellt. Gleichgewichtsstörungen fehlen in der Regel ebenfalls. Das Gesetz erkennt diese Form von Schwerhörigkeit bzw. Taubheit als entschädigungspflichtige Berufskrankheit an, beschränkt jedoch bis jetzt die Anerkennung als Lärmbetrieb auf die Betriebe der Metallbearbeitung und Metallverarbeitung, also auf Walzwerke, Lokomotiv- und Waggonfabriken, Kesselschmieden, Gußputzereien, Nietereien, Drahtstiftfabriken, Bronzestampferwerke u. dgl. Prüfung und Bewertung der vorhandenen Störungen gehören in die Hand des fachlich geschulten Arztes (Literatur s. bei KOELSCH u. a.). Während die akuten Störungen in der Regel voll reparabel sind, sofern nicht schwerere Zerstörungen zustande kamen, ist die Innenohr-Lärmschwerhörigkeit therapeutisch unbeeinflussbar. So liegt das Schwergewicht auf einer sachgemäßen Prophylaxe. Auswahl der Arbeiter nach vorheriger eingehender Untersuchung und regelmäßiger Wechsel mit lärmfreier Tätigkeit sind wichtig, unter Umständen ist eine rechtzeitige definitive Entfernung des Arbeiters aus dem Lärmbetriebe notwendig. Dies gilt insbesondere für jüngere Arbeiter, bei denen sich die Hörschädigung sehr rasch einstellt und einen rasch progredienten Charakter zeigt. Zur Vermeidung wirtschaftlicher Schwierigkeiten kann für die Zeit eines Berufswechsels und einer Umschulung eine Übergangrente gewährt werden, auch wenn die aufgetretene Störung noch keine wesentliche Einbuße der Erwerbsfähigkeit bedeutet. Auf die technischen und baulichen Möglichkeiten, die Gefährlichkeit der Lärmbetriebe zu vermindern, kann hier nicht eingegangen werden.

Mit der Erörterung der geschilderten Hörschädigungen ist das Gebiet der objektiv faßbaren erschöpft. Ob und in welchem Umfang es Lärmschädigungen anderer Art gibt, ist sehr schwer zu entscheiden, zumal auch hier die individuelle Empfindlichkeit und Reaktion sehr verschieden sind und die Gewöhnung eine große Rolle spielt. Es liegt in der Natur dieses Problems, daß darüber häufiger

medizinische Laien, insbesondere Geistesarbeiter, als Ärzte diskutiert und geschrieben haben. Wer aus der ländlichen Stille in eine Großstadt zieht, wird dies zunächst mit einem mehr oder weniger großem Verzicht auf die notwendige Nachtruhe erkaufen, seine Arbeitskraft wird dementsprechend beeinträchtigt sein. Der Tageslärm lenkt ab, die Konzentration auf ein schwieriges Problem wird erschwert oder unmöglich. Eine ganze Reihe psychischer Störungen können auftreten und die Leistungsfähigkeit entscheidend beeinflussen. Bei den meisten Menschen ist es eine Frage der Zeit, daß eine volle Gewöhnung eintritt und dementsprechend die ungünstigen Situationen von selbst aufhören. Sicherlich gibt es einzelne Menschen, die nie aufhören, durch den Großstadtlärm sich belästigt und beeinträchtigt zu fühlen und durch den Lärm in ihrer Schaffenskraft und Arbeitsfreude gehemmt bleiben. Aber auch bei der Mehrzahl der Menschen, bei denen eine Gewöhnung an den Großstadtlärm auftritt, bleibt die Frage nach der möglichen gesundheitlichen Schädigung offen, auch wenn eine objektive Erfassung ärztlicherseits heute noch nicht möglich ist. An Versuchen, diese Dinge zu objektivieren und zu klären, hat es nicht gefehlt. Brauchbare Unterlagen besitzen wir jedoch noch nicht. Die Bauindustrie trägt diesen Umständen insofern Rechnung, als sie durch geeignete Maßnahmen störenden Schalleinwirkungen zu begegnen sucht.

VI. Schädigungen durch Erschütterung.

Die Kenntnis des schädigenden Einflusses dauernder Erschütterungen des Körpers bzw. der Gliedmaßen ist relativ jungen Datums. Sie fällt zusammen mit der Einführung von **Preßluftwerkzeugen**, vor allem im Bergbau. Die erste Verwendung einzelner Preßluftpflöcke erfolgte im Jahre 1905, die allgemeine Einführung im Ruhrbergbau nach 1920. 1928 wurden im Ruhrbergbau schon über 100000 Preßluftwerkzeuge verwendet. Damit war der Anteil der Kohlen-gewinnung durch Hand- und Schießbetrieb von 97,8% im Jahre 1913 auf 10% gesunken. Mit der Zeit sind die Werkzeuge immer schwerer und wirkungsvoller konstruiert worden, im gleichen Maße ist die Gefahr gesundheitlicher Schädigungen gewachsen. Man versteht unter Preßluftwerkzeugen alle tragbaren, mit Preßluft betriebenen Arbeitswerkzeuge, wobei die in der Preßluft aufgespeicherte Energie in verschiedener Form ausgenutzt werden kann. Werkzeuge mit geradliniger Schlagwirkung sind Klopfer, Hämmer, Meißel und Stampfer, solche mit geradliniger Druckwirkung Niet- und Formmaschinen, Hebemaschinen u. dgl. Bei den Borhämmern und ähnlichen Werkzeugen erfolgt der Energieumsatz in Drehbewegungen. Mit Preßluft getrieben werden außerdem Sandstrahlgebläse, Spritz- und Anstreichmaschinen, doch gehören diese Apparate nicht zu den Preßluftwerkzeugen im versicherungstechnischen Sinne. Das gleiche gilt übrigens auch für alle stabilen mit Preßluft betriebenen Maschinen. Ferner sind bisher von der Unfallgesetzgebung nicht erfaßt alle diejenigen Gesundheitsschädigungen, wie sie durch die Anklopfmäschinen der Schuhindustrie verursacht werden, obwohl es sich auch hierbei um Folgen einer ständigen Erschütterung des Arbeitsarmes, vor allem der Hand, handelt. Auf die letzteren wird noch zurückzukommen sein. Es ist selbstverständlich, daß es auch einmal außerhalb der ausgesprochenen gefährdeten Berufsgruppen zu sog. typischen Veränderungen bei Menschen kommen kann, die nie mit Preßluftwerkzeugen zu tun hatten, dagegen in anderer Form langdauernden Erschütterungen ausgesetzt waren. So liegen einschlägige Beobachtungen bei Terrazzoarbeitern, Lokomotivheizern und Lastkraftwagenführern vor. Hierbei wird es sich jedoch immer nur um seltene Einzelfälle handeln.

Das entschieden größte Kontingent der Erkrankten stellen naturgemäß die *Preßluftarbeiter* des Bergbaues. Für die Ruhrknappschaft macht Rostock statistische Angaben. So machten in den Jahren 1929—1932 die durch Preßluft Geschädigten 0,0074—0,0091 % der Erkrankten bei 0,5—0,8 % der Gesamtkrankheitszeiten aus. Die durch die benutzten Werkzeuge hervorgerufenen Erschütterungen müssen abhängig sein von dem Eigengewicht, der Schlagzahl, der Hubhöhe und dem Rückstoß. Meißel und Stemmhämmer haben Gewichte von 2—6 kg, eine Schlagzahl von 900—4000 je Minute und Hübe von 12—100 mm. Niethämmer wiegen 6—12,5 kg bei 750—1200 Schlägen in der Minute und Hüben von 125—260 mm, bei Stampfern beträgt das Gewicht 4—15 kg, sie machen 250—800 Schläge in der Minute und Hübe bis 350 mm. Noch schwerere Werkzeuge finden gelegentlich Verwendung. Der Arbeiter fängt die Rückstöße mit seinem Arbeitsarm auf. Unter besonderen Umständen kann bei sitzender Arbeit auch ein Abfangen mit einem Bein in Betracht kommen. Neben der Schwere und der Konstruktion des verwendeten Werkzeuges spielt naturgemäß auch die Härte der bearbeiteten Materie eine wichtige Rolle. Darüber hinaus ist die Handhabung des Werkzeuges durch den Arbeiter selbst von entscheidender Bedeutung. Je fester der Mann sein Werkzeug hält, desto geringer wirkt sich der Rückstoß aus. Durch eine federnde Stellung lassen sich die Stöße ebenfalls abfangen. Bei lockerem Halten des Arbeitsgerätes treten zusätzliche Reflexschläge auf. Von besonderer Bedeutung ist natürlich, ob der Mann die Schläge mit der Muskulatur oder mit einem Gelenk abfängt. Hierüber wird noch zu sprechen sein. Jedenfalls liegt in diesen individuellen Faktoren der wesentliche Grund dafür, daß sich bei offenbar gleichen Arbeitsbedingungen bei dem einen Arbeiter schon nach 3 Jahren schwere Veränderungen zeigen, während andere Arbeiter nach 20 und 30 Jahren noch keinerlei Beschwerden äußern. Bestimmte Konstitutionstypen, die sich als besonders geeignet oder ungeeignet für die Tätigkeit als Arbeiter mit Preßluftwerkzeugen erwiesen, haben sich bis jetzt nicht ermitteln lassen. In jedem Fall ist eine längere Beschäftigungsdauer für die Ausbildung einer Schädigung notwendig. Zur Anerkennung einer Berufsschädigung wird in der Regel eine mindestens 2jährige Berufstätigkeit verlangt.

Gefährdet sind durch die ständige Erschütterung in erster Linie Knochen, Gelenke und Muskeln, aber auch die örtlichen Nerven und Blutgefäße. Rostock unterscheidet 2 Typen von Schädigungen, einmal die Schädigung der Gelenkkapsel und der Muskelansätze, wie sie bei isolierter Beanspruchung der Muskulatur erfolgt, zum anderen die Schädigungen an der Gelenkfläche und den darunterliegenden Knochen durch unmittelbare Einwirkung der Stöße auf ein Gelenk. Sicherlich kommen aber beide Formen auch kombiniert vor. Der geübte Arbeiter wird bestrebt sein, die Stöße abzufangen. Er belastet dabei Muskel, Sehnen und Gelenkkapseln. Bei Ermüdung wird dies immer unvollkommener möglich sein und die Stöße treffen die Gelenke, wie auch beim ungeübten Arbeiter, der das Abfangen der Stöße nicht versteht, die schädigende Wirkung in erster Linie die Gelenke trifft.

Muskeln, Sehnen und Gelenkkapseln reagieren auf die dauernde Überbeanspruchung mit Abnutzungserscheinungen, örtlichen Nekrosen und periartikulären Kalkeinlagerungen. Die Muskelansätze verknöchern, es kann zu dem Bilde einer Myositis ossificans kommen. Auch Muskelatrophien sind beobachtet worden, ob als Ausdruck unmittelbarer Schädigung in der Folge von örtlichen Blutungen oder über eine örtliche Schädigung der Nerven, ist im einzelnen Fall oft nicht zu entscheiden. Die Frage, ob es bei der Arbeit mit Preßluftwerkzeugen primär zu einer Schädigung peripherer *Nerven* mit entsprechenden motorischen und sensiblen Ausfallserscheinungen kommen kann, wird nicht einheitlich beantwortet. Es liegen jedoch eine ganze Reihe einschlägiger

Beobachtungen darüber vor, daß bei jahrelanger Berufsarbeit mit derartigen Ereignissen gerechnet werden muß, unter Umständen durch direkte Rückwirkung der gleichzeitigen Gelenkveränderungen auf den in der unmittelbaren Nähe durchziehenden Nerven, z. B. des Nervus ulnaris. Die Gelenkflächen selbst werden nur geschädigt, wenn die Kraft der Muskulatur nicht mehr genügt, um die Stöße abzufangen. Dann kommt es zu örtlichen Knorpel- und Knochennekrosen im Sinne der Osteochondritis dissecans. Freie Gelenkkörper kommen vor und entwickeln sich vermutlich aus den verknöcherten Muskelansätzen. Man sieht aber auch Bilder, die denen einer sekundären deformierenden Gelenkerkrankung entsprechen.

Betroffen ist in erster Linie das Ellenbogengelenk, bei einseitig betriebenen Werkzeugen beim Rechtshänder das rechte, beim Linkshänder das linke. Vielfach wechselt der Arbeiter, so daß die Veränderungen sich doppelseitig finden. Besonders typisch ist die pilzförmige Umgestaltung des Radiusköpfchens. An der Ansatzstelle des M. brachialis internus findet sich frühzeitig ein Knochenstorn. Auch an der Ansatzstelle der Tricepssehne bildet sich ein Olecranonstorn. An den Kapselansatzstellen an der Beuge- und Streckseite entstehen Knochenwucherungen. Knorpelzerstörungen, Auflockerungen der Gelenkfläche und die Bildung freier Gelenkkörper vervollständigen das Bild. Ergüsse sind relativ selten, kommen vor allem bei Einklemmung freier Gelenkkörper vor. Die Röntgenbefunde sind denen einer Arthritis deformans sehr ähnlich mit dem Unterschied, daß bei den Preßluftschädigungen die Anbauprozesse die Abbauprozesse erheblich überwiegen. Die Gelenkfunktion ist oft trotz schwerer Veränderungen auffallend wenig beeinträchtigt. In erster Linie sind Beugung und Streckung behindert, während Pronation und Supination kaum oder gar nicht leiden. Sehr viel seltener erkrankt das Schultergelenk. Auch hier finden sich die analogen Veränderungen mit Abflachung des Gelenkkopfes, Randwulstbildungen, Verknöcherungen des Ansatzes der Gelenkkapsel, Knochenwucherungen an nahegelegenen Muskelansätzen usw. Auch eine Arthritis deformans im Acromioclaviculargelenk und dem Sternoclaviculargelenk ist beobachtet worden. Etwas anders sehen die Veränderungen am Handgelenk aus, welche beim Arbeiter mit Preßluftwerkzeugen beobachtet werden. Hier besteht die Möglichkeit eines Abfangens der Stöße mit der Muskulatur überhaupt nicht, so daß die Schädigung sich durch Aufeinanderpressen der Knorpelflächen und des darunterliegenden Knochens an bestimmten Stellen unmittelbar auf den Knorpel und Knochen auswirkt und örtliche Nekrosen entstehen. Am häufigsten sind Lunatumnekrosen beschrieben, aber auch solche des Naviculare und Capitatum. Dabei kann es auch zur Pseudarthrosenbildung an den genannten Handwurzelknochen kommen. Am Radioulnargelenk und am Carpometacarpalgelenk können ähnliche Veränderungen gefunden werden, wie wir sie am Ellenbogen- und Schultergelenk beschrieben haben.

Umstritten ist die Frage, ob es unter besonderen Arbeitsbedingungen auch zu Schäden am Kniegelenk kommen kann. Erörtert wurde diese Frage anlässlich der Beobachtung von Meniscusablösungen bei Bergleuten, die sitzend mit Preßluftwerkzeugen arbeiteten und dabei die Rückstöße mit gebeugtem oder durchgedrücktem Kniegelenk auffingen. Maßgebende Autoren wollen den ursächlichen Zusammenhang derartiger Meniscusschäden mit der Arbeit mit Preßluftwerkzeugen nicht anerkennen. Sicher ist ebenfalls, daß die klassischen Gelenkveränderungen, wie sie der Preßluftarbeiter an den Gelenken der oberen Extremitäten bekommt, am Kniegelenk nicht beobachtet worden sind.

Was die *Beschwerden* anbetrifft, so fällt zunächst auf, daß sie oft trotz recht schwerer Gelenkveränderungen sehr gering sind, und die Arbeit auch bei weit fortgeschrittenen Erkrankungen fortgesetzt wird. Spontan wird häufig zunächst

lange Zeit überhaupt nicht geklagt, erst auf Befragen geben die Betroffenen Gelenkbeschwerden zu. Als besonderes charakteristisch gilt, daß der Schmerz sich als Anfangsschmerz unmittelbar nach der Arbeitsaufnahme einstellt, während der Arbeit alsbald wieder verschwindet, um nach der Arbeitseinstellung als Ruhe- und Nachtschmerz wiederzukehren, im Gegensatz zu dem ausgesprochenen Arbeitsschmerz der Arthritis deformans. Viele Arbeiter mit Gelenkveränderungen arbeiten gern weiter, weil sie bei der Arbeit den lästigen Ruheschmerz loswerden.

Prognostisch ist wichtig, daß die Veränderungen meist stationär bleiben, wenn die Arbeit mit Preßluftwerkzeugen ausgesetzt wird. Jedoch sind auch einzelne Fälle bekanntgeworden, bei denen auch nach Ausschaltung des schädigenden Einflusses eine Progredienz der Gelenkveränderungen unverkennbar war. Besonders bei schwer veränderten Gelenken scheint mit der Möglichkeit fortschreitender unspezifischer, sekundär deformierender Gelenkveränderungen zu rechnen zu sein.

Therapeutisch kommen die üblichen konservativen lokalen Maßnahmen, lokale Wärmetherapie in der verschiedensten Form, Bewegungsübungen, Massage usw. in Betracht. Von operativen Verfahren ist kein Erfolg zu erwarten. Bestimmte Komplikationen, wie die seltenen Gelenkergüsse oder die Einklemmungen von freien Gelenkkörpern können natürlich ein aktives Vorgehen notwendig machen.

Besonders wichtig ist die **Prophylaxe**. Erkrankte Arbeiter müssen selbstverständlich möglichst frühzeitig aus der Arbeit herausgenommen werden. Wirtschaftliche Schwierigkeiten, welche in der Zeit bis zur Überführung in einen anderen gleichwertigen Tätigkeitszweig oder durch eine notwendige Umschulung entstehen, wären durch Gewährung von Ausgleichs- und Übergangsrenten zu überbrücken. Leider sind wir, wie bereits betont, über die anlagemäßigen Faktoren, die eine besondere Gefährdung bedeuten, noch sehr unvollkommen orientiert, so daß eine Auslese in dieser Richtung nicht möglich ist. Menschen, bei denen bereits Knochen- und Gelenkerkrankungen vorliegen oder vorgelegen haben, sind aber sicherlich erhöht gefährdet und sollten in die Berufsgruppe der Preßluftarbeiter nicht eingereiht werden. Röntgenologische Aufnahmeuntersuchungen und periodische Untersuchungen der gefährdeten Gelenke sind unbedingt anzustreben. Auch eine Regelung der Arbeitszeit mit Verkürzung der Tätigkeit mit den Preßluftwerkzeugen, etwa im Wechsel mit andersartigen Tätigkeiten erscheint vorbeugend von wesentlicher Bedeutung. Bei zu langer ununterbrochener Betätigung der zum Teil doch sehr schweren Werkzeuge ermüdet der Arbeiter, vermag die Stöße mit seiner Muskulatur und durch geeignete Körperhaltung nicht mehr ausreichend abzufangen und belastet damit unmittelbar die Gelenke.

Auch in technischer Hinsicht fehlt es natürlich nicht an Versuchen, durch Verbesserung der Werkzeuge die schädigenden Rückstöße zu vermindern oder zu beseitigen. Die Schwierigkeit besteht darin, bei derartigen Konstruktionen den Arbeitseffekt zu erhalten. Eine Reihe von Vorschlägen haben sich deshalb nicht durchsetzen können, weil durch die Anbringung besonderer abgefederter Handgriffe u. dgl. das Werkzeug schwerer und unhandlicher wurde. Möglicherweise führt Erhöhung der Schlagzahl in der Zeiteinheit zu einer Verminderung der Erschütterungen.

Außer den genannten Veränderungen an Muskeln, Knochen und Gelenken, wie sie als typische Krankheiten des Arbeiters mit Preßluftwerkzeugen beschrieben und allgemein anerkannt sind, können ständige Erschütterungen noch andersartige Schädigungen hervorrufen, nämlich solche am **Gefäßsystem**. Beim

Arbeiter mit Preßluftwerkzeugen scheint es in der Tat zu den Seltenheiten zu gehören, daß örtliche Gefäßkrankungen auftreten, wenn auch Einzelbeobachtungen in dieser Richtung vorliegen, so bei Gußputzern, Nietern, Steinklopfen und anderen ähnlichen, mit Preßluftwerkzeugen hoher Vibrationsfrequenz tätigen Arbeitern. Wenn sich maßgebende Kenner auf dem Gebiete der Schädigungen der Preßwerkzeuge, vor allem im Bergbaubetrieb, einer Anerkennung traumatischer Angioneurosen als Folge von Dauererschütterungen gegenüber ablehnend verhalten, so liegt dies offenbar daran, daß im Bergbau derartige Störungen so gut wie nicht zur Beobachtung gekommen sind. Dennoch kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, daß Dauererschütterungen eines bestimmten Körperteiles zu Gefäß- und Durchblutungsstörungen führen können. Wir kennen in der Schuhindustrie eine bestimmte Berufsgruppe, die infolge ihrer Tätigkeit besonders häufig an den genannten Störungen erkrankt. Es sind die Arbeiter, die *Anklopfmaschinen* zu bedienen haben. Hierbei handelt es sich um Maschinen, die der Anpassung des Leders auf die Form des Leistens dienen. Metallrollen, die auf einer Rolle exzentrisch beweglich befestigt sind, werden bei einer Umdrehungszahl von 2000 je Minute nach außen geschleudert und schlagen dabei gegen den Leisten. Zum Glätten der Fersenteile dient ein Hammer mit bis zu 9000 Schlägen in der Minute. Die mit dem Schuh überzogenen Leisten werden kräftig gegen die Maschinen gepreßt, so daß der Arbeiter mit seiner haltenden Hand die Erschütterungen und Schläge auffängt, der Ellenbogen ist fest in die Seite gepreßt. Die durchschnittliche 8-Stundenleistung liegt zwischen 600 und 900 Paar Schuhen. In der Folge dieser ständigen Vibration entwickeln sich in der Hand zunächst leichte, schließlich aber auch schwere und schwerste Gefäßstörungen. GROTJAHN macht statistische Angaben über Häufigkeit und Ausmaß der Gefäßstörungen bei Anklopfen. Hierbei ergab sich folgendes Bild:

Tabelle 1.

	Gesamt	Nicht geschädigt %	Leicht geschädigt %	Schwer geschädigt ¹ %
Volltätige Anklopfer	281	13,9	38,8	47,7
Nicht volltätige Anklopfer	111	43,3	41,4	15,5
Frühere Anklopfer	46	4,4 ²	30,4	65,2
Gesamt	438	20,3	38,6	41,1
Düsseldorf (alle Schuharten, Luxusschuhe)	76	18,5	39,5	42
Kornwestheim und Tuttlingen (schwere Straßentiefel)	44	6,8	9,1	84,1
Lebensalter unter 20 Jahren	9	11	78	11
20—25 Jahre	97	36,1	34	29,9
26—30 Jahre	79	16,5	40,5	43
31—35 Jahre	84	16,6	41,6	41,6
über 36 Jahre	130	15,7	37,4	46,9
	399			
Arbeitsalter: 0—1 Jahr	45	53,3	33,3	13,4
1 $\frac{1}{2}$ —4 Jahre	91	11	48	40
4 $\frac{1}{2}$ —8 Jahre	94	4,1	41	54,9
über 8 Jahre	54	3,6	36,7	59,7
	284			

¹ Schwer geschädigt = beide Hände und mindestens 2—5 Finger bis zur Grundphalanx.² Arbeitseinstellung wegen der Krankheit.

Es zeigt sich also, daß die Erkrankungsziffer eine außerordentlich hohe ist. Die ersten Erscheinungen können schon nach wenigen Wochen auftreten. Nach 1jähriger Tätigkeit ist noch etwa die Hälfte der Arbeiter symptomfrei, nach 8jähriger Tätigkeit sind noch 4% gesund, 50—60% schwer geschädigt. Besonders gefährdet ist der jugendliche Arbeiter, das Optimum für den Arbeitsbeginn scheint das 25. Lebensjahr zu sein. Eine weitere Gefahrenzone scheint jenseits des 50. Lebensjahres zu liegen, vielleicht im Zusammenhang mit der Häufung physiologischer Gefäßverbrauchserscheinungen in diesen Jahren. Bemerkenswert ist auch die Feststellung, daß auch die Art des bearbeiteten Schuhwerkes von Bedeutung ist. So betrug in einer Schuhfabrik, in welcher alle Schuharten, vor allem auch leichte Luxusschuhe bearbeitet wurden, die Zahl der Ungeschädigten 18,5%, die der Schwerbeschädigten 42%. Sehr viel ungünstiger lagen die Zahlen bei Verarbeitung von schweren Straßentiefeln in einem anderen Unternehmen, 6,8% waren ungeschädigt, 9,1% leicht und nicht weniger als 84,1% bereits schwer geschädigt.

Die Tatsache, daß die Schuhanklopfer das Hauptkontingent örtlicher Gefäßstörungen stellen, entscheidet auch die Frage eindeutig, ob es sich bei diesen Störungen um die Folgen einer Kälteeinwirkung oder dauernder Erschütterungen handelt. Beim Arbeiter mit Preßluftwerkzeugen wäre ein Kälteeinfluß durch das Entweichen kalter Preßluft diskutierbar gewesen, bei der Tätigkeit an der Anklöpmaschine spielt aber Kaltluft überhaupt keine Rolle, so daß die Ursache der Gefäßstörungen mit Sicherheit in der dauernden Erschütterung zu suchen ist. Dabei scheint der besonders hohen Frequenz der Erschütterungen eine wesentliche Bedeutung zuzukommen.

Die Erkrankung selbst wird in der Regel zuerst bei kaltem Wetter oder beim Waschen mit kaltem Wasser manifest. Sie beginnt meist mit Weißwerden der Kleinfingerspitze, Absterben der Finger, Gefühllosigkeit, Kribbeln und Parästhesien. Besonders unter Kälteeinfluß können Schmerzen sehr heftigen Charakter annehmen. Die linke Hand wird meist vor der rechten ergriffen, die Erkrankung schreitet fort, ein Finger wird nach dem anderen fallen. Die Störungen greifen auf die 2. und 3. Phalangen, auf die Hand und schließlich auf den Unterarm über. Capillarmikroskopisch können bis herauf zum Ellenbogen schwere Veränderungen gesehen werden. Fingerkuppennekrosen und schlecht heilende Wunden treten auf, das typische Bild der RAYNAUDSchen Gangrän kann sich entwickeln. Durch mechanische und Kältereize läßt sich die Gefäßkontraktionsbreitschaft unmittelbar nachweisen. Eine Endangitis obliterans (BÜRGERSCHE Krankheit) ist von JUNGHANNs bei einem Gußputzer beschrieben worden. Menschen mit ausgesprochener Vasolabilität scheinen erhöht disponiert zu sein, auch an Nicotin und Alkohol als begünstigende Faktoren ist gedacht worden. Im Prinzip dürfte jedoch die Gefährdung eine grundsätzliche sein, wie sich aus den angeführten statistischen Feststellungen ergibt.

Die *Prognose* der Gefäßstörungen ist nicht günstig, wenn die Arbeit nicht rechtzeitig unterbrochen wird. Nur leichtere Störungen scheinen mit der Zeit einer Rückbildung fähig zu sein. Bei ausgesprocheneren Störungen ist mit dauernder, mehr oder weniger schwerer Funktionsstörung zu rechnen. So ist auf diesem Gebiet die Prophylaxe von besonderer Wichtigkeit. Sie liegt naturgemäß zum Teil auf maschinentechnischem Gebiet, und die modernen Maschinen scheinen der Forderung einer Krankheitsvorbeugung auch weitgehend entgegenzukommen. Eine gewisse Auslese der Arbeiter scheint in zwei Richtungen möglich. Ausgesprochen gefäßlabile Menschen sollten von der Bedienung der genannten Maschinen ausgeschlossen werden, desgleichen Arbeiter jenseits des 50. Lebensjahres. Wichtiger noch ist die Auslese in der Form, daß Arbeiter mit den ersten Zeichen von Störungen sofort ausscheiden müssen. Soweit noch

ältere Maschinen im Gebrauch sind, ist eine Verkürzung der Arbeitszeit und regelmäßiger Arbeitswechsel zur Vermeidung ernsterer Schädigungen anzustreben.

Die **Behandlung** kann nur eine symptomatische sein. Der Nutzen von Bädern ist umstritten. Wechselbäder dürfen nur mit Vorsicht und unter Vermeidung extremer Temperaturen Anwendung finden, da sich die Symptome sonst verschlimmern. Von aktiver Hyperämiebehandlung sind günstige Ergebnisse gesehen worden. Auch die Saugbehandlung verspricht Erfolg. Schließlich sind noch Padutin und Histamin, das letztere iontophoretisch, empfohlen worden.

Die Schädigungen der Arbeiter mit Preßluftwerkzeugen sind nach der 2. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten vom 11. 2. 29 entschädigungspflichtige Berufskrankheiten und dementsprechend auch meldepflichtig. Das Gesetz erstreckt sich aber nur auf die Erkrankungen der Muskeln, Knochen und Gelenke. Erkrankungen der Nerven und Gefäße genießen also noch keinen Versicherungsschutz. Nach Entscheidungen der Spruchbehörden werden jedoch Erkrankungen der Nerven und der zugehörigen Muskeln als Einheit aufgefaßt und auch Nervenerkrankungen in diesem Zusammenhang entschädigt. Für die oben geschilderten Gefäßerkkrankungen wäre nach unseren Erörterungen ebenfalls Versicherungsschutz angebracht, vor allem müßten die schweren peripheren Gefäßstörungen der Anklopfer in der Schuhindustrie als selbstständige Berufskrankheit in die Liste der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten aufgenommen werden, was bisher noch nicht geschehen ist. Zahlreiche andere Gesundheitsstörungen, wie Erkrankungen der Sehnen und Schleimbeutel, spinale Erkrankungen, Parkinsonismus, infektiöse Gelenkerkrankungen u. a. m., für die Arbeit mit Preßluftwerkzeugen verantwortlich gemacht wurde, können nicht als spezifische Berufsschäden angesehen werden und unterliegen demnach nicht der Entschädigungspflicht im Sinne der genannten Verordnung.

VII. Schädigungen durch passive Bewegung (Kinetosen). Seekrankheit und ähnliche Zustände.

Unsere erste Bekanntschaft mit den Gesundheitsstörungen, welche vom Arzte unter dem Begriff der Kinetosen zusammengefaßt werden, haben wir in unserer Kinderzeit beim Karussellfahren oder im Lift gemacht. Was sich hier ereignete und zu körperlichen Mißempfindungen führte, stellt im kleinen das dar, was wir als klassisches Bild der Seekrankheit kennen. Im allgemeinen Sprachgebrauch ist es üblich geworden, den Ausdruck „seekrank“ auf alle jene Vorfälle anzuwenden, welche in ursächlicher Beziehung den Verhältnissen der Seekrankheit gleichzusetzen sind. So sei auch hier in erster Linie auf diese Krankheit eingegangen.

1. Die Seekrankheit.

Die Geschichte der Seekrankheit beginnt mit derjenigen der Seefahrt. Die Erkrankung war im Altertum bekannt, HIPPOKRATES hat sie beschrieben und als eine Verwirrung des Körpers bezeichnet. Die noch heute übliche Bezeichnung Nausea für Übelkeit und Brechneigung zeigt, daß der innere Zusammenhang dieser Symptome mit den Bedingungen der Schifffahrt den alten Griechen durchaus geläufig gewesen sein muß. Die Tatsache, daß die Seekrankheit bei ruhiger See nicht vorkommt, führte zu der Erkenntnis, daß es die bei unruhiger See auftretenden Schiffsbewegungen sind, welche zur Seekrankheit führen. Diese über die Fortbewegung durch den eigenen Antrieb heraus erfolgenden zwangs-

läufigen Bewegungen hängen vor allem von der Wellenbewegung und der Richtung ihrer Einwirkung ab. Je nach der Einwirkung der Wellen werden die **Schiffsbewegungen** in verschiedener Form erfolgen, wobei die praktische Erfahrung gelehrt hat, daß die Gefahr des Auftretens der Seekrankheit bei den verschiedenen Formen der Schiffsbewegungen ebenfalls verschieden groß ist. Am erträglichsten sind die reinen Schiffsschwankungen um die Längsachse, wie sie bei seitlicher Welleneinwirkung zustande kommen und als Rollen bezeichnet werden. Eine quer zur Längsachse sitzende Person macht dabei Bewegungen nach Art einer Verbeugung. Sehr viel unangenehmer sind die weiter in Betracht kommenden passiven Schiffsbewegungen. Unter Dünung versteht man eine reine vertikale Bewegung des Schiffes, wie sie durch die auf und nieder gehende See nach oberflächlich abgeflautem Sturm bedingt ist. Bewegungen um die Querachse bei Einwirkung der Wellen von vorn werden als Stampfen bezeichnet. Sie entsprechen den Bewegungen einer Brettschaukel und sind häufig Anlaß zur Seekrankheit. Besonders verhängnisvoll wirken sich Schiffsbewegungen aus, welche eine Kombination der vorgenannten Bewegungen darstellen. Treffen die Wellen schräg auf das Schiff auf, so entsteht als Kombination von Rollen und Stampfen das Schlingern als ungünstigste Form der Schiffsbewegungen. So sehr die praktische Erfahrung in dieser Richtung wertvolle Erkenntnisse gebracht hatte, so schwierig erwies es sich, aus diesen Erkenntnissen zu einer klaren und einheitlichen Vorstellung über das Wesen der Seekrankheit zu kommen. Theorien über Theorien sind aufgestellt und wieder verlassen worden, wenn neue Gesichtspunkte in das Problem hineingetragen wurden. Auch heute herrscht noch keine absolute Einheitlichkeit in der Auffassung, jedoch kann in maßgebenden Punkten von einer weitgehenden Übereinstimmung der Ansichten gesprochen werden und das Wesen der Seekrankheit als grundsätzlich aufgeklärt gelten. Die eingehende Analyse der einzelnen Krankheitszeichen, unterstützt durch die Ergebnisse des Experimentes, führt zum Verständnis des zugrunde liegenden Vorganges. Nicht zuletzt sind es aber auch die Erfolge einer in bestimmter Richtung geleiteten Therapie, welche eine wertvolle Bestätigung theoretischer Auffassungen darstellen.

Wir sprechen von Seekrankheit. Wenn wir sehen, wie außerordentlich schwer die seekranken Menschen körperlich und seelisch zu leiden haben, so ist es gewiß am Platze, von einer Krankheit zu sprechen. Für theoretische Betrachtungen wie für praktische Konsequenzen ist aber davon auszugehen, daß wir unter dem Begriffe der Seekrankheit eine Reihe von Vorgängen und Erscheinungen zusammenfassen, welche letzten Endes als natürliche Reaktion eines gesunden Menschen auf die in den Schiffsschwankungen gegebenen pathologischen Reize aufzufassen sind.

Die **Krankheitserscheinungen der Seekrankheit**, individuell und graduell sehr verschieden, sind im Prinzip immer die gleichen. In somatischer Hinsicht stehen der Schwindel und die Magen-Darmsymptome, vor allem das Erbrechen an erster Stelle, wobei dem Erbrechen in der Regel, wenn auch nicht immer, ein Prodromalstadium mit vermehrtem Speichelfluß, Übelkeit, Widerwillen gegen Speisen, Schweißausbruch und vasomotorischen Störungen vorausgeht, also jene Erscheinungen, die uns auch von anderen mit Erbrechen einhergehenden Gesundheitsstörungen geläufig sind und in Anlehnung an das Schulbeispiel der Seekrankheit unter dem Begriff der Nausea zusammengefaßt werden. Manche Seekranke leiden sehr darunter, daß sie bei stärkstem Übelkeitsgefühl nicht zu erbrechen vermögen. Für das Auftreten von Erbrechen ist die jeweilige Magenfüllung von untergeordneter Bedeutung, bei leerem Magen wird schließlich nur gallehaltige schleimige Flüssigkeit erbrochen. Was die das Erbrechen einleitende Umstellung der Magenmotilität anbetrifft, so haben Röntgenuntersuchungen

bei experimentell erzeugter Seekrankheit ergeben, daß ein Verschuß des Pylorus mit Retroperistaltik und Öffnung der Kardialschlinge schon vor Einsetzen der entsprechenden subjektiven Beschwerden nachgewiesen werden kann (COLLEY). Über die Sekretionsverhältnisse des Magens lauten die gefundenen Ergebnisse nicht einheitlich. Im Anfangsstadium der Krankheit sind gelegentlich Superacidität und Supersekretion gesehen worden, in der Regel scheint jedoch zunächst keine entscheidende Änderung in den Magensaftverhältnissen einzutreten, wie auch Untersuchungen am PAWLOW-Hund gezeigt haben. In späteren Stadien geht jedoch die Magensaftsekretion stark zurück und auch der Säuregehalt nimmt ab, so daß schließlich ein fast trockener anacider Magen vorliegen kann. Man wird jedoch die Umstellung in den Sekretionsbedingungen nicht als Ausdruck einer unmittelbaren Beeinflussung der sekretorischen Magentätigkeit auffassen können, vielmehr in Betracht zu ziehen haben, daß es sich um zwangsläufige Folgen des Wasserverlustes durch die vermehrte Schweißsekretion bei fehlender Flüssigkeitsergänzung und des Chlorverlustes durch das reichliche Erbrechen handeln wird. Die Richtigkeit einer derartigen Vorstellung ergibt sich auch aus der Tatsache, daß es beim Seekranken zur Ketonkörperbildung kommen kann, und zwar nie zum Beginn der Erkrankung, sondern erst nach reichlichem Erbrechen. Es ist der gleiche Vorgang, welcher uns vom acetonämischen Erbrechen geläufig ist. Dabei hat die Bildung der Ketonensäuren den Sinn, Basenäquivalente ausscheidungsfähig zu machen. Auf diese Weise wird eine Blutalkalose, die als Folge von Erbrechen sauren Mageninhaltes entstehen könnte, verhindert. In der Tat scheint es bei der Seekrankheit auch bei reichlichem Erbrechen zu einer alkalotischen Magentetanie nicht zu kommen. Folge der Wasserverluste dürfte auch die so gut wie regelmäßig sich einstellende Obstipation sein, zu Beginn der Seekrankheit werden bei einzelnen Kranken vorübergehend Durchfälle beobachtet. Auch das von einzelnen Autoren beschriebene Zurückgehen der Harnmenge ist ein sekundäres Symptom, bedingt durch die verminderte Flüssigkeitszufuhr und die relativ große extrarenale Wasserabgabe durch die Haut. Die zunächst immer vermehrte Schweißsekretion kann und muß im übrigen bei länger bestehender Seekrankheit einem Zurückgehen dieser Funktion Platz machen, so daß vorwiegend eine trockene Haut gefunden wird. Bei stillenden Müttern ist ein Zurückgehen der Milchsekretion gesehen worden, die möglicherweise auch unter dem Gesichtswinkel des gestörten Wasserstoffwechsels beurteilt werden muß. Sicher gänzlich unspezifische Erscheinungen sind die Menstruationsstörungen, welche gelegentlich beobachtet worden sind. Dagegen gehören Symptome von seiten des Kreislaufes zu den regelmäßigen Erscheinungen der Seekrankheit, wenn sie auch, wie übrigens alle Erscheinungen der Seekrankheit, individuell sehr verschieden und verschieden stark ausgeprägt sein können. Der Puls pflegt zunächst verlangsamt zu sein, manchmal besteht eine ausgesprochene Bradykardie. Der Blutdruck kann dabei etwas erhöht sein. Bald jedoch, vor allem wenn die Magen-Darmsymptome, insbesondere das Erbrechen in den Vordergrund treten, ändert sich das Bild und macht einem kollapsähnlichen Zustand mit kleinem beschleunigtem Puls und Absacken des Blutdruckes Platz. Zweifellos handelt es sich hierbei um einen Zustand, der durch eine Vergrößerung des Speicherblutes mit der Unmöglichkeit einer dem Bedürfnis der Peripherie entsprechenden Entspeicherung charakterisiert und ausgelöst ist. So muß es zu einem mehr oder weniger ausgesprochenen Leerpumpen des Herzens und einer ungenügenden Arterienfüllung kommen. Der Blutdruck sinkt, da sich das arterielle Gefäßrohr der stark verminderten Auswurfmenge des Herzens nicht genügend angleichen kann. Die Haut nimmt eine außerordentlich blasse Farbe an, die Kranken klagen über ein Kältegefühl, fühlen sich außerordentlich schlapp und leistungsunfähig, beginnen zu gähnen. Die verminderte arterielle

Durchblutung kann auch am Augenhintergrund unmittelbar gesehen werden, worauf KRAMER schon 1892 hingewiesen hat. Selbstverständlich betrifft die Durchblutungsstörung das ganze Gebiet der arteriellen Blutversorgung, wobei die Empfindlichkeit der einzelnen Gebiete gegen Sauerstoffmangel für das Auftreten entsprechender Funktionsausfälle von Bedeutung sein wird. So ist es verständlich, daß in erster Linie mit cerebralen Erscheinungen gerechnet werden muß und daß die Durchblutungsstörung des Gehirns auch bei theoretischen Erörterungen über das Wesen der Seekrankheit eine große Rolle gespielt haben, obwohl sie offenbar niemals wirklich ernste Formen annehmen. Das gleiche gilt auch für ein anderes Organ, welches bisher wenig, vielleicht zu wenig berücksichtigt worden ist. Ich meine das Herz, dessen eigene Durchblutungsgröße in der gleichen Weise vermindert sein muß, womit eine Minderung der Effektivleistung des Herzens verbunden sein wird. Man wird bei der Erklärung der Tachykardie diesen Punkt mit in Betracht ziehen müssen, man wird weiter bei den gelegentlich beobachteten Herzrhythmusstörungen verschiedener Art neben der Möglichkeit eines Vaguseinflusses in erster Linie zu berücksichtigen haben, daß derartige Störungen durch Anoxämie des Herzmuskels ausgelöst sein können.

Ein auch für die ursächliche Auffassung der Seekrankheit wichtiges und absolut regelmäßiges Krankheitssymptom ist die lokomotorische Insuffizienz, vor allem die Unfähigkeit der Fortbewegung in aufrechter Körperhaltung. Man könnte annehmen, daß es sich hierbei um Folgeerscheinungen des Schwindels, des integrierenden Bestandteiles der Nausea handelt. Dies dürfte jedoch nicht zutreffen, vielmehr muß die lokomotorische Insuffizienz als entscheidend wichtiges, zum Wesen der Seekrankheit gehöriges Symptom angesehen werden. Hierauf wird später nochmals zurückzukommen sein, wenn wir uns mit der pathologischen Physiologie der Seekrankheit beschäftigen müssen. Hervorgehoben muß jedoch an dieser Stelle werden, daß eine Entlastung und Belastung des zentralnervösen lokomotorischen Apparates für die subjektiven und objektiven Erscheinungen der Seekrankheit von entscheidender Bedeutung ist. So mildert beispielsweise Horizontallage mit Schließung der Augen die Krankheitserscheinungen. Andererseits ist die Tatsache wichtig, daß in dem gleichen Grade, in welchem der Seekranke seine lokomotorischen Fähigkeiten wiedergewinnt, eine Besserung aller anderen Krankheitserscheinungen vor sich geht. Diese Tatsache ist bedeutungsvoll für unsere Vorstellung über jene Vorgänge, welche unter dem Begriff der erworbenen Seefestigkeit zusammenzufassen sind. Zunächst müssen wir uns jedoch mit dem Symptomenkomplex psychischer Alterationen beschäftigen, welche ebenso wie die geschilderten somatischen Erscheinungen zu den klassischen Ausdrucksformen der Seekrankheit gehören. Gehört doch die Seekrankheit zu jenen Gesundheitsstörungen, bei denen sich das Krankheitsgefühl zu so erheblichen Graden steigern kann wie bei wenigen anderen Krankheiten. Die leichteren Stadien, in denen der Kranke noch glaubt, mit Energie der Mißempfindungen, welche ihm nur allzu deutlich auf dem Gesicht geschrieben stehen, Herr zu werden, die Krankheit glaubt verbergen zu können und jede Hilfeleistung ablehnt, entbehren häufig nicht einer gewissen Komik. Aber auch bei Aufbietung aller Willenskräfte kann die Krankheit wohl hinausgeschoben, nicht jedoch verhindert werden. Sie steigert sich auch in subjektiver Hinsicht von den leichten Störungen der guten Laune und dem Nachlassen persönlichen Sicherheitsgefühls bis zu schwersten Depressionen. Absolute Unfähigkeit geistiger Betätigung, völlige Interessenlosigkeit und Apathie, vollständige Willenlosigkeit und der Zusammenbruch der Persönlichkeit zu der kläglichen Figur des Jammers kennzeichnen das Bild schwerer Seekrankheit. Die Kranken werden mit Zunahme der körperlichen Störungen müde

und schläfrig, beginnen zu gähnen, finden jedoch trotz großer körperlicher Müdigkeit oft keinen erquickenden Schlaf. Das Krankheitsgefühl kann schließlich ein derartiges werden, daß sich die Kranken den Tod als Erlösung aus ihrem hoffnungslosen Zustand wünschen. Sie sind aber andererseits gar nicht fähig, die für einen solchen Schritt notwendige Energie aufzubringen.

Trotz der Schwere der Erkrankung in subjektiver und objektiver Hinsicht ist die **Prognose** absolut gut, und selbst bei schweren Zuständen verschwinden spätestens wenige Tage nach Verlassen des Schiffes alle Erscheinungen ohne Hinterlassung schädlicher Folgen. Bestimmte Kranke sind in gewissem Umfang gefährdet und sollten sich daher einer Seekrankheit nicht aussetzen. Blutungen aus einem Magenulcus können natürlich auftreten, seltener sind schon Hämoptysen bei tuberkulösen Lungenkranken. Bei Gefäßkranken sind im Rahmen dauernden Erbrechens Gefäßrupturen im Gehirn ausnahmsweise gesehen worden. Berichtet wird ferner über Einklemmungen von Brüchen und über Aborte bei jungen Schwangerschaften. Im ganzen ist festzustellen, daß die Gefahr zusätzlicher Schädigungen selbst bei kranken Menschen sicherlich gegeben, erfahrungsgemäß jedoch sehr gering ist. Mit Ausnahme der schweren Krankheitsbilder, die schon beim Betreten des Schiffes eintreten und erst an Land sich wieder zurückbilden, gehen die Erscheinungen einer Seekrankheit nicht selten schon bereits während der Fahrt zurück, ohne daß in den äußeren Bedingungen eine sichtbare Veränderung eintritt. Diese Tatsache, welche die Möglichkeit einer Gewöhnung oder, besser gesagt, einer körperlichen Anpassung an die besonderen äußeren Umstände der Seefahrt mit ihren unvermeidlichen Schiffsbewegungen zeigt, wie die weitere Tatsache, daß auch bei gleichen äußeren Umständen die Menschen in sehr verschiedenem Grade seekrank werden, ist von grundsätzlicher Bedeutung für unsere Auffassung über das Wesen der Seekrankheit.

Sicherlich gibt es eine Reihe von Umständen, welche über Disposition und Gewöhnung hinaus als *Hilfsursache* der Seekrankheit, speziell hinsichtlich der Ausprägung der Symptome bedeutungsvoll sein oder werden können. Die Bedeutung einer Ent- oder Belastung des zentralnervösen lokomotorischen Apparates haben wir bereits hervorgehoben. In dieses Gebiet gehört auch die Tatsache, daß die Beobachtung schwankender Masten u. dgl. zweifellos einen fördernden Einfluß ausübt. Schließen der Augen bessert die Situation. Diese Beobachtung, bei der psychische Momente gar nicht oder höchstens von untergeordneter Bedeutung sind, leitet über zu jenen Einflüssen rein psychischer Art, deren Bedeutung nicht verkannt, jedoch nicht überschätzt werden darf. Bloße Vorstellungen eines schaukelnden Schiffes, die Angst vor der Krankheit, der Anblick von Speisen bei bereits beginnender Übelkeit, Gerüche von Speisen, von Seewasser u. dgl. können das Auftreten der Krankheit begünstigen. Umgekehrt ist ein günstiger Einfluß in analoger Form möglich. Anspannung der Willenskräfte drängt die Krankheitssymptome zunächst zurück, wirkungsvoller ist eine ablenkende Beschäftigung. Deshalb erkrankt das Schiffspersonal nicht annähernd so häufig und so rasch wie die Passagiere. Hinzukommt, wie bereits betont, die *Gewöhnung* an die Seefahrt, welche eine zunehmende Seefestigkeit verleihen kann. Sehr bemerkenswert ist die Form, in welcher diese Gewöhnung erfolgt. Menschen, welche sich auf längeren Seefahrten eine gewisse Seefestigkeit erworben haben, verlieren diese wieder durch einen längeren Landaufenthalt und müssen sie sich bei der Rückkehr auf das Schiff aufs neue erwerben. Menschen, welche durch lange Fahrten auf einem Dampfer weitgehend seefest geworden sind, können auf einem anderen, vor allem auf einem kleineren Schiff, wieder seekrank werden. Die Gewöhnung stellt also in diesen Fällen einen sehr einseitigen, an die Eigenart der Bewegungen des gewohnten Schiffes gebundenen Vorgang dar. Die Immunität besteht also nur für einen bestimmten Schiffstyp.

Überhaupt ist der Schutz, den die Gewöhnung bringt, in fast allen Fällen nur ein beschränkter. Er besteht in der Möglichkeit, Schiffsbewegungen leichteren und mittleren Grades schließlich ertragen zu lernen, doch wird die Grenze erreicht, bei welcher Seekrankheit unweigerlich ausbricht. Die Zahl derjenigen, welche absolut seefest sind oder werden, wird auf nur 3% aller Menschen geschätzt. Wenn in allen größeren Abhandlungen über die Seekrankheit berichtet wird, daß die berühmten Admirale Nelson und Tegethoff niemals seefest geworden sind, so zeigen derartige Beispiele, daß die Seekrankheit bis zu einem gewissen Grade ein beim gesunden Menschen sich zwangsläufig abwickelnder Vorgang sein muß, der auch trotz langjähriger Gewöhnung und durch stärkste Willensanstrengungen nicht verhindert werden kann. Dies gilt für Mensch und Tier. Sicherlich ist über die Möglichkeit der Gewöhnung hinaus die Disposition eine verschiedene. Zu den weitgehend Seefesten gehören Trapezkünstler, ein Beruf, welcher die ideale „Prophylaxe“ gegen alle denkbaren Einwirkungen bei der Seefahrt im Sturm in sich schließt. Seefest sind in der Regel Säuglinge und kleine Kinder, jedoch scheint diese Regel nicht ohne Ausnahme zu sein. Absolut seefest scheinen dagegen Taubstumme zu sein. Frauen sind empfindlicher als Männer, jüngere Menschen empfänglicher als ältere. Bei den absolut Gesunden handelt es sich fast immer um ältere Männer. Versuche, bestimmte Konstitutionstypen in dieser Richtung abzugrenzen, haben zu keinen brauchbaren Resultaten geführt. Dagegen spielt die Ansprechbarkeit des vegetativen, und zwar des parasympathischen Nervensystems eine große Rolle. Vagotoniker im Sinne von EPPINGER und HESS erwiesen sich als besonders disponiert, mit abnehmender Vaguserregbarkeit, also im Laufe des Lebens, nimmt die Seefestigkeit zu. Die hieraus entwickelte Vagustheorie der Seekrankheit findet in der klinischen Erfahrung eine gute Stütze und erweist sich auch, wie wir sehen werden, als fruchtbar für die Therapie. Ob man allerdings so weit gehen darf, eine angeblich vorhandene Seefestigkeit der Diabetiker damit zu erklären, daß der Diabetiker Sympathicotoniker sei, ist mehr als zweifelhaft.

Die wichtigsten Hinweise, welche sich für die *Theorie der Seekrankheit* aus der klinischen Erfahrung und der eingehenden Analyse der einzelnen Krankheits-symptome ergeben, erfahren eine wertvolle Ergänzung durch die Ergebnisse des Experimentes. Diese Experimente traten in ihr entscheidendes Stadium ein, als ihr Ziel die Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Seekrankheitssymptom und der Funktion des Vestibularapparates wurde. Der Hinweis auf derartige Zusammenhänge war gegeben in der Ähnlichkeit der Nausea mit den Erscheinungen des MENIÈRESchen Symptomkomplexes in Verbindung mit Erkrankungen des Innenohres. Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung des Vestibularapparates war gegeben in der Beobachtung, daß Taubstumme und Menschen mit zerstörtem Vestibularapparat nicht seekrank werden, ferner in der Tatsache, daß Tiere nach Durchschneidung der Nn. acustici ebenfalls nicht mehr seekrank werden. Durch Untersuchungen im Drehstuhl ist es einmal möglich, die Schiffsschwankungen exakt nachzuahmen, zum anderen gelingt es auf diese Weise, vor allem wenn der Kopf nicht fixiert ist, oder in Nachahmung der Verhältnisse bestimmter Schiffsbewegungen in bestimmter Weise geneigt wird, einen Reizzustand und Störungen von seiten des Vestibularapparates zu erzeugen, deren klinische Ausdrucksform derjenigen der Seekrankheit entspricht und die demnach als experimentelle Seekrankheit bezeichnet werden können. Auch bei derartigen Untersuchungen zeigen sich große individuelle Unterschiede. Seetüchtige bekommen im Drehstuhl weder erhebliche Blutdruckschwankungen noch Schwindel und Erbrechen. Bei Seereisenden zeigt sich ein absoluter Parallelismus zwischen der Stärke ihrer Seekrankheit und den im Drehstuhl auslösaren Krankheitserscheinungen. Durch die grundlegenden Untersuchungen von BÁRANY, BYRNE,

BRUNS, M. H. FISCHER u. a. sind damit die experimentellen Voraussetzungen geschaffen, zu einer einheitlichen und wohlbegründeten Auffassung der Seekrankheit zu kommen.

Im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens bei der Seekrankheit stehen zweifellos die Störungen des Vestibularapparates, die Unfähigkeit einer zweckmäßigen Verarbeitung der dieses Organ treffenden Reize, wobei nicht die Quantität, sondern die Qualität dieser in den Schiffsbewegungen gegebenen Reize maßgebend ist. Dabei soll die noch umstrittene Frage, ob die in das statische Organ zu verlegende Störung im wesentlichen in den Bogengängen oder in dem Otolithenapparat zu suchen ist, nicht näher erörtert werden. Fassen wir den Einfluß der Schiffsbewegungen in seinem wesentlichen Punkt zusammen, so führen diese zu einer in Form und Zeitmaß völlig ungewohnten und unberechenbaren passiven Änderung der Körperhaltung, damit zu einem nicht voraussehbaren fremdartigen Empfindungskomplex, dem das statische Organ nicht gewachsen ist, den es nicht mehr verarbeiten und in zweckmäßige Ausgleichsbewegungen umsetzen kann. In diesem Sinne wird die Seekrankheit zu einem Komplex von Störungen, deren wesentlichstes auslösendes Moment in einer unnatürlichen passiven Körperbewegung gegeben ist, Störungen, welche unter dem Begriff der „Kinetosen“ zusammengefaßt worden sind. Der auf das Vestibulariskerngebiet weitergeleiteten unnatürlichen Erregungszustand greift reflektorisch auf weitere zentralnervöse Gebiete über, so auf die vegetativen Zentren des Mittelhirns und der Medulla oblongata, vor allem auf das Vaguskernegebiet und die Kerngebiete des Facialis und des Glossopharyngeus. Ein großer Teil der Erscheinungen der Seekrankheit ist am einfachsten als Ausdruck einer Vagus-erregung zu erklären. Die Erregbarkeit des Vagus ist auch für das Auftreten von Krankheitserscheinungen und ihrer Intensität von entscheidender Bedeutung. Vagotiker erkranken rascher und stärker als Menschen mit normaler oder verminderter Ansprechbarkeit des Vagus. Es sind aber nicht nur die unmittelbar das statische Organ treffenden Reize, welche an seine Leistungsfähigkeit hohe, und von einem gewissen Punkte nicht verarbeitungsfähige Anforderungen stellt. Auch mit optischen und kinästhetischen, von der Muskulatur und der Haut ausgehenden Reize muß sich das Organ auseinandersetzen, und so können in dieser Hinsicht Schwierigkeiten meist zusätzlicher Art auftreten. Daß optokinetische Reizungen zu Nausea und Gleichgewichtsstörungen führen können, ist experimentell erwiesen. Wenn wir darüber hinaus sehen, daß optische Eindrücke, welche das statische Organ nicht zu belasten scheinen, auch gelegentlich Geruchsempfindungen zum Manifestwerden von Krankheitserscheinungen führen, so dürfen wir nicht vergessen, daß in der Regel die echte, organisch bedingte Seekrankheit bereits in der Entwicklung begriffen ist und es bei der gegebenen Krankheitsbereitschaft nur geringer, mehr oder weniger psychogener Reaktionen bedarf, um die Krankheit zum Ausbruch zu bringen. Dabei soll in keiner Weise bestritten werden, daß bei einzelnen Menschen rein suggestive Momente allein zum Ausbruch von Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl u. dgl. führen können. Eine früher durchgemachte Seekrankheit taucht mit allen ihren Schrecken so intensiv aus der Erinnerung wieder herauf, daß der Anblick eines Schiffes schon zu neuen Krankheitserscheinungen führen kann. Andererseits gibt es Menschen, welche noch gar keine Gelegenheit hatten, seekrank zu werden und welche rein psychogen auf optische oder Geruchseindrücke besonderer Art mit vorübergehenden Krankheitserscheinungen reagieren, welche denen einer echten Seekrankheit außerordentlich ähnlich sein können. Sie erwiesen sich auf See auch zweifellos als besonders disponiert zur Seekrankheit. Man sieht die Schwierigkeit, derartige rein psychogene Reaktionen von den Erscheinungen echter Seekrankheit klinisch abzugrenzen. Vor allem wird es gänzlich unmöglich,

bei den Krankheitsbildern der Schiffsreisenden verschiedene Formen von Seekrankheit unterscheiden zu wollen, je nachdem, ob sie echt und organisch bedingt oder psychogen ausgelöst sind. So sehr man bei einzelnen Menschen das psychische Moment als einen die Krankheit fördernden und die Behandlung erschwerenden Faktor anerkennen wird, so wenig ist es möglich, den grundsätzlich maßgebenden, organisch an die Funktion des statischen Organs gebundenen Faktor zu übersehen und die Seekrankheit in das Gebiet psychogener Störungen einzuordnen. Wie bei den psychischen Vorgängen, so wird man auch bei einer Reihe anderer Momente die Möglichkeit eines krankheitsfördernden Einflusses nicht ablehnen wollen. Es kann nicht unsere Aufgabe sein, die vielen Theorien der Seekrankheit, welche vor allem in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts aufgestellt worden sind, nochmals aufzurollen. Sind sie doch fast alle durch die neueren Erkenntnisse als überholt anzusehen. Nur einige Punkte sollen hervorgehoben werden, weil sie auch heute im Rahmen theoretischer Erörterungen über die Seekrankheit immer einmal wieder auftauchen. So hat die Änderung der Durchblutungsgröße, vor allem des Gehirns, auch für die theoretischen Betrachtungen eine große Rolle gespielt, wobei man einmal eine Hyperämie, einmal eine Anämie glaubte verantwortlich machen zu können. Daß es bei der Seekrankheit zu Änderungen der Durchblutungsgröße, schließlich zu einem kollapsähnlichen Zustand kommt, hoben wir bei der Schilderung der Krankheitssymptome bereits hervor. Es kann aber nach unseren Erörterungen nicht zweifelhaft sein, daß es sich hierbei um ein wichtiges zentral ausgelöstes Symptom, aber nicht um das Wesen der Seekrankheit handelt, wenn auch durch schwere periphere Kreislaufstörungen ein *Circulus vitiosus* ausgelöst werden kann. Von mitbestimmendem Einfluß können ferner unmittelbare mechanische Einwirkungen auf die Baucheingeweide und die visceralen Nervengeflechte sein. Als Beweis für eine derartige Auffassung wird angeführt, daß Menschen in Lokalanästhesie auf einen Zug am Mesenterium erblassen, zu schwitzen beginnen und erbrechen. Dieser Vergleich befriedigt nicht restlos. Daß vom Peritoneum aus Kollapserscheinungen und Erbrechen ausgelöst werden können, ist bekannt. Die Identifizierung solcher Erscheinungen mit der Seekrankheit ist zu einseitig und daher nicht möglich. Werden doch dabei wesentliche Punkte und einwandfrei feststehende Erkenntnisse einfach außer acht gelassen. Es gibt nur eine Möglichkeit, eine klassische Seekrankheit experimentell zu erzeugen, und das ist die Reizung des Vestibularapparates. In der Störung der Funktion dieses Organs muß der entscheidende Vorgang der Seekrankheit gesehen werden. Andere Vorgänge können zusätzlich bedeutungsvoll werden, ihre Bedeutung kann aber nur als eine sekundäre angesehen werden.

Wenn wir die Funktion des Vestibularapparates in den Mittelpunkt des Seekrankheitsproblems gestellt haben, so muß auch die Fähigkeit der Erwerbung von Seekrankheit in erster Linie mit diesem Organ in Zusammenhang zu bringen sein. Dies trifft auch zweifellos zu. In dem Maße, als die durch die Schiffsbewegungen ausgelöste passive Änderung der Körperhaltung den Charakter des Ungewöhnlichen und Unberechenbaren verliert, wird auch der entsprechende Empfindungskomplex für das statische Organ in den Bereich seiner Verarbeitungsfähigkeit treten. So erscheint uns die Gewöhnung an die Seekrankheit als Ausdruck einer Adaptation des maßgebenden statischen Organs an die neuen Bedingungen, als Zeichen der Erlernung neuer reaktiver bewegungsregulierender Fähigkeiten. Der geübte Seefahrer lernt dabei sowohl, unzumutbare, das Auftreten einer Seekrankheit nur begünstigende Taumelbewegungen vermeiden, als auch die passiven Änderungen der Körperhaltung mit zweckmäßigen Ausgleichsbewegungen zu beantworten. Dies geschieht wie bei jeder komplizierten turnerischen Übung zunächst bewußt und schließlich rein reaktiv durch

Vermittlung des statischen Organs. Wir betonten bereits, in wie einseitiger Weise sich der Vestibularapparat auf derartige neue Belastungen mitunter umstellt. Ein Mensch kann auf einem bestimmten Schiff seefest geworden sein und erkrankt trotzdem auf einem anderen. Auch muß die Seefestigkeit oft neu erlernt werden, wenn größere Pausen zwischen den Seefahrten liegen. Erleichtert wird natürlich die Immunität gegen Seekrankheit, wenn psychische Momente nicht störend eingreifen, vor allem wenn keine verstärkte Vaguserregbarkeit vorhanden ist. So wächst die Zahl der Seefesten mit zunehmendem Alter und ist bei Männern häufiger als bei Frauen. Die Seefestigkeit der Säuglinge wird darauf zurückgeführt, daß die maßgebenden zentralnervösen Apparate noch nicht voll entwickelt sind.

Die **Diagnose** der Seekrankheit ist bei ihren eindrucksvollen Symptomen ohne Schwierigkeiten zu stellen. Wichtig ist jedoch, daß diese Diagnose nicht zu rasch gestellt und dabei andersartige Krankheiten übersehen werden. In erster Linie kommen abdominelle Erkrankungen in Betracht, welche mit Erbrechen einhergehen können. Entzündliche Erkrankungen im Abdomen, etwa eine Appendicitis, werden im Gegensatz zur Seekrankheit mit Temperatursteigerungen einhergehen. Man denke vor allem dann an die Möglichkeit einer andersartigen Erkrankung, wenn sich der Kranke trotz Beruhigung der See nicht erholt. Eine sorgfältige Untersuchung wird in diesen Fällen zu der notwendigen Aufklärung führen.

Richtung und Möglichkeiten einer **Prophylaxe** und **Therapie** ergeben sich aus den Anschauungen über den Krankheitsvorgang. Wenn im Laufe der Jahre eine Unzahl von Mitteln und Mittelchen gegen die Seekrankheit empfohlen worden sind, so liegt dies einmal daran, daß zu verschiedenen Zeiten die Auffassungen über das Wesen der Erkrankung sehr verschiedene gewesen sind. Der Kranke und die Krankheit sind zu allen Zeiten in verschiedenem Grade bewertet und dementsprechend hinsichtlich der therapeutischen Konsequenzen berücksichtigt worden. Hinzukommt, daß es ein absolut sicher wirkendes Mittel gegen die Seekrankheit nicht gibt und auch nicht geben kann, da der pathologische Reiz, sofern er eine entsprechende Form und Stärke erreicht, beim gesunden Menschen natürlicherweise und zwangsläufig zu pathologischen körperlichen Reaktionen führt. Trotz aller Maßnahmen und trotz aller Gewöhnung werden bei bewegtester See schließlich 80% und mehr aller Menschen seekrank. So wird man von jeglicher Prophylaxe und Therapie immer nur einen begrenzten Erfolg erwarten können, der letzten Endes davon abhängen wird, in welchem Umfange der Wettergott den entscheidenden Anteil der Prophylaxe selbst übernimmt. Auch werden wir es dem Passagier nicht abnehmen können, daß er sich eine mehr oder weniger große Seefestigkeit erst durch Gewöhnung an die Seefahrt aneignen muß. Sicherlich ist der Schiffsbau bestrebt gewesen, durch Einbau bestimmter Vorrichtungen, etwa von Schlingertanks, ungünstige Schiffsbewegungen abzuschwächen. Andererseits ist der Schiffsbau heute ein so vollkommener, daß sich der Seeverkehr ohne Rücksicht auf Wind und Wetter programmäßig abwickelt und die Passagiere dementsprechend allen in Betracht kommenden Witterungseinflüssen auf ihren Fahrten ausgesetzt sein können.

Die prophylaktischen Maßnahmen allgemeiner Natur sind den Bedürfnissen und Bedingungen des Einzelfalles anzupassen. Spielen psychische Momente eine Rolle, so sind sie nach Möglichkeit auszuschalten. Ablenkung, am besten in Form einer bestimmten Tätigkeit ist wichtig. Wer Zeit hat, nur an die drohende Seekrankheit zu denken und sie sich möglichst schrecklich vorzustellen, wird sie bald bekommen. Alle Eindrücke, welche Brechreiz und Erbrechen begünstigen könnten, sind nach Möglichkeit zu vermeiden. Aufenthalt an frischer Luft ist günstiger als in schlecht gelüfteten Räumen, besonders wenn diese

bereits mit zahlreichen Jammergestalten angefüllt sind. Überladung des Magens ist zu vermeiden, die Kost soll leicht sein und besser in kleineren Mahlzeiten über den Tag verteilt genossen werden. Wer es sich angewöhnt hat eine körperliche Unpäßlichkeit mit einem Kognak zu kurieren, wird dieses Mittel auch in die Prophylaxe der Seekrankheit mit einbeziehen. Ob es nützt oder schadet, ist schwer zu sagen. Größere Alkoholmengen sind keinesfalls zweckmäßig. Eine Zigarre oder Zigarette wird im Vorstadium der Seekrankheit kaum noch schmecken. Im übrigen scheint Nicotin die Disposition zur Seekrankheit zu steigern, so daß schon das Einstellen des Rauchens prophylaktisch wirkt.

Eine Reihe weiterer Maßnahmen hat den Zweck, das Gleichgewichtsorgan zu entlasten. Bei Aufenthalt in der Schiffsmittle wird die Einwirkung der Schiffsbewegungen am geringsten sein. Durch geeignete Lagerung versucht man, den unvermeidlichen passiven Bewegungen ihre Unnatürlichkeit soweit wie möglich zu nehmen. Am besten dürfte die Rückenlage dieser Absicht gerecht werden. BARANY empfiehlt auf Grund seiner Untersuchungen Abbiegen des Kopfes um 90°. Die Horizontallage hat noch den weiteren Vorteil, daß sie die zusätzliche Belastung des Vestibularapparates, welche schon allein durch die aufrechte Körperhaltung, noch ausgesprochener natürlich beim Fortbewegen gegeben ist, ausschaltet und damit die Aufrechterhaltung seiner Funktion erleichtert. Werden gleichzeitig die Augen geschlossen gehalten, so bedeutet dies eine weitere Erleichterung, da nun auch die optokinetische Reizung des Vestibularapparates vermieden wird. Zwei weitere prophylaktische Vorschläge, welche gemacht worden sind, sollen noch kurz erwähnt werden. Der eine ist das Tragen einer gut sitzenden Leibbinde bei Menschen mit schlaffen Bauchdecken. Diese Maßnahme geht zurück auf die Angewohnheit der Matrosen, bei drohender Seekrankheit ihren Leibgurt fester zu schnallen. Autoren, welche der Zugwirkungen an den Abdominalorganen eine entscheidende Bedeutung beimessen, begründen die Nützlichkeit dieser Maßnahmen mit der nunmehrigen besseren Fixierung der Bauchorgane. Andere glauben, daß dem Blutabfluß in das Splanchnicusgebiet auf diese Weise entgegengearbeitet werden könnte. Die Maßnahme hätte damit letzten Endes den gleichen Zweck wie der zweite Vorschlag der Anlage einer BIERschen Staubinde im Interesse einer besseren Aufrechterhaltung der Gehirndurchblutung. Es ist jedoch recht zweifelhaft, ob der gewünschte Effekt auf diese Weise erreichbar ist und ob den genannten Maßnahmen eine wirklich wesentliche Bedeutung zukommt. Die Suggestivwirkung muß zumindest mit in Betracht gezogen werden.

Die Medikamente und Medikamentkombinationen, welche zur Prophylaxe und Behandlung der Seekrankheit angegeben worden sind, sind fast unübersehbar. Eine nur einigermaßen vollständige Aufzählung selbst der heute angepriesenen Mittel ist daher weder möglich noch beabsichtigt. Es soll vielmehr versucht werden, die grundsätzlichen Möglichkeiten einer erfolgversprechenden Behandlung aufzuzeigen. Die Form der Verabreichung der Mittel wird ganz von dem augenblicklichen Zustand des Kranken abhängig sein. Ist die Krankheit noch nicht ausgebrochen und handelt es sich nur um eine prophylaktische medikamentöse Behandlung, so wird perorale Behandlung die Methode der Wahl sein. Ist es bereits zu Erbrechen gekommen, so ist der perorale Weg nicht mehr gangbar und an Stelle des Pulvers tritt das Zäpfchen, sofern nicht Durchfälle bestehen und dadurch die Resorption in Frage gestellt ist. Bei ausgesprochenen Krankheitserscheinungen tritt, sofern dies nach der Art des Mittels möglich ist, die intramuskuläre bzw. subcutane Injektion in ihr Recht, zumal die Wirkung des Mittels hierbei meist prompter, intensiver und auf jeden Fall besser übersehbar sein wird. Weiterhin wird über günstige Erfahrungen mit der resorptiven Inhalationstherapie (HIRT-Inhalator) berichtet, wobei diese Form arzneilicher

Behandlung wohl prophylaktisch ohne Schwierigkeiten durchführbar, beim voll ausgebildeten Krankheitsbild sicher nicht immer anwendbar sein dürfte.

Verschiedene Möglichkeiten sind theoretisch gegeben, in den Vorgang der Seekrankheit medikamentös einzugreifen. Der Versuch, die Ansprechbarkeit des Vestibularapparates selbst wie die des N. vestibularis medikamentös herabzusetzen, hat sich nicht als gangbar erwiesen. Eine Beeinflussung der Zentralstelle ist durch Sedativa, Hypnotica und Narkotica möglich. Die Ansichten über die Brauchbarkeit von Brompräparaten sind geteilt. Kleine Dosen wirken nicht ausreichend, bei großen Dosen, welche die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen in sich schließen, wird beanstandet, daß eine deutliche Wirkung oft erst nach längerem Gebrauch feststellbar wird. Andere Autoren berichten wieder über sehr gute Erfolge. Es ist überhaupt schwer, sich über die Brauchbarkeit der einzelnen Mittel ein ganz objektives Bild zu machen. Wenn man sich die überaus zahlreichen Berichte über die Brauchbarkeit der einzelnen Mittel ansieht, so gewinnt man gerade auf dem Gebiet der Seekrankheit mehr wie bei anderen Krankheiten den Eindruck, daß es nicht nur auf das verordnete Mittel ankommt, sondern auch auf die Persönlichkeit des Arztes, der die Mittel verordnet. So sind viele derartige Statistiken eben nicht frei von einer subjektiven Korrektur, so sehr sich auch der Untersucher größter Objektivität befließigt haben mag. Das ist nach Lage der Dinge nicht anders möglich, es kann uns auf der anderen Seite auch eine große Hilfe sein bei einer Therapie, welcher bezüglich des Erfolges in objektiver Hinsicht Grenzen gesetzt sind. Unter den schwach wirkenden Mitteln spielen Baldrianpräparate noch eine große Rolle und werden von Leichtkranken gern genommen. Günstig beurteilt wurde vor allem Validol, ein Baldriansäureester des Menthols. Neben einfachen Sedativis kommen als zentral wirksame Mittel vor allem die Barbitursäurepräparate und ihre Kombinationen in Betracht, also Veronal, Medinal, Luminal, Dial usw., wobei bei genügender Dosierung dieser Mittel günstige Wirkungen berichtet werden. Bei Notwendigkeit länger dauernder Behandlung wird man die bei einmaliger Verabreichung zulässigen, ziemlich hohen, tiefen Schlaf bewirkenden Dosen gern vermeiden, was unter Umständen auf Kosten des gewünschten therapeutischen Effektes geht. Im Thalassan liegt eine Kombination von Dial, Belladonna und Strychnin vor. Chloralhydrat kommt für eine laufende Behandlung kaum in Frage, kann zur Überbrückung eines kurzen Zeitintervalles nützlich sein. Man beachte jedoch, daß das Mittel bei etwas höherer Dosierung über 2 g Einzeldosis die Kollapsneigung in unerwünschter Weise verstärken kann. Als ebenfalls zentral, vor allem auf das Brechzentrum wirkende Mittel ist das Chloreton (Acetonchloroform) empfohlen worden. Nautisan besteht aus Chloreton und Coffein, Transmarin aus Chloreton, Calciumbenzylphthalat und Ephedrin. Auch in dem Geheimmittel Mothersills Seasick Remedy konnte Chloreton nachgewiesen werden. Im übrigen hat das letztgenannte Präparat seine Zusammensetzung mit der Zeit offenbar gewechselt. Recht wirksam, aber nicht indifferent, ist das Scopolamin und daher auch zur Bekämpfung der Seekrankheit empfohlen worden. Wir werden auf dieses Mittel später noch einmal zurückkommen. Das Morphium und die sonstigen Opiate sind bei entsprechender Dosierung selbstverständlich in der Lage, eine Herabsetzung jeglicher Erregbarkeit hervorzu-rufen, doch sollte auf derartige Präparate aus verständlichen Gründen möglichst vollkommen verzichtet werden. Cocain hat eine Zeitlang in der Therapie der Seekrankheit eine ziemlich große Rolle gespielt. Es ist auch das Mittel, mit welchem man durch Einbringen in den äußeren Gehörgang eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Vestibularapparates erzielen zu können glaubte, was jedoch nicht möglich ist. Peroral gegeben anästhesiert es die Magenschleimhaut und kann auf diese Weise die Brechneigung günstig beeinflussen. Eine zentral

lähmende Wirkung ist nur bei hoher Dosierung zu erwarten, unerwünschte Neben- und Nachwirkungen in Form von Erregungszuständen u. dgl. sind dann zu befürchten. Es sollte daher auf die Verwendung dieses Mittels besser ganz verzichtet werden, auf jeden Fall ist vor einer längeren Verabreichung dringend zu warnen.

Einen sehr eingeschränkten Wert besitzen das Pyramidon und ähnliche Präparate, da ihre zentrale Wirkung nur einzelne Hirngebiete betrifft. Symptomatisch können jedoch solche Mittel zur Beseitigung starker Kopfschmerzen nützlich sein.

Unter den genannten Präparaten befanden sich bereits solche, welche neben einem zentralen auch einen peripheren Angriff besaßen. Unter Berücksichtigung der hauptsächlichsten peripheren Ausdrucksform der Seekrankheit kommen zwei Gruppen von Mitteln in Betracht, welche auf bestimmte Anteile des vegetativen Nervensystems einschließlich der zugehörigen vegetativen Zentralgebiete wirken. Es sind dies einmal Kreislaufmittel, vor allem aber die vaguslähmenden Stoffe. An Kreislaufmitteln sind so gut wie alle bekannten Präparate dieser Art empfohlen worden: Strychnin, Coffein, Adrenalin, Ephedrin, Ephetonin, Hypophysin, Campher, Cardiazol u. a. m. Auch Nitrite haben Anwendung gefunden, sind jedoch nicht indifferent und in ihrer Brauchbarkeit fraglich, da sie offenbar den Vestibularapparat erregen können. Gut fundiert ist die Behandlung mit vaguslähmenden Substanzen, ihre Verwendung deshalb besonders aussichtsvoll, weil solche Präparate die Funktion großer Gebiete beeinflussen, die an dem Zustandekommen der Krankheitserscheinungen der Seekrankheit hervorragend beteiligt sind. In früheren Besprechungen wiesen wir bereits darauf hin, eine wie große Bedeutung der Vaguserregbarkeit und der Vaguserregung für das Zustandekommen und die Schwere der Seekrankheit zukommt. Auf pharmakologischem Gebiet verfügen wir in dieser Hinsicht über eine wertvolle Beobachtung. Durch das vaguserregende Physostigmin gelingt es beim Menschen, Seekrankheitssymptome zu erzeugen. Damit war über die bereits empirisch festgelegte Erfahrung hinaus eine neue Basis gegeben, in systematischer Form vaguslähmende Mittel in die Therapie der Seekrankheit einzuführen. Unter den in Betracht kommenden Mitteln steht das Atropin an erster Stelle. Weitere, dem Atropin selbst oder seiner Wirkung nahestehende Präparate sind Eumydrin und Papaverin oder das Kombinationsprodukt der beiden letztgenannten, das Papavydrin. Einen entschiedenen Fortschritt bedeutete die Kombination von Atropin und Scopolamin, wobei das Scopolamin die peripher lähmende Atropinwirkung durch seine gleichsinnige Wirkung verstärkt, den unerwünschten zentral erregenden Atropineinfluß jedoch durch eine entgegengesetzte Zentralwirkung aufhebt. In dem Präparat Vasano (STARKENSTEIN) liegt diese Kombination vor, wobei an Stelle des racemischen Atropins die stärker wirksame l-Isomere, das l-Hyposcyamin als camphersaures Salz verwendet und mit camphersaurem l-Scopolamin zusammengebracht wurde. Systematische Prüfungen dieses Mittels bezeichnen es als wirkungsvolles Prophylacticum und Therapeuticum. In die Gruppe der auf das parasymphatische Nervensystem wirkenden Substanzen sind noch das Benzyl-Benzoat und das Calcium-Benzyl-Phthalat zu rechnen, wobei von dem letztgenannten Mittel hervorgehoben wird, daß es nicht toxisch wirke. Unübersehbar sind die empfohlenen weiteren Kombinationen zwischen den Mitteln der verschiedenen Gruppen, welche teilweise unter besonderen Namen auf den Markt gekommen sind und auch nur zum Teil in ihrer Zusammensetzung bekannt sind. Einige einfacher zusammengesetzte Mittel haben wir bereits genannt, andere zeigen eine außerordentlich bunte Zusammensetzung. So enthält beispielsweise das Nauseatin Baldrian, Belladonna, Uzara, Scopolamin, Adrenalin, Hypophysin, Papaverin und Chlorcalcium. Daß die unter einem

Decknamen laufenden Mittel im Laufe der Zeit in ihrer Zusammensetzung geändert worden sind, wurde bereits hervorgehoben. Erwähnt soll schließlich noch werden, daß gegen die verschiedensten Formen von Erbrechen, so auch bei der Seekrankheit, Cerpräparate empfohlen worden sind. Auf diesem Gebiet soll das Peremesin, welches Ceroxalat in Form eines kolloidlöslichen Komplexes enthält, einen Fortschritt bedeuten und sich bei der Seekrankheit nützlich erwiesen haben. Wie man sich die Wirkung vorzustellen hat, scheint nicht eindeutig klar zu sein. Die Auswahl der Mittel wird im einzelnen Fall durch Art und Schwere der Krankheitssymptome bestimmt und durch die Maßnahmen all-gemeiner Natur, speziell auch hinsichtlich der Ernährung zu ergänzen sein.

2. Andere Kinetosen.

Bezüglich weiterer Kinetosen können wir uns kurz fassen. Unter Eisenbahnkrankheit, Automobilkrankheit und ähnlichen Bezeichnungen werden unangenehme Sensationen zusammengefaßt, welche einer leichten Seekrankheit entsprechen und ursächlich in der gleichen Weise zu verstehen sind wie die Erscheinung der Seekrankheit. Entsprechend der sehr viel geringeren körperlichen Einflüsse als beim Schaukeln eines Schiffes fühlen sich nur einzelne Menschen durch Fahren in der Eisenbahn u. dgl. überhaupt belästigt, zu einer eigentlichen Krankheit kommt es praktisch nie. Sofern überhaupt eine Therapie in Betracht zu ziehen ist, müßte sie nach den bei der Seekrankheit beschriebenen Grundsätzen erfolgen.

Eine Sonderstellung nimmt die Fahrt im Flugzeug ein. Es soll nicht in Abrede gestellt werden, daß hierbei die gleichen Einflüsse wirksam werden können wie auf dem Schiff, infolge deren die Passagiere seekrank werden können. Die Verhältnisse in der fliegenden Maschine liegen aber zweifellos wesentlich komplizierter als bei der Seefahrt, so daß eine einseitige Betrachtung diesen nicht gerecht werden kann. Daher ist es richtiger, die Krankheitserscheinungen des Menschen in der fliegenden Maschine besonders zu betrachten und zu bewerten.

VIII. Preßluftkrankheiten.

Unter den Begriff der Preßluftkrankheiten fassen wir Gesundheitsstörungen zusammen, deren auslösendes Moment in dem Aufenthalt in Preßluft bzw. in der Arbeit unter erhöhtem Luftdruck gegeben ist. Sie sind nicht zu verwechseln und haben auch innerlich nichts zu tun mit jenen Krankheitserscheinungen, welche bei Arbeit mit Preßluftwerkzeugen entstehen können und auch mitunter als Preßluftkrankheiten bezeichnet worden sind. Die Notwendigkeit einer Arbeit unter erhöhtem Druck besteht bei der Unterwasserarbeit. Mithin kommen zwei bestimmte Berufsgruppen in Betracht, die Taucher und die Caissonarbeiter. Wenn wir zwischen beiden Berufsgruppen eine gewisse Trennung vornehmen, so ist diese, wie wir sehen werden, nicht prinzipieller Natur. Ein Unterschied besteht vor allem insofern, als der Caissonarbeiter nicht die Tiefen erreicht, und nach gesetzlichen Bestimmungen auch nicht erreichen darf, wie der Taucher, was für die Gefahr und die Ausdrucksform der Gesundheitsstörungen bedeutungsvoll ist. Auch kommen beim Taucher noch einige Momente als bedeutungsvoll hinzu, welche beim Caissonarbeiter keine Rolle spielen. Einfacher liegen die Verhältnisse beim Taucher insofern, als es sich um eine Tätigkeit einzelner Personen handelt, denen die Prophylaxe und Therapie zu gelten hat, während in den Caissons gleichzeitig eine große Anzahl von Menschen tätig sind. Die von dem französischen Ingenieur TRIGER 1839 aus der alten Einmanntaucherglocke

mit offenem Boden entwickelten und zu großer Vollkommenheit gebrachten Senkkästen aus Eisenbeton werden beim Bau von Brückenpfeilern, Molen, Leuchttürmen, von Fundamenten, Tunnels und Schächten in wasserdurchlässigem Erdreich verwendet. Dabei muß so viel Luft eingepreßt werden, daß ein Einströmen von Wasser in den Caisson unmöglich ist. Der Überdruck hat demnach der Tiefe unter dem Wasserspiegel zu entsprechen, beträgt bekanntlich für je 10 m Wasserspiegel 1 Atmosphäre. Die Caissonarbeiten werden in der Regel in Tiefen bis zu 25 m zu verrichten sein. Die Arbeiter beim Bau des Hamburger Elbtunnels arbeiteten beispielsweise unter einem Druck von durchschnittlich 2 Atmosphären, bei dem Bau des Rheinkraftwerkes Kembs mußte 4 Jahre lang in Caissons bei Überdrücken von 2—2,5 Atmosphären gearbeitet werden. Bei dem Bau der über 700 m langen Reichsautobahnbrücke über die Havel betrug die größte Gründungstiefe 28,2 m, wobei eine Faulschlammschicht von über 20 m Stärke durchdrungen werden mußte, um auf tragfähigen Sand zu kommen. Eingehende Schilderungen über dieses schwierige Bauunternehmen geben GERBIS und KOENIG. Taucher erreichen wesentlich größere Tiefen, allerdings immer nur für kürzere Zeitspannen, die bei Tiefen von 50 m und mehr nur Minuten betragen können.

1. Der Aufenthalt in Preßluft.

Gegenüber den normalen Lebens- und Arbeitsverhältnissen unter praktisch konstant bleibendem Atmosphärendruck bedeutet der Aufenthalt in Preßluft eine derartig veränderte Situation, daß sich die Frage nach der Bedeutung dieser Tatsache für die biologischen Funktionen des Körpers unmittelbar aufdrängen mußte. Man könnte vermuten, daß sich unter diesen Umständen Störungen entwickelten, welche das Gegenstück zu den bekannten Krankheitserscheinungen der Höhenkrankheiten darstellten. Es zeigt sich jedoch, daß jedenfalls bei den Überdrücken, welche praktisch in Betracht kommen, Gesundheitsstörungen nicht auftreten. Dies ist auch experimentell für Mensch und Tier für Überdrucke bis etwa 8 Atmosphären nachgewiesen, welche ohne eigentliche Krankheitszeichen vertragen werden. Geringe Verminderungen von Puls- und Atemfrequenz sind gelegentlich beobachtet worden, scheinen jedoch nicht regelmäßig aufzutreten. Das gleiche gilt für die von einzelnen Autoren beschriebenen geringfügigen Blutdrucksteigerungen. Der respiratorische Stoffwechsel, das Atemvolumen und die Vitalkapazität ändern sich nicht in einheitlicher Richtung. Charakteristisch ist bei Überdruck von etwa 3 Atmosphären ab die Veränderung der Stimme. Sie wird schwach, näselnd und schlecht verständlich. Auf diese Weise kann die telephonische Verständigung mit einem Taucher schwierig werden. Pfeifen und Flüstern wird unmöglich, offenbar weil die Luft nicht mehr mit der notwendigen Beschleunigung ausgestoßen werden kann. Die körperliche Arbeit ist erleichtert, Caissonarbeiter erklären häufig, daß ihnen körperliche Arbeit bei normalem Atmosphärendruck zunächst außerordentlich schwer falle, wenn sie eine Zeitlang im Caisson gearbeitet hätten, so daß sie gern im Senkkasten weiterarbeiten. Nicht einheitlich sind die Befunde hinsichtlich der Verhältnisse im Blut. Man vermutete, daß es als Gegenstück zu der symptomatischen Polycythämie der großen Höhe zu einer Caissonanämie kommen möchte. Gelegentlich ist eine Verminderung von Hämoglobin und Erythrocytenzahl beobachtet worden, gleichzeitig jedoch eine Plethora festgestellt, so daß es sich nicht um eine echte Anämie handelte. Ob tatsächlich eine Plethora vera zustande kommt, müßte mit modernen Methoden nochmals geprüft werden. Eine regelmäßige und praktisch ins Gewicht fallende Anämie tritt bei den in Betracht kommenden Überdrücken sicher nicht auf. Ob die Anschauung richtig ist, daß normale und

anämische Personen auf Luftdrucksteigerung mit einer Steigerung von Hämoglobin und Erythrocyten, Vollblütige mit einer Senkung reagieren, erscheint zweifelhaft. Im Tierversuch soll beim ausgebluteten Tier und Aufenthalt in komprimierter Luft von 6 Atmosphären die Blutregeneration und Blutgerinnung verzögert sein. Derartige Bedingungen kommen jedoch für den Caissonarbeiter und den Taucher nicht in Betracht.

Die wichtigste Veränderung, die im Körper vor sich geht, besteht in der dem Druckanstieg parallelgehenden Sättigung der körperlichen Gewebe und Flüssigkeiten mit Gas, wobei dem Verhalten des Stickstoffes praktisch die entscheidende Bedeutung zukommt, weil er nicht chemisch, sondern rein physikalisch gebunden ist und bei Sinken des äußeren Druckes wieder frei und abgegeben wird. Die Sättigung und spätere Entgasung der Gewebe erfolgt bei Mensch und Säugetier praktisch nur auf dem Wege über die Atmungsorgane, während beispielsweise beim Frosch auch der Weg durch die Haut in Betracht gezogen werden muß. Die Größenordnung der Sättigung in den einzelnen Organen, Geweben und Flüssigkeiten richtet sich nach der Löslichkeit des Gases. So ist von praktisch großer Bedeutung, daß Fett und lipide Substanzen 5—7mal mehr Stickstoff absorbieren als Wasser (QUINCKE, HALDANE). Geringer als im Wasser scheint die Absorptionsfähigkeit in eiweißhaltigen Flüssigkeiten zu sein (QUINCKE). Die Stickstoffmengen, welche dabei im Körper Aufnahme finden, sind beträchtlich. So steigt der Gehalt des gelösten Stickstoffes im Blut bei 4 Atmosphären Druck auf das 4fache. Nach den Berechnungen von BORNSTEIN und HALDANE können wir bei vollständiger Sättigung des Körpers mit Stickstoff einen zusätzlichen Stickstoffgehalt des Körpers von 800—1000 ccm je Atmosphäre annehmen. Die vollständige Sättigung des Körpers wird erst mit der Zeit eintreten können, wobei die Lösung des Stickstoff erst rasch, dann immer langsamer erfolgen wird. Maßgebend ist neben der Absorptionsfähigkeit der einzelnen Gewebe und Flüssigkeiten und örtlichen Diffusionsunterschiede vor allem die Durchblutungsgröße im allgemeinen (Minutenvolumen) und die örtliche Durchblutungsgröße im Vergleich zum Gesamtkreislauf. In schlecht durchbluteten Körpergegenden wird die Sättigung nur sehr allmählich vor sich gehen können. Es sind dies vor allem das Fettgewebe und die weiße Substanz des Zentralnervensystems, also Gewebe, welche an sich besonders große Stickstoffmengen aufzunehmen imstande sind. Nach BORNSTEIN sättigt sich der Körper in 30 Minuten zur Hälfte, während eine volle Sättigung mit Stickstoff erst nach 8—10 Stunden erreicht wird. Die Kenntnis dieser Tatsache hat eine große praktische Bedeutung, weil für den umgekehrten Vorgang der Entgasung die gleichen Faktoren maßgebend sind und demnach in zeitlicher Hinsicht mit analogen Verhältnissen zu rechnen ist. Hierauf wird noch zurückzukommen sein. Wichtig ist zunächst die Feststellung, daß die Tatsache der Stickstoffaufnahme im Körper jedenfalls in dem beobachteten Umfang keine Störungen biologischer Vorgänge bedeutet. Wichtig ist vielmehr der Übergang von normalem Atmosphärendruck in ein Milieu erhöhten Druckes, vor allem aber die Rückkehr aus Druckluft in den Bereich normalen Atmosphärendruckes.

2. Die Kompressionsstörungen.

Der rasche Übergang in ein Milieu erhöhten Luftdruckes, also etwa beim Einschleusen in einen Caisson, kann von unangenehmen Sensationen begleitet sein, jedoch sind tatsächliche Störungen nur ausnahmsweise und unter besonderen Begleitumständen zu befürchten. Kompressionserscheinungen treten auf, wenn der Druck in den luftgefüllten Hohlräumen des Körpers, also dem Mittelohr und den Nebenhöhlen der Nase, nicht prompt an die veränderten äußeren Luftdruckverhältnisse angeglichen wird. Die Empfindlichkeit ist individuell sehr

verschieden, manche Menschen reagieren schon auf sehr geringe Druckunterschiede, etwa bei raschem Fahren mit einem Fahrstuhl od. dgl. Druck auf das Trommelfell, Ohrensausen, Ohrenscherzen, Zahnscherzen, Stirnkopfscherzen stellen sich ein. Die Gewöhnung spielt eine große Rolle, offenbar weil sich bei an Kompression gewöhnten Menschen die Tube leichter und schneller öffnet und damit der Druckausgleich erfolgt. Erleichtert wird der Ausgleich durch Leerschlucken und den VALSALVASchen Versuch. Gelingt der Ausgleich nicht rechtzeitig, so kann es zum Platzen des Trommelfells, zu Blutungen und andersartigen, mechanisch bedingten Gehörschädigungen kommen. Menschen mit schlecht durchgängiger Tube, mit Tubenkatarrhen, katarrhalischen Infektionen der oberen Luftwege und Ohraffektionen sind durch die Einschleusungsbedingungen gefährdet und daher von der Beschäftigung als Caissonarbeiter und Taucher auszuschließen. Beim gesunden Menschen kann das Einschleusen in einen Senkkasten auf größere Tiefen als unbedenklich gelten. Grundsätzlich anderer Natur ist die Absturzkrankheit des Tauchers, welcher zu rasch in erhebliche Tiefen heruntergelassen wurde. Hierauf wird noch zurückzukommen sein.

3. Die Dekompressionskrankheiten.

a) Pathogenese und Symptomatologie.

α) Caissonkrankheit.

Während der Aufenthalt in Preßluft nicht mit Gesundheitsschädigungen verbunden ist, der Übergang in Preßluft beim gesunden Menschen in der Regel ebenfalls keine Gesundheitsstörungen hinterläßt, können ernstere Störungen bei zu raschem Nachlassen des Überdruckes, also bei zu rascher Rückkehr zum Atmosphärendruck, auftreten. Alle Störungen, welche beim Caissonarbeiter und beim Taucher in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit seiner Tätigkeit auftreten, sind durch jene Vorgänge erklärt und hervorgerufen, welche durch den Übergang vom erhöhten zu normalem Atmosphärendruck in Gang gebracht werden und zwangs'läufig abrollen. Der Charakter der Caisson- und Taucherkrankheit als einer Dekompressionskrankheit ist als einwandfrei feststehend zu betrachten. Die richtige Erkenntnis der zugrunde liegenden Vorgänge geht auf HOPPE-SEYLER zurück, sie wurde vertieft und erweitert durch die Feststellung, welche wir dem französischen Forscher PAUL BERT verdanken. Später sind dann unsere Kenntnisse durch exakte klinische Beobachtungen und Experimente erweitert worden, vor allem durch HELLER, MAGER, v. SCHRÖTTER, ZUNTZ, QUINCKE, BORNSTEIN, HALDANE u. a., so daß die entscheidenden Vorgänge auch in ihren speziellen, für die menschliche Pathologie bedeutungsvollen Eigenarten als vollständig übersehbar gelten können. Bedeutete das Einbringen eines Lebewesens in eine Atmosphäre erhöhten Druckes eine entsprechend höhere Sättigung der Gewebe und körperlichen Flüssigkeiten mit Gas, so bedeutet Sinken des Atmosphärendruckes eine Umkehrung des vorgenannten Vorganges, eine Gasabgabe aus den körperlichen Geweben an die Atmosphäre bis zum Druckausgleich, wobei es für jedes Gas auf seinen Partialdruck innen und außen ankommt. Der Gasaustausch nach dem Druckgefälle betrifft sinngemäß nur die physikalisch gelösten Gase, im vorliegenden Falle also in praktisch in Betracht kommenden Mengen den Stickstoff. Der Weg führt grundsätzlich über das Blut. Ausscheidungsorgan ist die Lunge. Handelt es sich um ein relativ geringes Druckgefälle und um geringe Gasmengen, welche zum Zwecke des Druckausgleiches in die umgebende Atmosphäre übergehen, wird die Gasabgabe in Form des Abdunstens erfolgen können und auch erfolgen. Mit Steigen der durch den vorangegangenen Überdruck im Körper in Lösung gegangenen Gasmengen und Vergrößerung des Druckfalles besteht aber die Gefahr der Ausbildung von

Gasblasen im Körper, ein Vorgang, welcher uns von der eröffneten Selterwasserflasche geläufig ist. Es ist klar, daß ein derartiger Vorgang im Gewebe und in körperlichen Flüssigkeiten nicht gleichgültig sein kann, vielmehr Beschwerden und Gefahren mit sich bringen muß. Die gleichen Faktoren, welche wir für die Gassättigung des Körpers beim Überdruck als maßgebend hervorgehoben haben, werden auch für den umgekehrten Vorgang der Entgasung bedeutungsvoll sein. Die Gasaufnahme-fähigkeit ist in verschiedenen Geweben verschieden groß, Fettgewebe und das lipidreiche Nervengewebe des Zentralnervensystems können etwa die 6fache Stickstoffmenge aufnehmen wie das Blut. In diesen Geweben werden also unter den gleichen physikalischen Bedingungen entsprechend große Stickstoffmengen freierwerden, so daß die Gefahr der Entstehung von Gasblasen besonders groß ist. Das Freiwerden von Gasblasen im Gewebe ist experimentell und klinisch erwiesen. Besonders bemerkenswert sind in dieser Hinsicht Beobachtungen nach Art eines Hautemphysems oder solche, bei denen in der Haut tumorartige Gebilde entstehen, welche sich bei erneuter Steigerung des Atmosphärendruckes spontan verkleinern und aus einer Stickstoffblase bestehen (BORNSTEIN). Daneben ist in derartigen Pseudotumoren des Unterhautzellgewebes eine serös-eitrige, mit Zelldetritus und Fettkörnchen durchsetzte Flüssigkeit vorhanden, ein Beweis der lokalen Gewebsschädigung durch die entstandene Gasblase. Der Abtransport des im Gewebe gelösten bzw. entsprechend dem Druckgefälle Gewebe—Blut wieder freigewordenen Gases wird so lange erfolgen, bis der Partialdruck in der Atmosphäre, im Blut und im Gewebe gleich geworden ist. Das Tempo der Entgasung wird daher nicht nur von der abzutransportierenden Gasmenge, sondern auch von dem Verhalten des Kreislaufes abhängig sein müssen. Je geringer die Durchblutungsgröße im allgemeinen, desto rascher die Entgasung. Wird durch gleichzeitige körperliche Arbeit das Minutenvolumen erhöht, so bedeutet dies eine Beschleunigung der Entgasung und ein Hintanhalten der Entstehung von Gasblasen. Auch die lokale Durchblutungsgröße wird bedeutungsvoll sein, in schlecht durchblutetem Gewebe besteht erhöhte Gefahr der Gasblasenbildung, die Entgasung wird grundsätzlich sehr viel langsamer vor sich gehen als in reichlich durchblutetem Gewebe. Da es im Körper vielfach die am stärksten gasgesättigten Gewebe sind, deren Durchblutung relativ gering ist, bedeutet die vollständige Entgasung des Körpers wie die vollständige Sättigung einen Vorgang, der sich über Stunden hinzieht. Bis zur vollständigen Entgasung besteht aber auch die Möglichkeit des Freiwerdens von Stickstoff in Form von Gasblasen mit den damit verbundenen Gefahren. Besonders hervorzuheben ist in dieser Hinsicht die weiße Substanz des Zentralnervensystems, vor allem des Rückenmarks, welche bei Überdruck sehr reichliche Stickstoffmengen aufnehmen kann und im übrigen sehr gering durchblutet ist. HALDANE zeigt sehr schöne, tierexperimentell gewonnene Beispiele. Nach tödlich endigender Dekompression ist die ganze weiße Substanz des Rückenmarkes von zahlreichen großen und kleinen Gasblasen durchsetzt, die graue Substanz mit ihrer besseren Zirkulation und damit der besseren Möglichkeit der Wegschaffung des freiwerdenden Stickstoffes ist praktisch gasblasenfrei. Nicht nur im Gewebe mit der Möglichkeit einer lokalen Schädigung, sondern auch in den Körperflüssigkeiten bilden sich Gasblasen, so in der Lymphe, vor allem aber im Blut. Gasbläschen, welche im Gewebe entstanden sind, können in Lymphspalten und durch die Capillarwand in das Gefäßsystem eindringen. Sie können dabei die Viscosität des Blutes beeinträchtigen und auf diese Weise zu lokalen Durchblutungsstörungen Veranlassung geben. Sie bringen weiter, wenn sie größer sind oder werden, die unmittelbare Gefahr der Gasembolie mit den entsprechenden schweren, ja lebensbedrohenden Konsequenzen. Derartige Gasblasen in Herz und Gefäßen sind vielfach gesehen und beschrieben

worden. Klassisch schöne Bilder dieser Art veröffentlichte HALDANE von Ziegen, welche unter hohem Druck gesetzt und rasch dekomprimiert wurden. Man sieht z. B. in den Mesenterialgefäßen einer Darmschlinge Gasblase neben Gasblase perl-schnurartig aneinander gereiht. Praktisch wichtig ist die Tatsache, daß Gefahr und Ausmaß von Gasbildungen nicht mit der gewünschten Genauigkeit beurteilt werden können. Die praktische Erfahrung hat zwar gelehrt, daß bei Überdrucken bis zu 1,3 Atmosphären eine gefährliche Gasbildung nicht zu befürchten ist. Wir wissen aber, daß bei der Entstehung von Gasblasen verschiedene Faktoren mitwirken und daß die Kenntnis der äußeren Druckverhältnisse außerhalb der genannten, praktisch gefahrlosen Zone uns nichts Zuverlässiges darüber aussagt, ob und in welchem Umfange es zur Gasblasenbildung kommt oder nicht. Wir sehen auch immer wieder, daß Menschen unter offenbar gleichen äußeren Verhältnissen mit schweren Krankheitszeichen erkranken, während andere davon verschont bleiben. In eiweißhaltigen Flüssigkeiten bilden sich Gasblasen viel später und spärlicher als in wäßrigen. Erschütterung, sowie Fremdkörper, welche in den gashaltigen Flüssigkeiten vorhanden sind, können der Anlaß zu vorzeitiger Bläschenbildung werden. Dieser Vorgang ist uns von der Brause-limonade schon durchaus geläufig. Eine einmal entstandene Gasblase wirkt ebenfalls als Fremdkörper, sie vergrößert sich, an ihrer Seite entstehen neue Gasblasen, welche mit ihr zusammenfließen können. Auch dieser Vorgang kann bei der Caissonkrankheit von Bedeutung sein. Wie wir sehen, sind es eine ganze Reihe von Faktoren, welche den Vorgang der Entgasung des Körpers bei der Dekompression bestimmen und variieren können, was in der klinischen Symptomatologie der Dekompressionskrankheit seinen Ausdruck finden muß. Dennoch ist der grundsätzliche Vorgang immer der gleiche, unter diesem Gesichtspunkt sind die einzelnen Symptome der Caissonkrankheit zu verstehen und zu beurteilen.

Aus praktischen Gründen erscheint es zweckmäßig, zwischen den unmittelbar eintretenden Störungen und den seltenen Spätschädigungen zu unterscheiden. Grundsätzlich ist zu sagen, daß das Auftreten von Störungen um so eher zu fürchten ist, je größer der Überdruck im Senkkasten war. Bei relativ geringen Überdrucken kann die im Körper in Lösung gehende und bei Dekompression wieder freiwerdende Stickstoffmenge auch nur gering sein, während bei höheren Überdrucken beträchtliche Stickstoffmengen im Körper in Lösung gehen. So gilt allgemein ein Überdruck bis zu etwa 1,3 Atmosphären als gefahrlos, da der bei Dekompression freiwerdende Stickstoff abdunsten kann und es zu einem praktisch in Betracht kommenden Freiwerden in Form von Gasblasen nicht kommt. Bedeutungsvoll ist ferner die Zeit des Aufenthaltes in der komprimierten Luft, besonders bei höheren Überdrucken. Die vollständige Sättigung der körperlichen Gewebe mit Gas erfolgt erst mit der Zeit, dementsprechend wächst mit der Zeit des Aufenthaltes im Caisson die absolute Menge des aufgenommenen Gases und damit die Gefahr. Je vollständiger die Sättigung, desto größer die Gasmenge, welche bei einsetzender Dekompression den Körper wieder verlassen muß, desto größer auch die Gefahr, daß die Gasabgabe nicht durch Abdunsten erfolgen kann, sondern daß Gasblasen im Körper freiwerden, wobei der Vorgang der Entgasung sich ebenfalls über Stunden erstreckt! Aus diesen Verhältnissen ergibt sich aber auch, daß mit dem Auftreten von Dekompressionsstörungen nach erfolgter Ausschleusung aus dem Caisson noch längere Zeit zu rechnen ist. Als kritische Zeit werden bis zu 10 Stunden nach Verlassen des Senkkastens angegeben.

Unter den Störungen, welche bei Dekompression auftreten, stehen die Gelenk- und Gliederschmerzen mit 90% aller Dekompressionskrankheiten zahlenmäßig an erster Stelle. Unter den Gelenken werden in erster Linie die

großen Gelenke, also Schulter-, Knie- und Hüftgelenke befallen, unter den Muskeln diejenigen der Extremitäten. Es gibt kaum einen Arbeiter, der längere Zeit in einem Caisson gearbeitet und unter diesen „bends“ nicht gelitten hätte. Sie werden von Tauchern und Caissonarbeitern alsbald gar nicht mehr recht beachtet, weil sie in der Regel rasch vorübergehen und keine Störungen zu hinterlassen pflegen. Es ist dies eine Feststellung, die bei der Entscheidung der Frage, ob es eine Gewöhnung an die Bedingungen der Arbeit in Preßluft mit dem damit verbundenen häufigen Wechsel von hohem zum normalen Atmosphärendruck und umgekehrt gibt, berücksichtigt werden muß. Es hat jedoch den Anschein, daß es eine Gewöhnung gibt und daß bei langjährigen Caissonarbeitern Dekompressionsstörungen tatsächlich seltener werden. Was die Ursache der vorübergehend in Erscheinung tretenden „bends“ anbetrifft, so dürfte die früher ausgesprochene Vermutung, es möchte sich um Beschwerden handeln, welche durch Rückenmarksveränderungen ausgelöst sind, nicht zutreffen. Vielmehr dürfte sicher sein, daß die Schmerzen in den Gelenken und in der Muskulatur durch örtlich auftretende Blasenbildung in den Muskeln, im subcutanen Fettgewebe, in den Gelenkhöhlen und im Knochenmark hervorgerufen werden. Etwas anderes ist es mit jenen Gelenkbeschwerden, welche nicht prompt wieder abklingen oder überhaupt erst relativ spät in Erscheinung treten und zu definitiven Gelenkveränderungen führen. Hiervon wird bei den Spätschädigungen noch die Rede sein. Die Beschwerden von seiten des Abdomens sind in der Regel wenig bedeutungsvoll, wenn sie auch subjektiv belästigend sein können. Auftreibung des Leibes und Flatulenz erklären sich aus der Tatsache, daß sich bei Rückkehr zum normalen Atmosphärendruck die Gase ausdehnen. Mit diesem Vorgang ist besonders zu rechnen, wenn während der Arbeit im Caisson komprimierte Luft verschluckt wurde. Man kann sich vorstellen, daß bei der Ausdehnung der Gase im Darm auch ileusartige Zustandsbilder entstehen können. Andererseits wird man in diesen Fällen auch die Möglichkeit zirkulatorischer Störungen durch Freiwerden von Gas in der Gefäßbahn in Erwägung zu ziehen haben.

Eine weitere Gruppe von Veränderungen betrifft die Haut. Wir wiesen bereits darauf hin, daß es zur Ausbildung eines Hautemphysems oder auch zur Bildung einzelner größerer pseudotumoröser Hautblasen kommen kann, welche sich bei Rekompensation spontan wieder verkleinern. Daß im Unterhautzellgewebe, besonders bei wohlgenährten Menschen, eine erhöhte Gefahr lokaler Gasbildung bei Dekompression besteht, werden wir verstehen, wenn wir uns die besonders hohe Aufnahmefähigkeit von Fett für Stickstoff vergegenwärtigen. Entsprechend dem hohen Gasgehalt des subcutanen Fettgewebes muß im Fettgewebe auch besonders viel Gas freiwerden, andererseits verhindert die meist relativ geringfügige Durchblutung des Fettgewebes den prompten Abtransport bei Freiwerden des Stickstoffes. Als weitere Hautveränderungen werden eigentümliche Hautmarmorierungen mit großen und kleinen, meist gut demarkierten blauroten bis blauschwarzen Flecken beschrieben, die insofern bedeutungsvoll sein können, als sie ohne subjektive Beschwerden zu machen — manche Kranke klagen allerdings über ein unangenehmes Druckgefühl, Taubheitsgefühl oder Kribbeln — relativ frühzeitig und vor Auftreten sonstiger ernsterer Störungen auftreten sollen (MELLINGHOFF). Sie können also Veranlassung zu erhöhter Aufmerksamkeit sein. Ursache dieser Verfärbungen sind lokale Kreislaufstörungen, wobei anzunehmen ist, daß kleine Stickstoffbläschen im Capillarblut freiwerden oder aus dem Gewebe in die Capillaren eindringen. Diese Gasbläschen erhöhen die Viscosität bzw. wirken als Ventile und behindern dadurch den Blutabfluß, ohne ihn wie größere Gasblasen zu unterbrechen und aufzuheben. Daß es sich bei den beobachteten dunklen Flecken und Marmorierungen

um Zeichen lokaler Blutabflußbehinderung handelt, zeigt sich auch daran, daß beim VALSALVASchen Versuch, bei welchem bekanntlich der Blutabfluß aus dem Gebiet der unteren Hohlvene erschwert wird, die geschilderten Veränderungen in der Haut stärker in Erscheinung treten. Zu eigentlichen Störungen scheinen die Stauungserscheinungen nicht zu führen, nur ausnahmsweise scheint es zur vorübergehenden Ausbildung von lokalen Ödemen zu kommen. Ödembildung kann im übrigen auch durch Störung des Lymphabflusses entstehen, da wie im Blut auch in der Lymphe Gasblasen freiwerden können. Mit der Resorption der Gasblasen und der Abgabe des Stickstoffes an die umgebende Atmosphäre bilden sich die Hauterscheinungen vollständig und ohne Hinterlassung schädlicher Folgen zurück.

Im ganzen gesehen, kann das Freiwerden von Stickstoff im Blut zu den verschiedensten Störungen auch ernsterer Art Veranlassung geben. Jedes Gefäßgebiet im großen und kleinen Kreislauf kann betroffen sein, örtliche Durchblutungsstörungen durch Verlangsamung des Blutstromes oder auch durch eine massive Gasembolie können die Folge sein. Erfreulicherweise gehören ausgesprochene Gasembolien, welche größere und lebenswichtige Gefäßgebiete außer Betrieb setzen, zu den Seltenheiten, aber sie kommen vor. Alle jene akuten, vor allem die akut tödlichen Zwischenfälle, welche sich während der kritischen, bis zu 10 Stunden dauernden Dekompression ereignen können, sind sicher durch Gasembolien in größeren Gefäßen hervorgerufen. Coronare Embolien, Lungenembolien, GehirneMBOLIEN mit zentralen Ausfallserscheinungen und apoplektiformen Zuständen sind beschrieben worden. Nur einzelne Frühodesfälle sind autoptisch genau kontrolliert worden, die Befunde sprechen im Sinne einer embolisch entstandenen Schädigung. Es muß aber hervorgehoben werden, daß Todesfälle bei Caissonkrankheit heute fast nicht mehr vorkommen, und daß bei jenen Fällen, welche etwa unter dem Zeichen einer Lungenembolie oder schwerer cerebraler Ausfallserscheinungen zugrunde gingen, autoptisch andersartige Erkrankungen der Atmungs- und Zirkulationsorgane nachgewiesen wurden, welche schon vorher bestanden hatten und zweifellos zum Anlaß geworden waren, daß sich die Vorgänge der Dekompression so katastrophal hatten auswirken können.

Weiterhin muß darauf hingewiesen werden, daß gerade die Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems in keiner Weise nur embolisch erklärt werden dürfen. Unter den Krankheitszeichen der Caissonkrankheit stehen, wenn wir von den bereits beschriebenen „bends“ absehen, die Erscheinungen von seiten des Nervensystems bei weitem an erster Stelle, sie machen etwa 10% aller Erkrankungen aus. Als praktisch wenig bedeutungsvoll sollen die rein peripheren Nervenstörungen kurz erörtert werden. Als plausible Erklärung sind Gasblasen in der Umgebung peripherer Nerven gesehen worden. Wichtiger sind die Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems, wobei Schädigungen des Rückenmarkes in seinen unteren Partien in erster Linie auftreten. Schlanke Lähmungen der unteren Extremitäten, Sensibilitätsstörungen, Störungen der Blasen-, Mastdarm- und Genitalfunktion sind die unmittelbare Folge. Sitzt die Störung in höheren Abschnitten des Rückenmarkes oder im Gehirn, so werden die Symptome einen anderen, der Lokalisation entsprechenden Charakter haben. Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, aber auch Reizerscheinungen, Krämpfe, psychische Unruhe u. dgl. können auftreten, daneben, wenn auch seltener, zentrale Herdsymptome verschiedenster Art. Da die Störungen im ganzen prognostisch günstig sind, ist ihre Ursache im wesentlichen in nur lokaler Gasbildung zu suchen. Echte Embolien kommen, wie wir betonten, sicherlich vor, sind aber gerade bei Caissonarbeitern, bei denen der Druckunterschied zwischen dem Senkkasten und der normalen Atmosphäre

nicht allzu groß ist, zweifellos selten. Bevorzugt ist für die Gasbildung aus den oben auseinandergesetzten Gründen die weiße Substanz, welche etwa die 6fache Gasmenge hatte aufnehmen können als das Blut und demnach auch diese großen Gasmengen bei unter Umständen geringfügiger Zirkulationsgröße (Rückenmark) wieder frei gibt. Es waren vor allem die schönen Versuche HALDANES, welche uns die Grundlage für die Auffassung gegeben haben. Es bedarf aber keiner Erörterung, daß es zur Erklärung definitiver Schädigungen in keiner Weise der Annahme einer vorangegangenen Gasembolie bedarf, sondern daß ausgedehnte Gasinfiltrationen ebenfalls das betroffene Gebiet schwer und definitiv schädigen können, besonders wenn die Gasbildung nicht durch geeignete Maßnahmen in kurzer Zeit rückgängig gemacht wird.

Zu erwähnen wären weiter noch die Schädigungen des Innenohres, welche in Gleichgewichtsstörungen, MENIÈRESchem Symptomenkomplex, Hörstörungen u. dgl. ihren Ausdruck finden. Am Augenhintergrund sind Blutungen, Degenerationsherde und Veränderungen an der Sehnervenpapille beschrieben worden.

Spätschädigungen werden letzten Endes auf die gleichen Vorgänge zurückzuführen sein wie die akuten Störungen bei der Dekompression. Zirkulationsstörungen durch Gasbildungen im Gefäßsystem, sei es durch Erschwerung und Verlangsamung der Zirkulationen bei Bildung kleiner Gasbläschen oder durch echte Gasembolien, werden in der Regel ausgedehntere Ausfallserscheinungen verursachen, als eine lokale Gasinfiltration in irgendeinem Gewebe, die Gefahr eines Dauerschadens wird größer sein. Es gibt klinisch klare Fälle, bei denen man sagen könnte, daß eine tödliche Gasembolie die entscheidende Wendung herbeiführte. Wird ein derartiger Zwischenfall überlebt, so kann etwa, wenn es sich um eine Gasembolie im Gehirn handelte, eine Halbseitenlähmung oder eine andersartige herdförmig lokalisierte Störung zurückbleiben. Im ganzen aber wird man sich auf den Standpunkt stellen müssen, daß beide Vorgänge, die Gasbildung im Gefäßsystem und die Gasbildung im Gewebe, definitive Störungen hinterlassen können. Da die Gasembolie relativ große Gasblasen voraussetzt, die Gasabsorption im Blut an sich nicht sehr groß ist, 6mal kleiner als im Nervensystem und subcutanen Fettgewebe, wird mit den geringen Unterdrücken, die für den Caissonarbeiter in Betracht kommen, eine relativ große Gasentwicklung im Fettgewebe und in der weißen Nervensubstanz, eine viel geringere in der Blutbahn zu erwarten sein. Sehen wir von den sehr seltenen, sicher embolischen akut einsetzenden Zwischenfällen ab, so erscheint es hier müßig, bei den sich im Laufe der Zeit herausbildenden Schädigungen entscheiden zu wollen, ob sie nun durch Gasembolien oder durch lokale Gasentwicklung verursacht sind. Es liegt in der Natur des zugrunde liegenden Geschehens, daß beide Vorgänge nebeneinander laufen und wirksam werden. Ja, sie gehen ineinander über, da Gas, welches im Gewebe freigeworden ist, in die Capillaren eindringen kann und zu zusätzlichen zirkulatorischen Störungen Veranlassung geben muß. Zwei Krankheitsgruppen sind es, welche als Spätschädigungen in Betracht kommen. Einmal handelt es sich um Ausfallserscheinungen des Zentralnervensystems durch sekundäre Degeneration. Betreffen sie das Gehirn, so können sie neben Herdsymptomen auch schwere psychische Ausfälle zur Folge haben. Übergang in allmähliche Verblödung ist beschrieben worden. Häufiger, wenn auch im ganzen erfreulicherweise sehr selten, betreffen die Störungen das Rückenmark. Die Lähmungserscheinungen der Gliedmaßen, der Blase, des Mastdarms usw. können bestehen bleiben, ebenso die Sensibilitätsstörungen. Sekundärinfektionen der Harnwege, Decubitus u. dgl. sind gefürchtete Komplikationen. Autoptisch findet man im Rückenmark herdförmige Narbenbildungen, das angrenzende Gewebe ist im Gegensatz zur multiplen Sklerose normal.

Die zweite Spätschädigung betrifft die Gelenke. Die meisten in der Literatur niedergelegten Befunde betreffen das Hüftgelenk, es folgt das Schultergelenk. Meist ist nur ein Gelenk definitiv geschädigt. Zu Beginn sieht man röntgenologisch eigentümliche Aufhellungen im Femur- bzw. Humeruskopf nahe der Oberfläche oder dem Knorpelüberzug. In der Folge bricht der Kopf ein (Eierschalenbruch). Die Arthritis deformans, welche mehr oder weniger ausgesprochen im voll ausgebildeten Zustandbilde gefunden wird, ist ein sekundärer Vorgang. Der Vorgang beginnt also im Knochen und beeinträchtigt sekundär das Gelenk. Eine Reihe von Autoren lassen als Erklärung der Knochenherde nur gasembolische Vorgänge gelten (CHRIST, FRANK, KNOFLACH), andere halten an der Annahme einer örtlichen Gasbildung fest (PLATE, BRONSTEIN). In der Anamnese derartiger Kranker findet man regelmäßig „bends“, welche in das betreffende Gelenk lokalisiert werden. Auch handelt es sich dabei um Beschwerden, die nicht wie die meisten „bends“ rasch vorübergehen, sondern bestehen bleiben, was bei dem nachweisbaren Befund leicht verständlich ist. Ernster wird die Situation, wenn der Gelenkkopf einbricht, bzw. wenn die sekundären deformierenden Veränderungen hinzukommen. Das kann Jahre nach dem auslösenden Ereignis der Fall sein, so daß sich die Arbeitsunfähigkeit durch die Folgen einer Caissonkrankheit erst nach Jahren entwickelt.

Zu der Bewertung der Caissonschäden in versicherungstechnischem Sinne ist zu sagen, daß der Begriff des Unfalles auf diese nicht zutrifft. Gleichwohl sind sie in den verschiedensten Ländern als Unfall entschädigt worden. Strenggenommen müßte die Caissonkrankheit unter die Berufskrankheiten eingeordnet werden und wäre in diesem Sinne entschädigungspflichtig.

β) Taucherkrankheit.

Nicht nur in technischer, sondern vor allem auch in medizinischer Hinsicht ist es reizvoll und lehrreich, die Entwicklung des Taucherwesens von seinen primitivsten Anfängen an zu verfolgen. HELLER, MAGER und v. SCHROETTER geben uns eine ausführliche Schilderung hierüber, worauf verwiesen werden muß. Die moderne Taucherarbeit vollzieht sich in einem wasserdichten Taucheranzug. Der geräumige Taucherhelm ist aus Metall hergestellt und demnach in seiner Form nicht veränderlich. Die übrigen Teile des Taucheranzuges sind komprimierbar. Der Taucheranzug wird mit Luft bis zu einem dem umgebenden Wasser das Gleichgewicht haltenden Druck aufgefüllt. Der Überdruck im Taucheranzug muß daher je 10 m Wassertiefe 1 Atmosphäre betragen. Was wir als Taucherkrankheit bezeichnen, ist, wie bei der Caissonkrankheit nicht Folge des Aufenthaltes in großen Tiefen und in Druckluft, sondern Folge der Dekompression. Der zugrunde liegende Vorgang wie die Krankheitserscheinungen als solche sind prinzipiell die gleichen wie bei der Caissonkrankheit, so daß hierauf im einzelnen nicht mehr eingegangen zu werden braucht. Jedoch bestehen graduelle Unterschiede. Der Taucher erreicht erheblich größere Tiefen als der Caissonarbeiter, in 60 m Tiefe wird nicht selten gearbeitet, gelegentlich müssen, etwa zum Heben gesunkener Schiffe, noch größere Tiefen erreicht werden. In der Literatur finden sich Angaben über Tauchtiefen von 90 m. Dies bedeutet eine entsprechende Vergrößerung des Überdruckes. Damit wächst aber auch die Gefahr. Die absolute, im Körper lösbare und bei ausreichend langem Aufenthalt in derartigen Tiefen auch in Lösung gehende Gasmenge wächst beträchtlich, die gleiche Menge muß und wird bei Rückkehr zum Atmosphärendruck frei werden. Eine Verminderung der maximalen Sättigung wird durch Verkürzung des Aufenthaltes in der Tiefe möglich sein. Wir erinnern uns, daß die dem jeweiligen Überdruck entsprechende vollständige Sättigung des Körpers mit Gas erst im Laufe einer ganzen Reihe von Stunden

erreicht wird. Gleichwohl wird auch bei kurzem Aufenthalt in größeren Tiefen die aufgenommene Gasmenge groß und größer als beim Caissonarbeiter sein, ebenso das Druckgefälle bei der Rückkehr zum normalen Atmosphärendruck. Somit besteht beim Taucher eine erhöhte Gefahr der Entstehung größerer Gasblasen im Gewebe und in körperlichen Flüssigkeiten, damit eine erhöhte Bereitschaft zu Gasembolien mit entsprechenden gefährlichen Folgen. Diese weit über die Verhältnisse beim Caissonarbeiter hinausgehende Situation erfordert im Interesse der Verminderung von Gesundheitsstörungen beim Taucher selbstverständlich auch besondere Maßnahmen.

b) Prophylaxe und Therapie.

Die Maßnahmen, welche zur Vermeidung von Caissonkrankheiten zu ergreifen sind, ergeben sich aus der Kenntnis des zugrunde liegenden Vorganges bei der Dekompression von selbst. Sie sind in den meisten Kulturländern in ihren wesentlichen Punkten gesetzlich geregelt, in der deutschen Gesetzgebung 1935 für die Arbeit in Druckluft neu festgelegt. Die Kriegsmarine besitzt ihre besonderen Bestimmungen, welche nach dem gleichen Prinzip erlassen sind. Das Ziel ist, die Entfernung des im Körper in Lösung gegangenen Stickstoffes in Form von Abdunstung zu erreichen und das Freiwerden von Stickstoff in Gasform zu verhindern. Es ist verständlich, daß die Gefahr einer Gasbildung um so größer sein muß, je größer der Unterschied zwischen dem Druck, unter dem gearbeitet wurde, und dem Atmosphärendruck ist, weiter, je rascher die Rückkehr zu normalen Druckverhältnissen erfolgt. Die Gefahr wächst weiter mit der wachsenden Arbeitstiefe, da die absolute Stickstoffaufnahme im Körper immer größer wird. Da jedoch, wie wir betonten, die vollständige Sättigung erst im Laufe von Stunden erreicht wird, wird die im Körper aufgenommene Stickstoffmenge und damit die Gefahr von Störungen bei der Dekompression um so kleiner sein, je kürzer der Aufenthalt in der Druckluft war. Allen prophylaktischen Maßnahmen und Bestimmungen ist daher gemeinsam, daß sie von gewissen Überdrucken ab (über 2 Atmosphären nach den deutschen Bestimmungen) die Arbeitszeit begrenzen bzw. bei längerer Arbeitszeit die erlaubte Überdruckgröße festlegen, und daß sie eine langsame Dekompression vorschreiben. Um die letztgenannten Maßnahmen auf jeden Fall durchführen zu können, sind bei Arbeiten, welche länger als 14 Tage Überdrucke von mehr als 1,3 Atmosphären oder zeitweilig solche von mehr als 2 Atmosphären erfordern, sog. Rekompresionskammern (Krankenkammern, Sanitätsschleusen) bereitzustellen, welche mit einer Schleusenvorrichtung für Menschen und einer solchen für Arzneimittel oder sonstige notwendige Hilfsmittel versehen sind. Sie ermöglichen es, die Verhältnisse der Unterwasserarbeit jederzeit sofort zu reproduzieren. Sie sind für die Behandlung von ausschlaggebender Bedeutung, worauf wir noch zurückkommen. Kehren wir zunächst zu der Frage der Aufenthaltszeit in Druckluft zurück, so verbietet das deutsche Gesetz die Ausführung von Caissonarbeiten bei Überdrucken von mehr als 3,5 Atmosphären überhaupt und legt fest, daß der einzelne Arbeiter bei einem Überdruck bis zu 2 Atmosphären nicht länger als 8 Stunden, von 2,0—2,5 Atmosphären nicht länger als 6 Stunden, von 2,5 bis 3 Atmosphären nicht länger als 4 Stunden beschäftigt werden darf. In der 8stündigen Arbeitszeit ist die Zeit des Ein- und Ausschleusens mitzurechnen, in kürzeren Arbeitszeiten dagegen nicht. Bei Überdrucken zwischen 3,0 und 3,5 Atmosphären ist die Arbeitszeit jeweils von der Verwaltungsbehörde besonders festzusetzen. Die Limitierung der Unterwasserarbeit bis zu einem Überdruck von 3,5 Atmosphären wird den praktischen Bedürfnissen der Caissonarbeit gerecht, nicht jedoch denen des Tauchers. Er muß wesentlich größere Tiefen erreichen und dabei wesentlich höheren Überdrucken ausgesetzt sein. Dies er-

fordert eine entsprechende Erweiterung der Bestimmungen unter Einbeziehung der größeren Tiefen. Ich entnehme einer Arbeit von v. MAUNTZ eine Tabelle, welche die „Dienstanweisung für Taucher“ der Kriegsmarine aus dem Jahre 1925 für Tiefen bis zu 50 m darstellt.

Tabelle 2. „Dienstanweisung für Taucher“ der Kriegsmarine 1925.

Tauchtiefe in m	Aufenthalt in Minuten auf dem Grunde	Aufenthalt in Minuten während des Aufstieges						Gesamtzeit der Pausen in Minuten	Gesamtzeit des Aufstieges in Minuten
		18	15	12	9	6	3		
		(Meter)							
0—20	10—60	—	—	—	—	—	—	—	5
0—20	60—90	—	—	—	3	—	5	8	12
20—25	10—30	—	—	—	3	—	5	8	12
20—25	30—60	—	—	—	3	4	5	12	18
25—30	10—30	—	—	—	3	4	5	12	18—20
25—30	30—60	—	3	—	6	—	10	19	25
30—35	1—15	—	3	—	6	—	10	19	25
30—35	15—30	—	6	—	4	—	10	20	25—30
35—40	1—15	—	6	—	4	—	10	20	25—30
35—40	15—30	—	5	—	10	—	15	30	35—40
40—45	1—10	—	5	—	10	—	15	30	40
40—45	10—20	—	2	—	5	10	15	32	40—45
45—50	1—15	—	2	—	5	10	15	32	40—45

Sie wäre für Tiefen von mehr als 60 m sinngemäß zu ergänzen und sie enthält gleichzeitig die Zeiten des Ausschleusens mit dem Aufenthalte in den verschiedenen Tiefen. Ein Blick auf die angegebenen Zahlen zeigt, daß die Dekompression langsam zu erfolgen hat, und zwar um so langsamer, je größer die erreichte Tiefe und je länger der Aufenthalt im Überdruck gewesen ist. Im Laufe der Jahre sind zahlreiche Versuche und Vorschläge gemacht worden, die ideale Form der Dekompression zu ermitteln. Die Zeiten, auf welche die Dekompression ausgedehnt werden muß, um Störungen und Zwischenfälle sicher zu vermeiden, sind mit der Zeit immer länger gewählt worden. So schreibt das deutsche Gesetz heute vor, daß beim Ausschleußen des Caissonarbeiters folgende Zeiten eingehalten werden müssen:

bis zu 0,5 kg/qcm	Überdruck	5 Minuten
bei 1,3 kg/qcm	„	13 „
„ 1,5 kg/qcm	„	25 „
„ 2,0 kg/qcm	„	35 „
„ 2,5 kg/qcm	„	50 „
„ 3,0 kg/qcm	„	70 „

Die oben angeführte Tabelle aus der Dienstanweisung der Taucher der Kriegsmarine ergänzt diese Zahlen für höhere Überdrucke, allerdings, wie nicht übersehen werden darf, für sehr kurze Aufenthalte in großen Tiefen. Längere Aufenthalte als Minuten kommen in großen Tiefen nicht in Betracht. Sie würden nach theoretischer Berechnung der Dekompressionszeit undurchführbare Situationen ergeben. Im übrigen wird die Menge des bei längerem Aufenthalt in größeren Tiefen in den Körper gehenden und später wieder abzugegebenden Stickstoffes so groß, daß ein derartiges Ereignis in seinen Folgen in jedem Fall als lebensgefährlich angesehen werden muß und daher nicht riskiert werden darf.

Bezüglich der Art der Dekompression sind verschiedene Vorschläge gemacht worden. So wurde gleichzeitige Sauerstoffatmung empfohlen. Der Vorteil dieser Maßnahme besteht darin, daß der im Körper freiwerdende Stickstoff offenbar leichter und rascher gegen ein einströmendes Gas abdiffundieren kann. In großen Caissons bzw. Caissonschleusen dürfte die Erzeugung einer an Sauerstoff reichen

Atmosphäre technisch schwierig sein und auch eine nicht unwesentliche Verteuerung des Verfahrens bedeuten. So begnügt man sich, und dies verlangt auch das Gesetz, mit der reichlichen und konsequenten Zufuhr von Frischluft, welche unter dem jeweils notwendigen Druck zugeführt wird. Auf die Verwendung von Sauerstoff bei der Therapie der Caissonkrankheit werden wir noch zurückkommen. An die Stelle der zunächst allgemein geübten gleichmäßigen Dekompression ist heute die zuerst von HALDANE empfohlene und in seine Dekompressionsschemata hineingearbeitete etappenweise Dekompression getreten, nachdem man sich in ausgedehnten Untersuchungen an Hunderten von Caissonarbeitern (BORNSTEIN) hatte überzeugen können, daß die Erkrankungsziffer bei der etappenweisen Dekompression wesentlich günstiger liegt als bei einer gleichförmigen Dekompression in der gleichen Gesamtzeit. Der Sinn der etappenweisen Dekompression besteht in der Erzeugung von Druckgefällen, welche so groß sind, daß die Stickstoffabgabe erleichtert wird, wobei sich das so erzeugte Druckgefälle jedoch in dem Rahmen halten muß, daß der Stickstoff abdunsten kann und noch keine Blasen entstehen. Die klinisch und experimentell bekannte Tatsache, daß man ohne die Gefahr der Entstehung schädlicher Gasblasen von einem Überdruck von 1,3 Atmosphären sofort zum normalen Druck dekomprimieren kann, wie auch sonstige physikalische Überlegungen ergeben, daß man bei der Dekompression zunächst relativ rasch vorgehen, d. h. den bei der Arbeit herrschenden Druck auf die Hälfte herabsetzen kann. In analoger Weise kann fortgefahren werden, indem man von der Hälfte des Anfangsdruckes auf ein Viertel, ein Achtel usw. geht, nachdem man während der Aufstiegpause dem Körper Gelegenheit gegeben hat, sich durch Abdunsten des freiwerdenden Stickstoffes mit der nunmehrigen umgebenden Atmosphäre weitgehend ins Gleichgewicht zu setzen. Man kann zahlenmäßig nachweisen, daß bei etappenweiser Dekompression wesentlich größere Stickstoffmengen den Körper verlassen als bei der gleichförmigen. Die Stickstoffabgabe kann noch beträchtlich gesteigert werden, wenn gleichzeitig Muskularbeit geleistet wird, etwa Arme und Beine regelmäßig betätigt werden. Auch diese wesentlich beschleunigte und damit in der verfügbaren Zeit stark vermehrte Stickstoffabgabe läßt sich zahlenmäßig unter Beweis stellen, sie findet ihren Ausdruck in der besonders günstigen Krankheitsziffer der in dieser Form ausgeschleusten Caissonarbeiter, sie beruht auf der bei Muskularbeit vergrößerten Zirkulation und der damit verbundenen verbesserten Abtransportmöglichkeit des im Gewebe freiwerdenden Stickstoffes. In diesem Zusammenhang ist jedoch der Hinweis notwendig, daß einer forcierten Muskularbeit während einer Dekompression nicht unter allen Umständen das Wort geredet werden kann. Dies gilt insbesondere für jene Fälle, bei denen die Dekompression aus irgendeinem äußeren Grunde zu rasch erfolgte. Der mechanische Einfluß der Muskularbeit kann gelegentlich die Bildung von Gasblasen und ihre Weiterleitung auf dem Blutwege erleichtern. Das gleiche gilt für die Massage, welche als zirkulationsfördernde Maßnahme empfohlen worden ist.

Neben den genannten Maßnahmen grundsätzlicher Natur besteht die Möglichkeit, durch Auswahl geeigneter Arbeitskräfte eine Druckluftkrankheitsprophylaxe auszubauen und wirkungsvoller zu gestalten. Menschen mit Schädigungen an den Kreislauf- und Atmungsorganen sind gefährdeter als organisch gesunde. Die wesentlichen Richtlinien sind auch in dieser Hinsicht in Deutschland durch gesetzliche Verordnung festgelegt. Die Altersgrenze ist zwischen 20 und 50 Jahren festgesetzt, für Neueinstellungen auf das 40. Jahr begrenzt. Stammarbeiter über 45 Jahre dürfen nur mit ärztlicher Genehmigung weiter beschäftigt werden. Grundsätzlich wird die Beschäftigung von ärztlich festgestellter Gesundheit abhängig gemacht, der Gesundheitszustand der Beschäftigten

einer laufenden Kontrolle unterzogen, auch nach einer probeweise vorgenommenen Kompression. Neueingestellte Arbeiter machen einen Versuch mit einer auf die Hälfte verkürzten Arbeitszeit. Organische Krankheit macht selbstverständlich untauglich, wozu auch relativ harmlose Katarrhe der oberen Luftwege gehören. Besonders hervorzuheben sind alle Krankheiten des Kreislaufes, der Respirationsorgane, auch alte Pleuraschwarten, der Verdauungsorgane, Neigung zu Gelenkerkrankungen und Nervenentzündungen (Ischias), Erkrankungen des Ohres, Brüche aller Art, übertragbare Krankheiten, Alkoholismus usw. Vorheriger reichlicher Alkoholgenuß schließt von der Einschleusung aus. Auch Fettsüchtige sind auszuschließen, da sie leichter an Caissonkrankheit erkranken. Dies wird mit der hohen Löslichkeit von Stickstoff in Fett erklärt, worauf wir bereits hinwiesen. Mit der Auswahl der Arbeiter fällt dem Überwachungsarzt, der von jeder Baustelle verpflichtet wird und für Notfälle in kürzester Zeit verfügbar sein muß, eine außerordentlich wichtige und verantwortungsvolle Aufgabe zu. Er hat schließlich auszuschließen solche Arbeiter, die einmal schwer oder mehrmals leicht luftdruckkrank gewesen sind.

Jeder Druckluftarbeiter erhält zu Beginn seiner Tätigkeit ein Merkblatt des Gesetzgebers ausgehändigt, welches ihn mit den wichtigsten Bestimmungen über die Arbeit in Druckluft bekannt macht, die ersten Erscheinungen einer Caissonkrankheit anführt und die wichtigsten Hinweise für das Verhalten des Arbeiters beim Auftreten von Störungen seines Wohlbefindens enthält. Unter Beachtung aller notwendigen Vorsichtsmaßregeln dürfte es heute zu einer ernsteren Druckluftschädigung nicht mehr kommen. Wenn es immer noch einmal wieder Zwischenfälle beim Caissonarbeiter gibt — beim Taucher werden sie unter bestimmten Umständen, etwa bei der Notwendigkeit des Tauchens in Tiefen von 60 m und mehr vielleicht nicht immer vermeidbar sein —, so liegt es an der laxen Handhabung der Vorschriften. Der Caissonarbeiter, der seine Tagesarbeit hinter sich hat, wird eine lange Ausschleusungszeit als lästig empfinden. War er bisher immer frei von Störungen, so wird er gern einmal versuchen wollen, ob es nicht auch mit einer kürzeren Ausschleusungszeit geht. Das ist der Schritt, der über kurz oder lang bei ihm und seinen Kameraden zum Ausbruch der Caissonkrankheit führen muß.

Die Behandlung der Caissonkrankheit und Taucherkrankheit ist nach unseren bisherigen Erörterungen bereits festgelegt. Die Maßnahmen decken sich zum großen Teil mit jenen, welche wir als prophylaktische bereits kennen gelernt haben, sie haben deshalb auch gleichzeitig insofern prophylaktische zu sein, als nicht nur eine günstige Beeinflussung bereits eingetretener Gesundheitsstörungen notwendig ist, sondern eine Fortentwicklung der Krankheitserscheinungen auf jeden Fall unterbunden werden muß. Die souveräne Behandlungsmethode ist demnach die sofortige Rekompensation auf die Drucke, unter denen der Kranke arbeitete. Beim Taucher wird dies dadurch erreichbar sein, daß man ihn wieder in die Tiefe schickt. Das gleiche wird erreicht, wenn man den Kranken in eine Sanitätsschleuse bringt, welche bei jedem Caissonbetrieb verfügbar sein muß, in welcher nunmehr die weiteren Maßnahmen unter Leitung und nach Anordnung des miteingeschleusten Arztes erfolgen. Man steigert den Druck so lange, bis die Krankheitserscheinungen zurückgehen, wobei man gelegentlich den Druck vorübergehend höher steigern muß, als er unter den Arbeitsbedingungen gewesen ist. Für den Erfolg ist entscheidend, daß die Rücküberführung in Druckluft so rasch wie möglich erfolgt, bevor durch die Folgen der Gasbildung definitive Schäden verursacht sind. Die praktische Erfahrung hat gezeigt, daß Rettungen Kranker unter Umständen noch möglich gewesen sind, wenn Schwerkranke erst nach 1—2 Stunden in die Sanitätsschleusen gebracht worden sind. Man soll also eine günstige Wirkung der Kompressionsbehandlung nicht für unmöglich

halten und unterlassen, wenn es einmal aus äußeren Gründen erst nach 2 Stunden möglich sein sollte, einen Druckluftkranken erneut einzuschleusen. In der Rekompresseionskammer hat ganz allmählich die Dekompression bis zum normalen Atmosphärendruck zu erfolgen. Als Richtlinie gelten die Zeiten, welche wir bei der üblichen Dekompression des Druckluftarbeiters angaben. Meist wird man jedoch langsamer vorgehen müssen, die jeweils notwendigen Zeiten richten sich im Einzelfall nach dem Befinden des Kranken und seinen Krankheitserscheinungen in ihrer Reaktion auf die Druckänderung. Empfohlen wird eine Verlängerung der Dekompressionszeit auf das Doppelte. Die sofortige Rekompresseion auf höhere Überdrucke bedeutet eine entsprechende Verkleinerung der bereits frei gewordenen Gasblasen und verringert damit sofort die Gefahr ihres ungünstigen Wirksamwerdens. Sie kehrt den durch die vorangegangene zu rasche Dekompression in Gang gekommenen Vorgang der Entgasung um und leitet die erneute Lösung vorhandener Gasblasen ein. Eine vorsichtige und langsame Dekompression wird erst begonnen, wenn eine vollständige Lösung vorher vorhanden gewesener Gasblasen angenommen werden kann. Sie muß so durchgeführt werden, daß die nunmehrige Entgasung des Körpers in einer für diesen erträglichen Form, d. h. ohne Bildung gefährlicher Gasblasen vor sich geht. Die Abdunstung des Stickstoffes wird durch dosierte und kontrollierte Muskelbewegungen erleichtert und beschleunigt. Zum gleichen Zwecke sind vorsichtige Massage, Abreibungen und, sofern in der Schleuse durchführbar, Bäder empfohlen worden. Empfohlen wurde auch Sauerstoffatmung, Stickstoff verläßt anerkanntermaßen den Körper leichter, wenn er gegen ein anderes Gas abgegeben werden kann. Gegen die Sauerstoffatmung, welche in einer Druckkammer natürlich ebenfalls unter entsprechend erhöhtem Sauerstoffdruck erfolgen muß, sind Bedenken geäußert worden. Es ist bekannt, daß Einatmen von Sauerstoff unter erhöhtem Sauerstoffdruck Störungen verursachen, schließlich das Bild der Sauerstoffvergiftung mit tödlichen Krampferscheinungen bei Mensch und Tier hervorrufen kann. Untersuchungen am Menschen (BORNSTEIN und STROINK) haben jedoch gezeigt, daß Sauerstoffatmung mit einem Überdruck von 8 Atmosphären mindestens 20—30 Minuten symptomlos vertragen wird. Man wird daher unter Beachtung gewisser Vorsichtsmaßregeln auf die Sauerstoffinhalation auch bei der Caisson- und Taucherkrankheit als wirksames Unterstützungsmittel nicht verzichten wollen und auch nicht zu verzichten brauchen. Die Verwendung von Sauerstoff wird in jenen Fällen besonders bedeutungsvoll sein, in denen aus äußeren Gründen eine sofortige Rekompresseion nicht möglich ist. Man soll auch beim Taucher, der zu rasch an die Oberfläche kam und nicht wieder in die Tiefe zurückgeschickt werden kann, nicht erst auf das Auftreten schwerer Krankheitserscheinungen warten, sondern sofort mit der Sauerstoffinhalation beginnen. Muß man mit einer Giftwirkung des Sauerstoffes rechnen, so kann Preßsauerstoff verwendet werden, welcher mit Preßluft oder mit künstlich stickstoffangereicherter Preßluft gemischt wird. Diese Maßnahme erweist sich als gleich wirksam in der Prophylaxe und Therapie. Mit den geschilderten Maßnahmen wird es in der Regel gelingen, auftretende Krankheitserscheinungen vollständig zu beseitigen, sofern die Maßnahmen rechtzeitig eingeleitet werden konnten. Bleiben ausnahmsweise Dauerschädigungen zurück oder kommt es zu den beschriebenen Spätschädigungen, so erfordert das jeweilige Krankheitsbild eine entsprechende symptomatische Behandlung, worauf im einzelnen nicht eingegangen werden kann.

Anhang:

Die Absturzerkrankung der Taucher.

Neben den Kompressionsstörungen und der Dekompressionskrankheit mit ihren verschiedenen Ausdrucksformen kommt beim Taucher, nicht bei Caisson-

arbeiten, noch ein weiteres Krankheitsbild in Betracht, welches von BORNSTEIN zuerst beschrieben und auf Grund von Selbstversuchen in seinem Wesen aufgeklärt wurde, die Absturzerkrankung der Taucher. Die Erkrankung hat innerlich mit den beiden erstgenannten Störungen nichts zu tun, wenn sie auch auf einer Veränderung von Druckverhältnissen beruht, und zwar auf Veränderungen der Druck- bzw. der Luftverhältnisse im Taucheranzug. Erinnern wir uns folgender beiden Tatsachen: der Taucheranzug besteht aus einem relativ geräumigen, nicht komprimierbaren Metallhelm, während die übrigen luftgefüllten Anteile des Taucheranzuges komprimierbar sind. Weiter nimmt das Volumen jedes Gases entsprechend der Steigerung des Druckes ab. Die absolut genommen stärkste Volumenverkleinerung erfolgt in den geringen Tiefen, so verdoppelt sich der Druck in 10 m Tiefe (Normaldruck = 1 Atmosphäre, in 10 m Tiefe Überdruck von 1 Atmosphäre, also Druck von 2 Atmosphären), das Gasvolumen geht auf die Hälfte zurück. Beim Hinabsteigen von 10 auf 20 m beträgt das Gasvolumen bei 20 m Tiefe noch $\frac{2}{3}$ desjenigen von 10 m, beim Sturz von 20 auf 30 m (von 3 auf 4 Atmosphären absolut) vermindert sich das Gasvolumen nur noch um $\frac{1}{4}$ usw. Die gefährlichen Zonen sind also nicht die großen Tiefen, sondern die ersten Meter unter der Wasseroberfläche. Es wird und muß zu Störungen kommen, wenn der Taucher zu rasch heruntergelassen wird, ohne daß der Luftgehalt in seinem Taucheranzug entsprechend reguliert wird, d. h. die entsprechende Mehrzufuhr an Druckluft erfolgt oder in dem entsprechend raschen Tempo erfolgen kann. Besonders gefährlich ist natürlich die Verwendung von unvollkommenen Taucherkleidungen, welche keine oder nur eine unvollkommene Luftfüllung zulassen. Bei Leuten, welche in geringen Meerestiefen nahe der Küste irgendwelche Dinge suchen, werden unvollkommene Apparaturen noch vielfach verwendet. Zwischenfälle im Sinne einer leichteren Absturzerkrankung sind häufig und diesen Leuten durchaus geläufig. Sie fürchten diese Ereignisse nicht sehr, weil sie meist glimpflich abgehen. Es kommen dabei aber durchaus Todesfälle vor, wie ein von WIETHOLD berichteter Fall eines Laboer Fischers, der in Tiefen von 10—15 m nach Granaten getaucht hatte, zeigt. WIETHOLD gibt auch eine eingehende Schilderung des autoptischen Befundes, welcher eine zwangsläufige Folge der Verhältnisse darstellt, wie sie bei Erreichung schon relativ bescheidener Wassertiefen mit ungenügend luftgefülltem Taucheranzug eintreten müssen. Schon STIGLER hatte in Selbstversuchen, die allerdings einer anderen Fragestellung dienten, erkannt, daß man unter Wasser schon bei geringen Tiefen nicht mehr atmen kann (Luftzufuhr durch ein Rohr mit Respiationsventil). Bei einem derartigen Versuch in 2 m Tiefe traten weiter nach 18 Sekunden schwerste Herzstörungen mit absoluter Arrhythmie und Herzdilatation auf. Die Situation beim Taucher im Anzug entspricht zum Teil dieser Versuchsanordnung, sie wird jedoch durch die oben genannte Bauform der Taucherkleidung in besonderer Form kompliziert. Wird die Luftmenge im Taucheranzug infolge des zunehmenden Druckes der wachsenden Wassertiefe zu klein, so wird der komprimierbare Teil des Taucheranzuges luftleer, die Luft sammelt sich im Helm. Dies bedeutet eine Kompressionswirkung der Wassersäule auf den Thorax, die die Atmung erschwert und schließlich unmöglich macht. Nimmt bei steigendem Wasserdruck die Luftmenge weiter ab, so daß der nichtveränderliche Raum des Taucherhelms größer wird als das vorhandene Luftvolumen, muß im Taucherhelm eine Saugwirkung auf die von ihm umschlossenen bzw. unter seiner Schröpfkopfwirkung stehenden Teile des Körpers zustande kommen. Dies bedeutet neben der unmittelbaren Erstickungsgefahr infolge der Unmöglichkeit der Atembewegungen des Thorax eine Verlagerung des gesamten Körperblutes in die Lunge, den Kopf und die Gegend des Halses und der Schultern. Atemnot, Druck auf der Brust, Blutandrang zum Kopf, Ohrensausen, Hervortreten der Augäpfel sind die Erscheinungen, welche dem Taucher selbst zum Bewußtsein kommen und ihn auf

die drohende Gefahr aufmerksam machen. Mit „der Mann kommt blau“ bezeichnet der Laie diesen Zwischenfall. Die blauschwarze Verfärbung der vom Taucherhelm bedeckten Körperteile, verbunden mit strotzend gefüllten Blutgefäßen, Blutungen und Ödemen kontrastiert zu der schneeweißen, nicht ödematösen übrigen Körperhaut. Besonders charakteristisch sind die weit vorquellenden, blutunterlaufenen Augen und die dicke blaurote Zunge.

Die Prophylaxe ist klar vorgezeichnet. Auch beim Tauchen in geringen Tiefen, ja gerade in diesen, ist ein Taucheranzug zu verwenden, welcher eine entsprechende Regulierung des Luftgehaltes im Anzug ermöglicht. Die Regulierung hat besonders sorgfältig zu erfolgen aus den Gründen, welche wir hervorgehoben. Es ist unzulässig, daß sich ein Taucher aus Leichtsinne rascher herunterläßt, als die Regulierung der Luftfüllung erfolgen kann. Andererseits soll nicht in Abrede gestellt werden, daß ein Taucher schuldlos in erhebliche Tiefen abstürzen kann, wenn er beispielsweise den Halt an der Leine verliert. Die Therapie der Absturz-erkrankung ist eine symptomatische und ergibt sich aus dem Gesagten von selbst. Es ist menschlich verständlich, daß der Taucher, wenn er von irgendwelchen Störungen befallen wird, die Tendenz hat, möglichst rasch aus dem Wasser herauszukommen. Dies wird bei Tiefen bis zu 13 m (gleich 1,3 Atmosphären Überdruck) auch die geeignete Maßnahme und unbedenklich sein. Nicht jedoch, wenn er sich in größeren Tiefen aufgehalten hatte. Geht er dann zu rasch an die Oberfläche, so besteht die unmittelbare Gefahr eines zusätzlichen Auftretens von nicht minder gefährlichen Dekompressionsstörungen, wie wir sie im einzelnen bereits behandelt haben. Der einzelne Fall kann also Überlegungen und Maßnahmen in beiden genannten Richtungen notwendig machen, die Behandlung eines hochgekommenen, in größere Tiefen abgestürzten Tauchers hat in der Rekompressionskammer zu erfolgen, da man derartige Leute in der Regel nicht wieder in die Tiefe wird schicken können.

Literatur.

Kälteschäden.

ADAM: Kollaps und Urticaria als Folge von kaltem Baden. Z. ärztl. Fortbildg **34**, 531 (1937). — ASSMANN: Über periphere Gefäßstörungen im jugendlichen und mittleren Lebensalter. Klin. Wschr. **1929 II**, 1342 (Lit.). — AUFRECHT: Das Wesen der Erkältung. Dtsch. Arch. klin. Med. **117**, 602 (1915).

BACHEM: Studien zur Erkältungsfrage. III. Mitt. Arch. f. Hyg. **102**, 263 (1926). — BACHMANN u. FLEISCHER: Studien zur Erkältungsfrage. II. Mitt. Z. Hyg. **107**, 28 (1927). — BÄELZ: Über das heiße Bad. Wiesbadener Kongreß 1893. — BERNSTEIN: (1) Zur Frage des Badetodes. Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1889. — (2) Zum allergischen Charakter der Kälteurticaria. Dermat. Z. **64**, 242 (1932). — BÖHM u. HOFFMANN: Beiträge zur Kenntnis des Kohlehydratstoffwechsels. 3. Über den Verbrauch der Kohlehydrate im tierischen Organismus unter dem Einfluß der Wärmeentziehung. Arch. f. exper. Path. **8**, 375 (1878). — BREITNER: Blutjodwerte und Jahreszeit. Münch. med. Wschr. **1932 I**, 573. — BÜRGER: Über Iso- und Autohämolyse im menschlichen Blutserum. Z. f. exper. Path. u. Ther. **10**, 191 (1912). — BÜRGER: (1) Studien zur Erkältungsfrage. Z. Hyg. **107**, 1 (1927). — (2) Studien zum Erkältungsproblem. Halle a. S.: Max Niemeyer 1929.

CHODOUNSKI: Erkältung als Krankheitsursache, 1907. — CHVOSTEK: Über Erkältungskrankheiten. Wien. med. Wschr. **1922 II**.

DONATH u. LANDSTEINER: (1) Über paroxysmale Hämoglobinurie. Münch. med. Wschr. **1904 II**, 1590. — (2) Über paroxysmale Hämoglobinurie. Z. klin. Med. **58**, 173 (1906). — DÜRECK: Ätiologie und Histologie der Pneumonien im Kindesalter. Dtsch. Arch. klin. Med. **58**, 368 (1897).

EDENS: Über Erkältung und Erkältungskrankheiten. Münch. med. Wschr. **1938 I**, 41. — FELDBERG u. SCHILF: Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. Berlin 1930. — FISCHL: Über den Einfluß der Abkühlung auf die Disposition zur Infektion. Prag. med. Wschr. **1892 I**, 49, 63. — FLEISCHER: Studien zur Erkältungsfrage. I. Mitt. Z. Hyg. **107**, 2 (1927). — FREUND: (1) Pathologie und Pharmakologie der Wärmeregulation. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, S. 86ff.

- Berlin: Julius Springer 1926. — (2) Über Latenz und Spätreaktion nach Kälteschädigung. *Z. physik. Ther.* **32**, 163 (1926). — FREUND u. MARCHAND: Über Blutzucker und Wärmeregulation. *Arch. f. exper. Path.* **73**, 276 (1913). — FUJISAWA: Experimenteller Beitrag zur Lehre der Erkältung. *Fukuoka Acta med.* **29**, Nr 3 (1936).
- GRAFE: Die nervöse Regulation des Stoffwechsels. I. Die Wärmeregulation. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Bd. 9, S. 5ff. Jena: Gustav Fischer 1925 (Lit.). — GRASSE: Zur Frage des Badetodes. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1496. — GRUBER: Endarteriitis obliterans und Kältebrand. *Beitr. path. Anat.* **84**, 155 (1930) (Lit.).
- HAAG: Einige Beobachtungen zum Erkältungsproblem. *Zbl. Gewerbehyg.*, N. F. **5**, 261 (1928). — HARKINS and HARMON: Thermal injuries. The effects of freeing. *J. clin. Invest.* **16**, 213 (1937). — HARRIS, LEWIS and VAUGHAN: Haemoglobinuria and urticaria from cold occurring singly or in combination; observations referring especially to the mechanism of urticaria with some remarks upon RAYNAUD'S disease. *Heart* **14**, 305 (1929). — HOESSLIN, v.: Begrenzung des Begriffes „Grippaler Infekt“ bei Erkältungskrankheiten der oberen Luftwege. *Med. Klin.* **1936 II**, 1727. — HORTON, BROWN and ROTH: Hypersensitiveness to cold. With local and systemic manifestations of a histamin-like character: Its amenability to treatment. *J. amer. med. Assoc.* **107**, 1263 (1936). — HORWATH: Beiträge zur Wärmeinaktion. *Wien. med. Wschr.* **1870 II**. — HUTTER: Jahreszeitliche Schwankungen beim Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür. *Arch. klin. Chir.* **151**, 651 (1928).
- ISENSCHMIDT: Physiologie der Wärmeregulation. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, S. 1ff. Berlin: Julius Springer 1926 (Lit.).
- KAYSER: Über Erkältung. *Z. Balneol.* **1913**, 421, 455. — KLAUS: Untersuchungen zur Klärung eines plötzlichen Todesfalles beim Wetschwimmen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **181**, 275 (1937). — KLINGE: Der Rheumatismus. München 1935. — KRJUKOFF: Beiträge zur Frage der Kennzeichen des Todes durch Erfrieren. *Vjschr. gerichtl. Med.* **47**, 79 (1914). — KROGH: Anatomie und Physiologie der Kapillaren. Übersetzt von EBBECKE. Berlin: Julius Springer 1924 (Lit.).
- LEHNER: Kälteurtikaria. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 306. — LEWIS: (1) Die Blutgefäße der menschlichen Haut und ihr Verhalten gegen Reize. Autorisierte Übersetzung von ERICH SCHLIF. Berlin: S. Karger 1928 (Lit.). — (2) Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of RAYNAUD'S disease. *Heart* **15**, 7 (1929). — (3) RAYNAUD'S disease, with special reference to the nature of the malady. *Brit. med. J.* Nr 3733, 136 (1932). — (4) Gefäßstörungen der Gliedmaßen. Übersetzt von HESS. Leipzig: Georg Thieme 1938. — LEWIS and LOWE: Vascular reactions of the skin to injury. III. Some effects of freezing, of cooling and of warming. *Heart* **13**, 27 (1926). — LINKER: Die physikalisch-meteorologische Grundlage der medizinischen Klimatologie. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1935**, 475. — LODE: Über die Beeinflussung der individuellen Disposition zu Infektionskrankheiten durch Wärmeentziehung. *Arch. f. Hyg.* **23**, 344 (1897). — LOTZE: Paroxysmale Kältehämoglobinurie und Vitamin C. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 941.
- MARCHAND: Die Kälte als Krankheitsursache. In KREHL und MARCHANDS Handbuch der allgemeinen Pathologie. Leipzig 1908 (Lit.). — MATTHES: Das Wasser bei äußerer Anwendung. Handbuch der Balneologie, herausgeg. von DIETRICH und KAMINER, Bd. 2. Leipzig 1922 (Lit.). — MEYER, E.: Die Hämoglobinurie. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI/1, S. 589. Berlin: Julius Springer 1928 (Lit.). — MÜLLER, FRIEDRICH v.: Der Keimgehalt der Luftwege bei gesunden Tieren. *Münch. med. Wschr.* **1897 II**, 1382. — MUNK: (1) Über Lymphatismus als aliterimmune Konstitution. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 II**, 1453. — (2) Elektrische Funktionsvorgänge in der Haut bei Erkältung. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1619. — MUNK u. FLOCKENHAUS: Über die Ruhestrome der menschlichen Haut. *Z. exper. Med.* **61**, 363 (1928).
- NÄGELBACH: Die Entstehung des Kälteangrän. *Dtsch. Z. Chir.* **160**, 205 (1920) (Lit.). — NEDZEL: Pathogenesis of nephritis due to exposure to cold. *J. of Urol.* **31**, 685 (1934).
- PFLÜGER: Über Wärme und Oxydation der lebenden Materie. *Pflügers Arch.* **18**, 247 (1878). — PLAUT: Über den Stoffwechsel bei der Wärmeregulation. *Z. Biol.* **76**, 183 (1922). — POPKEN: Über juvenile Spontangrän. *Beitr. path. Anat.* **97**, 396 (1936) (Lit.). — PÓVOA: Urticaire par le froid. *Rev. sud-amér. Méd.* (Paris) **1933**, 354.
- RATSOHAW: Durchblutungsstörungen und Berufsschäden. Bedeutung von Kälte- und Nässe-schäden für die Entstehung peripherer Durchblutungsstörungen. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1936**, 220. — REHBERG u. CARRIER: Studies on the Physiology of Capillaries. V. Skand. *Arch. Physiol.* (Berl. u. Lpz.) **42**, 250 (1922). — REICHE: Der initiale Wärmeverlust (Erstarrung) bei frühzeitig geborenen und „lebensschwachen“ Kindern. *Dtsch. med. Wschr.* **1918 I**, 491. — REINCKE: Beobachtungen über die Körpertemperatur Betrunkener. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **16**, 12 (1875). — REINEBOTH: Experimentelle Untersuchungen über den Entstehungsmodus der Suggilationen der Pleura in Folge von Abkühlung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **62**, 63 (1899). — REINEBOTH u. KOHLHARDT: Blutveränderungen

in Folge von Abkühlung. Dtsch. Arch. klin. Med. **65**, 192 (1901). — REINHARDT: Zur Kasuistik der niedrigsten subnormalen Körpertemperaturen beim Menschen, nebst einigen Bemerkungen über Wärmeregulierung. Berl. klin. Wschr. **1884 I**, 540. — RIEHL jun. u. RISAK: Zur Pathogenese der Kälteurticaria und ihrer Zusammenhänge mit der paroxysmalen Hämoglobinurie. Z. klin. Med. **124**, 29 (1933) (Lit.). — RISCHLER: Über die histologischen Veränderungen nach der Erfrierung. Beitr. path. Anat. **28** (1900). — ROMBERG, v.: Über Störungen der Arterienfunktion. Med. Klin. **1930 II**, 1317. — ROSSBACH: Über die Behandlung des Hustens und Schleimauswurfs. Berl. klin. Wschr. **1882 I**, 281, 302. — RUBNER: Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Leipzig u. Wien 1902. — RÜHEMANN: Ist Erkältung eine Krankheitsursache und inwiefern? Leipzig: Georg Thieme 1898 (Lit.).

SALÉN: (1) Beitrag zur Kenntnis über Verlauf und Prognose der Kältehäemoglobinurie. Acta med. scand. (Stockh.) **75**, 612 (1931). — (2) Thermostabiles, nicht komplexes (Auto-)Hämolyisin bei transitorischer Kältehäemoglobinurie. Acta med. scand. (Stockh.). Suppl. **78**, 870 (1936). — SCHADE: (1) Untersuchungen in der Erkältungsfrage. Münch. med. Wschr. **1919 I**, 1021. — (2) Beiträge zur Umgrenzung und Klärung einer Lehre von der Erkältung. Z. exper. Med. **7**, 275—374 (1919). — (3) Wärme. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, S. 392. Berlin: Julius Springer 1926 (Lit.). — SCHMIDT u. KAETTES: Experimentelle Studien zur Genese der „Erkältungs“-Katarrhe. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1361. — SKOUGE: Zur Frage des plötzlichen Badetodes. Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 151 (1935). — SONNENBURG u. TSCHMARKE: Die Verbrennungen und die Erfrierungen. Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 17. Stuttgart: Ferdinand Enke 1915 (Lit.). — STAEBELIN: (1) Über den Einfluß der täglichen Luftdruckschwankungen auf den Blutdruck. Med. Klin. **1913 I**, 862. — (2) Erkrankungen durch thermische Einwirkungen. Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. IV/2, S. 1397. Berlin: Julius Springer 1927 (Lit.). — STAEMMLER: Über die Folgen der Abkühlung für den Säugetierorganismus. Experimentelle Untersuchungen I. Teil. Krkh.forsch. **8**, 327, 427 (1930). — STICKER: Erkältungskrankheiten und Kälteschäden. Berlin: Julius Springer 1916. — STRASSER: Erkältung. Neue Deutsche Klinik, Bd. 3, S. 252—261. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.

THANNHAUSER: Zur Frage des Badetodes. Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1890. — TOENNIESSEN: Die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die Wärmeregulation und den Stoffwechsel. Erg. inn. Med. **23**, 141 (1923) (Lit.).

VEIL u. STURM: Beiträge zur Kenntnis der Jodstoffwechsels. Dtsch. Arch. klin. Med. **147**, 166 (1925).

WEBER: Über Erkältung und Rheuma. Z. Kreislaufforsch. **28**, 190 (1936). — WICHELS: Über den Antigencharakter individuueigener Erythrocyten und seine klinische Bedeutung. Z. klin. Med. **102**, 484 (1925). — WIETING: (1) Gefäßparalytische Kältegangrän. Zbl. Chir. **1913**, 593. — (2) Zur gefäßparalytischen Kältegangrän im Balkankrieg. Zbl. Chir. **1913**, 1985. — WINTERITZ: Vergleichende Versuche über Abkühlung und Firnissung. Arch. f. exper. Path. **33**, 286 (1893).

YASUKAWA: Experimentelle Beiträge zum Abkühlungsreumatismus. Beitr. path. Anat. **94**, 543 (1935).

ZILLESSEN: Über Erkältung als Krankheitsursache. Diss. Marburg 1879. — ZOEGE v. MANTEUFFEL: Die Arteriosklerose der unteren Extremitäten. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **10**, 343 (1902) (Lit.).

Hitzeschäden.

ARON: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen der Tropensonne auf Mensch und Tier. Berl. klin. Wschr. **1911 I**, 1115. — ARZT: Zur Therapie der Verbrennungen. Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 644.

BERHARD: Experimenteller Beitrag zur Frage des Spättodes bei Verbrennungen. Z. exper. Med. **98**, 278 (1936). — BITTORF: Über Folgezustände des Hitzschlages. Münch. med. Wschr. **1915 I**, 862. — BRODSKY: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der pathogenen Wirkung der Wärme bei hitzegefährdeten Berufen auf den Magen-Darmkanal und die Niere. Virchows Arch. **291**, 589 (1933). — BÜCKING: Manifeste Tetanie als Isolationsfolge. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1705.

DRINKER: The effects of heat and humidity upon the human body. J. ind. Hyg. a. Toxicol. **14**, 471 (1936).

EINHAUSER: Behandlung schwerer Verbrennungen mit Nebennierenrindenhormon und Vitamin C. Klin. Wschr. **1938 I**, 127. — EPPINGER: Die seröse Entzündung. Berlin: Julius Springer 1933 (Lit.).

FINKELSTEIN: Über den Sommergipfel der Säuglingssterblichkeit. Dtsch. med. Wschr. **1909 II**, 1377. — FISHER: Der Einfluß strahlender Wärme auf den menschlichen Kreislauf. Arb.physiol. **6**, 384 (1933). — FLECK u. HÜCKEL: Zur Klinik und Pathologie des Hitzschlages. Dtsch. Z. Nervenheilk. **117/119** (Nonne-Festschr.), 113 (1931) (Lit.).

GÉRIS: Tödliche diffuse Hirnhautblutung nach Hitzearbeit. Arch. Gewerbepath. **3**, 823 (1932). — GIBBS: A study of the effect of tropical sunlight upon men, monkeys and

rabbits and a discussion of the proper clothing for the tropical climate. *Philippine J. Sci.* **7**, 91 (1912). — GOLDSCHIEDER u. FLATAU: Normale und pathologische Anatomie der Nervenzellen. Berlin 1898. — GRANT, PEARSON and COMEAN: Observations on urticaria provoked by emotion, by exercise and by warming the body. *Clin. Sci.* **2**, 253 (1936).

HALL and WAKEFIELD: A study of experimental heatstroke. *J. Amer. med. Assoc.* **89**, 177 (1927). — HANDLOSER: Hitzschlag. In WALDMANN u. HOFFMANN'S Lehrbuch der Militärhygiene. Berlin: Julius Springer 1936. — HEDINGER: Zur Lehre des Hitzschlages. *Verh. dtsh. path. Ges.* 15. Tagg Straßburg **1912**, 193. — HEILMANN and MONTGOMERY: Heat disease. A clinical and laboratory study. *J. ind. Hyg. a. Toxicol.* **18**, 651 (1936). — HEYDE u. VOGT: Studien über die Wirkung des aseptischen chirurgischen Gewebdefektes und Versuche über die Ursache des Verbrennungstodes. *Z. exper. Med.* **1**, 59 (1913). — HILL and CAMPBELL: Heating of the tissues of the body by light and heat rays. *Lancet* **204**, 746 (1923). — HILLER: (1) Der Hitzschlag auf Marschen. *Bibliothek von Coler*, Bd. 14. 1902. — (2) Wesen und Behandlung des Hitzschlages. *Dtsch. med. Wschr.* **1913 I**, 1185. — HIRSCHFELD: Über den Hitzschlag. *Dtsch. med. Wschr.* **1893 I**, 668. — HOVERSON: A case of hyperpyrexia in artificial fever therapy. *Amer. J. med. Sci.* **186**, 557 (1933).

ILLOWAY: Die Ätiologie, Pathologie und Therapie der Sommerdiarrhoen der Kinder. Berlin 1905. — ISHIZAWA: Über die Ursache des Frühstodes nach Verbrühungen. *Tohoku J. exper. Med.* **26**, 527 (1935).

KOLISKO: Über Befunde an den Nebennieren beim Verbrennungstod. *Z. gerichtl. Med.* **47** (I. Suppl.), 217 (1914). — KOPP and SOLOMON: Shock syndrome in therapeutic hyperpyrexia. *Arch. int. Med.* **60**, 597 (1937). — KREIBISCH: Über Verbrennung. *Med. Klin.* **1929 II**, 1656. — KROGH: Anatomie und Physiologie der Kapillaren. Übersetzt von EBBECKE. Berlin: Julius Springer 1924 (Lit.).

LACROIX: Ricerche sperimentali sulle alterazioni istologiche, ematologiche ed istochimiche indotte dalla morte per ipertermia ambientale (colpo di calore). *Fol. med. (Napoli)* **24**, 21 (1938). — LAMBERT: Report of 805 cases of sunstroke in New York. *N. Y. med. News* **71**, 97 (1897). — LEHMANN u. SZAKÁLL: (1) Die Bedeutung des Flüssigkeits- und Chlorsatzes für die Leistungsfähigkeit des Hitzarbeiters. *Arb.physiol.* **9**, 630 (1937). — (2) Der Chlorstoffwechsel bei Hitzarbeit. *Arb.physiol.* **9**, 653 (1937). — (3) Anpassungserscheinungen an Hitzarbeit. *Arb.physiol.* **9**, 678 (1937). — LEHNER u. RAJKA: Wärmeuricaria. *Arch. f. Dermat.* **158**, 402 (1929). — LEVY: The pathological action of light III. „Light stroke“ and its relation to „heat stroke“. *J. of Path.* **36**, 31 (1933). — LIFFELT: Sonnenbrand, Hitzschlag und Sonnenstich. *Z. ärztl. Fortbildg* **34**, 399 (1937).

MACLEOD and TAYLOR: Effects of hot and cold applications to the surface of the body on the temperature of the muscles, liver, kidneys and brain. *Lancet* **201**, 70 (1921). — MADSEN: „Heizerkrämpfe“. Ein Beitrag zur Genese und Symptomatologie der kalorischen Krankheit. *Kongreßzbl. inn. Med.* **16**, 513 (1921). — MARCHAND: Die thermischen Krankheitsursachen. *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. 1, S. 54. 1908 (Lit.). — MATTHES: Das Wasser bei äußerer Anwendung. *Handbuch der Balneologie von DIETRICH und KAMNER*, Bd. 2. Leipzig 1922 (Lit.). — MEINERT: Über Cholera infantum. *Ther. Mh.* **1891**, H. 10—12. — MELCZER u. WLASSICS: Über die Wärmeüberempfindlichkeit. *Arch. f. Dermat.* **176**, 157 (1937).

NAKATA: Das Verhalten der Nebennieren und der Milz bei Verbrennung. *Beitr. path. Anat.* **73**, 439 (1915). — NIEMEYER: Die Nebennierenveränderungen bei experimentellen Vergiftungen und bei Verbrühungen. *Z. exper. Med.* **14**, 346 (1921). — NIKOLAN et POIN-CLOUX: Recherches sur les brûlures. *Ann. Inst. Pasteur* **52**, 217 (1934).

OLBRYCHT u. RAMNET: Der Einfluß der Verbrühung, des anaphylaktischen Shocks und der parenteralen Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe auf das histologische Bild der Nebenniere. *Z. gerichtl. Med.* **3** (1924).

PFEIFFER: (1) Das Problem des Verbrühungstodes. *Wien: Hölzel* 1913. — (2) Die Eiweißzerfallsvergiftungen. *Krkh.forsch.* **1**, 407 (1924) (Lit.).

REHDER: Behandlung des Sonnenstiches mit Lumbalpunktion. *Med. Klin.* **1921 I**, 562. — RIEHL jun.: Experimentelle Untersuchungen über den Verbrennungstod. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* **135**, 369 (1928). — RIETSCHEL: Die Sommersterblichkeit der Säuglinge. *Erg. inn. Med.* **6**, 369 (1910) (Lit.). — RÖMER: Sonnenbäder und Nervensystem. *Dtsch. med. Wschr.* **1915 II**, 832.

SCHADE: Wärme. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 17, S. 392. Berlin: Julius Springer 1926 (Lit.). — SCHMIDT: Über Hitzschlag an Bord von Dampfern der Handelsflotte. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **5** (1901). — SCHÜRSMANN: Der Hitzschlag im Lichte der Kollapsforschung. *Veröff. Heeresan.wes.* **105**, 218 (1938). — SEGERDAHL: Ein Fall von Hitzschlag während Atropinbehandlung. *Acta med. scand.* (Stockh.) **83**, 278 (1934). — SONNENBURG u. TSCHMARKE: Die Verbrennungen und die Erfrierungen. *Neue Deutsche Chirurgie*, Bd. 17. Stuttgart: Ferdinand Enke 1915 (Lit.). — STAEHELIN: Erkrankungen durch thermische Einwirkungen. *Handbuch der inneren Medizin*,

2. Aufl., Bd. IV/2, S. 1397ff. Berlin: Julius Springer 1927 (Lit.). — STEINHAUSEN: Inso-
lation und Nervensystem. Bibliothek von Coler, Bd. 30, 1910 (Lit.). — STIGLER: Verglei-
chende Untersuchung der physiologischen Wärmeregulation bei Steigerung der Körper-
temperatur infolge hoher Außentemperatur, bei Fieber und bei Hitzschlag. Naunyn-
Schmiedebergs Arch. **152**, 68 (1930) (Lit.).

TALBOT: Heat cramps. *Medicine* **14**, 323 (1935). — TALBOT and MICHELSEN: Heat cramps.
A clinical and chemical study. *J. clin. Invest.* **12**, 533 (1933).

VOGT: Über histologische Befunde beim Verbrennungstod. *Virchows Arch.* **273**, H. 1
(1929) (Lit.).

WEIDENFELD: Über den Verbrennungstod. *Arch. f. Dermat.* **61**, 301 (1902) (Lit.). —
WERTHEMANN u. ROESSIGER: Über gewebliche Veränderungen bei wiederholten mehrzei-
tigen Verbrennungen der Haut der weißen Maus. *Z. exper. Med.* **73**, 631 (1930). — WIESEL:
Über Befunde am chromaffinen System beim Hitzschlag. *Virchows Arch.* **183**, 163 (1906). —
WILLKOX: (1) The nature, prevention and treatment of heat hyperpyrexia. The clinical
aspect. *Brit. med. J.* Nr 3090, 392 (1920). — (2) Heat hyperpyrexia. *Lancet* **198**, 648
(1920). — WOHLWILL u. STRAUSS: Der Hitzschlag. In KRAUS-BRÜGGSCH'S Spezielle Pathologie
und Therapie innerer Krankheiten, Bd. X/2, S. 445. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg
1924 (Lit.).

Erkrankungen durch Lichtstrahlen.

BACHEM: Die Lichtdurchdringung der menschlichen Haut. *Strahlenther.* **39**, 30 (1931). —
BETZ: Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins
und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffes. *Dtsch. Arch. klin. Med.*
112, 476 (1913). — BLUM and WEST: Studies of an urticarial response to blue and violet
light in man. *J. clin. Invest.* **16**, 261 (1937). — BRODY: Le rôle du pigment dans la biologie
de la lumière et dans l'effet thérapeutique des bains de lumière. II. internat. Lichtkongr.
Kopenhagen 1932, 181, 393. — BÜNGELER: Über die Entstehung von Hautcarcinomen und
Hautsarkomen nach Sonnenbestrahlung und Photosensibilisierung. *Klin. Wschr.* **1937 I**,
1012 (Lit.).

DESCHWANDEN, v.: Wirkung der Höhe und der Bestrahlung mit natürlicher Höhensonne
auf den Kohlehydratgehalt der Leber und der Muskeln. *Strahlenther.* **46**, 713 (1933) (Lit.). —
DORNO: (1) Physik der Sonnen- und Himmelsstrahlung. *Strahlenther.* **9**, 467 (1919). —
(2) Physik der Sonnen- und Himmelsstrahlung. *Lehrbuch der Strahlentherapie*, Bd. 1,
S. 29—70. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1925. — (3) Beiträge zur Kenntnis
des Sonnen- und Quarzlichterythems und -pigments. *Strahlenther.* **22**, 70 (1926). — DUKE:
Urticaria caused by light. *J. amer. med. Assoc.* **80**, 1835 (1923). — DURIG: Zur Physiologie
und Pathologie des mittleren Höhenklimas. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 11. — DURIG,
v. SCHRÖTTER u. ZUNTZ: Über die Wirkung intensiver Belichtung auf den Gaswechsel und
die Atemmechanik. *Biochem. Z.* **39**, 469 (1912).

EDER u. FREUND: Untersuchungen von Lichtschutzsalben gegen Ultraviolett und
damit zusammenhängende prinzipielle Fragen. Biologisch wirksame Spektralzonen, indi-
viduelle Lichtempfindlichkeit, Prüfungsmethoden. *Strahlenther.* **55**, 560 (1936) (Lit.). —
ELLINGER: (1) Über die Entstehung eines den Blutdruck senkenden und den Darm erregen-
den Stoffes aus Histidin durch Ultraviolettbestrahlung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.*
136, 129 (1928). — (2) Weitere Untersuchungen über die Entstehung des Lichterythems.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. **149**, 343 (1930). — (3) Weitere Untersuchungen über die
Entstehung eines histaminähnlichen Körpers aus Histidin unter Ultraviolettbestrahlung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. **153**, 120 (1930). — (4) Die Ätiologie des Lichterythems vom
Standpunkt des Latenzstadiums aus betrachtet. *Strahlenther.* **40**, 760 (1931). — (5) Über
Ergebnisse der lichtbiologischen Konstitutionsforschung an Lungentuberkulosen und ihre
Bedeutung für die Heliotherapie der Lungentuberkulose. *Strahlenther.* **48**, 759 (1933). —
(6) Die Bedeutung der Hautkapillaren für die Lichtempfindlichkeit. *Klin. Wschr.* **1934 I**,
443. — (7) Zur Frage der Wertbestimmung von Lichtschutzmitteln. *Naunyn-Schmiede-
bergs Arch.* **175**, 481 (1934). — (8) Die biologischen Grundlagen der Strahlenbehandlung.
Sonderband XX zur Strahlentherapie. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1935 (Lit.).

FREI: Lokale urticarielle Hautreaktion auf Sonnenlicht. *Arch. f. Dermat.* **149**, 124
(1925).

GROEDEL u. LOSSEN: Schäden aus Anwendung elektro-physikalischer Heilverfahren
(Höhensonne, Solluxlampe, Diathermie, Radium). *Strahlenther.* **41**, 372 (1931). — GÜNTHER:
Die Hämatoporphyrie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **105**, 89 (1911).

HASSELBACH: (1) Quantitative Untersuchungen über die Absorption der Haut von
ultravioletten Strahlen. *Skand. Arch. Physiol.* (Berl. u. Lpz.) **25**, 55 (1911). — (2) Neu-
tralitätsregulation und Reizbarkeit des Atemzentrums in ihren Wirkungen auf die Kohlen-
säurespannung des Blutes. *Biochem. Z.* **46**, 403 (1912). — HAUSMANN: (1) Die sensibili-
sierende Wirkung des Hämatoporphyrins. *Biochem. Z.* **30**, 275 (1911) (ältere Lit.). —
(2) Über die sensibilisierende Wirkung der Porphyrine. *Biochem. Z.* **67**, 309 (1914). —

(3) Grundzüge der Lichtbiologie und Lichtpathologie. Sonderband VIII zur Strahlentherapie, 1923 (Lit.). — (4) Allgemeine Lichtbiologie und Lichtpathologie. Lehrbuch der Strahlentherapie, Bd. 1, S. 613—724. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1925. — (5) Über Licht und Krankheiten, nebst Bemerkungen zur Organisation lichtbiologischer Untersuchungen im Hochgebirge. Strahlenther. **22**, 205 (1926) (Lit.). — (6) Über photobiologische Sensibilisation und Desensibilisation im Ultraviolett und ihre Beziehung zu den Lichterkrankungen. Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 1257. — HAUSMANN u. FISCHER: Über Lichtwirkung auf Tuberkulin. Strahlenther. **40**, 750 (1931). — HAUSMANN u. LOEVY: Die hämolytische Wirkung der Sonnenstrahlen. Biochem. Z. **173**, 1 (1926). — HAUSMANN u. SONNE: Über die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins im Ultraviolett. Strahlenther. **25**, 174 (1927). — HAUSSER u. VAHLE: Die Abhängigkeit des Lichterythems und der Pigmentbildung von der Schwingungszahl (Wellenlänge) der erregenden Strahlung. Strahlenther. **13**, 41 (1921). — HENSCHKE u. SCHULZE: Untersuchungen zum Problem der Ultraviolett-Dosimetrie. III. Mitt.: Über Pigmentierung durch langwelliges Ultraviolettlicht. Strahlenther. **64**, 14 (1939). — HERLITZ, JUNDELL u. WAHLGREEN: Durch Ultraviolettbestrahlung erzeugte maligne Neubildungen bei weißen Mäusen. Acta paediatr. (Stockh.) **10**, 321 (1931). — HILL: The science of ventilation and open air treatment, Part. 2. Med. Research Council Special Reports Series 1920, Nr 52. — HISSINK: Über das Verhalten der kleineren Lungenkavernen bei Lichtbäderbehandlung. Strahlenther. **60**, 427 (1937). — HOFFNER: Die biologischen Wirkungen der sichtbaren und ultravioletten Strahlen. Strahlenther. **34**, 558 (1929) und Naunyn-Schmiedebergs Arch. **147**, 31 (1929). — HOLTZ: Die Entstehung von Histamin aus Histidin durch Bestrahlung. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **175**, 97 (1934). — HUNTEMÜLLER: Die Wirkung der Lichtstrahlen auf die natürlichen Abwehrkräfte (Alexine) im Blutserum. II. Ultrarote und Helligkeitsstrahlen. Strahlenther. **40**, 743 (1931).

JESONEK: Lichtbiologie und Lichtpathologie. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1912. — JODLBAUER: Die physiologischen Wirkungen des Lichtes. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17. Berlin: Julius Springer 1926 (Lit.).

KALLÓS u. KALLÓS-DEFFNER: Die Wirkung des Ultraviolettlichtes auf den Kohlehydratstoffwechsel. Strahlenther. **50**, 191 (1934). — KELLER: (1) Über die Wirkung des ultravioletten Lichtes auf die Haut unter besonderer Berücksichtigung der Dosierung. 3. Zur Histologie der Lichtentzündung. Strahlenther. **16**, 537 (1924) (Lit.). — (2) Über die Bedeutung des Pigmentlichtschutzes in der menschlichen Haut. Verh. 2. internat. Lichtkongr. **1932**, 248, 393. — KESTNER, DANNMEYER, PEEMÖLLER u. LIEBESCHÜTZ-PLAUT: Die Heilwirkung des Höhenklimas. Klin. Wschr. **1925 I**, 910. — KESTNER, PEEMÖLLER u. PLAUT: Die Einwirkung der Strahlung auf den Menschen. Klin. Wschr. **1923 II**, 2018. — KITTEL u. STAHL: Die Beeinflussung der Höhensonnenerythem- und pigmentbildung durch diätetische Maßnahmen und durch Applikation verschiedenartiger Salben. Strahlenther. **48**, 283 (1935) (Lit.). — KOENIGSFELD: (1) Stoffwechsel- und Blutuntersuchungen bei Bestrahlung mit künstlicher Höhen Sonne. Z. klin. Med. **91**, 159 (1921) (ausführliche Lit.). — (2) Das Verhalten des Antitrypsins bei Bestrahlungen mit künstlicher Höhen Sonne. Klin. Wschr. **1922 I**, 58. — KROETZ: (1) Zur Biochemie der Strahlenwirkungen. I. Der Einfluß ultravioletter und Röntgenstrahlen auf die aktuelle Blutreaktion und auf die Erregbarkeit des Atemzentrums. Biochem. Z. **151**, 146 (1924). — (2) Zur Biochemie der Strahlenwirkungen. II. Der Einfluß der ultravioletten und Röntgenstrahlung auf den Wasser-, Salz- und Eiweißbestand des Serums. Biochem. Z. **151**, 449 (1924).

LEFESCHKIN: Über den Einfluß des Sonnenlichtes auf die roten Blutkörperchen des Menschen in vivo. Strahlenther. **51**, 339 (1934). — LEWIS: Die Blutgefäße der menschlichen Haut. Berlin 1928. — LEWELLYN: Light and sexual periodicity. Nature (Lond.) **1932**, 868. — LOEWY u. DORNO: Über Haut- und Körpertemperaturen und ihre Beeinflussung durch physikalische Reize. Strahlenther. **20**, 411 (1925).

MALOWAN: Über die Wirksamkeit der Lichtschutzsalben. Z. physik. Ther. **45**, 206 (1933). — MARTENSTEIN: Experimentelle Untersuchungen bei Hydroa vacciniforme. Arch. f. Dermat. **140**, 300 (1922). — MEMMESHEIMER: Neue Probleme der Lichtbiologie der Haut. Klin. Wschr. **1930 I**, 337. — MERTZ: Fermentvermehrung im Serum nach Licht- und Röntgenbestrahlungen. Ein Index für Zellerfallsvorgänge. Strahlenther. **22**, 301 (1926). — MIESCHER: (1) Strahlenschutz und Lichtgewöhnung. Klin. Wschr. **1929 I**, 840. — (2) Die Schutzfunktionen der Haut gegenüber Lichtstrahlen. Strahlenther. **39**, 601 (1931). — (3) Le rôle du pigment dans la biologie de la lumière et dans l'effet thérapeutique des bains de lumière. Verh. 2. internat. Lichtkongr. **1932**, 210, 393. — (4) Untersuchungen über die Bedeutung des Pigmentes für den Lichtschutz der Haut. Strahlenther. **45**, 201 (1932). — (5) Sind Ultraviolett- und Sonnenbestrahlungen gefährlich? Strahlenther. **60**, 134 (1937). — MÖHRING u. WITTE: Über den Einfluß des sichtbaren und infraroten Lichtes einer neuen Bestrahlungslampe auf das Blutbild des Menschen. Strahlenther. **60**, 142 (1934).

PERTHES: Über Strahlenimmunität. Münch. med. Wschr. 1924 II, 1301. — PINKUSSEN: Der Einfluß von Quantität und Qualität zugestrahlten Lichtes auf Veränderungen des Stoffwechsels. Verh. 2. internat. Lichtkongr. 1932, 678. — POLLAND: Le rôle du pigment dans la biologie de la lumière et dans l'effet thérapeutique des bains de lumière. Verh. 2. internat. Lichtkongr. 1932, 274, 393. — PUTSCHAR u. HOLTZ: Erzeugung von Hautkrebsen bei Ratten durch langdauernde Ultraviolettbestrahlung. Z. Krebsforsch. 33, 219 (1930).

REHDER: Behandlung des Sonnenstiches mit Lumbalpunktion. Med. Klin. 1921 I, 562. — RÖMER: Sonnenbäder und Nervensystem. Dtsch. med. Wschr. 1915 II, 832. — ROFFO: Krebs und Sonne. Erzeugung von Krebsen und Sarkomen durch intensive Sonnenbestrahlung. Biol. Inst. Med. exper. Cánc. Buenos Aires 11, 353 (1934). — ROTHMANN: (1) Untersuchungen über die Physiologie der Lichtwirkungen. Z. exper. Med. 36, 398 (1923) (Lit.). — (2) Die Beeinflussung der Lichtentzündung und der Pigmentierung durch Novocaineinspritzungen. Strahlenther. 22, 729 (1926). — (3) Die Wirkung des Ultraviolettlichtes auf den Fettstoffwechsel. Strahlenther. 51, 364 (1934).

SCHULZE u. ROTHMANN: Über die Absorption des entzündungserregenden ultravioletten Lichtes in der menschlichen Haut. Strahlenther. 22, 136 (1926). — SETZ: Die Kennzeichnung der Ultraviolettstrahlungsquellen durch das Erythem. Dtsch. med. Wschr. 1933 II, 1358. — SONNE: The Mode of Action of the Universal Light Bath. Acta med. scand. (Stockh.) 54, 336 (1921). — STAEHELIN: Die Erkrankungen durch Lichtstrahlen. Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. IV/2, S. 1450. Berlin: Julius Springer 1927 (Lit.).

TEPLOFF u. MESCHERISKAJA: Die Veränderung des Blutumsatzes unter dem Einfluß systematischer Quarzlampebestrahlung. Dtsch. Arch. klin. Med. 174, 399 (1932).

URBACH u. KONRAD: Über eine durch den langwelligen Anteil des Sonnenspektrums erzeugte Lichtdermatose vom Typus der Prurigo aestivalis Hutchinson. Strahlenther. 32, 193 (1929).

VAHLE: Optische Grundlagen der Lichttherapie und die in der Lichtbehandlung gebräuchlichen Lichtquellen. Lehrbuch der Strahlentherapie, Bd. 1, S. 71—216. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1925.

YOSHINE: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des ultravioletten Lichtes auf den Eiweißstoffwechsel. Strahlenther. 18, 201 (1924).

Röntgenstrahlen.

ADLER: (1) Weitere Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel bei Röntgenbestrahlung. Strahlenther. 45, 563 (1932). — (2) Die Säurevergiftung des Organismus durch Röntgenstrahlen. Klin. Wschr. 1933 I, 300. — ALBERS-SCHÖNBERG: Über eine bisher unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Organismus der Tiere. Münch. med. Wschr. 1903 II, 1859. — ALTSCHUL u. SCHILLER: Verhütung des Röntgenkaters durch Insulin. Med. Klin. 1934 II, 1458.

BAGG: (1) The absence of one Kidney associated with hereditary abnormalities in the descendants of x-rayed mice. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 21, 145 (1923). — (2) The absence of both Kidneys associated with hereditary abnormalities in mice. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 21, 228 (1923). — BAGG and LITTLE: Hereditary structural defects in the descendants of mice exposed to Roentgen ray irradiation. Amer. J. Anat. 33, 119 (1924). — BAUMANN: Sarkomentwicklung nach Röntgenbestrahlung wegen Gelenktuberkulose. Strahlenther. 25, 373 (1927). — BECK: (1) Zur Frage des Röntgensarkoms, zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Sarkome. Münch. med. Wschr. 1922 I, 623. — (2) Zur Frage der Röntgensarkome. Zbl. Chir. 1924, 1318. — (3) Schädigung des Knochenwachstums durch Röntgenbestrahlung. Zbl. Chir. 1928, 2849. — (4) Über Wachstumsschädigungen nach therapeutischer Röntgenbestrahlung. Strahlenther. 32, 517 (1929). — BERDITZKA: Die gesundheitlichen Gefahren der Röntgenbestrahlungen und -durchleuchtungen und ihre gerichtsärztliche Beurteilung. Veröff. Med. verw. 38, H. 46 (1932). — BEUTEL: Zur Beeinflussung der Leberfunktion durch Röntgenstrahlen. Strahlenther. 45, 344 (1932). — BÖHM: Blutbildveränderungen nach BUCKY-Bestrahlungen. Strahlenther. 35, 592 (1930). — BORAK: (1) Über neuere Versuche zur Frage: Keimdrüsenbestrahlung und Vererbung. Arch. Gynäk. 147, 304 (1931). — (2) Über die Möglichkeit und Wahrscheinlichkeit von Keimschädigungen nach Ovarialbestrahlungen. Strahlenther. 45, 751 (1932). — BOSCH: Zur Frage der Blutschädigung beim Röntgenpersonal. Radiol. Rdsch. 4, 154 (1935). — BRENNECKE: Strahlenschädigung von Mäuse- und Rattensperma, beobachtet an der Frühentwicklung der Eier. Strahlenther. 60, 214 (1937). — BRINNTZER: Blutkrankheiten als Strahlenfolge. Strahlenther. 52, 699 (1935). — BURGHEIM: Neue Untersuchungen zur Pathogenese und Therapie des Röntgenkaters. Strahlenther. 27, 297 (1927). — BUCKY: Grenzstrahlentherapie. Leipzig 1928.

CARRIÉ: Untersuchungen über Sensibilisierung gegen Grenzstrahlen. Strahlenther. 46, 697 (1931). — CASPARI: Physiologie der Röntgen- und Radiumstrahlen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, S. 343—390. Berlin: Julius Springer 1926 (Lit.).

DAVID: Allgemeinwirkungen der Röntgenstrahlen. *Strahlenther.* **26**, 419 (1927). — DIETEL: Leberextrakt gegen Röntgenkater. *Strahlenther.* **48**, 210 (1933). — DIETEL u. PROBST: Zur Entstehungsweise und Behandlung des Strahlenkaters. *Strahlenther.* **52**, 270 (1935). — DOHAN u. KIENBÖCK: Die Schädigungen der Haut durch Berufs- und gewerbliche Arbeit. Beihefte z. *Dermat. Wschr.* **1922**. — DOMAGK: (1) Röntgenstrahlenschädigungen der Niere beim Menschen. *Med. Klin.* **1927 I**, 345. — (2) Gewebsschädigungen nach Röntgenstrahlen. *Erg. inn. Med.* **33**, 1 (1928) (Lit.). — DOORNKAAT KOOLMAN, TEN: Schädliche Wirkungen bei Überschreiten der in der Diagnostik erlaubten Röntgenstrahlendosen. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 148. — DRIESEN: Keimschädigung durch Röntgenstrahlen. *Strahlenther.* **16**, 656 (1924). — DRUCKMANN: Schlafsucht als Frage der Röntgenbestrahlung. *Strahlenther.* **33**, 382 (1929). — DUNCKER: Röntgenstrahlen und Keimschädigung. Tierexperimentelle Grundlagen. *Strahlenther.* **37**, 142 (1930). — DYBOFF: Experimentelle Beiträge zur Frage der Nachkommenschädigung durch Röntgenstrahlen. *Strahlenther.* **24**, 288 (1927).

ELLINGER: Die biologischen Grundlagen der Strahlenbehandlung. Sonderband XX zur Strahlentherapie. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1935 (Lit.). — EVANS and ROBERTS: Splenomedullary leukaemia in an x-ray worker. *Lancet* **1928 II**, 748.

FAUST: Nachgewiesene schwere Schädigung des Perkiards nach Röntgentiefenbestrahlung der Präkordialgegend. *Strahlenther.* **43**, 749 (1932). — FELDWEG: Ein ungewöhnlicher Fall von Fruchtschädigung durch Röntgenstrahlen. *Strahlenther.* **26**, 799 (1927). — FLASKAMP: (1) Über Lokal- und Allgemeinschäden des menschlichen Körpers durch Röntgenstrahlen und radioaktive Substanzen. *Ber. Gynäk.* **6**, 1, 417 (1925); **8**, 225, 353 (1925) (Lit.). — (2) Zur Frage der Schädigung der Nachkommenschaft durch Röntgenstrahlen. *Strahlenther.* **24**, 282 (1927). — (3) Über Röntgenschäden und Schäden durch radioaktive Substanzen. Ihre Symptome, Ursachen, Vermeidung und Behandlung. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1930 (Lit.). — FÖRSTERLING: Über allgemeine und partielle Wachstumsstörungen nach kurz dauernden Röntgenbestrahlungen von Säugetieren. *Arch. klin. Chir.* **81** (II), 505 (1906). — FORFOTA: Über die biologische Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen vom Gesichtspunkte einer durch Histamin oder ähnlich wirkende Substanzen verursachten Schockwirkung. II. Zur Frage einer Histaminprophylaxe der Katererscheinungen. *Strahlenther.* **59**, 643 (1937). — FÖRFOTA u. KARÁDY: (1) Über die Wirkung kleiner (erythemunterschwelliger) Röntgenstrahlmengen auf die Magensaftsekretion des Menschen. *Z. exper. Med.* **99**, 489 (1936). — (2) Über die biologische Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen vom Gesichtspunkte einer durch Histamin oder ähnlich wirkende Substanzen verursachten Schockwirkung. *Strahlenther.* **59**, 258 (1937). — FRANKEN u. MARTUS: Geschädigte Nachkommen bei keimbestrahlten Muttertieren. *Zbl. Gynäk.* **1926**, 1, 25. — FROLA: Sulle alterazioni morfologiche del sangue e degli organi ematopoietici prodotte negli animali per effetto della inadiazione con raggi Roentgen. *Arch. di Biol.* **7**, 3 (1930).

GASSMANN: Zur Histologie der Röntgenulcera. *Fortschr. Röntgenstr.* **2**, 199 (1899). — GISSEL: Zur Therapie des Röntgenkaters. *Chirurg* **5**, 936 (1933). — GLOOR u. ZUPPINGER: Blutuntersuchungen bei prothariert-fraktionierter Bestrahlung. *Strahlenther.* **40**, 438 (1931) (Lit.). — GOTTHARDT: Das Röntgengeschwür und seine Behandlung. *Fortschr. Röntgenstr.* **29**, 746 (1922). — GRASHEY: Allgemeine Neben- und Nachwirkungen der Röntgenstrahlen, Berufsschädigungen. *Strahlenther.* **41**, 39 (1931). — GRASMANN: Zur Kasuistik der Röntgenspätschädigung der Knochen. *Münch. med. Wschr.* **1927 II**, 1960. — GROEDEL, LINIGER u. LOSSEN: Materialiensammlung der Unfälle und Schäden in Röntgenbetrieben. *Fortschr. Röntgenstr. Erg.-Bd.* **38**, 1 (1927). — GROEDEL u. LOSSEN: (1) Weitere Mitteilungen über die Gefahren bei der Röntgenstrahlenbehandlung der chirurgischen und der Hauttuberkulosen. *Beitr. klin. Tbk.* **68**, 428 (1928). — (2) Kumulations- und Kombinationsröntgensschäden. *Röntgenprax.* **1**, 32 (1929). — GURNIAC: Über Röntgenkater. *Med. Klin.* **1934 II**, 1461. — GUTZEIT: Die Erkrankungen durch Röntgenstrahlen und andere strahlende Energie. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 455.

HAAS: Beitrag zur Kenntnis der Röntgenhyposensibilität der Haut. *Strahlenther.* **29**, 608 (1928). — HAYASHI u. MARUYAMA: Die Leber des sensibilisierten Tieres als die Ursache des sog. „Röntgenkaters“. *Fortschr. Röntgenstr.* **55**, 346 (1937). — HAYER: (1) Blutbildbeobachtungen bei Röntgenbestrahlung. *Strahlenther.* **44**, 687 (1932). — (2) Ergebnisse von experimentellen Studien am peripheren weißen Blutbild nach Röntgenbestrahlung. *Strahlenther.* **50**, 193 (1934). — HEGLER u. GRIESBACH: Fall von Röntgenleukie, geheilt durch Milzexstirpation. *Röntgenprax.* **3**, 75 (1931). — HEINECKE u. PERTHES: Die biologische Wirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen. Lehrbuch der Strahlentherapie, Bd. 1, S. 725ff. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1925 (Lit.). — HERTWIG: (1) Partielle Keim-schädigungen durch Radium- und Röntgenstrahlen. *Handbuch der Vererbungswissenschaften*, Bd. 3, Bornträger 1927. — (2) Die genetischen Grundlagen der Röntgenmutationen. *Strahlenther.* **45**, 657 (1932). — HESSE: (1) Symptomatologie, Pathogenese und Therapie des Röntgenkarzinoms. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1911. — (2) Das Röntgenkarzinom. *Fortschr. Röntgenstr.* **17**, 82 (1911). — (3) Beitrag zur Frage des Strahlenkaters.

Dtsch. med. Wschr. 1936 II, 1134. — HOLFELDER: Örtliche Neben- und Nachwirkungen der Röntgenstrahlen. Strahlenther. 41, 27 (1931). — HOLFELDER u. PEIPER: Die Strahlenempfindlichkeit der Nebenniere und Wege zur Verhütung von Nebennierenschädigungen in der Röntgentherapie. Strahlenther. 15, 1 (1923). — HOLTHUSEN: (1) Physik der Röntgenstrahlen. Lehrbuch der Strahlentherapie, Bd. 1, S. 237ff. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1925 (Lit.). — (2) Biologische Wirkungen der Röntgen- und Corpuscularstrahlen. Strahlenther. 34, 564 (1929) und Naunyn-Schmiedebergs Arch. 147, 36 (1929). — (3) Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzanwendung zur Verhütung von Schäden. Strahlenther. 57, 254 (1936). — HOLTHUSEN u. ENGLMANN: Die Gefahr des Röntgencarcinoms als Folge der Strahlenbehandlung. Strahlenther. 42, 514 (1931). — HOLZKNECHT: (1) Das Anästhesieulcus der Röntgenhaut. Röntgenprax. 1, 859 (1929) und Wien. med. Wschr. 1930 I, 139. — (2) Die ersten Röntgensschädigungen der Röntgenologie und ihre Therapie. Fortschr. Röntgenstr. 44, 78 (1931). — HÜFFER: Zur symptomatischen Behandlung der Katererscheinungen nach Röntgentiefenbestrahlung. Strahlenther. 42, 181 (1931). — HUMMEL: Über Beziehungen zwischen Cholesterinstoffwechsel und Röntgenkater. Strahlenther. 38, 308 (1930).

JOCHIMS u. KOLREP: Über Gefahren der Überdosierung mit Grenzstrahlen beim wachsenden Organismus. Dtsch. med. Wschr. 1932 II, 1047. — JOST: Untersuchung über die Medikation und den Erfolg der Schwachbestrahlung und temporären Kastration mit Röntgenstrahlen bei der Frau und ihre Bedeutung für die Nachkommenschaft an Hand des Materials der Freiburger Universitätsfrauenklinik. Strahlenther. 46, 601 (1933). — JÜNGLING: Die Röntgenspätschädigungen des Kehlkopfes und Vorschläge zu deren Verhütung. Strahlenther. 15, H. 1 (1923).

KELEN: Über Spätströmungsgeschwüre. Strahlenther. 36, 116 (1930). — KÖHLER: Die subjektiven Allgemeinbeschwerden des Röntgenologen, der mindestens 25 Jahre den Röntgenstrahlen ausgesetzt war. Fortschr. Röntgenstr. 53, 490 (1936). — KÖHLER u. BROIK: Chronische Berufsströmungsschädigung der Zehen, Fußrücken und Vorderseite der Unterschenkel. Strahlenther. 57, 49 (1936). — KOHLMANN: Kurzes Handbuch der gesamten Röntgendiagnostik und Therapie. Berlin 1928. — KRAUSE: (1) Verknennung von Röntgensschädigungen. Dtsch. med. Wschr. 1929 II, 1926. — (2) Ein Beitrag zur Kenntnis des Röntgencarcinoms als Berufskrankheit. Strahlenther. 35, 210 (1930). — KRUCKENBERG: Wachsstumstörung durch Röntgenbestrahlung. Zbl. Chir. 1929, 387. — KUHLMANN: Die Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen. Strahlenther. 19, 817 (1925) (Lit.).

LACASSAGNE et COUTARD: De l'influence de l'inadiation des ovocytes sur les fécondations et les gestations ultérieures. Gynéc. et Obstétr. 7, No 1 (1923). — LENZ: Erbänderung durch Röntgenstrahlen. Münch. med. Wschr. 1927 II, 2135. — LOEFFLER: Röntgensschädigungen der männlichen Keimzelle und Nachkommenschaft. Strahlenther. 34, 735 (1929). — LOREY u. SCHALTENBRAND: Pachymeningitis nach Röntgenbestrahlung? Strahlenther. 44, 747 (1932). — LOSSEN: (1) Entstehung und Verhütung der Unfälle und Schäden in medizinischen Röntgenlaboratorien. Mschr. Unfallheilk. 33, 170, 193 (1926). — (2) Indirekte Röntgensschädigungen. Dtsch. med. Wschr. 1930 II, 1391. — LÜDIN: Erkrankungen durch Röntgen- und Radiumstrahlen. Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. IV/2, S. 1457 bis 1468. Berlin: Julius Springer 1927 (Lit.). — LÜDIN u. WERTHEMANN: Lungenveränderungen nach experimenteller Röntgenbestrahlung. Strahlenther. 38, 684 (1930). — LUXENBURGER: Temporäre Strahlenamenorrhoe und menschliche Erbforschung. Strahlenther. 45, 679 (1932) und Radiol. Rdsch. 1, 49, 53 (1932).

MANZINI u. GARDINI: Su di una interpretazione patogenetica del male da raggi. Il male da raggi è un'auto-intossicazione istaminica? Radiol. e Fis. med. J., N. s. 3, 272 (1936). — MARKIEWITZ: Über Spätschädigungen des menschlichen Gehirns durch Röntgenstrahlen. Z. Neur. 152, 548 (1935). — MARTIUS: (1) Ovarialbestrahlung und Nachkommenschaft. Strahlenther. 24, 101 (1926). — (2) Zur Frage der sog. temporären Kastration mit Röntgenstrahlen. Klin. Wschr. 1929 II, 2383. — (3) Röntgenstrahlen und Keimschädigung. Ihre Bedeutung für die gynäkologische Therapie. Strahlenther. 37, 164 (1930). — (4) Keimschädigung durch Röntgenstrahlen. Strahlenther. 41, 47 (1931). — (5) Keimschädigung durch Röntgenstrahlen. Fortschr. Röntgenstr. 44 (Kongr.-Heft), 90 (1931). — MAURER: Untersuchungen an Kindern strahlenbehandelter Mütter. Strahlenther. 45, 691 (1932) und Radiol. Rdsch. 1, 33, 50 (1932). — MARUYAMA: Experimentelle Untersuchungen über den Röntgenkater und Röntgentod. Fortschr. Röntgenstr. 46, 85 (1932). — DU MÉSNIL DE ROHEMONT: Über die Gefahr der Strahlenschädigung. Strahlenther. 56, 671 (1936). — MICHALEWSKY: Die Behandlung des Röntgenkaters mit Ephetonin. Münch. med. Wschr. 1928 II, 1336. — MONACELLI: Über Spätschädigungen nach Grenzstrahlenbehandlung. Strahlenther. 35, 581 (1930). — MÜLLER: (1) Artificial transmutation of the gene. Science (N. Y.) 66, 84 (1927). — (2) The production of mutations by X-rays. Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. 14, 9, 714 (1928). — (3) Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Erbmasse. Strahlenther. 55, 207 (1936).

NÁNÁSY: Über Röntgenschädigungen. *Strahlenther.* **54**, 670 (1935). — NAUJOKS: Fertilität und Nachkommenschaft früherer Röntgenassistentinnen. *Strahlenther.* **32**, 613 (1929). — NÜRNBERGER: (1) Zur Frage der Keimschädigung durch Röntgenstrahlen. *Strahlenther.* **21**, 577 (1926). — (2) Ovarienbestrahlung und Nachkommenschaft. *Strahlenther.* **24**, 125 (1926). — (3) Röntgenmutationen und Spätschädigung durch Röntgenstrahlen. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2233. — (4) Die tiereperimentellen Grundlagen zur Frage der Spätschädigung durch Röntgenstrahlen. *Strahlenther.* **37**, 432 (1930) (Lit.). — (5) Die Entschließung der deutschen Gesellschaft für Vererbungswissenschaft zur Frage der Spätschädigung durch Röntgenstrahlen und ihre Folgen für die Strahlentherapie. *Strahlenther.* **45**, 700 (1932).

PALEOTTI: La radioanafilassi. Considerazioni ed esperimenti. *Radiol. e Fis. med. J.*, N. s. **4**, 55 (1937). — PANKOW: Keimschädigungen durch Röntgenstrahlen. *Münch. med. Wschr.* **1930 I**, 303. — PANNEWITZ, v.: Zur Pathogenese und Therapie des Röntgenkaters. *Münch. med. Wschr.* **1927 II**, 1624. — PANSDORF u. NELL: Die Blutdruckschwankungen nach Röntgenbestrahlungen und ihre klinische Bedeutung. *Strahlenther.* **38**, 40 (1930). — PERTHES: Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf epitheliale Gewebe, insbesondere auf das Carcinom. *Arch. klin. Chir.* **71**, 935 (1903). — PRÖRRINGER: Zur Kenntnis der Röntgensarkome. *Strahlenther.* **26**, 610 (1927). — PODKAMINSKY: Über die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins gegenüber den Röntgenstrahlen. *Strahlenther.* **38**, 98 (1930).

REISNER: Fehldiagnose bei der Begutachtung von Röntgenschäden. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 II**, 1539. — REISNER u. BRADA: Generalisierte Exantheme durch Röntgenbestrahlung. *Röntgenprax.* **5**, 16 (1933). — ROTHER: Röntgentherapie. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. IX/2, S. 353—524. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1923 (Lit.).

SCHNZ: (1) Grundfragen der Strahlenbiologie. III. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 2397 (Lit.). — (2) Röntgenschädigungen. I. *Schweiz. med. Wschr.* **1928 I**, 209. — SCHMERZ: Die Röntgenradiotherapie der chirurgischen Tuberkulose. *Brun's Beitr.* **81**, 634 (1918). — SCHMIDT: Über Spätschädigungen, insbesondere Wachstumshemmungen bei röntgenbestrahlten jugendlichen Knochen- und Gelenktuberkulosen. *Brun's Beitr.* **145**, 440 (1929). — SCHMITT: (1) Strahlenbehandlung und Nachkommenschaft. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 1358. — (2) Neue Beobachtungen zur Frage der Nachkommenschädigung nach Ovarialbestrahlung. *Strahlenther.* **30**, 24 (1923). — SCHNEIDER: Über die Bekämpfung des Röntgenkaters nach Tiefentherapie. *Strahlenther.* **32**, 205 (1929) und *Fortschr. Röntgenstr.* **39**, 142 (1929). — SCHOLZ: Über die Empfindlichkeit des Gehirns für Röntgen- und Radiumstrahlen. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 189. — SCHÜRCH: Studien über Präcancerosen mit besonderer Berücksichtigung des Röntgencarcinoms. I—III. *Z. Krebsforsch.* **32**, 449 (1930); **33**, 1 (1930); **35** (1930). — SCHÜGT: Experimentelle Untersuchungen über Schädigung der Nachkommen durch Röntgenstrahlen. *Strahlenther.* **28**, 546 (1928). — SCHWEIZER: Über spezifische Schädigungen des Herzmuskels. *Strahlenther.* **18**, 812 (1924). — SEYNSCHE: Keimdrüsenbestrahlung und Nachkommenschaft. *Strahlenther.* **21**, 600 (1926). — SKORDEUR: Ein Fall von Röntgenschädigung. *Münch. med. Wschr.* **1924 I**, 617. — SNELL: Genetic changes in mice induced by x-rays. *Amer. Naturalist* **67**, 24 (1937). — SPINDLER, v.: Schädigungen durch Röntgen- und Radiumstrahlen? *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1417. — STRAUSS: Schädigungen durch Röntgen- und Radiumstrahlen. *Lehrbuch der Strahlentherapie*, Bd. 1, S. 979—1060. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1925 (Lit.).

TIMOFÉEFF-RESSOVSKY: (1) Einige Versuche an *Drosophila melanogaster* über die Beziehungen zwischen Dosis und Art der Röntgenbestrahlung und der dadurch ausgelösten Mutationsrate. *Strahlenther.* **49**, 463 (1934). — (2) Zur Frage über einen direkten oder indirekten Einfluß der Bestrahlung auf den Mutationsvorgang. *Biol. Zbl.* **57**, 233 (1937). — TROSTLER: Porphyrinemia and porphyrinuria: a warning regarding their importance in Roentgen therapy. *Radiology* **27**, 479 (1936).

WÄGNER: Bekämpfung des Röntgenkaters. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, 316. — WERNER: Weitere Beobachtungen an Röntgenkindern. *Arch. Gynäk.* **129**, 157 (1926). — WERTHEMANN: Experimentelle Röntgenschädigungen des Herzmuskels. *Strahlenther.* **38**, 702 (1930). — WETTERER: Die Radiotherapie des Auslandes. *Strahlenther.* **17**, 439 (1924) (Lit.). — WILLMS: Röntgenbestrahlung und Cholesterinspiegel im Blutserum. *Colsil und Röntgenkater.* *Strahlenther.* **42**, 171 (1931). — WOENCKHAUS: (1) Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Blut und blutbildende Organe an weißen Laboratoriumsratten. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* **131**, 335 (1928). — (2) Beitrag zur Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1930**, 363. — WOENCKHAUS u. MÜNZEL: Beitrag zur Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlung. III. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* **165**, 145 (1932).

ZWERG: Über die Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen mit besonderer Berücksichtigung ihres zeitlichen Auftretens. *Strahlenther.* **45**, 297 (1932).

Radium.

ANDERS u. LEITNER: Über die röntgenologische Darstellung von Milz, Leber und Knochenmark durch Thoriumdioxid und ihre histologischen Grundlagen. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 1097. — ARNSTEIN: Über den sogenannten Schneeberger Lungenkrebs. *Wien. klin. Wschr.* **1913 I**, 748.

BARKAN u. KIENAST: Sekundäre Thoriumspeicherung im Knochenmark. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 896. — BAUMANN u. SCHILLING: Zur Kontrastuntersuchung von Milz und Leber. I. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1249. — BOEMINGHAUS: Zur Beurteilung des Thorotrastes als Kontrastmittel in der Urologie. *Z. Urol.* **28**, 10 (1934). — BÜCHNER: Zur Kontrastuntersuchung von Milz und Leber mit Thoriumdioxid. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 1058. — BUCKY u. LEITNER: Biologische Beobachtungen bei der Speicherung von Thoriumdioxid. I. Phagozytose. *Fortschr. Röntgenstr.* **45**, 561 (1932).

COLWELL and GLADSTONE: On some histological changes produced in the mammalian brain by exposure to Radium. *Brit. J. Radiol.* **10**, 549 (1937).

DEGANELLO: Modificazione del numero delle piastrine e sullo l'azione del diossido di torio. *Biochimica e Ter. sper.* **20**, 577 (1933). — DROSCHL: Ein Fall von mehrfachen Radiumkrebsen. *Z. Krebsforsch.* **38**, 274 (1933).

EBHARDT: Kritisches zur Anwendung von Thorotrast. *Arch. klin. Chir.* **174**, 209 (1933).

FEES: Untersuchungen über die Aufnahme und Ausscheidung von Radiumsalzen, angestellt mit der Heidelberger Radiumsole. *Balneologie* **2**, 51 (1935). — FELLER u. LANGER: Strahlenmessungen an mit radiologischen Arbeiten beschäftigtem Personal und einige Schutzmaßnahmen gegen γ -Strahlen. *Acta radiol. (Stockh.)* **18**, 547 (1937). — FEWERS: Ein Todesfall nach Thorotrast. *Röntgenprax.* **5**, 207 (1933). — FLINN: (1) Elimination of radium salts from the human body. *Prelim. report. J. amer. med. Assoc.* **96**, 1763 (1931). — (2) *Amer. J. physic. Ther.*, Juni **1932**.

GETTLER and MORRIS: Poisoning from drinking radium water. *J. amer. med. Assoc.* **100**, 400 (1933). — GRANZOW: (1) Über das Verhalten der Frucht bei extragenitaler Radiumbestrahlung in der Gravidität. *Strahlenther.* **45**, 538 (1932). — (2) Tierexperimentelle Untersuchungen über die Rückwirkung extragenitaler Radiumbestrahlung auf die weibliche Fortpflanzungsfähigkeit und die Nachkommenschaft. *Z. Geburtsh.* **103**, 440 (1932). — (3) Zur Frage der Radiumwirkung auf lebenswichtige Organe (Herz, Lunge, Leber), auf Bau und Funktion des weiblichen Genitale sowie auf die Nachkommenschaft. *Arch. Gynäk.* **151**, 612 (1932).

HELD: Die Resorption von kolloidalem Thorium (Thorotrast) aus der Bauchhöhle. *Z. exper. Med.* **80**, 819 (1932). — HENNIG u. LECHNIZ: Über die Gefährlichkeit der Verwendung von Thorotrast zur instrumentellen Pyelographie bei Uretersteinen. *Z. Urol.* **28**, 6 (1934).

JANITZKY: Zur Frage der Durchlässigkeit der menschlichen Haut für Radiumemanation. *Balneologie* **2**, 117 (1935). — JANITZKY, RASCHIG, STEINKE u. WICHMANN: Untersuchungen über die Frage, ob Radiumemanation durch die Haut des menschlichen Körpers hindurchgeht. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1692.

KOCH: Biologische Versuche zur Frage der Schädigung des Phagozytosevermögens der Leukocyten nach Thorotrastspeicherung. *Frankf. Z. Path.* **47**, 429 (1935). — KREBS: Das Verhalten des Herzens bei Einführung radioaktiver Substanzen in dem Organismus. *Z. Kreislaufforsch.* **28**, 701 (1936).

LABORDE: Sur les dangers des substances radioactives introduites dans l'organisme. *Presse méd.* **1936 I**, 1915. — LAMBIN: (1) Effets tardifs des injections de dioxyde de thorium. *C. r. Soc. Biol. Paris III s.* **1922**, 225. — (2) Influence du dioxyde de thorium colloidal (thorotrast) sur la formule sanguine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 264 (1931). — LEIPERT: Über die Verteilung des Thoriums im Organismus nach Injektion von Thorotrast. *Wien. klin. Wschr.* **1931 II**, 1135. — LIVEGANI: Ricerche sperimentali di istopatologia sull'uso del thorotrast. *Policlinico, sez. med.* **39**, 373 (1932). — LÖWY: Über die Joachimsthaler Bergkrankheit. *Med. Klin.* **1929 I**, 141.

MACKE: Radiumemanation und Organismus. *Strahlenther.* **49**, 92 (1934). — MARTLAND: The occurrence of malignancy in radioactive persons. A general review of data gathered in the study of the radium dial painters, with special reference to the occurrence of osteogenic sarcoma and the inter-relationship of certain blood diseases. *Amer. J. Canc.* **15**, 2435 (1931). — MONTANARI-REGGIANI: Contributo sperimentali alla conoscenza delle alterazioni indotte dal nitrato di torio nell'organismo animale. *Arch. ital. Sci. farmacol.* **2**, 245 (1933).

NAEGELI u. LAUCHE: (1) Über Thoriumdioxid-Spätschädigungen in Lymphknoten, 3 Jahre nach der intravenösen Injektion. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1730. — (2) Histologische und röntgenologische Befunde an den inneren Organen nach intravenöser Einspritzung von Thoriumdioxid beim Hunde. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 436.

PICKHAN: Vergleich der mutationsauslösenden Wirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen bei *Drosophila melanogaster*. *Strahlenther.* **52**, 369 (1936). — POHLE and RITCHIE: Histological studies of the liver, spleen and bone marrow in rabbits following the intravenous injection of thoriumdioxide. *Amer. J. Roentgenol.* **31**, 512 (1934). — POPPER u. SCHOLL: Über Leberschädigungen nach intravenösen Thorotrastinjektionen. *Wien. klin. Wschr.* **1932 I**, 363.

RAJEWSKY: Untersuchungen zum Problem der Radiumvergiftung. I. Toxische Mengen des in den menschlichen Körper eingeführten Radiums. *Strahlenther.* **56**, 703 (1936). — RANDEATH u. SCHLESINGER: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Thorotrastes (Heyden) im Tierkörper. *Z. exper. Med.* **80**, 245 (1931). — RAVENNA: (1) Histologische Beobachtungen über die Wirkung des intravenös injizierten Thoriumdioxids. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 2151. — (2) Sull'azione immediata e a distanza dell'ossido di torio colloidale iniettato endovena e sulla possibilità del suo impiego a scopo clinico-diagnostico. *Arch. Sci. med.* **57**, 73 (1933). — REITZER and MORTLAND: Leucopenic anemia of the regenerative type due the exposure to radium and mesothorium. *Amer. J. Roentgenol.* **16**, 161 (1926). — REUFER: Über zwei Fälle von Radiumnekrose des Myokards. *Le Cancer* **1927**, 431. — ROEMHELD: Akute Vergiftung mit Thorium X. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 675. — ROF: Über die Einwirkung des Thorotrastes auf das Blut und die blutbildenden Organe. *Fol. haemat. (Lpz.)* **46**, 420 (1932). — ROSENTHAL and GRACE: Experimental radium poisoning. I. Bone marrow and lymph-node changes in rabbits, produced by oral administration of radium sulphate. *Amer. J. med. Sci.* **191**, 607 (1936). — ROSTOSKI, SAUPE u. SCHMORL: Die Bergkrankheit der Erzbergleute in Schneeberg in Sachsen. *Wien. med. Wschr.* **1928 I**.

SALANTRO: Modificazioni ematiche da thorotrast. *Haematologica (Pavia)* **15**, 491 (1934). — SARTORIUS u. VIETHEN: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Kontrastmittelwahl bei der retrograden Pyelographie, insbesondere über die Verwendbarkeit des Thorotrastes. *Z. urol. Chir.* **36**, 312 (1933). — SAUTHOLZER: Versuche zur Lösung der Frage der Permeabilität der Haut für Radiumemanation. *Strahlenther.* **48**, 519 (1933). — SCHEELE: Thorotrastreste in der Niere. Ein Beitrag zur Frage des Kontrastmittels für die Füllungsurographie. *Arch. klin. Chir.* **178**, 340 (1933). — SCHEUER: Über Pyelographie mit Thorotrast und den Übertritt des Kontrastmittels in die Niere. *Z. Urol.* **27**, 479 (1933). — SHIH and JUNG: Thrombocytopenic purpura hemorrhagica produced experimentally with thorium. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 243 (1931). — STRASBURGER: Ausnutzung der Radiumemanation und Wege der Zufuhr. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 29. — STUBBE: Radium- und Röntgenstrahlen als mutationsauslösender Faktor. *Strahlenther.* **37**, 124 (1930).

TAFT: Demonstration of gamma radiation from living patient following thorotrast injection. *Radiology* **29**, 530 (1937). — TELEKY: Berufliche Radiumschädigungen. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 619 (Lit.). — TÖNGES u. KALBFLEISCH: Ein zweiter Fall von tödlicher Lungenfibrose infolge gewerblicher Radiumeinwirkung. *Frankf. Z. Path.* **50**, 100 (1936). — TRIPOLI: Histology after thorium dioxide (thorotrast) in hepatolienographie. *Amer. J. clin. Path.* **4**, 212 (1934).

VIETHEN: Beobachtungen bei der Verwendung von Thorotrast (Thoriumdioxidsol) zur retrograden Pyelographie. *Z. Urol.* **27**, 289 (1933).

WECHTL: Unter dem Bilde einer aplastischen Anämie verlaufende Wucherungsvorgänge des Gefäßbindegewebes. *Virchows Arch.* **292**, 401 (1934). — WHITAKER, DAVIE and MURGAHOYD: Hepato-lienographie by the aid of thorotrast. Its uses and dangers. *Quart. J. Med., N. s.* **2**, 49 (1933). — WOLDRICH: Die Blutveränderungen der Radiumarbeiter Jachimsthal's. *Med. Klin.* **1931 I**, 17.

ZADEK: (1) Radiothorium bei Leukämien und im Tierversuch. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1813. — (2) Weitere Radiothorium-Studien. *Fol. haemat. (Lpz.)* **56**, 398 (1937).

Elektrische Energie; elektrischer Unfall; Blitzschlag.

ALVENSLEBEN: (1) Jahresberichte über die Tätigkeit der technischen Aufsichtsbeamten. B.G. der Feinmechanik und Elektrotechnik 1918—1922. — (2) *Berl. Ges. Chir.* **13**, II (1928). *Zbl. Chir.* **1928**, 1442. — ARNTZEN: Vorkammerflimmern nach Einwirkung von elektrischem Strom. *Norsk Mag. Laegvidensk.* **95**, 922 (1934).

BATELLI: Elektropathologie, II. Teil. Die Schädigungen durch Elektrizität. *Handbuch der gesamten medizinischen Anwendungen der Elektrizität von BUROTTAU und MANN*, Bd. 1, S. 503ff. Leipzig: W. Klinkhardt 1909 (ältere Literatur). — BEEKMANN: Gewebsverbrennungen durch große Hitze. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 743. — BEHRENDT: Elektrischer Unfall und Lungentuberkulose. *Mshr. Unfallheilk.* **37**, 297 (1930). — BINGEL: Zur Klinik und Pathogenese neurologischer Krankheitsbilder nach Blitzschlagverletzungen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **141**, 97 (1936). — BISCHOFF: Über einen Fall von Starkstromverletzung. Die Restitutionsreihe der körperlichen und geistigen Störungen. *Med. Klin.* **1911 II**,

1080. — BODÓ u. ORBÁN: Das Hervorrufen von Herzflimmern durch hochfrequente Wechselströme. Pflügers Arch. **227**, 309 (1931). — BOEHMKE: Künstliche histologische Veränderungen des Gehirns und Rückenmarkes. Virchows Arch. **293**, 180 (1934) (Lit.). — BORUTTAU: (1) Der Tod durch Elektrizität, Verhütung der Unfälle durch Starkstrom und Wiederbelebung durch elektrischen Strom Verunglückter. Berl. klin. Wschr. **1916 I**, 912. — (2) Todesfälle durch therapeutische Wechselstromanwendung und deren Verhütung. Dtsch. med. Wschr. **1917 I**, 808. — (3) Über Wiederbelebung bei Herzkammerflimmern mit besonderer Rücksicht auf Narkose- und Starkstromunfälle. Dtsch. med. Wschr. **1918 I**, 849. — BRANDIS: Epilepsie oder Hysterie oder Starkstromschädigung? Med. Klin. **1930 I**, 936.

CERNIGLIARO: Contributo allo studio del marchio da elettricità. Scritti ital. Radiobiol. med. **3**, 32 (1936). — CHRISTEN: Schädigungen durch Sinusstrom. Dtsch. med. Wschr. **1917 II**, 1536. — CICINNATI: Contributo all'anatomia patologica ed alla patogenesi della morte per scarica elettrica. Ann. Med. nav. e colon. **38**, 316 (1932).

DANNHORN: Über Schädigungen des Nervensystems durch Blitzschlag. Veröff. Volksgesdhdienst **48**, H. 7 (1937) (Lit.). — DAUTIN u. SCHILF: Versuche über die Erregbarkeit der motorischen Gehirnrinde bei verändertem Kreislauf; zugleich ein Beitrag zum elektrischen Unfalltod. Mschr. Unfallheilk. **39**, 396 (1932). — DEHMEL, JELLINEK u. KUNZ: Über rückbildungsfähiges Herzkammerflimmern im Tierversuch. Wien. klin. Wschr. **1928 II**, 1426. — DEHMEL, JELLINEK u. ROTHBERGER: Vorübergehendes Kammerflimmern durch Einwirkung von Starkstrom. Wien. klin. Wschr. **1929 II**, 1525. — DELKESKAMP: Über Verletzungen durch den elektrischen Strom. Bruns' Beitr. klin. Chir. **141**, 515 (1927). — DENGEL: Ein schwerer Blitzschlag mit Ausgang in Heilung. Münch. med. Wschr. **1931 I**, 27. — DICK: Über das Vorkommen von chronisch sich wiederholenden Anfällen von Vorhofflimmern nach Starkstromunfall. Schweiz. med. Wschr. **1928 II**, 1176. — DIMTZA: Elektrischer Unfall mit Ileus. Arch. orthop. Chir. **34**, 541 (1934). — DRINKER: The treatment of acute asphyxia. Ann. int. Med. **3**, 569 (1929).

EDENHOFER: Über Elektrizitätstodesfälle. Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1457.

FOG: Unfälle durch Elektrizität. Ugeskr. Laeg. (dän.) **89**, 339, 365 (1927). — FREIBERGER: Der elektrische Widerstand des menschlichen Körpers gegen technischen Gleich- und Wechselstrom. Elektrizitätswissenschaft **32**, 373, 442 (1933).

GERSTNER: (1) Der Einfluß elektrischer Ströme von 0—10000 Perioden pro Sekunde auf den intraabdominellen Druck. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **182**, 205 (1936). — (2) Die Innendrucke der Körperhöhlen während des elektrisch erzeugten Allgemeintetanus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **184**, 305 (1937). — (3) Über die Wirkung des elektrischen Starkstromes auf den Blutdruck. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **185**, 184 (1937). — (4) Die Bedeutung der mechanischen Folgen des allgemeinen Muskelkrampfes für den elektrischen Unfall. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **185**, 539 (1937). — GILDEMEISTER: Die passiv-elektrischen Erscheinungen im Tier- und Pflanzenreich. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VIII/2, 2. Teil, S. 657ff. Berlin: Julius Springer 1928 (Lit.). — GILDEMEISTER u. DIEGLER: Zur Lehre von der primären Schädigung des Herzens durch Starkströme. Klin. Wschr. **1922 I**, 1310. — GLADKOFF u. ORDINSKAJA: Zur Klinik der Erschütterung des menschlichen Organismus durch den Blitzschlag. Schweiz. med. Wschr. **1936 II**, 764. — GRÜN: Zur Kenntnis organischer Folgeerscheinungen nach Einwirkungen von Elektrizität. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1479.

HERING: Sinusströme als Koeffizienten in Fällen von Sekundenherztod. Münch. med. Wschr. **1917 II**, 1033. — HEUSNER: Über die Wirkungen des Blitzes auf den Menschen. Arch. klin. Chir. **31**, 659 (1885). — HICKL: Über Vorhofflimmern nach Starkstromverletzung. Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1277. — HOESSLIN, v.: Der Herztod. Erg. inn. Med. **39**, 276 (1931). — HOFF and NAHUM: The nature of ventricular fibrillation following electric shock and its prevention by acetyl- β -methyl choline chloride. Amer. J. Physiol. **110**, 675 (1935). — HOOKER: On the recovery of the heart in electric shock. Amer. J. Physiol. **91**, 305 (1929). — HUBER: (1) Starkstromverletzungen und Gefäßsystem. Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 771. — (2) Die Bedeutung des Zirkulationssystems für den Verlauf von Starkstromunfällen. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **44**, 234 (1936) (Lit.). — HÜCKEL: Zur Frage der Beeinflussung der Blutgefäße durch den elektrischen Strom. Mschr. Unfallheilk. **44**, 488 (1937). — HÜLLSTRUNG: Starkstromunfall als Ursache von Angina pectoris. Klin. Wschr. **1934 I**, 409.

ISCHIKAWA: Gasanalytische und elektrokardiographische Untersuchungen am Kreislaufapparat elektrotuierter Tiere. Z. exper. Med. **69**, 422 (1930).

JAEGER: (1) Zur Kasuistik des Selbstmordes durch elektrischen Strom. Dtsch. Z. Chir. **159**, 33 (1920). — (2) Statistische Gesetzmäßigkeiten des elektrischen Unfalls. Zbl. Gewerbehyg. **1921**, 153. — (3) Über Starkstromverletzungen. Schweiz. med. Wschr. **1921 II**, 1250. — JAFFÉ, WILLIS u. BACHEM: Über die nach elektrischen Gefäßwandschädigungen auftretenden Heilungsvorgänge. Zbl. Path. **44**, 241 (1929). — JAKSCH-WARTENHORST u.

RIHL: Vorhofflimmern nach elektrischem Trauma. *Z. exper. Med.* **50**, 110 (1926). — JELLINEK: (1) Über die Wirkung von Gleichstrom auf Herz und Kreislauf bei Hund und Kaninchen. *Pflügers Arch.* **124**, 271 (1908). — (2) Über die Bedeutung der Art und Intensität elektrischer Starkströme bei Einwirkung auf den Tierkörper. *Wien. klin. Wschr.* **1913 II**, 1793. — (3) Der elektrische Unfall. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1927 (Lit.). — (4) Klinische und pathologisch-anatomische Streiflichter aus der Elektropathologie. *Med. Klin.* **1927 II**, 1439. — (5) Wann ist die konservative Therapie elektrischer Unfälle durch eine aktive zu ersetzen? *Wien. klin. Wschr.* **1928 I**, 766. — (6) Über seltsame Ursachen elektrischer Unfälle. *Beitr. gerichtl. Med.* **9**, 110 (1929). — (7) Elektrische Verletzungen. *Klinik. Histopathologie.* Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1932 (Lit.). — (8) Klinik und Histopathologie der elektrischen Verletzung. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1677. — (9) Die Eigenart der elektrischen Verletzungen. *Röntgenprax.* **6**, 1 (1934). — (10) Trauma und Tod durch Elektrizität. *Beitr. gerichtl. Med.* **13**, 13 (1935). — JELLINEK u. POLLAK: Über Veränderungen des Zentralnervensystems nach Starkstromverletzungen. *Virchows Arch.* **293**, 165 (1934).

KARTAGENER: Spätschäden am Herzen nach elektrischen Unfällen. *Schweiz. med. Wschr.* **1936 I**, 13. — KAWAMURA: (1) Klinische und experimentelle Elektropathologie. *Z. exper. Med.* **12**, 168 (1921). — (2) Elektropathologische Histologie. *Virchows Arch.* **231**, 570 (1921). — KOEPPEN: (1) Zur Frage der Todesursache beim elektrischen Unfall. *Münch. med. Wschr.* **1933 II**, 1815. — (2) Kreislauf und Atmung bei Gleichstrom- und Wechselstromeinwirkungen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **173**, 680 (1933). — (3) Elektrizitätsschäden im Tierexperiment mit besonderer Berücksichtigung des elektrischen Todes. *Virchows Arch.* **290**, 460 (1933). — (4) Bemerkungen zu elektrischen Unfällen. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 974. — (5) Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1936**, 210. — (6) Tritt beim akuten elektrischen Tod ein Lungenödem auf? *Arch. orthop. Chir.* **37**, 391, 404 (1937). — KOEPPEN u. GERSTNER: Untersuchungen über elektrische Strommarken im Vergleich zu experimentell erzeugten Wärmeverletzungen der Haut. I und II. *Virchows Arch.* **295**, 679, 691 (1935). — KREJA: Über Starkstromverletzungen. *Brunns' Beitr.* **156**, 497 (1932).

LANGWORTHY: (1) Nerve cell injury in cases of human electrocution. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 107 (1930). — (2) Necrosis of the spinal cord produced by electrical injuries. *Bull. Hopkins Hosp.* **51**, 210 (1932). — (3) Neurological abnormalities produced by electricity. *J. nerv. Dis.* **84**, 13 (1936). — LANGWORTHY and KOUWENHOVEN: An experimental study of abnormalities produced in the organism by electricity. *J. ind. Hyg.* **12**, 31 (1930). — LAQUEUR: Zur therapeutischen Anwendung der Sinusströme. *Dtsch. med. Wschr.* **1917 II**, 1297. — LASIUS: Vorübergehende Herz- und Aortendilatation und Vestibularstörung bei einem 29jährigen Elektromonteur, verursacht durch Starkstromunfall von 50000 Volt. *Med. Klin.* **1929 II**, 1133. — LEWANDOWSKY: Über den Tod durch Sinusströme. *Dtsch. med. Wschr.* **1917 II**, 1169. — LIAN, LOYGUE et LYON-CAEN: Fibrillation auriculaire permanente consécutive à une électrocution chez un mitral. *Ann. Méd. lég. etc.* **10**, 559 (1930). — LÖWENSTEIN u. MENDEL: Hirnschädigungen durch elektrische Einwirkung (Elektrotraumatische Encephalomyelosen). *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **125**, 211 (1932) (Lit.).

MACLACHLAN: Electric shock: Interpretation of field notes. *J. ind. Hyg.* **12**, 291 (1930). — MARTIN, JOSEPH, CONVERT et DECHAUME: Les lésions vasculaires causées par les courants électriques industriels. *Lyon. chir.* **21**, 1, 13 (1924). — MEINHOLD: Zur Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse. *Dtsch. med. Wschr.* **1913 II**, 1628.

NATORP: Beiträge zur Frage der Unfälle durch elektrischen Strom. *Arch. orthop. Chir.* **23**, 366 (1925).

PANSDORF: Starkstrom und Hochspannungsschäden im Röntgenbetriebe. *Röntgenprax.* **2**, 359 (1930). — PANSE: (1) Über Schädigungen des Nervensystems durch Blitzschlag. *Mshr. Physiol.* **59**, 323 (1925) (Lit.). — (2) Die Schädigungen des Nervensystems durch technische Elektrizität. *Abh. Neur. usw.* **1930**, H. 59 (Lit.). — PARADE: Über den plötzlichen Herztod durch Kammerflimmern und seine Bekämpfung. *Z. klin. Med.* **113**, 641 (1930). — PIETRUSKY: (1) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung mittel- und hochgespannter elektrischer Ströme auf den lebenden Körper. *Z. gerichtl. Med.* **6**, 535 (1926) (Lit.). — (2) Zur Begutachtung elektrischer Unfälle. *Mshr. Unfallheilk.* **34**, 121 (1927). — (3) Über den tödlichen elektrischen Unfall. *Med. Klin.* **1930 I**, 339. — (4) Der elektrische Unfall in landwirtschaftlichen Betrieben. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **16**, 313 (1931). — (5) Die nach Einwirkung technischer Elektrizität beobachteten pathologisch-anatomischen Veränderungen. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **29**, 135 (1938). — PIETRUSKY u. JANKER: Röntgenkinematographische Untersuchungen über die Wirkung elektrischer Starkströme auf Kreislauf und Atmung des Tieres während und kurz nach der Durchströmung. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **28**, 347 (1937). — PIETRUSKY u. SCHRADER: Der elektrische Unfall im Bergbau. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **19**, 313 (1932). — PREISSNER: Isolierte Dauerschädigung des Rückenmarkes durch Blitzschlag ähnlich dem Bilde der multiplen Sklerose. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 I**, 1164.

RANZI u. CARTELLIERI: Zur Kasuistik der elektrischen Unfälle. Wien. klin. Wschr. 1929 I, 799, 867, 901. — ROSENBERG: Die sekundären Wirkungen zugeführter Elektrizität. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VIII/2, 2. Teil. Berlin: Julius Springer 1928 (Lit.).

SCHILF: Ungewöhnliche Folgen eines elektrischen Unfalls. Mschr. Unfallheilk. 37, 156 (1930). — SCHINZ u. ZOLLINGER: Materialiensammlung von Unfällen und Schäden in schweizerischen Betrieben. Röntgenprax. 2, 385, 433, 505, 546, 613 (1930). — SCHLOMKA u. SCHRADER: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von niedergespanntem Gleich- und Wechselstrom auf Kreislauf und Atmung als Beitrag zur Frage des elektrischen Unfalls. Arch. Gewerbepath. 5, 615 (1934). — SCHNETZ: Spätgangrän nach Elektrounfall. Z. klin. Med. 132, 120 (1937). — SCHÖNE: Herzschiädigung nach Starkstromunfall. Münch. med. Wschr. 1934 I, 420. — SCHOTT: Über Ventrikelstillstand (ADAMS-STOKESSche Anfälle) nebst Bemerkungen über andersartige Arrhythmien passagärer Natur. Dtsch. Arch. klin. Med. 131, 211 (1920). — SCHRADER: (1) Experimentelle Untersuchungen zur Histopathologie elektrischer Hautschädigungen durch niedergespannten Gleich- und Wechselstrom. Veröff. Gewerbe- u. Konstit.path. Jena 1932. — (2) Die Gefährdung durch elektrischen Strom. Med. Klin. 1935 I, 574. — SCHRADER u. SCHLOMKA: Elektrokardiographische Untersuchungen zur Frage des elektrischen Todes. Z. gerichtl. Med. 20, 351 (1933). — SCHRIDDE: (1) Hautverbrennungen durch hohe Hitze. Klin. Wschr. 1922 II, 2563. — (2) Der elektrische Stromtod. Klin. Wschr. 1925 II, 2143. — (3) Elektrische Verletzung und Kreislauf. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1936, 160. — SCHRIDDE u. ALVENSLEBEN: Die elektrische Verletzung. KÖNIG-MAGNUS' Handbuch der gesamten Unfallheilkunde, Bd. 1, S. 94—136. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932 (Lit.). — SIGLER and SCHNEIDER: Amer. Heart J. 11, 236 (1936). — STAEBELIN: Erkrankungen durch elektrische Energie. Handbuch der inn. Medizin, Bd. IV/2, S. 1469ff. Berlin: Julius Springer 1927 (Lit.). — STÖERLING: Das Bild einer Spinalparalyse nach Starkstromverletzung. Arch. f. Psychiatr. 100, 350 (1913).

URQUHART and NOBLE: Experimental electric shock. II. J. ind. Hyg. 11, 154 (1929).

VOGT: Rhythmusstörungen des Herzens und anginöse Zustände nach elektrischem Unfall. Klin. Wschr. 1937 II, 1671.

WEGELIN: Die pathologische Anatomie der elektrischen Unfälle. Verh. internat. Congr. Unfallheilk. u. Berufskrkh. 1, 167 (1935). — WEIGEL: Nervöse Folgeerscheinungen nach elektrischen Unfällen. Mschr. Unfallheilk. 35, 33 (1928).

Lärm.

BECK: Die Hörstörungen der Arbeiter in Lärmbetrieben. Handbuch der gesamten Unfallheilkunde, Bd. 2, S. 241. Stuttgart: Ferdinand Enke 1933 (Lit.). — BRUZZI u. MELAN: Ref. Gehörschäden durch Lärm. 12. ital. Congr. Arbeitsmed. Neapel, Fol. med. (Napoli) 1936, No 19.

KOELSCH: (1) Handbuch der Berufskrankheiten, Bd. 1. Jena: Gustav Fischer 1935 (Lit.). — (2) Lärm-Erschütterungen. Jkurse ärztl. Fortbildg 1935, H. IX, 1 (Lit.). — (3) Die Lehre vom Lärm und von den Gehörschäden. Jahresbeitr. f. ärztl. Fortbildg 1939, 24.

SCHMÜCKER u. PFANDER: Beobachtungen über Hörschäden durch Panzerabwehrgeschütz (Tak). Münch. med. Wschr. 1936 I, 184 (Lit.).

WEYRAUCH: Über den Lärm. Med. Klin. 1937 I, 853 (Lit.). — WITTE: Zur Frage der Lärmschädigungen an Bord. Mil.arzt 1937, 128.

Erschütterung.

BEINTKER: (1) Über Muskelatrophie durch Preßluftwerkzeuge. Arch. Gewerbepath. 1, 374 (1930) (Lit.). — (2) Berufskrankheiten durch Arbeit mit Preßluftwerkzeugen. R.Arb.Bl. 1938, III, 96. — BÜCKLE-DE LA CAMP: Über die Erkrankungen der Muskeln und Gelenke durch Arbeiten mit Preßluftwerkzeugen. Med. Welt 1937 II, 1348.

CURSCHMANN: Professionelle Neuritis des Nervus ulnaris dexter. Münch. med. Wschr. 1911 I, 767.

GERBIS: Amtliche Jahresberichte der Gewerbemedizinalräte, 1936. — GROTJAHN: Untersuchungen bei Anklopfen in der Schuhindustrie. Arch. Gewerbepath. 1, 687 (1930).

HAEHNER: Über Gelenkschädigungen durch Preßluftwerkzeuge. Mschr. Unfallheilk. 1930, Nr 12 (Lit.). — HAMILTON: A vasomotor disturbance in the fingers of stonecutters. Arch. Gewerbepath. 1, 348 (1930). — HENNIG u. GALLNEK: Schultermuskellähmung, hervorgerufen durch Arbeit mit Preßluftbohrhammer. Arch. orthop. Chir. 34, 149 (1934). — HOLZMANN: Zbl. Gewerbehyg. 1926, 285.

JUNGHANS: (1) Gefäßschädigungen durch Arbeit mit Preßluftwerkzeug. Arch. orthop. Chir. 1937, 421. — (2) Blutgefäßschädigungen durch Dauererschütterungen infolge Arbeit mit Preßluftwerkzeugen als Berufskrankheit. Arch. klin. Chir. 188, 466 (1937).

KOELSCH: (1) Gewerbliche Angioneurosen. *Med. Welt* **1928 II**, 1885. — (2) Handbuch der Berufskrankheiten, Bd. 1. Jena: Gustav Fischer 1935 (Lit.). — (3) Lärm-Erkrankungen. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **1935**, H. IX. 1 (Lit.).

LANGE: Durchblutungsstörungen der Gliederspitzen. *Münch. med. Wschr.* **1937 I**, 121—124, 163—167. — LEHMANN: Die Arbeit mit dem Preßlufthammer. *Med. Welt* **1933 I**, 537. — LIECHTI u. FLEISCHMANN: Untersuchungen bei Preßluftarbeitern. *Radiologia clin.* (Basel) **8**, 321 (1939). — LINDE: Über Schädigung der Ellenbogengelenke durch Arbeit mit Preßluftwerkzeugen, eine besonders bei Bergleuten häufige Erkrankung. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 2009. — LINOW: Berufskrankheiten durch Preßluftwerkzeuge in der Steinbruchindustrie. *Mshr. Unfallheilk.* **41**, 81 (1934). — LÖHR: Über funktionellen Gelenkumbau des Ellenbogengelenkes bei bestimmten Krankheiten. *Zbl. Chir.* **1930**, 2888.

McLAREN, J. W.: Schädigungen der Arbeiter durch Preßluftwerkzeuge. *Lancet* **1937 II**, 1296. — MEISS: Gelenkveränderungen durch die Benutzung von durch Preßluft getriebenen Werkzeugen. *Mshr. Unfallheilk.* **40**, 453 (1933). — MEYER-BRONITZ u. WOLLHEIM: Kapillarfunktionsstörungen als Berufskrankheit durch Schuhanklopfmaschinen. *Zbl. Gewerbehyg.* **1929**, 270.

RATSCHOW: (1) Funktionsprüfungen der peripheren Durchblutung. *Balneologie* **2**, 256 (1935). — (2) Diagnostik der peripheren Durchblutungsstörungen. *Erg. inn. Med.* **48**, 261 (1935). — REGENSBURGER: Meniskusschäden, eine Folge der Arbeit mit Preßluftwerkzeugen? *Zbl. Chir.* **1934**, 2707. — RIESENFELD-HIRSCHBERG: Über Berufsschädigungen der Anklöpfer in der Schuhfabrikation. *Zbl. Gewerbehyg.* **1928**, 14. — ROSTOCK: (1) Durch Arbeit mit Preßluftwerkzeugen hervorgerufene Veränderungen am Ellenbogengelenk. *Arch. klin. Chir.* **162**, 69 (1930). — (2) Erkrankungen der Muskeln, Knochen und Gelenke durch Arbeit mit Preßluftwerkzeugen. Handbuch der gesamten Unfallheilkunde, Bd. 2, S. 89. Stuttgart: Ferdinand Enke 1933 (Lit.). — (3) Osteochondritis dissecans des Ellenbogens und Preßluftwerkzeugsarbeit. *Arch. orthop. Chir.* **33**, 449 (1933). — (4) Gelenkschäden durch chronische Erschütterungen. *Zbl. Chir.* **1934**, 630. — (5) Die Zunahme einer Ellenbogengelenksschädigung durch Arbeit mit Preßluftwerkzeugen bei Fortsetzung dieser Arbeit. *Mshr. Unfallheilk.* **41**, 73 (1934). — (6) Gelenkschäden durch Arbeiten mit Preßluftwerkzeugen und anderer schwerer körperlicher Arbeit. *Med. Klin.* **1936 I**, 314. — (7) Gelenkschädigungen durch Arbeiten mit Preßluftwerkzeugen. *Fortschr. Röntgenstr.* **55** (Kongreßheft), 21 (1937).

SEYRING: Erkrankungen durch Arbeit mit Preßluftwerkzeugen. *Arch. Gewerbepath.* **1**, 359 (1930).

TELEKY: Industrielle Entwicklung und Gesundheit. *Med. Welt* **1931 I**, 646. — THIELE: Über die Behandlung mit aktiver Hyperämie nach GANTER. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 988. — THIELE u. REINHARD: Gefäßstörungen der Hände bei Nietern und ihre Behandlung. *Med. Welt* **1938 II**, 1207.

Kinetosen. Seekrankheit.

ABELS: Seekrankheit und Gleichgewichtssinn. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 489.

BÁRÁNY: Die Seekrankheit. Handbuch der Neurologie, Bd. 3, S. 864. Berlin: Julius Springer 1912 (Lit.). — BRUNS: (1) Untersuchungen über die der Seekrankheit zugrunde liegenden Störungen und über die Therapie dieses Zustandes. *Med. Klin.* **1914 I**, 1093. — (2) Wesen und Bekämpfung der See- und Luftkrankheit. *Münch. med. Wschr.* **1926 I**, 977. — (3) Die funktionellen Störungen des Vestibularorgans und ihre Folgen, insbesondere die Seekrankheit und deren Behandlung. *Med. Klin.* **1930 I**, 452, 613. — BRUNS u. HÖRNICKE: Die Behandlung der See-, Luft- und Eisenbahnkrankheit. *Münch. med. Wschr.* **1928 I**, 167. — BYRNE: Physiology of the semicircular canals and their relation to sea-sickness. New York 1912.

COLLEY: Weitere experimentell-klinische Untersuchungen über die Entstehung der Seekrankheit. *Z. klin. Med.* **105**, 267 (1927).

DAMMERT: Über das Wesen der See- und Luftkrankheit und neue Wege zu deren Behandlung. *Münch. med. Wschr.* **1928 I**, 566.

EPPINGER u. HESS: Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. I. *Z. klin. Med.* **67**, 345 (1909). II. *Z. klin. Med.* **68**, 205 (1909). III. *Z. klin. Med.* **68**, 231 (1909).

FISCHER, J.: Seekrankheit und Vagotonie. *Münch. med. Wschr.* **1913 II**, 1649. — FISCHER, M. H.: Die Seekrankheit. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XV/1, S. 495ff. Berlin: Julius Springer 1930 (Lit.). — FISCHER u. VEITS: Über optokinetisch ausgelöste Körperreflexe beim Menschen. *Pflügers Arch.* **219**, 579 (1928). — FISCHER u. WODAK: Zur Verminderung (Verhütung) der Nausea bei Vestibularisreizung. *Münch. med. Wschr.* **1922 I**, 400. — FLACK: Note on sea-sickness. *Brit. med. J.* Nr 3656, 176 (1931).

GOERISCH: Über resorptive Inhalationstherapie mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung der Seekrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 I**, 224. — GREUL: Erfahrungen mit Vasano. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1259.

- HIRSCH: Die Seekrankheit und ihre Bekämpfung. Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 494.
- JAMES: The sense of dizziness in deaf-mutes. Amer. J. Otol. **4**, 7 (1882).
- KERSTEN: Über die Behandlung der Seekrankheit. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1590. —
- KRAMER: Über die Seekrankheit. Prag. med. Wschr. **1892 I**, 465, 477. — KREIDL: Verslg Naturforscher u. Ärzte Kassel 1905.
- LACROZE: Diabetes und Seekrankheit. Rev. méd. lat.-amer. **14**, 1079 (1929). — LANGE: Peremesin, ein giftfreies Mittel gegen Erbrechen (besonders Schwangerschaftserbrechen, See-, Luft-, Eisenbahnkrankheit usw.). Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1327. — LENGGENHAGER: Die Genese der Luft-, See- und Eisenbahnkrankheit in neuem Lichte. Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 354.
- MARRACK: Ketosis in sea-sickness. Brit. med. J. Nr. 3656, 178 (1931). — METZLER: Über Erfahrungen mit dem Seekrankheitsmittel Vasano. Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1463.
- PINKUSSEN: Seekrankheit. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. IX/2, S. 75ff. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1923 (Lit.). — PRIBRAM: Über Seekrankheit. Wien. klin. Wschr. **1913 II**, 1888.
- RLESSE: Die Seekrankheit. Inaug.-Diss. Berlin 1888 (ältere Lit.). — ROSENBAUM: Die Seekrankheit. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. XII/2. Wien: Alfred Hölder 1896 (ältere Lit.).
- SCHLICHTING: Konstitution und Seekrankheit. Dtsch. Mil.arzt **1937**, 119. — SCHWARZE: Über eine neue Behandlung der Seekrankheit. Fortschr. Ther. **1926**, 789. — SEEL: Die Seekrankheit, ihre Ursache und ihre Behandlung (Erfahrungen mit Vasano). Med. Klin. **1930 I**, 514. — STAEHELIN: Die Seekrankheit und verwandte Zustände (Kinetosen). Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. IV/2, S. 1483ff. Berlin: Julius Springer 1927 (Lit.). — STARKENSTEIN: (1) Pharmakotherapie der Seekrankheit. Med. Klin. **1927 II**, 1489, 1529. — (2) Die Seekrankheit. Neue Deutsche Klinik, Bd. IX, S. 656ff. Berlin-Wien: Urbach & Schwarzenberg 1932 (Lit.).
- TROTSENBURG, VAN: Die Seekrankheit und ihre Verhütung. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1908.
- WEISS: Über die Behandlung der Seekrankheit mit Sauerstoffinhalationen. Münch. med. Wschr. **1926 II**, 1658.

Preßluftkrankheiten.

- ANTHONY: Untersuchungen über die Atmung bei erhöhtem Luftdruck. Beitr. Klin. Tbk. **66**, 340 (1927).
- BAADER: Gewerbekrankheiten. Erkrankungen in Preßluft. Neue Deutsche Klinik, Bd. IV, S. 166. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1930. — BLATTNER u. ZANGGER: Beitrag zur Frage der Prophylaxe der Taucherkrankheit bei Tauchern, verwendet für Unterwasserarbeiten in großen Seen. Schweiz. med. Wschr. **1930 II**, 1104. — BOBROFF u. BRENNER: Zit. nach KOELSCH u. LEDERER: Jkurse ärztl. Fortbildg **23**, H. IX, 5, 26 (1932). — BORNSTEIN: (1) Caissonkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1909 II**, 1674. — (2) Versuche über die Prophylaxe der Preßluftkrankheit. Berl. klin. Wschr. **1910 II**, 1272. — (3) Physiologie und Pathologie des Lebens in verdichteter Luft. Berl. klin. Wschr. **1914 I**, 923. — (4) Die Absturzerkrankung der Taucher. Berl. klin. Wschr. **1918 II**, 1198. — BORNSTEIN u. PLATE: Über chronische Gelenkveränderungen, entstanden durch Preßlufterkrankung. Fortschr. Röntgenstr. **18**, 197 (1911/12). — BORNSTEIN u. STROINK: Über Sauerstoffvergiftung. Dtsch. med. Wschr. **1912 II**, 1495.
- CHRIST: Über Caissonkrankheit mit besonderer Berücksichtigung einer typischen Erkrankung des Hüftgelenkes. Dtsch. Z. Chir. **243**, 132 (1934).
- DEMUTH u. MOSCHKOWSKI: Beobachtungen über die Wirkung erhöhten Sauerstoffdruckes auf gesunde Menschen. Z. exper. Med. **58**, 511 (1927).
- FRANK: „Caissonkrankheit“ der Hüftgelenke. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 457.
- GAMBIGLIANI-ZOCCOLI e LEONARDIE: Azione dell'aria compressa sulla regenerazione del sangue e sul comportamento del quadro ematico negli animali salassati. Arch. di Fisiol. **34**, 168 (1935). — GERBIS u. KOENIG: Drucklufterkrankungen. Leipzig: Georg Thieme 1939. — GERLACH: Embolie. Neue Deutsche Klinik, Bd. III, S. 93. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- HALDANE: Respiration. New Haven. Yale Univ. Press. London 1927. — HELLER, MAGER u. v. SCHROETTER: Luftdruckerkrankungen. Wien: Alfred Hölder 1900 (ältere Lit.). — HOPPE: Über den Einfluß, welchen der Wechsel des Luftdruckes auf das Blut ausübt. Arch. f. Anat. u. (Physiol. **4**, 63 (1857).
- JAEGER: Caissonerkrankung (Taucherkrankheit) des Hüftgelenkes. Mschr. Unfallheilk. **44**, 374 (1937).
- KNOFLACH: Ges. Ärzte Wien, 19. Febr. 1937. Münch. med. Wschr. **1937 I**, 719. — KOELSCH: Handbuch der Berufskrankheiten, Bd. I, S. 42, 144. Jena: Gustav Fischer

1935. — KOENIG: Praktische Erfahrungen als Überwachungsarzt für Druckluftarbeiten. Zbl. Gewerbehyg. **16**, H. 1 (1939).

LELIVA, v.: Über die Berufskrankheit der Caissonarbeiter und die prophylaktischen Maßnahmen gegen dieselbe. Vjschr. gerichtl. Med. **38**, 153—179 (1909) (ältere Lit.). — LICHTENSTEIN and ZEITLIN: Caissondisease. A histologic study of late lesions. Arch. of Path. **22**, 86 (1926). — LIE: Veränderungen in dem Nervensystem beim plötzlichen Übergang vom hohen zum normalen Barometerdruck. Virchows Arch. **178**, 142 (1904). — LIPKOWIC: Zur Frage des Einflusses von Erdboden und Menge der zugeführten Luft auf die Häufigkeit der Caissonkrankheit. Arch. Gewerbepath. **7**, 378 (1937).

MARQUORT u. RIETZ: Physiologische Untersuchungen und Beobachtungen an Druckluftarbeitern. Z. exper. Med. **106**, 684 (1939). — MAUNTZ, v.: Gesundheitliche Gefahren des Taucherdienstes und Tauchererkrankungen. Dtsch. Mil.arzt **1937**, 452. — MELLINGHOFF: Hauterscheinungen bei Caissonkrankheit. Z. klin. Med. **127**, 457 (1934).

NIKIFOROFF: Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Rückenmarkes infolge schneller Herabsetzung des barometrischen Druckes. Beitr. path. Anat. **12**, 222 (1893). — NORDMANN: Hirnbefunde bei Preßluftkrankheit. Virchows Arch. **268**, 484 (1928).

OLIVER: Compressed Air Illness in Colossel Bridge Building. Arch. Gewerbepath. **5**, 313 (1934).

PLATE: Über einen Fall von Arthritis deformans des Hüftgelenkes, entstanden durch Preßlufteinwirkung, nebst Betrachtungen über das Zustandekommen solcher Erkrankungen. Arch. orthop. Chir. **26**, 201 (1928). — PLESCH: Zur Prophylaxe und Therapie der Caissonkrankheit. Verh. dtsh. Congr. inn. Med. **1910**, 254.

QUINCKE: Experimentelles über Luftdruckerkrankungen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **62**, 464 (1910).

Reichsgesetzblatt: Jahrgang 1935, I. Teil, Nr. 58, S. 725—734.

SAKAI: Forschungen über Vorbeugung und Behandlung der Caissonkrankheit. Mitt. med. Ges. Tokio **48**, 73 (1934). — SCHALTENBRAND: Wie wirken Veränderungen des Atmosphärendruckes auf den Menschen? Münch. med. Wschr. **1933 I**, 934. — STAEBELIN: Luftdruckerkrankungen. Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. IV/2, S. 1493ff. Berlin: Julius Springer 1927 (Lit.). — STIGLER: Die Kraft unserer Inspirationsmuskulatur. Pflügers Arch. **139**, 134 (1911).

THOMSON: Die Physiologie des Tiefseetauchens. Brit. med. J. **1935**, 208.

WIETHOLD: Über den Absturztod der Taucher. Z. gerichtl. Med. **26**, 137 (1936).

Erkrankungen aus äußeren physikalischen Ursachen II.

Krankheiten durch verminderten Luftdruck und Sauerstoffmangel.

Von

TH. BENZINGER - Reclin.

Mit 6 Abbildungen.

I. Erkrankungen durch verminderten Luftdruck.

1. Die Druckfallkrankheit bei Unterdruck.

Begriffsbestimmung und Vorkommen. Die im vorangehenden Teil (LUCKE) beschriebenen Drucklutterkrankungen entstehen, wenn man beim Ausschleusen von Tauchern und Senkkastenarbeitern, die sich unter einem künstlich *erhöhten* Luftdruck befunden haben, den Luftdruck zu schnell zur Norm herabsetzt. Eine Verminderung des Luftdrucks ergibt sich aber auch stets dann, wenn durch Aufstieg mit Luftfahrzeugen oder in Unterdruckkammern die atmosphärischen Bedingungen großer Höhen aufgesucht werden. Auch unter solchen Bedingungen kommt es — neben den später zu besprechenden überragend wichtigen Sauerstoffmangelfolgen — zu einer Krankheit, die allein durch den Druckfall hervorgerufen wird. Dies macht eine übergeordnete Bezeichnung wünschenswert, welche den Krankheitsbegriff nicht gewerbehygienisch, wie das Wort Caissonkrankheit, sondern aus der Ursache allgemeingültig bestimmt. Es wird hierfür das deutsche Wort Druckfallkrankheit vorgeschlagen (der von amerikanischer Seite gewählte Ausdruck „Aeroembolismus“ erfaßt nur die embolische Krankheitsentstehung, nicht die autochthone Stickstoffentbindung in den Geweben).

Erst in letzter Zeit ist die Druckfallkrankheit der Höhenflieger besser bekannt geworden. So lange die Luftfahrttechnik große Höhen nur selten und mit mäßiger Geschwindigkeit erreichte, war die Krankheit kaum bekannt und noch weniger praktisch bedeutsam. Mit zunehmender Steigleistung und Gipfelhöhe der Flugzeuge mehren sich jedoch die Beobachtungen. ARMSTRONG (3) und HORNBERGER (55) haben darüber am ausführlichsten berichtet. Verwertbar sind selbstverständlich nur solche Erfahrungen, die bei sicherem Ausschluß von Sauerstoffmangel gewonnen worden sind.

Unter dem Begriff Druckfallkrankheit sollen die Erscheinungen verstanden werden, die der Caissonkrankheit der Senkkastenarbeiter entsprechen, d. h. durch das Freiwerden von Gasen in Körperflüssigkeiten und Geweben verursacht sind. Die Beschwerden, welche durch die Ausdehnung vorgebildeter Gasvolumina in abgeschlossenen Körperhöhlen (Mittelohr, Darmlumen) entstehen, sind abzutrennen. Während solche Beschwerden auch bei Bergsteigern und Insassen von Bergbahnen, ja sogar beim Autofahren auf Alpenstraßen auftreten können,

setzt echte Druckfallkrankheit eine bestimmte Mindestgeschwindigkeit und -größe der Druckänderung voraus.

Die Geschwindigkeit des Druckfalls dürfte bei Bergsteigern 1/40 Atm. je Stunde, bei Bergbahnen 1/8 Atm. je Stunde kaum überschreiten. Druckfallkrankheit kommt hierbei nicht vor. Bei Caissonarbeitern sind Druckänderungen von mehr als 2 Atm. je Stunde noch zulässig. Kleiner, aber von gleicher Größenordnung sind die Steigggeschwindigkeiten moderner Flugzeuge. In Unterdruckkammern kommen viel größere Geschwindigkeiten der Druckänderung vor. Besonders groß ist hier die ausschlaggebende relative Druckminderung. In Flugzeugen und Unterdruckkammern entsteht daher Druckfallkrankheit nicht selten, allerdings erst in Höhen über 7000 m.

Symptomatologie. Das häufigste, fast immer auch das erste Symptom sind Gelenkschmerzen, die den „bends“ der Taucher entsprechen. Sie treten fast niemals unter 7000 m Höhe, bzw. Nennhöhe, in Höhen über 10000 m jedoch sehr häufig auf und können sich bis zur Unerträglichkeit steigern. Kennzeichnend ist, daß vor dem Auftreten der Schmerzen nach dem schnellen Aufstieg eine Latenzzeit von 15—20 Min. verstreicht.

Bedenklicher als die Gelenkschmerzen sind die mannigfachen neurologischen Störungen, die in einem Teil der Fälle den weiteren Verlauf der Druckfallkrankheit kennzeichnen. Hierzu gehören Parästhesien verschiedener Art, oft mit gürtelförmig segmentaler Ausdehnung und motorische Ausfälle von leichtem, nur durch Dynamometermessung feststellbarem Maße bis zur Lähmung ganzer Extremitäten oder Paraplegie. Hyperreflexie wurde ebenso beobachtet wie Ataxie und Adiadochokinese. Veränderungen der Handschrift erinnern an die Bilder bei extrapyramidal-motorischen Ausfällen. Tremor ist häufig. Augenflimmern und herabgesetzte Sehleistung wurde öfter beobachtet. Es entsteht so das Bild einer herdförmig disseminierten Erkrankung des Nervensystems ohne klare Prädilektionsstellen. An allgemeinen Erscheinungen sind Kopfschmerzen häufig; in schweren Fällen kam es zu Oppressionsgefühl, Angstzuständen und kollapsähnlichen Erscheinungen mit Schweißausbruch. Erbrechen wurde mitunter noch nach mehreren Stunden beobachtet. Kopfschmerzen und Sehstörungen können noch Stunden nach der Rückkehr zum Bodendruck anhalten. Meistens verschwinden aber alle Druckfallsymptome schlagartig, wenn man auf 8000 m zurückgeht. Sie treten aber sofort und diesmal ohne Latenzzeit auf, wenn ein neuer Aufstieg angeschlossen wird. Nur die kollapsartigen Zustände können auch nach Wiederherstellung des Bodendruckes noch lange bedrohlich bleiben.

Erkennung der Krankheit. Gelenkschmerzen, die nach schnellem Aufstieg in große Höhen sich einstellen, sind stets als Druckfallerscheinungen anzusprechen. Bei anderen Symptomen sind jedoch Verwechslungen mit Höhenkrankheit (Sauerstoffmangelkrankheit) leicht möglich. Dies gilt besonders für Veränderungen der Handschrift und für kollapsartige Zustände. In Zweifelsfällen ist es gut, den gefährlicheren Sauerstoffmangel anzunehmen. Nur dann, wenn aus der Hautfarbe einwandfrei das völlige Fehlen der Cyanose erkannt werden kann, wozu man am besten Hände und Nägel betrachtet, da der Mund vom Sauerstoffgerät bedeckt wird, darf man sich bei der Diagnose Druckfallkrankheit beruhigen und langsam herabgehen oder abwarten. Bei Höhenkrankheit ist schnellste Rettung erforderlich. Diese Regeln wird selten ein Arzt anzuwenden Gelegenheit haben. Dagegen müssen sie den Besatzungen hochfliegender Flugzeuge bekannt sein.

Bei Kranken, die nach der Landung in Behandlung kommen, ist man auf die Angaben der Besatzungen über den Hergang angewiesen. War Verlust des Bewußtseins und Cyanose eingetreten, so spricht dies für Höhenkrankheit,

ebenso die in etwa $\frac{1}{3}$ der Höhenkrankheitsfälle vorkommenden Krämpfe. Gelenkschmerzen und umschriebene Lähmungen bei erhaltenem Bewußtsein sind für die Druckfallkrankheit typisch. Aus den wenig kennzeichnenden Nachbeschwerden, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Müdigkeit usw. läßt sich die Diagnose nicht stellen.

Vorbeugung und Behandlung. Für Schutz und Behandlung liegen die Verhältnisse bei der Flieger-Druckfallkrankheit anders und günstiger als bei der Senkkastenkrankheit.

Entfernung von Stickstoff aus dem Körper, das beste Vorbeugungsmittel, kann beim Fliegen durch Sauerstoffvoratmung erreicht werden, da bei Atmosphärendruck Atmung reinen Sauerstoffs für kürzere Zeit unbedenklich ist. Eine Anwendung von Helium, wie sie für Taucher Vorteile brachte, ist also nicht notwendig. Flieger, die viel an Druckfallerscheinungen leiden, können sich dadurch helfen, daß sie bereits im Beginn des Aufstiegs, nicht erst von 4000 m an, Sauerstoff atmen, gegebenenfalls schon einige Zeit vor dem Start. Die Druckerhöhung als wirksamste und kausale Behandlung ist beim Fliegen in einfacher Weise durch den Abstieg gegeben. Es erübrigen sich alle Regeln für das Wiedereinschleusen und das Wiederausschleusen mit begrenzten Geschwindigkeiten, die für die Behandlung erkrankter Senkkastenarbeiter so wichtig sind. Die Druckerhöhung durch Abstieg kann mit jeder Geschwindigkeit vorgenommen werden, die mit Rücksicht auf die dabei auftretenden Ohrenschmerzen (durch Einziehung des Trommelfells bei schlecht durchgängigen Tuben) erträglich ist.

Wichtig ist, daß Druckfallkranke auch nach völliger Wiederherstellung am gleichen Tage keinen Höhenaufstieg mehr vornehmen. Sie werden sonst ohne Latenz von neuem befallen.

Es hat wenig Zweck, während des Höhenaufenthaltes ein Ende der Beschwerden vom Ausgleich durch Diffusion zu erwarten. Innerhalb der nach kurzen Stunden zählenden Flugzeit wird man meist nur das Anwachsen der Störung bis zu ihrem Höhepunkt, selten das hierauf folgende Abklingen erleben.

Die **Ätiologie** ist bei der Caissonkrankheit beschrieben worden. Hier wird lediglich hinzugefügt, welche quantitativen Besonderheiten bei der Unterdruckform vorliegen. Es hat sich bei den Überdruckforschungen gezeigt (HALDANE) und ist bei der Unterdruckform wieder besonders deutlich geworden (HORNBERGER), daß nicht die absolute Höhe des Drucksprungs in mm Hg, sondern seine relative Größe in Hundertteilen des Ausgangsdruckes die Schwere der Erkrankung bestimmt. Dies bedeutet eine gute Stütze für die wohl allgemein angenommene Theorie vom Freiwerden der im Körper physikalisch gebundenen Gase beim Druckfall. Denn das Volumen dieser Gase hängt gleichfalls nicht von der absoluten Höhe des Drucksprungs, sondern von seiner relativen Größe in Hundertteilen des Ausgangsdruckes ab. Ist p der Partialdruck eines Gases, welches bis zur Sättigung gelöst wurde beim Gesamtdruck P , K die Löslichkeit dieses Gases in der betreffenden Körperflüssigkeit bei Körpertemperatur, so ist, wenn der Gesamtdruck zum Wert P_x und der Partialdruck entsprechend zum Wert p_x erniedrigt wird, das freiwerdende Gasvolumen beim neuen Druck P_x

$$V = K(p - p_x) \frac{P}{P_x}.$$

Diese Formel erlaubt es, bestimmten Verhältnissen bei Überdruck andere Verhältnisse bei Unterdruck gegenüberzustellen, die gleich große Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Druckfallkrankheit bieten.

Wenn der Gegendruck mitberücksichtigt wird, den die elastischen Kräfte der Gewebe, die Kohäsion der Flüssigkeiten und im arteriellen System der

Blutdruck dem Freiwerden von Gasblasen entgegensetzen, sieht das Ergebnis der Rechnung für den Unterdruck günstiger aus, da diese Gegenkräfte hier einen größeren Anteil des Gesamtdrucks ausmachen. Sonst würde ein Aufstieg von 0 auf 8000 m Höhe einer Ausschleusung aus 18,6 m Wassertiefe, ein Aufstieg auf 12000 m einer Ausschleusung aus 42,5 m Wassertiefe entsprechen.

Zur Klärung eines im Schrifttum gelegentlich aufgetretenen Mißverständnisses muß darauf hingewiesen werden, daß ein Austausch der im Körper gelösten Luft durch ein anderes Gas oder Gemisch, z. B. durch Sauerstoff mittels Atmung aus einem Höhengerät, nicht zur Blasenbildung in Körperflüssigkeiten und Geweben führt. Man kann sich hiervon leicht überzeugen, wenn man eine gasgesättigte Flüssigkeit mit einem anderen Gas überlagert. Das Wandern von Gasmolekülen innerhalb von Flüssigkeiten (Diffusion) erfolgt ohne Blasenbildung. Die Blasenbildung wiederum ist von der Art der Moleküle unabhängig. Sie ist lediglich bedingt durch die von diesen ausgeübten Kräfte. Nur wenn die Summe der Partialdrucke *aller* Gase und Dämpfe in einer Flüssigkeit größer wird als die Summe der über ihr lastenden Drucke, entstehen innerhalb der Flüssigkeit Zusammenhangstrennungen, in welchen die Gase nach Maßgabe ihrer Partialdrucke enthalten sind.

Zwischen der Caissonkrankheit und der Druckfallkrankheit der Höhenflieger bestehen noch folgende praktisch bedeutsame Unterschiede: Der Senkkastenarbeiter kann durch Abkürzung des Aufenthalts im Überdruck der Krankheit vorbeugen. Er erreicht dadurch, daß sein Körper nur unvollständig bei dem hohen Druck mit Gas gesättigt wird. Der Höhenflieger geht immer vom Zustand der vollen Sättigung am Boden aus.

Der Höhenaufstieg beginnt beim Flieger mit dem Druckfall, beim Senkkastenarbeiter steht der Druckfall am Ende der Tätigkeit. In dieser Beziehung geht es dem Flieger besser: Beim Abstieg verschwindet die Gefahr. Die Rückkehr zum Boden stellt die ideale Behandlung dar. Der Senkkastenarbeiter muß, um die Erscheinungen loszuwerden, nochmals in den Caisson hineingehen. Ihn heilt erst die allmähliche Entfernung der freigewordenen Gase durch Diffusion. Der Flieger wird davon durch die Wiedererhöhung des Luftdrucks befreit.

Über die Ursachen der Latenzzeit und über die Gründe des zeitlich und in der Stärke wechselnden Auftretens haben die Beobachtungen im Unterdruck bisher keine Klärung bringen können. Bei einem und demselben Menschen kann unter gleichen Bedingungen der Druckänderung der Verlauf verschieden sein, ohne daß wir die Gründe dafür kennen. Gerade den embolisch bedingten Schädigungen muß so viel Zufälliges anhaften, daß es wenig aussichtsreich ist, nach konstitutionellen Zusammenhängen zu suchen. Es ist außerdem wahrscheinlich, daß bei der Entbindung von Gasen aus Körperflüssigkeiten ähnliche Vorgänge mitspielen, wie sie der Siedeverzug beim Kochen von Flüssigkeiten darstellt. Erschütterungen können in übersättigten Gaslösungen zu plötzlicher Entbindung großer Gasmengen Anlaß geben. Dies erklärt vielleicht manche scheinbare Zufälligkeit im Auftreten der Erscheinungen und in der Latenzzeit.

2. Unterdruckwirkung auf vorgebildete Gasräume im Körper.

Von den chemischen Wirkungen der Luftverdünnung (Sauerstoffmangel) und von den Folgen der Gasentbindung in Flüssigkeiten und Geweben (Druckfallkrankheit) sind mechanische Störungen zu unterscheiden, die von vorgebildeten gasgefüllten Räumen im Körper bei Druckwechsel ausgehen, wenn diese gegen die Atmosphäre abgeschlossen sind. Die letzte Voraussetzung trifft nicht zu für den größten Gasraum des Körpers, die Lunge. Die offene Verbindung mit der Außenluft durch die Trachea führt beim Menschen zu Druckausgleich

selbst bei schnellem Druckfall, es sei denn, daß hierbei die Glottis geschlossen wäre¹. Anders liegen aber die Verhältnisse im Magen-Darmkanal und im Mittelohr. Durch aneinanderliegende Schleimhautfalten abgeschlossen geben die im Darmlumen, besonders im Colon befindlichen Gase oft Anlaß zu schmerzhafter Blähung bei Verminderung des Luftdrucks. Dies ist besonders nach unzureichender Ernährung der Fall. Kohlsorten, rohes Obst, Hülsenfrüchte sind als Nahrungsmittel vor Höhenflügen ungeeignet. Die Blähungen können sich bis zur Unerträglichkeit steigern und durch Zwerchfellhochstand die Atmung stark behindern, besonders bei Piloten, die auf dem Sitz festgeschnallt mit angezogenen Beinen sitzen, um das Seitensteuer bedienen zu können. Besonders stark werden die Erscheinungen oberhalb 10000 m, weil hier, bei dem niedrigen Luftdruck, die *relative* Abnahme des Drucks und damit das Volumen der gedehnten Gase besonders groß wird. Die elastischen Kräfte der Darmwand sind gering, so daß sie der Dehnung wenig Widerstand entgegensetzen, obgleich in so großer Höhe auch die Kraft, mit der die Gase sich ausdehnen, nicht groß ist. Vorbeugung durch richtige Ernährung und unter Umständen Anwendung von Tierkohle sind für den Höhenflieger wichtig.

Durch das Abgeben großer Gasmengen während des Höhenfluges kann es beim Heruntergehen zu einer Zusammenziehung des jetzt gasfreien Darmlumens kommen, das ebenfalls schmerzhaft empfunden wird. Nach gehäuften Aufstiegen wurde ferner ein Wechsel von Obstipation und Durchfall mit Blähungen und unregelmäßiger Peristaltik beobachtet, der auf die unphysiologische passive Dehnung und Zusammenziehung der Darmwände und die Störung des wellenförmigen Ablaufs der Peristaltik zurückzuführen ist. Es ist möglich, daß vegetativ nervöse Störungen bei Fliegern hierdurch mit verursacht werden.

Während die Darmstörungen vorwiegend bei Druckfall, also beim Aufstieg vorkommen, macht sich der Luftinhalt der Paukenhöhle vorwiegend beim Sinken des Flugzeugs, beim Druckanstieg, geltend. Es kommt hier zu einem ventilartigen Schluß der Eustachischen Röhre, der eine schmerzhaft eintziehende Trommelfells zur Folge hat. Durch rechtzeitiges Schlucken im Beginn des Druckanstiegs kann man die Tube öffnen und Ausgleich erzielen, indem man gleichzeitig preßt (Valsalva-Versuch). Nach längerem Zuwarten wird die Tube durch die Luftkräfte fester verschlossen, so daß unter Umständen auch die jetzt höhere Druckdifferenz nicht genügt, um Luft in die Paukenhöhle dringen zu lassen. Bei Sturzflügen mit ihrem schnellen Druckanstieg macht der Ausgleich, was man kaum erwarten würde, wenig Schwierigkeiten. Anscheinend kommt es hier — bei gesunden Schleimhäuten — infolge der schnellen Druckänderung nicht zu einem ventilartigen Verschuß. Bei entzündlichem Tubenverschuß dagegen reißt oft im Sturzflug das Trommelfell. Besonders schlecht ist der Druckausgleich allgemein dann, wenn die Schleimhaut, die Tuben oder ihre Ostien entzündlich verändert sind. Dann besteht außerdem die Gefahr, daß pathogene Keime durch die einziehende Luft beim Ausgleich in die Paukenhöhle verschleppt werden.

Nicht selten führt schlechter Druckausgleich zur Trommelfellruptur, manchmal anschließend zu einer Infektion des Mittelohrs vom äußeren Gehörgang her, besonders wenn bei perforiertem Trommelfell gespült wird.

Der Druckfall beim Aufstieg mit dem Flugzeug oder in der Unterdruckkammer macht nur dann Beschwerden, wenn die Tube entzündlich verschlossen ist und dadurch ein innerer Überdruck mit Ausbauchung des Trommelfells entsteht.

¹ Bei kleinen Tieren (Ratten und Mäusen) ist dies nach Untersuchungen von SCHUBERT nicht der Fall. Es kommt zu Zerreißen des Lungengewebes.

Dagegen beobachten manche Flieger regelmäßig bei schnellem Steigen eine starke Abnahme der Lautstärke des Motorengeräuschs, beim Abstieg eine Zunahme. Diese Erscheinung dürfte mit Druckausgleichbewegungen der Trommelfelle zusammenhängen.

Mehr als bei allen anderen Wirkungen eingeschlossener Gase hängen beim Trommelfell die Schmerzen von der absoluten Druckdifferenz ab. Diese bestimmt, mit welcher Kraft das eingeschlossene Gas ein vergrößertes Volumen anzunehmen strebt. Die *Größe der Volumänderung* wird jedoch durch die *relative* Druckabnahme bestimmt. Elastische Gegenkräfte und die Festigkeit der Gewebe können eine durch hohen relativen Druckfall bedingte große Volumänderung am Entstehen verhindern, wenn die *absolute* Druckänderung und damit die wirkende Kraft klein ist. In sehr großen Höhen, z. B. rund 12000 m mit 150 mm Hg, kann man daher ohne Ohrenbeschwerden durch schnellen Abstieg den Luftdruck auf 200 mm Hg (rund 10000 m) erhöhen. Die Paukenhöhle ist hierbei bestrebt, durch Einziehen des Trommelfells ihr Volumen auf $\frac{3}{4}$ des ursprünglichen zu verkleinern. Jedoch kann das zugfesteste Trommelfell dem kleinen Druckunterschied von 50 mm Hg starken Widerstand entgegensetzen, zumal die übrigen Wände der Paukenhöhle knöchern gestützt sind. Ein Druckanstieg von 450 auf 600 mm Hg (Abstieg von 4200 auf 2000 m) ist dagegen trotz gleicher Volumänderung viel schmerzhafter, weil der absolute Druckunterschied dreifach größer ist. Die Druckfallkrankheit wird mit zunehmender absoluter Höhe gefährlicher; die Ohrenerscheinungen bei Druckanstieg sind stärker bei hohem Luftdruck, also in geringer Höhe.

Rachenkatarrhe, Tubenkatarrhe und Mittelohrinfektionen machen, so lange sie bestehen, untauglich zum Steigflug und Sturzflug. Aber auch Infektion der Nasennebenhöhlen kann durch Höhenaufstieg hervorgerufen oder verschlimmert werden. Unerträgliche Kopfschmerzen können entstehen, wenn bei verschlossenen Öffnungen der Luftinhalt auf die geschwollenen Schleimhäute der Nebenhöhlen seinen Druck ausübt.

II. Erkrankung durch ungenügenden Sauerstoffpartialdruck der eingeatmeten Luft.

(Sauerstoffmangelkrankheit, Höhenkrankheit, Bergkrankheit.)

Sauerstoffmangel des ganzen Organismus oder einzelner Organe kommt bei den verschiedensten krankhaften Geschehnissen vor. Als Sauerstoffmangelkrankheit im engeren Sinne sollen im folgenden die Zustände behandelt werden, die eintreten, wenn ein intakter Organismus unter Sauerstoffmangel kommt, weil die Einatemluft zu wenig Sauerstoff enthält. So wird eine Abgrenzung gegenüber besonderen Krankheitsbildern, z. B. CO-Vergiftung, Kreislaufstörungen, Anämien erreicht, bei denen zwar Sauerstoffmangel als krankmachende Ursache im Vordergrund steht, andere Veränderungen jedoch mitspielen. Das Gemeinsame dieser Zustände und die zentrale Stellung des Sauerstoffmangels in der Pathologie darf darüber nicht vergessen werden. Die reine Sauerstoffmangelkrankheit ist besonders lehrreich als Grenzfall zwischen krankhaftem und physiologischem Geschehen.

1. Physikalische und physiologische Grundlagen.

Physikalische Vorbemerkungen und Vorkommen. Die Sauerstoffmangelkrankheit findet ihren Platz bei den Drucklufterkrankungen, weil Luftdruckverminderung ihre weitaus häufigste Ursache ist. Grundsätzlich wird sie jedoch nicht physikalisch durch die Luftkräfte, sondern chemisch bedingt durch die

zu geringe Konzentration einer Substanz, die den Stoffwechsel unterhält und für das Leben unentbehrlich ist.

Die chemische Wirksamkeit einer Substanz hängt ab von ihrer Konzentration. Die Konzentration (Gewichtsmenge in der Raumeinheit) von Gasen wird in Partialdruckwerten ausgedrückt. Der Partialdruck bezeichnet den Anteil eines Gases am Gesamtdruck. In Luft, die 20,8% Raumteile Sauerstoff enthält, ist z. B. der Sauerstoffpartialdruck p in Meereshöhe (760 mm Hg Barometerstand)

$$p = \frac{20,8}{100} \cdot 760 = 157,7 \text{ mm Hg.}$$

Reiner Sauerstoff hat unter gleichen Bedingungen einen Partialdruck von 760 mm Hg.

Der Sauerstoffdruck der Einatemluft kann ungenügend werden sowohl durch Verdünnung mit einem indifferenten Gas als auch durch Herabsetzung des Druckes. Druckverminderung läßt sich bis zu einer bestimmten Grenze durch Erhöhung des Sauerstoffgehaltes wieder ausgleichen.

Verdünnung mit indifferentem Gas kommt im praktischen Leben in Unterseebooten, meist mit CO₂-Vergiftung zusammen, vor. Zur Prüfung auf Höherentauglichkeit mit dem SCHNEIDER-Test (7) wird die Verdünnung mit Stickstoff ärztlich verwendet. Dabei läßt man durch Rückatmung in einem Vorratsbehälter unter Entfernung der Kohlensäure die Atemluft immer mehr an Sauerstoff verarmen, während der Stickstoffanteil vergleichsweise zunimmt.

Als zweckmäßigste Prüfung auf Höhenfestigkeit hat sich die versuchsweise Einatmung von Luft-Stickstoffgemisch definierter Zusammensetzung erwiesen (35). Gasanalyse ist hierbei nicht erforderlich. Die Prüfung entspricht den wirklichen Verhältnissen bei Zwischenfällen auf Höhenflügen mit Sauerstoffatmung. Die Lehruntersuchung auf Höhenwirkung bei der deutschen Luftwaffe wird in gleicher Weise vorgenommen.

Sauerstoffmangelkrankung als Folge der Einatmung von O₂-armem Gasgemisch findet sich ferner nicht selten bei Trägern von Rettungsgeräten, die nach dem Kreislaufverfahren arbeiten, z. B. Tauchretter und Bergwerksgeräten. Wenn hierbei der Sauerstoff zur Neige geht, die Kohlensäureabsorption jedoch intakt ist, reichert sich im Vorratsbeutel Stickstoff an. Akute Sauerstoffmangelkrankheit ist die Folge.

Der zweite Fall, die Luftdruckverminderung, hat große praktische Bedeutung. Er ist in Luftfahrzeugen und im Hochgebirge gegeben. In Luftfahrzeugen ist die Atmung von Sauerstoff aus Atemgeräten bei Höhenflügen selbstverständlich. Die Verhältnisse bei Sauerstoffatmung müssen daher ebenso wie die Verhältnisse bei Luftatmung berücksichtigt werden. Die nebenstehende Abb. 1 zeigt die Dichte und Zusammensetzung der Alveolarluft in verschiedenen Höhen bei Luftatmung (links) und Sauerstoffatmung (rechts). Sättigung mit Wasserdampf bei 37° wurde vorausgesetzt.

Man hat vielfach angenommen, daß zwischen dem Sauerstoffmangel bei Luftatmung und bei Sauerstoffatmung Unterschiede bestehen. Dies ist physikalisch unhaltbar, physiologisch unbewiesen. In den Höhen, die bei reiner O₂-Atmung zu O₂-Mangel führen, treten dagegen Druckfallwirkungen (vgl. S. 966) auf. Sie haben mit Sauerstoffmangel nichts zu tun, können aber das Erscheinungsbild in größten Höhen beeinflussen. Wenn man ein gut definiertes Symptom des Sauerstoffmangels allein dem Vergleich zugrunde legt, z. B. die Atmungssteigerung, findet man keine Unterschiede des Verhaltens bei gleichem Sauerstoffmangel in verschiedenen Luftdruckhöhen (14).

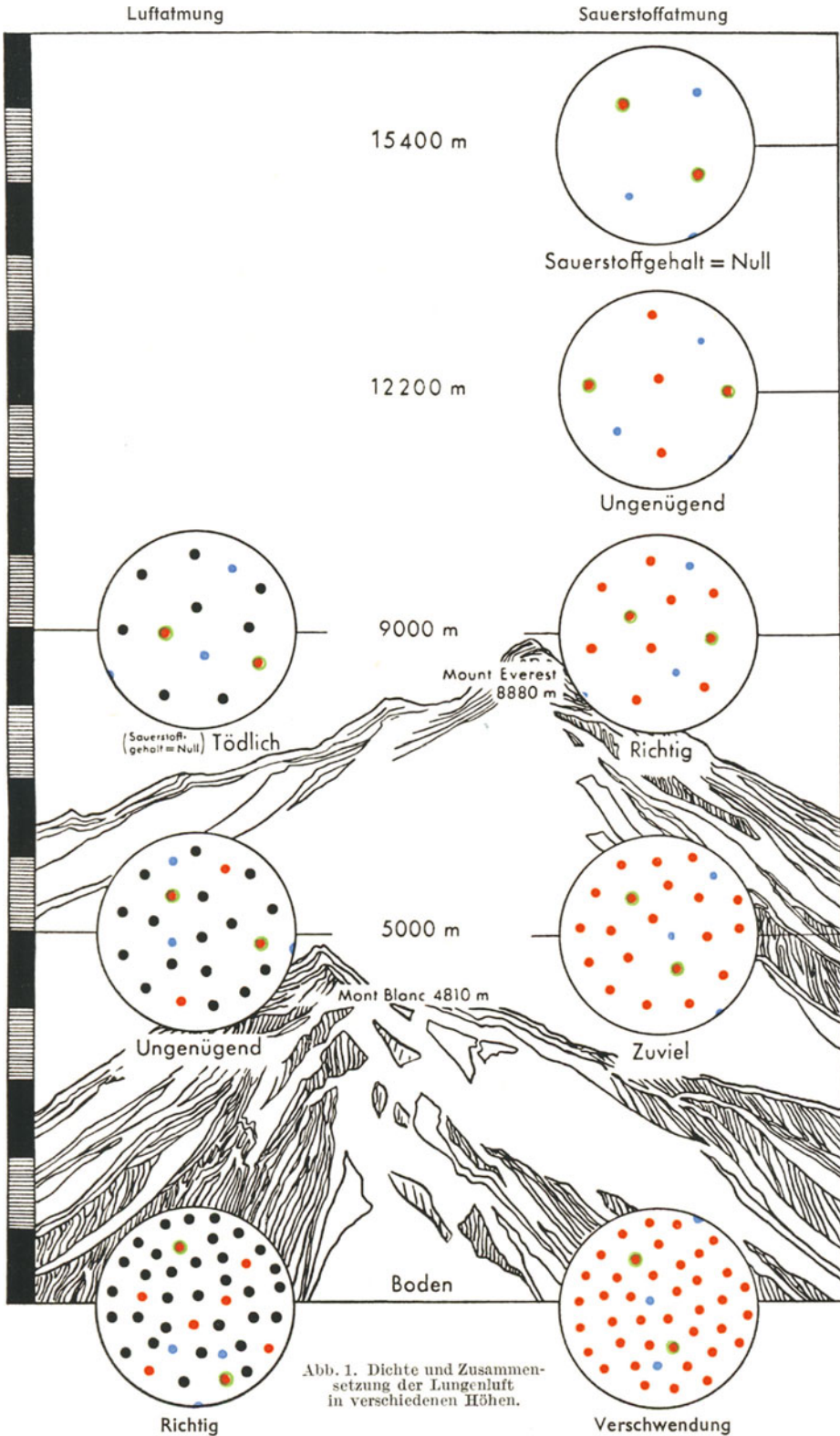


Abb. 1. Dichte und Zusammensetzung der Lungenluft in verschiedenen Höhen.

Bei solchen Versuchen muß man die physikalischen Voraussetzungen über Druck, Temperatur und Wasserdampfspannung genau berücksichtigen, wie das von ANTHONY (1) durchgeführt worden ist.

Der O₂-Gehalt der Alveolarluft und damit die Grenze der erreichbaren Höhe wird wesentlich herabgesetzt durch das Vorhandensein von Wasserdampf und Kohlensäure in den Alveolen. Der Wasserdampf beansprucht einen Teil des gegebenen Luftdrucks. Die absolute Größe dieses Anteils ist in allen Höhen gleich. Sie beträgt 47 mm Hg, entsprechend dem Sättigungsdruck des Wassers bei Körpertemperatur (37,5°).

Der Wasserdampfgehalt wirkt sich demnach in allen Höhen so aus, wie eine Herabsetzung des Luftdrucks um 47 mm Hg, durch die der Partialdruck aller übrigen Gase in gleichem Verhältnis vermindert wird.

Anders die Kohlensäure. Sie entsteht im Stoffwechsel auf Kosten des Sauerstoffs allein. Im Schaubild 1 wurde unter der Annahme eines respiratorischen Quotienten von 1,0 und einer alveolaren CO₂-Spannung von 35 mm Hg der Gehalt der Alveolarluft an Kohlensäure dargestellt.

Aus dem Schema ergibt sich 12000 m als Grenzhöhe für den Schutz vor Höhenkrankheit durch Sauerstoffatmung. Der Nullwert für Sauerstoff in der Alveolarluft würde in 15400 m bei Sauerstoffatmung, in 9000 m bei Luftatmung erreicht sein.

Die Kohlensäurespannung der Alveolarluft ist vom Luftdruck nahezu unabhängig. Kohlensäuremangel ist zwar eine regelmäßige und für den Verlauf bedeutsame Folge der Sauerstoffmangelkrankheit, aber nicht eine ihrer physikalisch bedingten Ursachen, wie von Mosso (77) angenommen worden war.

Aus Abb. 1 geht hervor, daß Einbruch atmosphärischer Luft in die Lungen eines Atemgeräteträgers in großer Höhe zum Absturz des Sauerstoffpartialdruckes auf unerträglich niedere Werte führen muß. Solche Ereignisse sind die häufigste und praktisch wichtigste Ursache der akuten, schweren oder tödlichen Sauerstoffmangelkrankheit. Der Träger des Höhenatemgerätes ist vom Sauerstoff nicht weniger abhängig als der Träger einer Kampfmaske von deren Schutz. Es kommt hinzu, daß für Flugzeugführer auch solche Bewußtseinsstörungen verhängnisvoll werden, die als Krankheitserscheinungen an sich harmlos und vorübergehend sind. Sie können zu Steuerlosigkeit und Absturz des Flugzeuges führen.

In der Entstehungsursache gleich, in Verlauf und Wirkung verschieden ist die Bergkrankheit, die unter dem lange dauernden mäßigen Sauerstoffmangel entsteht, wenn große Berghöhen erstiegen werden. Diese Krankheit wird getrennt behandelt. Die physiologischen Grundlagen werden gemeinsam dargestellt.

Physiologische Vorbemerkungen. Die Sauerstoffmangelkrankheit ist für die vorliegende Abhandlung aus ihrer Ursache definiert worden. Diese Ursache kann quantitativ durch Messung und Rechnung analysiert werden. Die Ergebnisse der Physiologie über den Transport des Sauerstoffs im Körper bilden hierfür die Grundlage.

Sauerstoffmangel in der Alveolarluft und im arteriellen Blut an sich macht nicht krank. Das venöse Blut ist ja stets ungesättigt. Nur als Ursache für den Sauerstoffmangel im Innern der Gewebe wirkt die Untersättigung des Blutes schädigend. Das Maß der pathologischen Erscheinungen wird demnach nicht allein bestimmt durch die Sauerstoffspannung der eingeatmeten Luft, sondern im gleichen Maße durch die Spannungsverluste, die bei der Verfrachtung des Sauerstoffs bis zu den entferntesten Geweben erfolgen. Es ist das Verdienst jahrzehntelanger physiologischer Forschung, daß die unmittelbar physikalische Natur des Sauerstofftransportes im Körper heute feststeht. Die Theorie einer vitalen aktiven Sauerstoffsekretion ist hinfällig. Nirgends konnte ein Sauer-

stofftransport nachgewiesen werden, der nicht entlang einem Gefälle des Sauerstoffpartialdruckes erfolgt.

Der Partialdruck, auch als Spannung des Sauerstoffs bezeichnet, ist gegeben durch die Anzahl der Sauerstoffmoleküle in der Raumeinheit und durch das Medium, in dem sie verteilt sind, weil dieses ihre Bewegungsfreiheit bestimmt. So herrscht z. B. eine Sauerstoffspannung von 100 mm Hg in feuchter Luft bei 37° auf 3000 m Höhe bei einem Barometerstand von 526 mm Hg. Es befinden sich dann im Liter Luft 200 mg Sauerstoff. In wäßrigen Flüssigkeiten sind bei der gleichen O₂-Spannung und Körpertemperatur etwa 4,5 mg im Liter gelöst. Dagegen enthält Blut von normalem Hämoglobingehalt bei 100 mm Hg Sauerstoffspannung etwa 300 mg/Liter, größtenteils in chemischer Bindung. So wechselt auf dem Wege in den Körper hinein je nach dem Medium bei gleicher Spannung die Dichte des Sauerstoffs. Die Sauerstoffspannung zeigt eine Abnahme von Stufe zu Stufe. *Für Richtung und Größe des physikalischen Transportes durch Diffusion ist allein das Gefälle der Sauerstoffspannung maßgebend.* Sie wird daher der folgenden Betrachtung zugrunde gelegt.

Wenn die eingeatmete Luft in die Lungenalveolen gelangt, sinkt ihre O₂-Spannung, weil Sauerstoff in das Blut der Lungencapillaren übertritt. Die Alveolarluft enthält weniger Sauerstoff als die Inspirationsluft. Der Spannungsunterschied ist dem alveolaren Atemvolumen umgekehrt proportional. Er beträgt normal rund 50 mm Hg und kann durch Mehratmung bis auf 10 mm Hg und weniger vermindert werden. Von der Atemgröße hängt daher der Verlauf der Höhenkrankheit in weiten Grenzen ab. Vermehrung der Ventilation ist ein wichtiger Bestandteil der natürlichen Höhenanpassung (vgl. S. 978). Atemlähmung andererseits führt zu schnellem Versagen.

Auch der Übertritt des Sauerstoffs aus den Alveolen in das arterielle Blut erfolgt unter einem gewissen Spannungsverlust. Dieser ist abhängig von der Diffusionsgeschwindigkeit, von der Weglänge durch die Alveolarwand und von der Größe der capillaren Austauschfläche. Letztere verändert sich mit Dehnungszustand und Bewegung der Lungen. Auch der Spannungsabfall zwischen Alveolarluft und arteriellem Blut wird daher durch die Atmung beeinflusst. Große und tiefe Atmung macht ihn kleiner. Er kann nach Versuchen von KRAMER und SARRE (60) an narkotisierten Tieren von 30—10 mm Hg wechseln. Unter normalen Ruhebedingungen dürfte er beim Menschen rund 10 mm Hg betragen.

Dem arteriellen Blut wird bei seinem Durchgang durch die Capillaren der Peripherie die Sauerstoffmenge entzogen, die der Gasstoffwechsel des durchbluteten Gewebes verlangt. Das Blut verläßt auf der venösen Seite das Capillargebiet mit vermindertem Sauerstoffgehalt und verminderter Sauerstoffspannung. Die Menge Sauerstoff, welche einer bestimmten Blutmenge auf ihrem Weg durch das Gewebe entzogen wird, ist dem Minutenvolumen der Durchblutung umgekehrt proportional. Somit wird die Sauerstoffspannung im Capillarnetz der Organe durch den Kreislauf bestimmt. Erhöhte Blutumlaufgeschwindigkeit in einem Organ kann unvollständige Sättigung des arteriellen Blutes ausgleichen. Die Aufrechterhaltung des Blutumlaufes im Sauerstoffmangel ist lebenswichtig. Kreislaufstörungen führen zu schnellem Versagen, zu „Frühkollaps“ (vgl. S. 993). Nicht minder wichtig ist die Verteilung des Blutumlaufes auf die verschiedenen, insbesondere auf die lebenswichtigen und gegen Sauerstoffmangel empfindlichen Organe. Während bei Leistung körperlicher Arbeit eine sehr günstige Blutverteilung auf die einzelnen Organe zustande kommt, läßt sich im Sauerstoffmangel eine derartige Reaktion nicht nachweisen [REIN (85), JENSEN, KRATZ und SCHOEDEL (57)]. Besonders fehlt ein Mechanismus, der dafür sorgt, daß das

Zentralnervensystem stärker mit Blut versorgt wird. In Abb. 2 werden nach JENSEN, KRATZ und SCHOEDEL die Verhältnisse der Blutverteilung bei Arbeit einerseits und im Sauerstoffmangel andererseits gegenübergestellt.

Die Sauerstoffbindungskurve des Blutes ist für die Sauerstoffversorgung entscheidend. Durch sie wird bestimmt, um wieviel der Partialdruck des Sauerstoffs im Blute sinkt, während ihm eine durch Stoffwechsel und Umlaufgeschwindigkeit gegebene Menge in Volumprozenten entzogen wird. Die Beziehung der Sauerstoffspannung zum Sauerstoffgehalt ist zwar im wäßrigen Lösungen linear, nicht aber im Blut. Infolge seines Gehaltes an Hämoglobin kann das Blut bei gegebener Spannung ein Vielfaches der Sauerstoffmenge

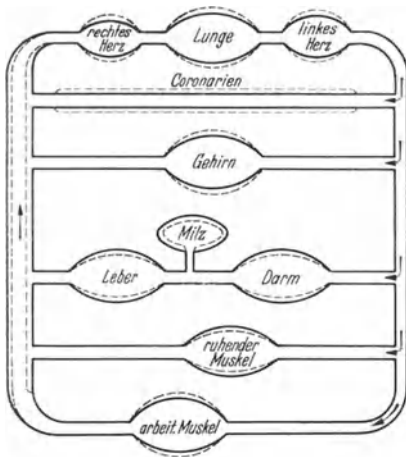


Abb. 2. Schema für die peripheren Kreislaufumstellungen bei Leistung körperlicher Arbeit. Die ausgezogenen Linien entsprechen den Verhältnissen im Ruhezustand, die gestrichelten denen bei Arbeitsleistung. Während der Arbeit sind die tätigen Muskeln, aber auch Herz und Gehirn verstärkt durchblutet. Dagegen ist die Durchblutung des Splanchnicusgebietes und der ruhenden Muskulatur gedrosselt. Die Entleerung der Blutreservoir (Milz, Leber, große Venenstämme) ermöglicht die Steigerung des Herzminutenvolumens.

[Nach REIN (85) und JENSEN, KRATZ und SCHOEDEL (57).]

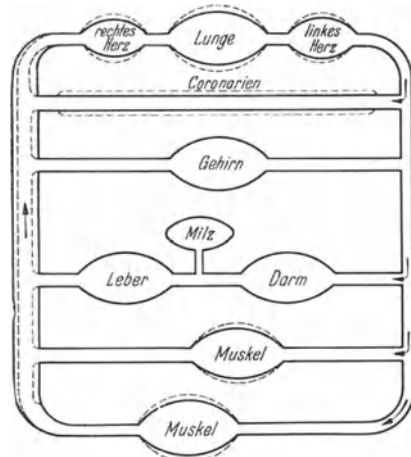


Abb. 3. Schema für die peripheren Kreislaufumstellungen im akuten Sauerstoffmangel. Die ausgezogenen Linien entsprechenden Verhältnissen bei normaler Sauerstoffspannung, die gestrichelten denen im akuten Sauerstoffmangel. Während auch hier wie bei Leistung körperlicher Arbeit der verstärkte Blutbedarf der Peripherie eine Vergrößerung des Herzminutenvolumens erfordert, fehlt eine ökonomische Blutverteilung durch Einsparung an weniger wichtigen Stellen und Hinlenkung des Blutstromes an die besonders gefährdeten Gebiete (Zentralnervensystem).

aufnehmen, die im Plasma sich löst. Der Verlauf der „Sauerstoffbindungskurve“ entspricht der biologischen Aufgabe des Hämoglobins in besonders augenfälliger Weise. Bei Atmung atmosphärischer Luft am Boden und bei normalen Atmungs- und Gasstoffwechselverhältnissen genügt die Sauerstoffspannung, um das Hämoglobin voll mit O_2 zu sättigen. Weitere Erhöhung der Sauerstoffspannung führt nur noch zu einer geringen Vermehrung des Sauerstoffgehaltes. Wenn andererseits dem Blut beim Durchgang durch die peripheren Capillaren der Umsatzsauerstoff entzogen wird, fällt die Sauerstoffspannung nur wenig. Die Bindungskurve wird in diesem Bereich sehr steil. Trotz hoher Sauerstoffabgabe kommt das Blut noch mit beträchtlicher O_2 -Spannung auf der venösen Seite an, so daß auch vom venösen Ende der Capillaren her der Sauerstoff noch mit genügendem Druckgefälle ins Gewebe hineindiffundieren kann.

Noch günstiger wird der Gasaustausch durch einen zusätzlichen Vorteil, den BOHR-Effekt (16). Die Sauerstoffbindungskurve des venösen Blutes ist von der des arteriellen im Sinne einer Rechtsverlagerung verschieden, da sie unspezifisch von p_H und außerdem spezifisch von der Kohlensäure (75, 50)

beeinflußt wird. Säure, und insbesondere die Kohlensäure, die beim Durchgang durch die Capillaren ins Blut übertritt, wirft gleichsam Sauerstoff aus dem Hämoglobin heraus, indem sie bei gleichem O_2 -Gehalt eine Partialdruckerhöhung bewirkt. Umgekehrt gibt in den Lungen das Blut einen großen Teil seiner Kohlensäure ab und erlangt dadurch wieder die erhöhte arterielle Bindungsfähigkeit, um den alveolaren Sauerstoff aufzunehmen. Dieser Effekt läßt sich durch Einatmen von Kohlensäure selbstverständlich nicht nachahmen. Er ist nur dann vorhanden, wenn die Blutreaktion erst beim Durchgang durch das periphere Gewebe verändert wird.

Die O_2 -Bindungskurve des Hämoglobins ist temperaturabhängig. Abkühlung des Blutes in den Lungen erhöht die Bindungsfähigkeit. Erwärmung im Gewebe treibt Sauerstoff aus. So können nicht nur p_H -Unterschiede, sondern auch Temperaturdifferenzen im Sinne eines BOHR-Effektes den Gasaustausch unterstützen [CLAMANN und HARTMANN (24)].

Die O_2 -Bindungskurve von Blut ist biologisch günstiger als die von verdünnten Hämoglobinlösungen, welche eine aus dem Massenwirkungsgesetz folgende Hyperbel darstellt ohne die äußerst wichtige Einziehung nach rechts im unteren Teil. BARCROFT (4) führt gute Gründe dafür an, daß diese Eigenschaft auf selbständiger Aktionsfähigkeit der wirksamen Gruppen im Hb-Molekül beruht.

Wenn die mittlere Sauerstoffspannung im Capillarnetz durch arteriellen Sauerstoffgehalt, Bluteigenschaften und Gewebsstoffwechsel definiert ist, kann dennoch die Sauerstoffversorgung des Gewebes verschieden sein je nach den Wegen, die im Gewebe durch Diffusion noch zurückgelegt werden müssen. In einem Gewebstück von bestimmtem Rauminhalt werden diese Wege kurz sein, wenn das Capillarnetz engmaschig ist. Die Abstände der Capillaren sind dann klein, während die Austauschfläche groß ist. Das notwendige Spannungsgefälle bzw. der Spannungsabfall auf der Strecke der Diffusion wechselt daher in weiten Grenzen mit der Capillarisation.

Der mittlere O_2 -Druck im Capillarnetz muß groß genug sein, um über die gegebenen Wegstrecken die vom Stoffwechsel geforderte O_2 -Menge an die entferntesten Stellen zu befördern. Anderenfalls tritt Sauerstoffmangel ein, zuerst in den Zellen, die am venösen Ende der Capillaren liegen. Das ist histologisch am Lebergewebe gut zu sehen, wo degenerative Prozesse nach O_2 -Mangel in der Gegend der Zentralvenen beginnen (U. LUFT). Die Fähigkeit eines Gewebes, Sauerstoffmangel zu ertragen, wird also mitbestimmt durch die Möglichkeiten einer zusätzlichen Capillarisation. Nach KROGH (62) ist diese im Muskel in hohem Maße vorhanden. Der Muskel kann damit die hohen Spitzen der Beanspruchung bei Arbeit ausgleichen. Das Gehirn mit seinem gleichmäßigen Stoffwechsel scheint solche Einrichtungen nicht zu besitzen.

Es scheint nicht erforderlich zu sein, daß der Sauerstoff in den Zellen mit nennenswertem Druck ankommt. Nach den Ergebnissen von WARBURG, die neuerdings von BAUMBERGER (8) bestätigt wurden, werden die sauerstoffverbrauchenden chemischen Vorgänge durch Atmungsferment so schnell katalysiert, daß die Konzentration des reagierenden Sauerstoffs nahe bei Null liegen kann. Angesichts dieser optimalen Verhältnisse erscheint es wenig aussichtsreich, durch Vermehrung der Fermente einen Sauerstoffmangelschutz anzustreben.

Nachdem die Bedeutung der Transportfunktionen für die Höhenkrankheit dargestellt wurde, ist noch zuzufügen, daß je nach der Eigenart der Stoffwechselvorgänge verschiedene Gewebe in verschiedenem Maße gegen Sauerstoffmangel empfindlich sind. Bindegewebe und Stützgewebe z. B. ertragen kurzdauernden Sauerstoffmangel ohne Schaden, weil sie wenig Ansprüche stellen. Muskelgewebe ist für kurze Zeit von der Sauerstoffzufuhr unabhängig, weil es nicht nur seine Capillarisation verbessern, sondern auch anaerob arbeiten kann,

wobei der Energiebedarf durch Spaltung von Kohlehydrat und Phosphagenen gedeckt wird. Hoher Sauerstoffbedarf bei fehlender Möglichkeit, andere energieliefernde Reaktionen einzusetzen, liegt bei den Ganglienzellen vor. Erscheinungen von Seiten des Nervensystems überragen daher alle anderen Sauerstoffmangelfolgen an Bedeutung. Neuere Versuche machen es wahrscheinlich, daß auch die Empfindlichkeit des Zentralnervensystems gegen O_2 -Mangel unmittelbar durch Höhenanpassung kleiner werden kann. Hierauf ist bei der Besprechung der Höhenanpassung, die den physiologischen Teil ergänzt, zurückzukommen.

2. Höhenumstellung und Höhenanpassung.

Die Abhängigkeit der Höhenkrankheit von den physiologischen Funktionen ließ sich durch Berechnung erschließen. Die Wandelbarkeit dieser Funktionen im Sinne einer zweckmäßigen Anpassung des Organismus an das Leben unter Sauerstoffmangel ist eine experimentelle Tatsache. Bergsteiger haben sie bewiesen, indem sie Höhen bezwangen, die zu erreichen für einen normalen Organismus physiologisch unmöglich ist. Je länger und allmählicher sie hierbei dem Sauerstoffmangel ausgesetzt waren, desto sicherer konnten sie seine Schwierigkeiten überwinden. HARTMANN (46) hat diese Vorgänge als Teilnehmer in der Spitzengruppe der deutschen Kantsch-Expedition erforscht und beschrieben. Die englischen Expeditionen zum Mt. Everest brachten wertvolle Ergebnisse. Die Ursachen der Anpassung sollen im folgenden einzeln betrachtet werden.

Gesichert ist, daß bei längerem Höhenaufenthalt die Atmung zweckmäßig verändert wird. Sauerstoffmangel im arteriellen Blut wirkt unmittelbar erregend auf die Chemorezeptoren an der Verzweigungsstelle der A. carotis communis [HEYMANS und BOUCKAERT (52), COMROE und SCHMIDT (27)]. Die Aktionsströme dieser Erregung wurden von U. VON EULER, LILJESTRAND und ZOTTERMANN (36) registriert. Schon ein Absinken der O_2 -Sättigung von 100 auf 96% erregt die Chemorezeptoren. Dementsprechend findet man, wenn O_2 -Mangel akut einsetzt, auf 3000 m Höhe bereits eine deutliche Atemvolumensteigerung. Bei längerem Aufenthalt, z. B. im Hochgebirge, wird schon früher, von 1500 m ab, das Atemvolumen vermehrt gefunden. Im akuten Versuch wird schließlich das Doppelte des Ruhewertes erreicht. Bergsteiger dagegen haben an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit alveolare Gasspannungen gehabt, die auf ein 4fach vergrößertes Atemvolumen schließen lassen [SOMERVELL (96)]. Bis 6fach vergrößertes Ruheatemvolumen wurde gefunden, als nach 18 Tagen Aufenthalt in 3000 m Höhe ein Versuchsmann unter einen Sauerstoffmangel gesetzt wurde, der 8000 m Höhe entsprach (11). Hieraus geht hervor, daß es sich um eine unmittelbare Erregung der Atmung durch die ungenügende Sättigung allein nicht handeln kann. Sauerstoffmangel bringt auch überdauernde Veränderungen hervor im Sinne einer erhöhten Bereitschaft, mit gesteigerter Atmung zu reagieren. Diese Verhältnisse legen die Vermutung nahe, daß es unter O_2 -Mangel zu Umstellungen kommt, die vielleicht chemischer Natur sind. Die ältere und geläufige Anschauung, daß es vorwiegend saure Stoffwechselprodukte sind, welche im Sauerstoffmangel die Atmung erregen, ist nicht mehr haltbar (12). Die Experimente ergeben im Frühstadium bei gesteigertem Atemvolumen eine relative Alkalose, dann zunehmende Verminderung der Basenbestände, Erhöhung des Milchsäurespiegels und erst in späten Stadien eine Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite [OPITZ und TILMANN (80), E. KOCH (64)]. Es handelt sich also zuerst um eine durch Überventilation bedingte Alkalose, die schließlich durch Basenausscheidung und Säurebildung kompensiert, zuletzt überkompensiert wird. Der allgemeine Verfall am Schluß wird von Säurebildung begleitet.

Im Blut tritt bei längerem Höhenaufenthalt eine Anpassung ein, die für den Bergsteiger große Vorteile bringt. Die Menge des Blutfarbstoffes ist das beste

und einfachste Maß für diese Anpassung, obgleich das Sauerstoffbindungsvermögen des Blutes nicht allein vom Hämoglobingehalt abhängt. Höhenanpassung des Blutes wird auf zweierlei Weise erreicht. Bei kurzdauerndem schwerem Sauerstoffmangel steigt der Farbstoffgehalt infolge Ausschüttung hämoglobinreichen Speicherblutes, besonders aus der Milz. Diesen Vorgang kann man als „Höhenumstellung“ (HARTMANN) bezeichnen, da er ohne Verzögerung eintritt und wieder zurückgeht. Man erkennt diesen Vorgang auch an den Änderungen der zirkulierenden Blutmenge [DÖRING (34)] und vor allem an den Veränderungen des Schlag- und Minutenvolumens, wie sie von RANKE (83) beschrieben worden sind. Bei langem Aufenthalt am Berg kommt es ferner zu einer Vermehrung der Hämoglobinkonzentration durch Wasserverlust und Bluteindickung. Darüber hinaus setzt aber eine Neubildung von Erythrocyten mit Vermehrung des Gesamthämoglobins ein, die durch sorgfältige hämatologische Untersuchung immer wieder bestätigt worden ist. In der hochalpinen Forschungsstation auf dem Jungfraujoch wurde der Hämoglobinstoffwechsel eingehend untersucht. Es fand sich überstürzte Erythropoese, die zu einem relativen Eisenmangel und Porphyrinüberschuß führen kann. Gleichzeitig kann die physiologische Hämolyse eingeschränkt werden, wodurch der Bilirubinspiegel im Serum sinkt. Es ist erwiesen, daß diese Blutneubildung auch in der Unterdruckkammer bei längerem Aufenthalt stattfindet und daß sie bei Sauerstoffatmung in der Unterdruckkammer ausbleibt. Damit ist ihre Entstehung durch Sauerstoffmangel sichergestellt. Eine unterstützende Funktion der Strahlungs- und sonstigen Klimaverhältnisse ist nicht von der Hand zu weisen, der Sauerstoffmangel als Ursache steht aber auch bei diesem Anpassungsvorgang im Vordergrund. Über das Maß der Hämoglobinvermehrung gibt es wie bei der Atemvolumensteigerung keine allgemein gültigen Zahlen. Als Anhaltspunkt sei erwähnt, daß RICHARDS (90) in 4600 m Höhe 45% Hämoglobinvermehrung gegenüber dem Tiefland feststellte. Es dauerte über 14 Tage, bis diese Größe erreicht war. CHRISTENSEN und FORBES (23) fanden in den Anden bei ansässigen Arbeitern 30 Vol.-% Sauerstoffkapazität des Blutes (Mittelwert im Tiefland nach VAN SLYKE 20,9%).

Die Frage, auf welchem Wege der Sauerstoffmangel zur Hämoglobinvermehrung führt, ist noch offen. Eine Beobachtung von FÖRSTER (38) gibt einen Anhaltspunkt. Er fand, daß Serum von Kaninchen, die 1—2 Tage einer Luftverdünnung entsprechend 5000 m ausgesetzt waren, bei anämischen Tieren die Blutregeneration beschleunigt. Die Hypothese von der Existenz eines „Hämo-poietins“ im Blut hypoxischer Tiere ist eine bemerkenswerte Parallele zum „Hyperpnöin“ von ZUNTZ und GEPPERT. Vieles spricht dafür, daß der Sauerstoffmangel zum Ablauf besonderer biochemischer Vorgänge führt und daß durch die Produkte dieser Vorgänge, nicht durch den Sauerstoffmangel unmittelbar, Anpassungen in Gang gesetzt werden.

Umstellungen und Anpassungen des Blutkreislaufs sind gleichfalls festgestellt worden. Bei akutem Sauerstoffmangel nimmt das Minutenvolumen zu, in gleicher Weise wie die Atmung. Im Hochgebirge hat sich aber gezeigt, daß bei längerer Dauer des Höhenaufenthaltes das Ruhe-Minutenvolumen wieder zurückgeht. Die Herzarbeit, die für die Höhenanpassung des Kreislaufes geleistet werden muß, ist groß. Der Erfolg ist nicht entsprechend, weil er nur das venöse Blut, nicht, wie die gesteigerte Atmung, auch das arterielle Blut sauerstoffreicher macht. Der BOHR-Effekt wird durch Kreislaufsteigerung abgeschwächt. Es erscheint daher sinnvoll, daß diese belastende und wenig wirksame Höhenumstellung des Kreislaufs nach kurzem Auftreten wieder zurückgedrängt wird. Mit fortschreitender Atmungsanpassung wird sie entbehrlich. Soweit die Kreislaufbeschleunigung durch Frequenzsteigerung der Herzaktion erzielt wird, hat

HARTMANN (42) in besonders schöner Weise gezeigt, daß der Höhenangepaßte in mittleren Höhen ihrer weniger bedarf als der Untrainierte. Darüber hinaus hat er aber unter schwierigsten Arbeitsbedingungen am Kangchendzönga feststellen können, daß in Höhen um 7000 m wieder eine Annäherung des Verhaltens von Angepaßten und Nichtangepaßten stattfindet. Zwischen 8000 und

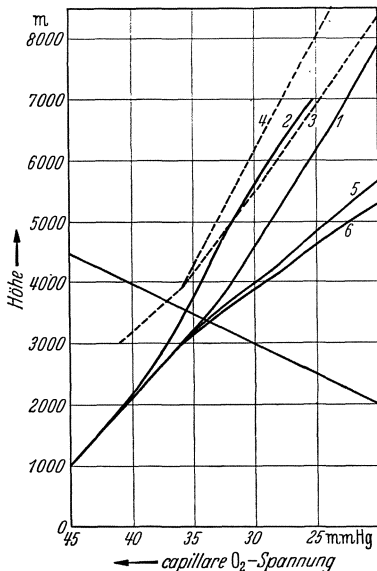


Abb. 4. Darstellung des Höhengewinns, der durch die verschiedenen Anpassungsvorgänge erzielt wird. Auf der Ordinate sind die Höhen abgetragen, in denen die auf der Abszisse gezeichnete mittlere O_2 -Spannung im Capillarnetz erreicht wird. Für verschiedene Zustände der Anpassung ergeben sich hierbei die Linien 1—6. Senkrecht untereinander liegende Punkte der verschiedenen Linien sind Punkte gleichen physiologischen Zustands. Linie 1 gibt das Verhalten des Durchschnittsmenschen in der Unterdruckkammer wieder, Linie 2 den Erfolg der Atemungsanpassung des Bergsteigers, Linie 3 die Wirkung einer Polycythämie, Linie 4 die gemeinsame Wirkung von Polycythämie und Atemungsanpassung beim Bergsteiger. Linie 5 beschreibt das Verhalten eines Individuums ohne alle Atemungsanpassung, Linie 6 das Fehlen der Anpassung von Atmung und Kreislauf. Der Höhengewinn bzw. -verlust, der durch das Vorhandensein bzw. Fehlen der verschiedenen Anpassungsvorgänge bewirkt wird, kann für jede beliebige Höhe aus der Abbildung entnommen werden.

Nach BENZINGER, Luftfahrtmedizin 2, 167 (1938).

bei einem bestimmten Grad von Sauerstoffmangel Schriftproben abzugeben, auf die doppelte Zeit, ohne daß in Atmung und Kreislauf ein geändertes Verhalten zu beobachten war. Dies ist nur denkbar, wenn das Nervengewebe entweder besser mit O_2 versorgt wurde oder wenn es gleiche Leistungen bei kleinerer Sauerstoffspannung bewältigen konnte.

MAC FARLAND (74) fand, daß bei gleicher arterieller Sauerstoffsättigung höhenangepaßte Menschen in psychologischen Testversuchen viel bessere Leistungen zeigten als Unangepaßte.

9000 m würde diese Annäherung eine vollkommene sein. Hieraus konnte HARTMANN voraussagen, daß dort die endgültige Grenze der Anpassungsmöglichkeiten zu suchen ist. Ein Blick auf das Molekülschema Abb. 1 läßt dies verständlich erscheinen. Nur das tiefe Absinken der alveolaren CO_2 -Spannung zugunsten des Sauerstoffs macht in diesen Höhen das Leben noch möglich. Ein kleines Minutenvolumen und ein langsamer Puls bei Körperruhe sind auch für den Trainingszustand nach harter Arbeit kennzeichnend. Wahrscheinlich ist dies günstig als Ausgangslage zur Bewältigung größerer Leistungen.

In Abb. 4 ist dargestellt, welcher Höhengewinn sich aus den bekannten Vorgängen an Atmung, Blut und Kreislauf bei kurzer Höhenwirkung und bei gründlicher Anpassung ergibt. Es zeigt sich, daß die Höhenfestigkeit der Bergsteiger hoch über derjenigen eines hypotetischen Individuums liegt, das ohne jede Abwehr dem O_2 -Mangel ausgeliefert wäre. In der Mitte zwischen beiden liegt das Verhalten des Normalmenschen im akuten Sauerstoffmangel. Ihm stehen nur die schnell einsetzenden Abwehrmaßnahmen zur Verfügung, für die HARTMANN den Ausdruck „Höhenumstellung“ geprägt hat.

Die gute Übereinstimmung von Theorie und Erfahrung ließ vermuten, daß mit den Vorgängen in Atmung, Blut und Kreislauf die Anpassungsvorgänge im wesentlichen erfaßt werden.

Es gibt jedoch Befunde, die darauf hinweisen, daß ohne erkennbare Veränderungen an Atmung und Gesamtkreislauf die Widerstandsfähigkeit des Nervensystems sich ändern kann. Ein Aufenthalt von 14 Tagen auf 2000 m Höhe verlängerte das Vermögen,

3. Zustände besonderer Gefährdung durch Sauerstoffmangel.

Aus den physiologischen Grundlagen folgt, daß Sauerstoffmangel besondere Gefahren bringt, wenn der Gesamtorganismus oder einzelne Gewebe schon vorher mit Sauerstoff ungenügend versorgt sind.

Hier ist zunächst das Fetalleben zu erwähnen. Das Capillarblut des Nabelschnurkreislaufes steht nicht wie das Lungenblut des Neugeborenen mit sauerstoffreicher Alveolarluft im Gasaustausch, sondern mit dem mütterlichen Blut in den Capillaren der Placenta. Das Blut in den Capillaren der Placenta ist infolge der Sauerstoffabgabe an das Fetalblut niemals voll gesättigt. Der Fetus gleicht diese Schwierigkeit durch den besonders hohen Hämoglobingehalt seines Blutes aus. Darüber hinaus hat das fetale Hämoglobin besonders günstige, von denen des postfetalen Hämoglobins verschiedene Eigenschaften hinsichtlich der Sauerstoffbindung [BARCROFT (5)]. Diese Einrichtungen reichen jedoch nicht aus, wenn schon das arterielle Blut des mütterlichen Organismus ungenügend gesättigt ist. Höhenaufenthalt über 2000 m ist daher in der Schwangerschaft nicht angezeigt. MAC FARLAND und DILL (73) berichten von Abortus und Sterilität bei zugewanderten Frauen in den hohen Anden.

Pneumonie verläuft unter Sauerstoffmangel im Höhenklima ungünstig. Bei allen Prozessen mit gestörtem Lungengaswechsel und wo immer eine Durchströmung schlecht belüfteter Lungenpartien mit venösem Blut stattfindet, welches sich dem arteriellen Lungenblut beimischt, summiert sich Sauerstoffmangel der Einatemungsluft mit den schädlichen Folgen der gestörten Lungenfunktion. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die anoxische Steigerung der Atembewegungen unerwünscht sein kann. Sie wird allerdings erst oberhalb 2000 m bedeutend.

Eine besonders ungünstige Kombination ist Höhenwirkung und Kohlenoxydvergiftung. Dies hat Anlaß gegeben, in Luftfahrzeugen CO sorgfältig von der Besatzung fernzuhalten (92). Dies gilt für das Abgas von Flugzeugmotoren ebenso wie für die Leuchtgasfüllung von Ballonen.

Bei Anämien kann man die hämopoetische Wirkung des Sauerstoffmangels erfolgreich einsetzen, man muß aber auch die schlechtere Sauerstoffversorgung bedenken.

Dekompensierte Herzranke dürfen keinem Sauerstoffmangel ausgesetzt werden. Ihr Kreislauf ist den vermehrten Anforderungen nicht gewachsen. Ihre Dyspnoe wird durch die anoxische Reizung der Chmorezeptoren verschlimmert.

Durch Kälte hervorgerufene Durchblutungs- und Ernährungsstörungen werden durch Sauerstoffmangel verschlimmert. Schwerste Erfrierungen wurden von SCHNEIDER an Segelfliegern beobachtet, die in großer Höhe ohne Sauerstoffgerät mit dem Fallschirm abspringen mußten. Auch bei den Erfrierungen der Bergsteiger kann Sauerstoffmangel sicherlich ungünstig mitwirken.

Muskelarbeit ist von großem Einfluß auf die Wirkungen des Sauerstoffmangels. Man könnte zunächst annehmen, daß infolge des erhöhten Sauerstoffbedarfs bei Arbeit die Alveolarluft höher ausgenutzt und damit an Sauerstoff ärmer würde. Das Gegenteil ist der Fall. Durch die Reizung der Chemorezeptoren wird nicht nur eine absolute, sondern auch eine relative Überventilation hervorgerufen. Der Sauerstoffgehalt der Alveolarluft ist bei Arbeit unter O₂-Mangel höher als in Ruhe [DOUGLAS, HALDANE, HENDERSON und SCHNEIDER (33), HENDERSON (49), BENZINGER (12), CHRISTENSEN (22)]. Nicht schlechtere O₂-Versorgung der Zentren, sondern die Zunahme des Atemvolumens bis zu seinem Grenzwert [KNIPPING (58)] setzt der Arbeitsfähigkeit ein Ende [CHRISTENSEN

und FORBES (23)]. Eine Begrenzung kurzdauernder Arbeitsleistung bei Angepaßten im Hochgebirge scheint seitens des Kreislaufs nicht zu bestehen. Bei langdauernder Arbeit kam es jedoch zu Herzinsuffizienz infolge der über großen Anforderungen an den Herzmuskel. Auch bei schwerem akutem Sauerstoffmangel ist es nicht eine schlechtere Versorgung des arteriellen Blutes mit Sauerstoff, sondern die Anzapfung des Kreislaufs durch die Eröffnung weiter Muskelcapillargebiete [REIN (88)], die eine besondere Gefährdung mit sich bringt.

Im Zustand vollkompensierten Sauerstoffmangels, d. h. dann, wenn Höhe und Grad der Höhenanpassung übereinstimmen, hat auch schwere Muskularbeit nur günstige, trainierende Wirkung, wie die Erfahrungen der Bergsteiger gezeigt haben.

Sehr ungünstig wirkt im Sauerstoffmangel eine gleichzeitige Blutverschiebung im Sinne des orthostatischen Kollapses [MATEEF und SCHWARZ (76)]. In stärkster Ausprägung führt aufrechte Körperlage im erhöhten Schwerfeld bei Beschleunigungen im Fluge, Kurven und Abfangen aus dem Sturzflug (vgl. S. 1000) zu Minderdurchblutung der Kopforgane. Sie kann bei bestehendem Sauerstoffmangel die Höhenkrankheit entscheidend verschlimmern [v. DIRINGSHOFEN (30)].

4. Heilwirkungen des Sauerstoffmangels.

Das ungünstige Zusammenwirken von Sauerstoffmangel mit besonderen Zuständen, wie es oben beschrieben wurde, war aus den physiologischen Grundlagen ohne weiteres zu erklären. Durchaus ungeklärt ist jedoch in den meisten Fällen der Zusammenhang zwischen dem Sauerstoffmangel und gewissen beobachteten Heilwirkungen des Höhenklimas. Eine Ausnahme macht allein die Heilwirkung bei Anämien. Sie ist auf den blutbildenden Reiz des Sauerstoffmangels im Knochenmark zurückzuführen (vgl. Höhenanpassung, S. 979). Es sind vor allem die sekundären Anämien, die durch das Höhenklima gebessert werden. Tierexperimente zeigten, daß Blutverluste im Höhenklima schneller ersetzt werden. Auch bei hämolytischem Ikterus wurden Erfolge gesehen. KNOLL (59) fand bei der sekundären Anämie der Phthisiker gute Wirkung.

Es ist ungeklärt, ob an den Heilwirkungen des Höhenklimas bei Lungentuberkulose der Sauerstoffmangel beteiligt ist. Wahrscheinlich stehen, insbesondere bei der chirurgischen Tuberkulose, Strahlenwirkungen im Vordergrund. Statistisches Material gibt STAEHELIN (103). Auf die Zusammenstellung des Schrifttums bei LOEWY und WITTKOWER (70) sei besonders verwiesen. Als weitere Anzeigen für Behandlung im Höhenklima gelten Rekonvaleszenz, konstitutionelle Schwäche, allergische Krankheiten verschiedenster Art und Thyreotoxikosen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die vegetativen Umstellungen, welche die Anpassung an Sauerstoffmangel mit sich bringt, beteiligt sind an diesen Heilwirkungen. So lange diese Verhältnisse nicht näher physiologisch und physiologisch-chemisch erforscht sind, wird man sie unter der Rubrik der unspezifischen Reizbehandlung einordnen müssen.

5. Bergkrankheit.

a) Symptomatologie.

Es ist aus manchen Gründen zweckmäßig, bei den Erkrankungen an Sauerstoffmangel eine langsam und eine schnell verlaufende Form zu unterscheiden: Die *Bergkrankheit* der Ersteiger und Bewohner großer Höhen der Erde und die akute Höhenkrankheit der Flieger. Die Bergkrankheit soll zuerst besprochen werden.

Der klassische Boden der Bergkrankheit sind die südamerikanischen Anden, deren Verkehrslage und Bodenreichtum seit jeher zur Überschreitung großer Paßhöhen mit Reit- und Tragtieren, später mit der Eisenbahn, Anlaß gegeben hat. Dorthier stammt die erste überlieferte Beschreibung des Jesuitenpaters JOSÉ DE ACOSTA (1590), der bereits in der Luftverdünnung die Ursache erkannte.

In Europa lenkte der Alpinismus die Aufmerksamkeit der Physiologen auf diese Erscheinungen.

In den Hochgebirgen Asiens schließlich haben sich Bergsteiger vieler Nationen im Wettstreit um die höchsten Gipfel der Erde den schwersten Bedingungen des Sauerstoffmangels ausgesetzt.

Das Bild der Bergkrankheit entsteht am lebendigsten aus den Berichten großer Naturforscher, die es zuerst kennen lehrten, aus den Schilderungen der Physiologen, die es näher ergründeten und schließlich, überwunden durch richtiges Vorgehen und härteste Übung, in den Zeugnissen der Bergsteiger aus den Kämpfen um die Gipfel der Erde.

Das früheste Symptom des Sauerstoffmangels ist für den Bergsteiger das Nachlassen der Leistung. Das Tempo des Steigens wird langsamer, er kann mit den Kameraden nicht Schritt halten und bleibt öfter stehen. Er empfindet die Steigerung der Pulszahl als Herzklopfen und leidet unter der vermehrten Lungenventilation als Atemnot. Das Stehenbleiben und Ausruhen verschafft ihm erst bei längerem Verweilen Erleichterung und wenn er weitersteigt, wird er in immer kürzeren Abständen von neuer Mattigkeit befallen. Er steht dann gerne vornübergebeugt, auf Skistöcke oder den Eispickel gestützt, atmet schwer und behauptet nicht weiterzukönnen.

DE SAUSSURE (1786) schreibt von seiner ersten Besteigung des Mont Blanc, 4800 m:

„Am Schluß mußte ich alle 15 Schritt ausruhen. Ich tat es meist stehend, auf meinen Stock gestützt, aber fast jedes dritte Mal mußte ich mich setzen. Dieses Ruhebedürfnis war unüberwindbar. Ich versuchte es zu meistern, aber meine Beine versagten den Dienst.“

Diese Mattigkeit steigert sich immer mehr, so daß schließlich nicht nur außerordentliche Arbeitsleistung, sondern auch die kleinste Anstrengung unmöglich wird.

„Die Beine haben Mühe, den Körper zu tragen, die Knie zittern und jeder Ruheplatz ist willkommen. Es ist eine Qual, bergauf zu gehen“ (POEPFIG 1836, Cerro de Pasco 4350 m).

„Die Art der Ermüdung, die von der verdünnten Luft herrührt, ist unüberwindlich. Wenn sie den höchsten Grad erreicht hat, würde einem selbst die eminenteste Gefahr nicht einen Schritt weiter tun lassen“ (DE SAUSSURE). „Wahrhaftig, wenn mich die kostbarsten Reichtümer, wenn unsterblicher Ruhm mich einige hundert Schritte höher erwartet hätten, es wäre mir physisch und moralisch unmöglich gewesen, auch nur die Hand danach auszustrecken“ (J. J. v. TSCHUDI 1864, 4300 m Höhe).

Die Erschöpfung der Höhenkranken unterscheidet sich deutlich von einer gesunden Müdigkeit. CHARLES DARWIN berichtet (1835):

„Die unüberwindbare Müdigkeit und Schlafsucht führt nicht zu erquickendem Schlaf. Die Kranken finden keine Ruhe. Gerade in der Nacht treten die stärksten Erstickungsanfälle auf. Es ist ein wahres Martyrium.“

Der Physiologe ANGELO MOSSO berichtet von solchen Nächten:

„Die Unruhe und die Leiden der Erkrankten ließen uns während der Nacht wenig schlafen. Dabei wehte ein starker Wind, der die Wände erzittern machte und die Vorstellung einer Meerfahrt in uns erweckte. Im Traum durchlebte ich alle Schrecken eines wirklichen Schiffbruchs“ (Capanna Regina Margherita, 4560 m).

Neben der motorischen Schwäche und allgemeinen Mattigkeit ist die gesteigerte Atmung das vorherrschende Frühsymptom. Sie ist am größten bei körperlicher Arbeit. Subjektiv wird sie mit der Müdigkeit und Erschöpfung in unmittelbarem Zusammenhang gebracht. Beim Unerfahrenen steigert sie

darum das Krankheitsgefühl und die Mutlosigkeit. Der Kundige und Trainierte begrüßt sie als das Zeichen guter Höhenanpassung.

Schwankungen der Atmungsgröße gehen mit Wechsel des Befindens einher. Kennzeichnend sind plötzlich auftretende Verschlimmerungen des Zustandes in der Nacht. Man erwacht plötzlich mit Erstickungsgefühl, Beklemmung und Herzklopfen. Nach einigen tiefen Atemzügen erfolgt schnelle Besserung. Diese nächtlichen Anfälle stehen in engem Zusammenhang mit der periodischen Atmung der Schlafenden im Höhenklima. Gruppen von 3—5 Atemzügen wechseln mit langen Pausen, in denen der Sauerstoffgehalt der Alveolarluft tief absinkt. Im wachen Zustand kann man diese Atmungsform durch willkürliche Überbeatmung hervorrufen. Auch Muskelarbeit, die zu einer überkompensierenden Mehratmung führt, kann periodische Atmung einleiten.

„Im ganzen wurde diese Erscheinung immer seltener, je mehr wir uns akklimatisierten. Sonderbar genug trat sie bei Douglas, der seit Wochen davon frei gewesen war, am letzten Morgen unseres Höhengaufenthalts auf, nachdem er einige schwere Kisten verladen hatte“ (DOUGLAS, HALDANE, HENDERSON, SCHNEIDER 1913).

Durch Kohlensäureatmung läßt sich die Periodizität beseitigen. Auch unter Sauerstoffatmung verschwindet sie, nach anfänglicher Verlängerung der Pausen (33).

Nächst der Atmung gehören Erscheinungen von Seiten des Kreislaufs zu den frühesten und auffallendsten Zeichen. Die Pulszahl ist erhöht, die Pulsqualität verändert. D'ORBIGNY, der 1827 nach La Paz (3720 m) reiste, berichtet: „Ich hatte Herzbeschwerden wie ein Seekranker. Ich atmete mit Mühe. Bei der geringsten Bewegung bekam ich heftige Palpitationen.“

Vor allem ist es das schnelle und hohe Ansteigen der Pulszahl bei verhältnismäßig kleinen Leistungen und das langsame Abklingen in der Ruhe, welches den Zustand der Bergkrankheit kennzeichnet. Schließlich bleibt auch der Ruhepuls über die Norm erhöht. Häufig ist starkes Druckgefühl auf der Brust, der Puls hämmert in den Schläfen. Durch Kreislaufstörungen werden sicher zum Teil die Ohnmachtsanfälle verursacht, die bei Höhenkranken häufig beobachtet worden sind. ALEXANDER VON HUMBOLDT erlebte einen solchen auf dem Pinchincha-Vulkan (4206 m): „Ich bekam so heftige Magenschmerzen mit Schwindel, daß man mich bewußtlos am Boden liegend fand.“ Mosso beobachtete an einem sehr muskelkräftigen Soldaten nach Vornahme eines Arbeitsversuchs auf der Regina Margherita-Hütte einen Kollaps mit Bradykardie und Abnahme der Atmung.

CHARLES DARWIN (1835) schreibt:

„Bei schwerer Erkrankung traten öfter Ohnmachten ein. Ohne Fieber, aber mit dem Gefühl innerer Kälte, wobei Hände und Füße wie abgestorben sind, schlägt der Puls 108 bis 120mal.“

Wenn an Stelle einer vorher bestehenden Cyanose Hautblässe eintritt und der Puls kleiner wird, ist die Beteiligung des Kreislaufs erwiesen.

Cyanose ist ein kennzeichnendes Symptom ausgesprochener Bergkrankheit. Von Pikes Peak (4312 m) berichten DOUGLAS, HALDANE, HENDERSON und SCHNEIDER:

„Bei uns allen waren die Lippen usw. mehr oder weniger blau geworden. Dieser Wechsel der Farbe war ganz auffallend.“

Mit zunehmender Anpassung geht aber die Cyanose zurück. Die bisher aufgezählten Hauptsymptome der motorischen Schwäche, der Atemnot und der Kreislaufstörungen lassen sich insgesamt als Insuffizienz gegenüber Arbeitsbelastung zusammenfassen. Als solche leiten sie die Höhenkrankheit ein. Mit zunehmender Entwicklung des Krankheitsbildes treten aber auch bei Körperruhe andere Erscheinungen hinzu. Appetitlosigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen,

Nausea, Erbrechen und Durchfälle. Besonders drastisch sind diese in der ersten Beschreibung der Bergkrankheit (ACOSTA 1590) enthalten:

„Ich bekam so schmerzhaftes Aufstoßen und Erbrechen, daß ich glaubte, hinstürzen und den Geist aufgeben zu müssen. Nachdem ich das Fleisch erbrochen hatte, danach Schleim und Galle, das eine gelb, das andere grün, brach ich Blut aus. Andere stiegen ab und waren erschöpft von Erbrechen und Stuhldrang. Es wurde mir erzählt, daß schon Leute das Leben verloren hatten bei solchen Zuständen.“

Störungen der Wärmeregulation treten hinzu. Höhenkranke frieren sehr unter Bedingungen, die sonst als erträglich gelten. Sowohl Senkung als auch Anstieg der Kerntemperatur wird beobachtet.

Besonders aus den Anden wird von fast allen Beobachtern berichtet, daß Blutungen aus den verschiedensten Schleimhäuten häufig sind. Blutaustritte an den Bindehäuten, und aus dem Zahnfleisch, blutiger Auswurf, blutige Stühle und sanguinolentes Erbrechen wurden beschrieben. POEPPIG gibt an, daß manche sich während der Dauer der „Puna“ nicht zu rasieren wagen. Es ist ungewiß, ob nicht andere Faktoren als Sauerstoffmangel bei diesen Störungen mit im Spiele sind. Nasenbluten ist auch in geringen Höhen ein häufiges Symptom, das manchmal Erleichterung verschafft.

Neben den vegetativen Störungen sind die Alterationen des Sensoriums und der Psyche besonders interessant.

TSCHUDI hat sie besonders empfunden:

„Die ersten Symptome der Puna (mareo de la Puna = Seekrankheit der Hochebene) zeigen sich gewöhnlich in 12600 Fuß Höhe und bestehen in Schwindel, Ohrensausen und Sehstörungen, zu denen sich heftige Kopfschmerzen und Nausea gesellen.“

„Der Gesicht-, Gehör- und Tastsinn war verändert, vor meinen Augen schwamm eine dichte grauschwarze, manchmal rötliche Wolke. Mir drehte sich alles im Kopf, die Sinne verließen mich und ich lag zitternd am Boden.“

Unter den psychischen Veränderungen sind Unlust und depressive Verstimmung am häufigsten. Es kann aber auch Wegfall von Hemmungen, Kritiklosigkeit und zornmütige Verstimmung eintreten.

„Die Unfähigkeit zu geistiger Anstrengung, das Gefühl, kostbare Zeit zu verlieren, drückt so auf die Stimmung, daß ein starker Mann sich wie ein Kind aufführen kann“ (POEPPIG 1836).

„Ich sah einen Mann, der sich auf die Erde warf und aufschrie vor Wut über die Leiden, die ihm die Überschreitung von Pariacaca verursacht hatte“ (ACOSTA 1590).

„Gefährlicher sind die Affektionen des Gehirns. Sie zeigen sich in Übelkeit, Ohnmachtsanfällen, in einem sonderbaren, der Trunkenheit ähnlichen Zustand und sogar in Tobsucht“ (POEPPIG 1835).

„Die meisten Symptome des Alkoholismus habe ich auf meinen Reisen in großen Höhen wiedergefunden. Wie die Menschen sich erbrechen, sich streiten, sorglos und tollkühn, schwatzhaft oder mürrisch wurden. Ich habe einen der diszipliniertesten Menschen am Rande einer Gletscherspalte zu großer Verwirrung des Führers schreien und mit den Armen herumfucheln sehen. Ich habe erlebt, wie der treueste Gefährte übelgelaunt und bis zu einem Grade ausfallend wurde, daß ich internationale Komplikationen befürchtete“ (BARCROFT).

Vorherrschend ist jedoch die depressive Reaktion und die Unlust. PAUL BERT findet in den hunderten von Beschreibungen der Besteigung hoher Gipfel Monotonie, Mangel am ernstesten Interesse, das Fehlen höherer Bestrebungen. Die Berichte aus geringeren Höhen seien unendlich viel interessanter, reicher an Einzelheiten und intelligenten Feststellungen. Körperliche Anstrengungen und kulinarische Bemerkungen nehmen darin einen viel kleineren Raum ein.

Die Müdigkeit und Apathie kann sich bis zu Schlafsucht und Bewußtlosigkeit steigern. Durch Gemütsbewegungen kann der Zustand sehr beeinflußt werden. Interessant ist in dieser Hinsicht eine Aufzeichnung von DARWIN aus 4367 m Höhe:

„Das einzige, was ich spürte, war ein leichter Druck im Kopf und auf der Brust, ungefähr so, wie wenn man ein warmes Zimmer verläßt und sich der Gletscherluft aussetzt. Es war

aber viel Einbildung dabei. Denn als ich an der höchsten Stelle einige fossile Muscheln fand, vergaß ich in meiner Freude die ganze „Puna“. Die Bewohner empfahlen alle Zwiebeln als Gegenmittel. Ich selbst habe nie etwas gefunden, was besser hilft als Versteinerungen.“

Im Vorhergehenden wurde eine Schilderung der Bergkrankheit versucht, wie sie intelligente Beobachter erleben, wenn sie ohne Vorbereitung in große Höhen aufsteigen und mit ihr Bekanntschaft machen müssen. Es ist kein größerer Gegensatz denkbar als der zwischen diesen Beschreibungen und den kargen Worten, welche die Ersteiger der größten Höhen für sie gefunden haben. Während andere auf Eisenbahnen, auf dem Rücken des Maultiers oder zumindest auf gebahnten oder leichten Wegen vorrückten oder von sicheren Talstationen so schnell als möglich einen Gipfel und dann wieder die Hütte zu erreichen versuchten, haben sie unermüdlich ihren Weg zur Höhe in härtester Arbeit auf gefährlichem Gelände verfolgt. Ein zu schneller Höhengewinn war schon wegen der Geländeschwierigkeit unmöglich, er war aber auch ausgeschlossen wegen der anstrengenden Muskelarbeit, die stets an der Grenze der jeweiligen Anpassung verrichtet werden mußte. So stieg bei ihnen die Leistung in Harmonie mit der Forderung jedes Tages. Es erscheint ausgeschlossen, daß im Lauf von 6 Wochen bei stufenweiser passiver Beförderung auf große Höhen eine bis zu 8000 m reichende Anpassung entsteht. Die harte Muskelarbeit muß daran wesentlichen Anteil haben. Eis- und Felswände wurden bezwungen, schwere Lasten über sie hinaufgezogen. Für die Träger mußten große Stufen hergestellt, für die Nacht Eishöhlen vorbereitet werden. Schwindelnde Grate wurden überschritten. Über Steilhänge mit tiefem Pulverschnee mußte man sich unter unsäglicher Mühe hinaufarbeiten. Dennoch findet man auf 150 Seiten des Kantschtagebuches von HANS HARTMANN über die Bergkrankheit nichts als die folgenden Zeilen:

9. September: Schon nach $1\frac{3}{4}$ Stunden stehen wir in Höhe des alten Lagers X vom Jahre 1929 (7000 m); wir sind gesaust. Wir schnaufen aber alle sehr leicht; unser Puls zählt nach der Rennerei kaum über 100.

12. September: ... wir haben auch nicht mehr für unbegrenzte Zeit Kraft und Energie, denn in einer Höhe von über 7000 m zehrt man von dem, was man hat. Etwa 14 Tage lebe ich jetzt schon über 6000 m hoch; meine Fettpolster habe ich längst verbraucht, meine Muskeln sind weitgehend geschwunden, wenn ich an meine früheren dicken Oberschenkel denke — aber die Leistungsfähigkeit ist noch vorhanden, ja eher erhöht — aber wie lange noch?

15. September: Sonst merkt man ja nicht allzuviel von den 7200 m; das bischen mehr Schnaufen hier oben hat man bald zu beachten verlernt. Schön ist der Morgen.

16. September (7600 m): Ob ich morgen wieder gut schnaufen kann und mich von der Überanstrengung erholt habe? Wie es wohl oben weitergeht? Und der Karlo Wien schläft ruhig neben mir ...

17. September: ... jetzt spurte ich direkt hinauf, ohne wesentlich zu schnaufen ... Das Aneroid zeigt 7940 m, 100 m je Stunde haben wir trotz der schweren Spuarbeit und der großen Horizontalentfernung zurückgelegt. Wir stehen auf dem Sporn Gipfel ...

Die Höhenanpassung, die hier offenbar wird, ist eine der großartigsten biologischen Erscheinungen. Ihre Teilvorgänge, soweit sie bis heute bekannt sind, zusammenzustellen, ist auf S. 978ff. versucht worden. Vom völligen Verstehen dieser Vorgänge ist man aber noch weit entfernt.

Es sollen hier nicht die zahlreichen Erörterungen wieder aufgenommen werden, ob an gewissen Örtlichkeiten die Bergkrankheit besonders begünstigt wird und ob neben dem Sauerstoffmangel andere Ursachen an ihrer Entstehung maßgeblich beteiligt sind. Alle Beobachtungen, aus denen solche Schlüsse gezogen wurden, erklären sich zwanglos daraus, daß zwischen der Höhe und ihrer physiologischen Wirkung als beherrschende Gegebenheit die Höhenfestigkeit des betroffenen Menschen steht. Sie hängt von seiner ursprünglichen Widerstandskraft wie vom Grad seiner Gewöhnung ab. Steile Anstiege, Ansprüche an die Wärmeregulation in beiden Richtungen können bei mehreren Teilnehmern gleichzeitig die Höhenkrankheit in Erscheinung treten lassen,

indem sie das mühsam erhaltene Gleichgewicht der Sauerstoffversorgung stören. Auch psychische Einflüsse, Gefahren oder eintönige, mühselige Strecken, können dazu beitragen. Es ist heute keine Diskussion darüber nötig, daß Sauerstoffmangel die Ursache der Bergkrankheit ist. Ihre Symptome stehen in eindeutiger Beziehung zu dem, was man über die physiologischen Folgen des Sauerstoffmangels weiß.

Wenn man von denjenigen Zeichen absieht, die als Anpassungserscheinungen aufzufassen sind, handelt es sich in erster Linie um Störungen im Zentralnervensystem, das am wenigsten in Stande ist unter Sauerstoffmangel zu leben und zu arbeiten. Motorische Schwäche, sensorische Alterationen, Müdigkeit, Apathie, Schlafsucht, Reizbarkeit, Hemmungslosigkeit und manische Verstimmung werden hierdurch erklärt. Äquivalente Erscheinungen entstehen bei akutem Sauerstoffmangel ohne Anlaufzeit und ohne Nachwirkung. Man kann sie daher als unmittelbare Folgen des O_2 -Mangels ansehen. Anders bei gewissen vegetativen Erscheinungen. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall gehören nicht zum Bild der akuten Höhenkrankheit. Es ist wohl berechtigt, für ihre Entstehung die Vermittlung besonderer Vorgänge als notwendig anzusehen. Hierbei ist an die Verschiebung des Säure-Basengleichgewichtes nach der alkalischen Seite infolge der Überventilation zu denken. Es muß aber auch die Wirkung von Produkten des anoxydativen Stoffwechsels oder spezielle Organschädigung (Leber) in Betracht gezogen werden.

Die Cyanose kann man weder den Ausfalls- noch den Abwehrenscheinungen zurechnen. Sie ist als farbiger Indikator der arteriellen Sauerstoffspannung lediglich eine chemische Tatsache. Diejenigen Anpassungsvorgänge, die den arteriellen O_2 -Gehalt verbessern, Mehratmung und verbesserter Gasaustausch in den Alveolen, lassen die Cyanose zurückgehen.

Die periodische Atmung ist das Zeichen einer unvollkommenen Atmungsregulation, des Eingriffs nämlich von Sauerstoffmangel in die Steuerung. Sie setzt voraus, daß gleichzeitig die Kohlensäure als Regulator der Atmung wenigstens teilweise außer Funktion gesetzt ist. Dies kann durch Abnahme der Kohlensäurespannung geschehen, wie sie nach Muskelarbeit, nach willkürlicher Mehratmung oder nach Überventilation infolge des Sauerstoffmangels an sich eintritt, oder durch geringe Empfindlichkeit z. B. in Schlaf oder Narkose.

Gleichviel, ob man in den bei Sauerstoffmangel vom Carotissinus ausgehenden Impulsen einen Reiz für die Atmung (12) oder nur eine Wirkung auf die Empfindlichkeit für Kohlensäure sehen will, jedenfalls können beide Faktoren die Atmung steigern und steuern. Optimal justiert ist aber das System nur für die Kohlensäure. Sauerstoffmangel steuert unruhig, wie ein Flugzeugführer, der auf jede Kursabweichung zu spät und zu heftig oder nachhaltig mit dem Ruder antwortet.

Während der Arbeitsdyspnoe der Höhenkranken findet man die Kohlensäurespannung der Alveolarluft vermindert, die Sauerstoffspannung erhöht (40, 12, 22). Es müssen demnach andere Faktoren als die Blutgase diese Dyspnoe hervorrufen. ZUNTZ und GEPPERT haben die Entstehung von Hyperpnöen angenommen. KROGH und Mitarbeiter nehmen corticale Reize als Ursache an. KRAMER hat im Tierversuch Zusammenhänge mit dem Verhalten des Blutdrucks feststellen können.

b) Verlauf, Prognose, Behandlung der Bergkrankheit.

Der Sauerstoffmangel im Gewebe wirkt um so schädlicher, je länger er dauert. Andererseits ist Dauer erforderlich, um wirksame Anpassung hervorzurufen, welche die Gewebe vor Sauerstoffmangel schützt. Verlauf und Prognose der Höhenkrankheit sind darum günstig, wenn das Mißverhältnis zwischen

Höhe und Anpassungszustand gering war. Dies ist im allgemeinen unter 3000 m der Fall. Nur vereinzelt tritt Bergkrankheit schon bei 1800 m auf [HENDERSON (49)]. Die Erscheinungen werden unter 3000 m Höhe meist schnell und sicher durch Anpassung im Lauf eines Tages überwunden. In 4000—4500 m sind mehrere Tage erforderlich, um die schweren Erscheinungen zu überwinden. Volles Wohlbefinden wird aber erst nach viel längerer Zeit erreicht. POEPPIG hält für Anpassung an den Aufenthalt in Cerro de Pasco (4370 m) ein Jahr für erforderlich.

MAC FARLAND sieht die Grenze der Möglichkeit einer vollständigen Höhenanpassung in 5300 m. Bergarbeiter, die in 5500 m arbeiten, fühlten sich nur wohl, wenn ihre Wohnstätten etwas tiefer, bei 5340 m, lagen. Bei höherer Ansiedlung hatten sie chronische Beschwerden. Für kurze Zeit sind von Bergsteigern Höhen über 8000 m erreicht worden. Die hierzu nötige Anpassung erreicht nach etwa 6 Wochen ihren höchsten Grad. Danach geht sie infolge der Erschöpfung wieder zurück. HARTMANN hat überzeugend nachgewiesen, daß zwischen 8000 und 9000 m auch für kurzen Aufenthalt die Grenze des Erreichbaren liegt.

Der Arzt, der seinen Patienten Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden erhalten will, wird den Rat erteilen, ein Mißverhältnis zwischen Höhe und Anpassung nicht eintreten zu lassen. Wenn die Beschwerden groß sind und nicht nach einem Tage zurückgehen, ist es ratsam, zunächst tiefer zu gehen und später wieder anzusteigen. Bei ungewöhnlich früh und stark einsetzenden Beschwerden oder wenn keine Besserung eintreten will, ist sorgfältig darauf zu achten, ob eine begünstigende Erkrankung vorliegt. Auf die Kontraindikation der Gravidität sei nochmals besonders hingewiesen.

Aus den Anden, wo große Höhen schnell und ohne Anstrengung erreicht wurden, sind Todesfälle vielfach berichtet worden. Sicherlich handelt es sich hierbei meist um Menschen mit gleichzeitig bestehenden anderen Erkrankungen. Der Sauerstoffmangel kann aber dabei eine ausschlaggebende Rolle spielen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß er in Höhen über 4000 m gelegentlich tödlich wirkt bei Menschen, die man nicht als Kranke, sondern nur als konstitutionell Schwache bezeichnen kann.

Die beste Behandlung ist die Wiederherstellung normaler Verhältnisse. Ist sie nicht durchführbar, so ist bei stärkeren Erscheinungen volle Körperruhe günstig. Bettruhe sorgt für gleichmäßige Wärme. Manchmal geben jedoch die Kranken an, daß sie sich bei Bewegung wohler fühlen. Dies hängt zweifellos mit der Produktion von Kohlensäure durch die Arbeit zusammen. Periodisches Atmen wird durch Arbeit beseitigt. Auch Gabe saurer Salze, z. B. sauren Phosphats in Form von Recresal-Tabletten mildert diejenigen Beschwerden, die auf der Alkalose infolge der Überventilation beruhen. Langsame Steigerung der Höhe unter harter Muskelarbeit führt am sichersten die Anpassung herbei.

Sauerstoff schafft sofort Erleichterung. Es wird aber meist nicht möglich sein, ihn in genügender Menge bereitzuhalten. Für den arbeitenden Bergsteiger sind allzugroße Mengen erforderlich, weil er infolge der geringen Pufferung seines Blutes mit Bicarbonat auch unter Sauerstoff ein größeres Arbeitsatemvolumen besitzt als der Nichtangepaßte. Die Stoffwechselkohlenensäure verschiebt bei ihm das H-Ionengleichgewicht in stärkerem Maße [HENDERSON (49)].

6. Die Höhenkrankheit der Flieger, Symptomatologie.

Während in früheren Jahren unter den Erkrankungen an Sauerstoffmangel die Bergkrankheit den ersten Platz einnahm, hat mit der Entwicklung der Luftfahrt die Höhenkrankheit der Flieger die größte praktische Bedeutung erlangt.

Schon im Weltkrieg 1914/18 trat dies in Erscheinung. Die Möglichkeit, durch technischen Vorsprung neue Operationsräume, nämlich höhere Zonen der Luft, zu erschließen und zu beherrschen, trieb zu beiderseitigen Anstrengungen um größere Gipfelhöhen. Sauerstoffatmung spielte, von KOSCHEL (66) bei den deutschen Luftschiffen eingeführt, schon im Weltkrieg eine bedeutende Rolle.

Bei der Höhenkrankheit der Flieger sind zwei Arten des Vorkommens zu unterscheiden: 1. die subakute Form bei Aufstiegen ohne Sauerstoffatmung und 2. die akute Form bei Störungen der Sauerstoffzufuhr auf Flügen mit Atemgerät. Hinzu kommt ferner die Erkrankung in Höhen über 12000 m, wo auch bei einwandfreier Atmung reinen Sauerstoffes der O_2 -Partialdruck nicht mehr ausreicht (vgl. Abb. 1).

Höhenflüge ohne Sauerstoffgerät werden heute kaum mehr ausgeführt, weil die Erfahrungen damit zu ungünstig waren. Die wichtigste Ursache der Höhenkrankheit sind daher Störungen der Sauerstoffatmung; diese wiederum sind meistens durch Bedienungsfehler der Besatzung verursacht.

Das früheste subjektive und objektive Symptom der akuten und subakuten Höhenkrankheit ist die Zunahme der Atmung. Manchmal erfolgt sie mehr als Zunahme der Frequenz. Häufiger sind aber tiefe Atemzüge mit langen Pausen bis zu periodischer Form. Bei Körperruhe beginnt die Atmungssteigerung etwa in 3000 m Höhe, bei Höhenangepaßten nach Gebirgsaufenthalt schon in geringerer Höhe (2000 m). Bei Verlust des Sauerstoffschutzes in 8000 m Höhe setzt die Mehratmung nach einer halben bis einer Minute ein. In späten Stadien geht die Atmungserregung in Atemlähmung über. Es ist prognostisch sehr wichtig, wie bald dies erfolgt. Vorzeitige Atemlähmung verschlechtert akut die Sauerstoffversorgung und führt dadurch zu einem verhängnisvollen Kreisprozeß. Einzelne Individuen neigen zu vorzeitiger Atemlähmung bei O_2 -Mangel.

Objektiv charakteristisch ist die etwas später als die Atmungssteigerung (5000 m bzw. in 8000 m nach 2 Minuten) einsetzende Cyanose. Sie ist besonders deutlich an Fingernägeln, Lippen und Ohren. Verwechslung mit der Blaufärbung, die durch Gefäßwirkungen der Kälte hervorgerufen wird, ist leicht möglich. Subjektiv wird die Cyanose nur bei guter Aufmerksamkeit an den Händen oder im Spiegel am Gesicht bemerkt.

Pulsbeschleunigung setzt fast gleichzeitig mit der vermehrten Atmung ein. Von manchen wird sie als Herzklopfen subjektiv empfunden. Die Pulsqualität ist oft, nicht immer, in Richtung einer Blutdrucksteigerung mit vergrößerter Amplitude verändert. So stieg z. B. an 30 Versuchspersonen bei Atmung eines N_2 - O_2 -Gemisches, das 8000 m Höhe entspricht, der systolische Blutdruck um 0—30 mm Hg. Ein Absinken des Blutdruckes bei ungetrübtem Bewußtsein findet man nur in Fällen mit pathologischer Reaktionsweise, gelegentlich auch dann, wenn vor der Höhenkrankheit der Druck emotionell gesteigert war. Die physiologische Forschung hat die Gründe des Verhaltens von Puls und Blutdruck größtenteils klären können.

EB. KOCH (64) hat nachgewiesen, daß mit zunehmendem Sauerstoffmangel die Reizerfolge der Pressoreceptoren geringer werden. Da die Pressoreceptoren die Blutdruckhöhe durch Senkung nivellieren, müßte hieraus im ganzen eine erhebliche Blutdrucksteigerung sich ergeben. Diese wird aber durch zentrale Wirkungen des O_2 -Mangels abgeschwächt. Wenn die Pressoreceptoren vorher entfernt sind, wird Sauerstoffmangel mit Blutdrucksenkung beantwortet. Auch die Pulsfrequenz wird von den Pressoreceptoren beeinflußt und zwar im Sinne einer Senkung bei Sauerstoffmangel [E. KOCH (64)]. Die Pulssteigerung ist ein Reizerfolg chemoreceptorischer Nerven (65). Sie geht in auffallender Weise parallel mit der Steigerung der Atmung durch die Chemoreceptoren. Bei schwerstem Sauerstoffmangel, bei abnorm reagierenden Menschen schon früher

(vgl. S. 993 „Frühkollaps“), kommt es zu einer Reizung des N. vagus und hierdurch zum Absinken von Pulszahl und Blutdruck. In diesem Zustand wird die Hautfarbe des Kranken leichenblaß. Kalter Schweiß bricht aus. Das Bewußtsein schwindet, wenn es vorher noch vorhanden war, schnell.

Über das Verhalten des Herzens hat man durch Röntgenkymographie und Elektrokardiographie Aufschluß erhalten. WELTZ, KOTTENHOFF und GAUL (108) fanden an Kaninchen bei langsamem Aufstieg in der Unterdruckkammer Umstellung des Herzens, gekennzeichnet durch große Randpulsationen bei mäßiger Schlagfrequenz und fehlender Dilatation. Bei zu schnellem Aufstieg trat Dilatation, Verkleinerung der Herzrandpulsation und Tachykardie, manchmal auch steiler Abfall der Frequenz (Vagusreiz) ein. Wenn man also den Tieren zur Umstellung Zeit läßt, kompensieren sie den Sauerstoffmangel durch erhöhtes Schlagvolumen. Wenn nicht, so wird das Herz durch Dilatation insuffizient. Hierbei war die V. cava inf. stets gut gefüllt, das venöse Blutangebot also voll ausreichend. Der Kreislauf versagte von seinem Motor, dem Herzen aus. Über das röntgenkymographische Bild bei Frühkollaps an Menschen im Unterdruck berichtet HEDDÄUS (47), daß schon vor dem Auftreten der Vaguspulse der Herzschatten kleiner wurde. Nachher kam es zu einer Vergrößerung. Wie dies mit den Ergebnissen von WELTZ an Tieren in Einklang zu bringen ist, wobei ein primäres Herzversagen bei guter Füllung der V. cava gefunden wurde, steht noch nicht fest.

Das Ekg ist während der akuten Höhenkrankheit charakteristisch verändert. Regelmäßig wird eine Abflachung der T-Zacke gefunden. DIETRICH (31) hat Beweise dafür gebracht, daß diese Veränderung Ausdruck ist für ein Mißverhältnis zwischen Zufuhr und Verbrauch von Sauerstoff im Herzmuskel. Diese Auffassung erhält eine weitere Stütze dadurch, daß bei Menschen, die in 8000 m Nennhöhe bei Einatmung von Luftstickstoffgemisch einen Frühkollaps bekommen, das Kammer-Ekg trotz fortbestehenden Sauerstoffmangels wieder normal wird, wenn die Pulsfrequenz absinkt. Es wird hierfür die Erklärung gegeben, daß durch Vagusreiz das Herz eine Schonung erfährt, die es ihm ermöglicht, nunmehr mit dem verfügbarem Sauerstoff auszukommen, wobei das Zeichen ungenügender Sauerstoffversorgung in Ekg verschwindet. Bei herzgesunden Menschen treten andere Veränderungen des Kammerkomplexes im Sauerstoffmangel nicht auf, wenn dieser mit dem Eintreten der Bewußtlosigkeit unterbrochen wird. An bestimmten Versuchsmännern konnte aber RÜHL (95) schon in 6500 m Nennhöhe und bei Arbeitsleistung schon in 5000 m Höhe die Depression der ST-Zacke beschreiben.

WENDT (109) sieht in der ST-Depression den Ausdruck eines in Funktion befindlichen anoxydativen Herzstoffwechsels, der zwar bis jetzt nicht unmittelbar beobachtet wurde, aber aus klinischen und pharmakologischen Befunden erschlossen wird. Die ST-Depression wäre demnach eine mittelbare Folge des Sauerstoffmangels. Noch stärkere Veränderungen wurden bei schwerstem Sauerstoffmangel gefunden. An Versuchstieren, die bis zum Tode unter Sauerstoffmangel gelassen werden, sieht man in Weiterentwicklung der Veränderungen am Kammerkomplex ein spitzes T und ein gehobenes ST-Stück, die monophasische Deformierung nach SCHÜTZ (101) entsprechend dem Infarkttyp des Ekg. Auf die sonstigen mannigfaltigen Veränderungen, die am Ekg im Tierversuch gefunden wurden, kann hier nicht näher eingegangen werden. Sie sind von OPITZ (80) ausführlich beschrieben worden.

Über das Verhalten von Nervensystem und Sinnesorganen unter Sauerstoffmangel hat STRUGHOLD (105) zusammenfassend berichtet.

Die Motorik zeigt sowohl Reiz- wie Ausfallserscheinungen. Eine gewisse Übererregbarkeit findet sich schon früh, bei langsamen Kammeraufstiegen

zwischen 4000 und 5000 m. Darauf folgt meist ein Stadium herabgesetzter Motorik. Im Schreibversuch ist oft deutlich zu erkennen und auch subjektiv rekonstruierbar, daß die verlangte Zahl richtig gedacht und der Schreibakt gewollt war. Trotzdem versagt die Hand den Dienst. Dies muß man wohl auf Ausfallserscheinungen in der psychomotorischen Region beziehen. Hemmungen der Handschrift und Adiadochokinese zeigen Verwandtschaft mit post-encephalitischen Störungen. Sie sprechen für besondere Beteiligung des Zwischenhirns. Dasselbe gilt für athetoseähnliche Bewegungen und Spasmen.

Im Spätstadium der Höhenkrankheit sind Krämpfe häufig. Sie beginnen meist mit Zuckungen der Mundmuskulatur. Auch Trismus kann vorkommen. Vom Gesicht gehen die Zuckungen auf die Extremitäten und den Rumpf über. Sowohl tonische als klonische Krämpfe wurden beobachtet. Auch im Stadium tiefer Bewußtlosigkeit kann es zu schweren motorischen Erregungszuständen kommen. Ein Funker zerschlug im Flugzeug hierbei Peilrahmen und Bordgeräte. Streckkrampf eines Beines, das vom Seitensteuer nicht mehr zu entfernen war, verursachte eine Flugzeugkatastrophe.

Genauere Analyse des Sensoriums ergab Schwellenerhöhung des Drucksinns der Haut [HARTMANN (43)]. Gleichgewichtsstörungen, die auf den Vestibularapparat hinweisen, Änderungen der Helligkeitswerte und Farbempfindungen. Kennzeichnend ist die Herabsetzung der oberen Hörgrenze [HARTMANN (44)]. Über Ausfälle am Geschmackssinn in großer Höhe berichtet HINGSTON (53). Es gibt Menschen, für welche die Höhenkrankheit mit Reizerscheinungen in Form einer eigenartigen Geruchsempfindung verbunden ist.

Von zusammengesetzten Funktionen ist das Verhalten der Reflexe zu erwähnen. Der Kniesehenreflex ist am besten untersucht [STRUGHOLD (104)]. Er wird zuerst schwächer, dann stärker auslösbar unter der Wirkung des Sauerstoffmangels. Es ist nicht bekannt, wie weit hieran die Pyramidenbahn, extrapyramidale Vorgänge und motorische Vorderhornzellen beteiligt sind.

Die Handschrift, durch v. SCHROETTER (100) und KOSCHEL (66) als Test eingeführt, bietet charakteristische, aber vielseitige und vieldeutige Symptome. Ein Beispiel wird in Abb. 5 gezeigt. Das Schreiben der Zahlen von 1000 rückwärts, wie es von LOTTIG (71) angegeben wurde, ist eine Standardmethode der Höhenfestigkeitsprüfung geworden. Bei unvermitteltem Aussetzen der Sauerstoffatmung auf 8000 m Höhe oder Nennhöhe ist meist nach 3 Minuten eine leserliche Schriftprobe nicht mehr zu erhalten. Höhenangepaßte schreiben oft die doppelte Zeit. Wenn nach voller Entwicklung des Krankheitsbildes Sauerstoff gegeben wird, nimmt der Höhenkranke das Schreiben eifrig wieder auf. Über die bestehende Lücke ist er sich meist nicht klar. Auch bei Unterbrechung von gewissen Tätigkeiten im Flugzeug durch Höhenkrankheit werden diese nach Sauerstoffgabe fortgesetzt, selbst wenn sie inzwischen sinnlos geworden sind. Das gleiche gilt von der willkürlichen Mehratmung, die oft bei Sauerstoffmangelversuchen eingeleitet wird. Die retrograde Amnesie ist kennzeichnend. Auch Ärzte, die den Zustand aus langer Erfahrung kennen, täuschen sich fast regelmäßig über das Vorhandensein einer Bewußtseinslücke.

Schon vor dem Beginn der Bewußtseinstrübung gehen die Leistungen stark zurück. Subjektiv wird meist nur ein dumpfes Druckgefühl im Kopfe empfunden. Veränderte Klangwahrnehmungen (Flieger hören das Motorengeräusch verändert), Verdunkelung des Gesichtsfeldes, Parästhesien können hinzukommen. Nausea ist nur bei Frühkollaps vorhanden. Wirklich unangenehme Empfindungen treten normalerweise nicht auf. Die Diskrepanz zwischen der subjektiven Wahrnehmung und der Schwere des objektiven Krankheitsbildes ist sehr groß. Es ist daher notwendig, die Flieger immer wieder über die Gefahren der Höhe zu belehren und sie in Versuchen gegenseitig mit dem subjektiven und

Döring 11. VI. 40. Höhenkrankheit
am N₂-Gemisch. Kontrolle
nach Venen-Kurs.

1000 999 998 997 996 995 994
 993 992 991 990 989 988 987
 986 985 984 983 982 981 980
 979 978 977 976 975 974 973
 972 971 970 969 968 967 966
 965 964 963 962 961 960 959
 958 957 956 955 954 953 952
 951 950 949 948 947 946 945
 944 943 942 941 940 939 938
 937 936 935 934 933 932 931
 930 929 928 927 926 925
 924 923 922 921 920 919
 918 917 916 915 914
 913 912 911 910 909
 908 907 906 905 904
 903 902 901 900 999
 Ich höre doch noch alles! Purer Unsinn, dieses Umschalten!
 Versuchsmänner mit normaler Höhenfestigkeit versagen viel
 früher, meist nach 4 Minuten. Die senkrechten Striche sind
 Zeitmarken des Versuchsleiters im Abstand von 20 Sekunden.

Abb. 5. Handschrift bei Einatmung von Luft-Stickstoffgemisch entsprechend 8000 m Höhe. LOTTIG'SCHER Zahlenschreiber bei einem höhenfesten Versuchsmann 6 Wochen nach einem Höhenstimmungskurs. Der Sauerstoffmangel wurde 8 Minuten lang ertragen. Bei der Zahl 1000 Beginn der Gemischatmung. Bei 948 erster Fehler. Gleichzeitig Auflösung der Zahlenordnung. Bei 923 Papierwechsel. Danach vorübergehende Aufrichtung der Zeilen, stärkere Schriftveränderungen Umschaltung bei 900 auf Frischluft. Paradoxe Sauerstoffreaktion am Gekritzel des Wortes „alles“ zu erkennen. Mangelnde Krankheitseinsicht und zornmüthige Verstimmung. „Ich höre doch noch alles! Purer Unsinn, dieses Umschalten.“ Versuchsmänner mit normaler Höhenfestigkeit versagen viel früher, meist nach 4 Minuten. Die senkrechten Striche sind Zeitmarken des Versuchsleiters im Abstand von 20 Sekunden.

objektiven Bild der Sauerstoffmangelkrankheit vertraut zu machen. Dem psychologisch geschulten Beobachter gelingt hierbei auch die Analyse verborgener Charakterzüge, da unter Sauerstoffmangel angelegene und angenommene Haltung abfallen kann, wodurch wesentliche Züge stärker hervortreten [LOTTIG (71)]. Man darf allerdings nicht übersehen, daß die Situation bei der ärztlichen Prüfung wenig gemeinsam hat mit dem Dienst des Fliegers und des Soldaten.

Der zeitliche Verlauf der Höhenkrankheit nach Unterbrechung der Sauerstoffatmung in großen Höhen ist wegen seiner Bedeutung für die Belehrung der Besatzungen und für die Fliegerauslese besonders genau untersucht worden (104, 35, 105). Eine zweckmäßige Namengebung wurde von STRUGHOLD (105) eingeführt. Nach dieser unterscheidet man als erste Phase nach der Unterbrechung die Indifferenzphase, die mit der „Reaktionsschwelle“ abschließt. Die erste Phase ist erscheinungslos. Die Reaktionsschwelle leitet über in die „Phase der vollständigen Kompensation“, die durch deutliche Abwehrerscheinungen, vor allem durch die gesteigerte Atmung, gekennzeichnet wird, während die Leistungsfähigkeit noch nicht vermindert ist. Dies erfolgt jedoch mit Überschreiten der „Störungsschwelle“, die in die „Phase der unvollständigen Kompensation“ überleitet. Die „kritische Schwelle“ bildet die Grenze gegen die nun folgende „kritische Phase“, in der die Kranken zu keiner Leistung mehr fähig, bewußtlos und schwer gefährdet sind, bis die „letale Schwelle“ die Schädigung irreversibel zum Tode führen läßt.

Abb. 6 (nach STRUGHOLD) zeigt für die verschiedenen Höhen die zeitliche Lage der „kritischen Schwelle“ und der Störungsschwelle und die als

„Zeitreserve“ bezeichnete Spanne von der Unterbrechung der Sauerstoffatmung bis zur „Störungsschwelle“.

Wenn Flugzeugführer durch Bedienungsfehler oder Versager am Atemgerät höhenkrank werden, wirken sich die psychischen Erscheinungen besonders unheilvoll aus. Die Beobachtung der Instrumente wird ungenau. Die Steuerbewegungen kommen zu spät und nicht in richtiger Stärke. Dadurch wird die Steuerung unruhig. Kurs und Höhe werden nicht mehr gehalten. Schließlich kommt es durch passives Hinsinken auf die Steuersäule oder ein Seitenruderpedal oder auch infolge von Krämpfen zu ungewollten Impulsen, die schnell eine katastrophale Fluglage herbeiführen können. Das Flugzeug kann dann im überzogenen Zustand abstürzen

oder auch in steilem Gleitflug zu hohe Geschwindigkeiten erreichen. Trudeln, Spiralstürze mit hohen Drehbeschleunigungen können dann das Ende herbeiführen. Manchmal haben Flugzeugführer beim Wiederaufwachen in halb benommenem Zustand durch verzweifelnde Steuerbewegungen Bruch der Tragflächen oder des Leitwerkes herbeigeführt. So erfolgt die Katastrophe, ohne daß es zum eigentlichen Höhentod kommt. Anders bei den übrigen Mitgliedern der Besatzung. Funker und Schützen sind in großen Höhen durch Zwischenfälle der Sauerstoffatmung im Flugzeug gestorben. Andere bekamen Delirien, die auch nach der Landung oft viele Stunden lang anhielten [HORNBERGER (54)]. Solche Zwischenfälle werden oft dadurch bemerkt, daß der Erkrankte apathisch wird, wirres Zeug redet oder perseveriert. Oft erfolgt aber der Schwund des Bewußtseins ohne alle Vorboten. Man hat in einigen Fällen feststellen können, daß zwischen der letzten ordnungsgemäßen Sprachverständigung und dem Höhentod in Höhen um 8000 m die Zeit nur nach Minuten zählte.

Vorzeitige Kreislaufstörung oder Atemlähmung bedeutet besondere Gefahr.

7. Der Sauerstoffmangelkollaps.

Gesonderte Besprechung verlangt eine Reaktionsform mit besonderer Bedeutung für die Fliegerauslese. Ein Teil der Männer, die vor ihrer Übernahme in die Luftwaffe auf Sauerstoffmangelfestigkeit geprüft werden, erleidet schon in vergleichsweise geringer Nennhöhe (5000—6000 m) oder nach unverhältnismäßig kurzem Aufenthalt (2—3 Minuten) in 8000 m Nennhöhe einen „Kollaps“ (Frühkollaps, fainting Type der Amerikaner, Tipo ipostenico der italienischen Autoren). Außer der Vorzeitigkeit des Versagens ist kennzeichnend, daß es bei vollem Bewußtsein plötzlich erfolgt, und von starker Hautblässe an Stelle der vorher vorhandenen Cyanose begleitet wird. Die Betroffenen kommen nach Sauerstoffzufuhr langsamer als normale Höhenkranke wieder zum Bewußtsein.

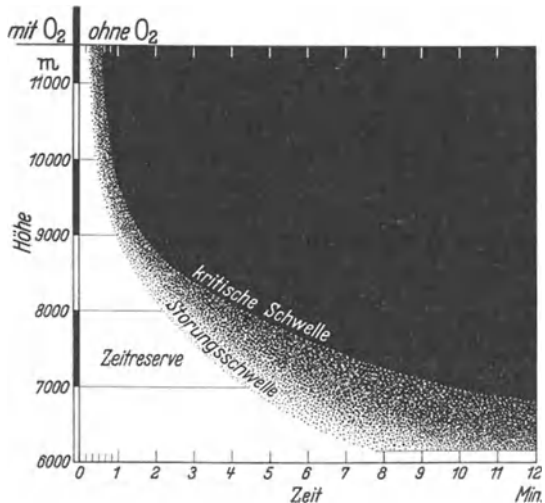


Abb. 6. Höhenwirkung nach Unterbrechung der Sauerstoffatmung in dem Höhenbereich von 7000—11000 m (nach Unterdruckkammerversuchen an Personen von durchschnittlicher Höhenfestigkeit). [Nach H. LUFT, E. OPITZ u. H. STRUGHOLD aus Luftfahrtmedizin 5, 72 (1940).]

Wenn bei Reihenuntersuchungen bis 20% solcher Reaktionsformen gefunden wurden, haben sicher Kollapse aus psychischer Ursache, Klimawirkungen (feuchte Hitze, Ekelstoffe) und orthostatische Kreislaufstörungen Anteil gehabt. Aber auch wenn sie ausgeschlossen werden, bleiben je nach den Untersuchungsbedingungen 1—3% solcher Reaktionsformen übrig.

Die Deutung ist, wie die klinische Auffassung vom Kollaps überhaupt, noch nicht einheitlich. Von den meisten wird eine Verlagerung großer Blutmengen in das Gefäßgebiet der Bauchorgane angenommen, die durch zentrale vasomotorische Fehlsteuerung infolge der cerebralen Anoxie zustande kommen soll. HENDERSON (49) sieht dagegen die Ursache im Versagen des animalen Nervensystems, im Nachlassen des Muskeltonus und im Verschwinden großer Blutmengen in den Capillaren der Muskeln, wodurch der venöse Rückfluß zum Herzen vermindert wird. Bei Versuchen mit stufenweisem Aufstieg in der Unterdruckkammer wird häufig eine Kreislaufstörung mit Pulsbeschleunigung beobachtet [ANTHONY (2)]. Bei Versuchen mit plötzlich eintretendem Sauerstoffmangel [DÖRING, HORNBERGER und BENZINGER (35)] ist der Kollaps, der für einige sonst gesunde Menschen kennzeichnend und bei ihnen reproduzierbar ist, immer mit starker, meist plötzlich einsetzender Bradykardie verbunden. Hierbei verschwindet die pathologische Veränderung des Kammerrelektrogramms.

Tiere, die schwerem Sauerstoffmangel ausgesetzt werden, durchlaufen eine Phase der „Vagusreizung“ [E. KOCH (64), BARCROFT (6), BORGARD (17), OPITZ und TILMANN (80)]. Der Kollaps bei plötzlich eintretendem Sauerstoffmangel kann als vorzeitiges Eintreten dieses späten physiologischen Stadiums angesehen werden. Es ist nicht experimentell entschieden, ob der Vagusreiz autochthon im Zentralnervensystem als Folge der Anoxie entsteht (E. KOCH), oder ob es sich hier um einen in beiden Richtungen vom N. vagus geleiteten Reflex zur Schonung des Herzens handelt, wie er von JARISCH und RICHTER (56) als JARISCH-BEZOLD-Effekt für Mistelvergiftung beschrieben und von DIETRICH und SCHIMERT (31) beim Coronarinfarkt gefunden worden ist. Ein solcher Reflex müßte bei allgemeinem Sauerstoffmangel verhängnisvoll werden, weil hier die Kreislaufbeschränkung für das Zentralnervensystem nicht tragbar ist. Für das Herz selbst sind die Folgen eines solchen Reflexes günstig. GOLLWITZER-MEIER (41) fand, daß Vaguserregung und Kreislaufentlastungsreflex zwar die Kranzgefäßdurchblutung drosseln, den Herzgaswechsel aber noch stärker dämpfen, wodurch die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels verbessert wird. Die schlagartige Besserung des Ekg beim Sauerstoffmangelkollaps ist dafür ein schöner Beweis.

Die Prognose des Kollapses ist bei sofortiger Sauerstoffbehandlung günstig. Die nicht sofort behandelten Fälle stellen wahrscheinlich ein größeres Kontingent der plötzlichen Bewußtseinstrübungen im Flugzeug. Der Kollaps macht daher untauglich zum Höhenflieger. Bei jungen Männern ist er häufiger als bei älteren. Beziehungen zur Bereitschaft für orthostatisches Kreislaufversagen scheinen vorhanden zu sein.

8. Die Höhenkrankheit der Flieger, Vorbeugung und Behandlung.

Sauerstoffmangelkrankheit in Luftfahrzeugen vermeidet man, indem man für genügenden Sauerstoffpartialdruck sorgt. Dies geschieht durch Atmung von Sauerstoff aus Atemgeräten oder durch Herstellung von Überdruck in den Kabinen. Beide Male handelt es sich um technische Probleme. Ärztliche Mitarbeit ist notwendig, wenn dafür Sorge zu tragen ist, daß diese Schutz Einrichtungen nicht durchbrochen werden. Der Arzt muß die hierzu notwendigen Vorkehrungen kennen. Das Atemgerät kann versagen, wenn die Nachlieferung

von Sauerstoff aus dem mitgenommenen Vorrat gestört wird oder wenn durch ein Leck Nebenluft in das Atemgerät oder den Atemschlauch oder in seine Verbindung mit dem Gesicht, die Maske, einbricht. Die Überdruckkammer von Stratosphärenflugzeugen kann versagen, indem sie undicht wird. Für diese Fälle müssen geeignete Rettungsmaßnahmen vorgesehen werden.

Für Flieger, die in großen Höhen eingesetzt werden, bietet natürliche Höhenanpassung Vorteil gegen Zwischenfälle, die bei der Benutzung von Atemgeräten vorkommen können.

In der Behandlung der akuten Höhenkrankheit steht die Wiederherstellung eines ausreichenden Sauerstoffteildruckes obenan. Dies muß durch Druck-erhöhung (Tiefergehen im schnellen Gleitflug) und durch Sauerstoffatmung gleichzeitig erstrebt werden. Der Sauerstoff soll möglichst unvermischt mit Luft zu den Atmungsorganen kommen, dem Träger des Gerätes daher entgegenblasen, nicht von ihm angesaugt werden. Nur wenn Atembewegungen vorhanden sind, gelangt der Sauerstoff auch wirklich in die Lungen hinein. Bei Atemlähmung muß künstliche Atmung oder Anregung mittels Kohlensäure eingesetzt werden.

Sauerstoffatmung nach Sauerstoffmangel führt mitunter zu Verwirrungs-zuständen, auch zu Übelkeit und Erbrechen [SCHWARZ und MALIKIOSIS (102)]. In Tierversuchen wurde bei Sauerstoffatmung nach O_2 -Mangel scharfe Durchblutungs-drosselung der A. carotis interna gefunden (13). Die Störungen sind vorübergehend und ohne schädliche Folgen, geben also keine Gegenanzeige zur Behandlung der Höhenkrankheit mit Sauerstoff. Bei Einsitzerflugzeugen können diese Zustände jedoch gefährlich werden, wenn der Führer bis in größere Höhe ohne O_2 aufsteigt und dann Sauerstoff nimmt. Hiervor muß auch aus diesem Grunde gewarnt werden.

Man hat in Vorbeugung und Behandlung der Höhenkrankheit auch Mittel versucht, die nicht durch Sauerstoffdruckerhöhung in der Einatemungs-luft wirken, sondern durch Minderung der Spannungsverluste beim Transport zu den Zellen oder durch Beeinflussung der sauerstoffverbrauchenden Stoffwechselvorgänge. Unter den versuchten Mitteln nimmt wegen ihrer vielseitigen Wirkung die Kohlensäure eine ganz besondere Stellung ein. Kohlensäure wurde zunächst in die Therapie der Höhenkrankheit eingeführt, weil man glaubte, daß bei Luftdruck-minderung auch der Druck der Kohlensäure in den Lungen abnehmen müsse und daß hierdurch zu einem wesentlichen Teil die Erkrankung zustande komme (Akapnie-theorie von A. Mosso). Dies ist unrichtig, weil die Kohlensäurespannung der Lungenluft durch Stoffwechsel und Atemvolumen eindeutig definiert ist. Eine bestimmte Gewichtsmenge Kohlensäure, wie sie der Stoffwechsel in der Zeiteinheit liefert, ergibt einen bestimmten Partialdruck, wenn sie einem bestimmten Atemvolumen in der Zeiteinheit zur Ausatmung beigemischt wird. Zur Akapnie führt nicht die Druckverminderung, sondern die Mehratmung, die ihrerseits durch den Sauerstoffmangel, nicht durch den niedrigen Luftdruck hervorgerufen wird. Akapnie ist eine Folge der Höhenkrankheit, nicht ihre Ursache.

Es hat sich indessen gezeigt, daß gerade das gleichzeitige Auftreten von Sauerstoffmangel und Akapnie besonders verhängnisvoll ist, und daß ein gewisser Überschuß an Kohlensäure die Sauerstoffversorgung des Organismus unter Mangelbedingungen erleichtert. Dies dürfte damit zusammenhängen, daß viele Regulationen, die bei Sauerstoffmangel Vorteile bringen, normalerweise bei Muskelarbeit in Kraft treten, und nachweislich nicht unmittelbar vom Sauerstoffmangel, sondern mittelbar durch die CO_2 -Anhäufung ausgelöst werden. Dies gilt zu einem großen Teil von der Atmung. Ein CO_2 -Zusatz zur einge-atmeten Luft, der die CO_2 -Spannung in den Alveolen nur um 1—3 mm erhöht,

führt zu einer starken Mehratmung, die einen Sauerstoffspannungsgewinn von 20 mm herbeiführen kann. Der Erfolg beruht auf schneller Entfernung des Stickstoffes aus den Alveolen. Wenn wenig oder kein Stickstoff vorhanden ist, also bei Atmung reinen Sauerstoffes oder hochprozentiger O_2 -Gemische, bringt CO_2 keinen O_2 -Spannungsgewinn in der Alveolarluft. Die prophylaktische CO_2 -Anwendung bei Luftatmung ist der Anwendung von Sauerstoff weit unterlegen. Sie erfordert die gleichen hinderlichen Vorrichtungen (Atemmaske) und kommt darum als Ersatz für Sauerstoffatmung überhaupt nicht in Frage.

Die Wirkung *eingatmeter* Kohlensäure auf die O_2 -Bindungskurve des arteriellen und venösen Blutes bringt keine Vorteile (65). Dagegen wirkt CO_2 auf die Blutverteilung günstig, weil sie die Gehirndurchblutung vermehrt, die Durchblutung von Haut und ruhenden Muskeln einschränkt [M. und D. SCHNEIDER (98), ferner (13)]. Darüber hinaus kann CO_2 unmittelbar in den Stoffwechsel der Gewebe sauerstoffsparend eingreifen. Dies wurde auf verschiedenen Wegen nachgewiesen. REIN (87) fand, daß kleine Zugaben von CO_2 den Gesamttrihydroxyacetatverbrauch an Sauerstoff beim Menschen herabsetzen. HARTMANN und BENZINGER (45) fanden Stoffwechselsteigerungen um 70% als Folge von Kohlensäuremangel nach willkürlicher Überventilation.

REIN (87) fand, daß Sauerstoffmangel eines Haut-Muskelgebietes bei Überschuß von Kohlensäure von einer viel geringeren reaktiven Hyperämie gefolgt ist als bei normaler oder erniedrigter Kohlensäurespannung. Sicher ist der tatsächliche O_2 -Bedarf des Muskelgewebes bei Kohlensäureüberschuß kleiner, vielleicht ist auch die Capillarisation des Gewebes verbessert. Diese Wirkungen der Kohlensäure haben nicht örtlich im Gewebe, sondern im Zentralnervensystem ihren Angriffspunkt. Von dort aus werden Stoffwechsel und Blutverteilung beeinflusst. Die Ansprüche der Wärmeregulation an das Gefäßnetz können die CO_2 -Steuerung durchbrechen. Dagegen sind die depressorischen Reflexe der pressosensiblen Arterienabschnitte der CO_2 -Steuerung unterlegen. Auch die Steuerung durch Adrenalin und ähnliche Substanzen kann nur bei genügender Kohlensäurespannung im Sauerstoffmangel wirksam werden. Dies ist sehr wichtig im Hinblick auf die Anwendung von Exzitantiem. Sie muß durch CO_2 -Atmung vorbereitet werden.

Insgesamt ergibt sich, daß CO_2 -Mangel den Verlauf einer manifesten Sauerstoffmangelkrankheit ungünstig beeinflusst und daß CO_2 , in richtiger Dosierung zugegeben, günstig wirkt. Zwar besteht wenig Aussicht, durch Einatmung von Kohlensäure größere Höhen als mit reinem Sauerstoff zu erreichen. Aber für die Behandlung einer einmal bestehenden Höhenkrankheit ist Kohlensäure von hohem Wert. Für die CO_2 -Therapie im Flugzeug ist es günstig, daß unter der Überventilation durch CO_2 schneller das verbrauchte Gas aus den Lungen entfernt und das rettende Sauerstoffgas in die Lungen hineingebracht wird. Die Dosierung muß selbstverständlich unter Berücksichtigung der Höhe erfolgen. 15 mm Hg Kohlensäurespannung in der Einatemungsluft (2 Vol.-% in Bodenhöhe) sind wenigstens erforderlich. Mehr als 40 mm Hg wirken unangenehm, noch höhere Zusätze können schaden.

Als Vorbeugungsmittel gegen Höhenkrankheit ist Ammoniumchlorid in der Unterdruckkammer und am Berg untersucht worden. Zweifellos führt NH_4Cl , in genügender Menge eingenommen, zu Atmungssteigerung und bei Luftatmung zu erhöhter O_2 -Spannung in den Alveolen. Es säuert den Organismus und ersetzt so einen Teil der Körperkohlensäure, ohne wie diese einen Anteil am Luftdruck zu beanspruchen. Es sind jedoch hierzu Mengen nötig, die unangenehme Reizung der Magenschleimhaut verursachen. Flieger wird man daran schwerlich gewöhnen können.

Zuckernahrung ist als günstig gegen Höhenwirkung angesehen worden, weil sie den respiratorischen Quotienten gegen 1,0 zunehmen läßt, wobei der

Verbrauch an Sauerstoff, verglichen mit der Energielieferung, kleiner wird. Praktische Versuche sind aber negativ verlaufen.

In der symptomatischen Behandlung der akuten Höhenkrankheit spielen bekannte Mittel ihre Rolle. Zur Unterstützung der O_2CO_2 -Therapie können Exzitanten für Atmung und Kreislauf nötig werden. REIN (89) hat gezeigt, daß sie nur bei Gegenwart genügender Kohlensäurespannung ihre volle Wirkung ausüben. Motorische Erregungszustände erfordern unter Umständen Scopolamin. Kopfschmerzen nach dem Erwachen werden mit Analgeticis behandelt.

Vorhersage. Die Vorhersage der Sauerstoffmangelkrankheit in jeder Form ist günstig, wenn kein akuter Sauerstoffmangeltod erfolgt. Zwar sind mehrere Fälle bekannt und teilweise beschrieben worden (54) in denen nach Wiederherstellung genügenden Sauerstoffpartialdruckes viele Stunden lang ein bedrohlicher Zustand ohne Bewußtsein bestand. Auch in solchen Fällen sind Spätschäden bisher nicht beobachtet worden. Man muß aber damit rechnen, daß bei besonders lange anhaltendem schwerem Sauerstoffmangel es gelegentlich vorkommen wird, daß Spätschäden zurückbleiben. Solche sind bei Kohlenoxydvergiftungen nicht selten. HALDANE und Y. HENDERSON konnten nachweisen, daß die Erscheinungen schwerer Kohlenoxydvergiftung quantitativ durch den Sauerstoffmangel bestimmt werden, den sie hervorruft. Es ist demnach wahrscheinlich, daß auch die Spätschäden der CO-Vergiftung durch die Gehirnanoxie verursacht werden und daß bei Höhenkrankheit gleiche Schäden entstehen können. Es fehlt jedoch bei der Höhenkrankheit meistens die lange Wirkungsdauer. Während Leuchtgaskranke oftmals unbemerkt eine Nacht lang dem CO ausgesetzt sind, wird schwere Höhenkrankheit kaum jemals stundenlang anhalten. Sie verläuft entweder akut tödlich oder mit gutem Ausgang.

9. Pathologische Anatomie des Sauerstoffmangels.

Die morphologischen Äquivalente der Sauerstoffmangelkrankheit sind schon deswegen von allgemeiner Bedeutung, weil Sauerstoffmangel unter den verschiedensten Bedingungen den Gewebstod verursacht. Jede Kreislaufstörung wirkt schließlich in erster Linie durch den Sauerstoffmangel, den sie hervorruft. Man konnte darum kaum erwarten, Veränderungen zu finden, die für den Tod an Sauerstoffmangel infolge ungenügenden Sauerstoffdruckes in der Einatemungs-luft allein spezifisch sind.

Die experimentelle Höhenpathologie, über die erst wenige Veröffentlichungen vorliegen, hat bereits bemerkenswerte Ergebnisse erzielt (19, 20, 67, 68, 69). Es zeigte sich, daß die histologischen Veränderungen an den Zellen die nämlichen sind, die bei Gewebshypoxie aus anderen Ursachen auftreten. An den Ganglienzellen entsprechen sie dem Bild der schweren ischämischen Erkrankung nach NISSL. Die Kerne sind geschrumpft, das Cytochromatin umgewandelt. Gleiche Veränderungen finden sich im Gehirn nach Lungenembolie oder Erhängungen, wenn der Tod so spät eintritt, daß die Hypoxämie des Gehirns sich morphologisch noch auswirken kann. Bei Kohlenoxydvergiftung werden Veränderungen gefunden, die auch in der Verteilung auf die Hirnabschnitte ähnlich sind wie bei Versuchstieren nach Hypoxämie. Die Degeneration findet sich symmetrisch besonders im Globus pallidus des Linsenkernes. Auch die Großhirnrinde, das Cerebellum und die vegetativen Kerne der Rautengrube sind stark betroffen.

Die Veränderungen am Zentralnervensystem stehen im Vordergrund, so wie auch im klinischen Bild dessen Funktion am meisten leidet, weil es weniger als alle anderen Organe zum Ausgleich erhöhter Ansprüche im Ertragen von Sauerstoffmangel befähigt ist. Es wird eben normalerweise nicht vor die Schwierigkeiten wechselnden Sauerstoffverbrauches gestellt. Im Herzmuskel kommt es

bei Sauerstoffmangel zu streifiger Verfettung der Fasern, insbesondere in den inneren Schichten der Muskulatur des linken Ventrikels [BÜCHNER (20)]. Dort herrschen wohl besonders ungünstige Verhältnisse der Sauerstoffversorgung, weil die Fasern sehr dick sind, was ein weitmaschiges Capillarnetz bedingen muß. Dazu kommt, daß in den inneren Wandpartien der Gewebsdruck während der Systole eine Füllung der Capillaren mit Blut besonders erschwert.

Durch Sauerstoffmangel gefährdet sind ferner die parenchymatösen Organe Leber und Niere. In der Leber fand PICHOTKA (82) schon nach ganz schnell verlaufender Krankheit (Dauer 15 Minuten) vakuolige Degeneration, wie sie sonst bei Vergiftung mit oxydationshemmenden Giften vorkommt. Etwas langsamer entwickelt sich die zentrale Verfettung der Leberläppchen, entsprechend dem Verlauf der versorgenden Gefäße von außen nach innen. Das venöse Ende der Capillaren ist ein schlechter Sauerstoffspender.

Am Menschen sind bis jetzt mit Ausnahme der vakuoligen Degeneration in der Leber, die schon im Lauf von 15 Minuten entstehen kann, Zellveränderungen nach Höhenkrankheit nicht gefunden worden. Regelmäßig scheint indessen eine Blutüberfüllung der Bauchorgane vorzuliegen. Die Gründe hierfür sind noch nicht näher erforscht. Die NISSLSchen Zellveränderungen und die zentrale Verfettung der Leberläppchen entstehen nur nach stundenlang anhaltendem schwerem aber dennoch nicht akut tödlichem Sauerstoffmangel, wie er bei Höhenkrankheit selten vorkommen wird.

III. Erhöhter Sauerstoffpartialdruck als Krankheitsursache.

PAUL BERT (15) fand bereits 1878, daß Sauerstoffanreicherung bei Überdruck krankhafte Erscheinungen hervorruft, die in ihrer Schwere vom Partialdruck des Sauerstoffes abhängen und durch diesen verursacht werden. Es ist gleich eingangs hervorzuheben, daß diese Erscheinungen entweder starken Überdruck oder tagelange Wirkzeit voraussetzen. Sauerstoffatmung bei normalen oder vermindertem Luftdruck ist in den praktisch vorkommenden Anwendungszeiten, z. B. im Flugwesen, unschädlich.

Dagegen fanden BORNSTEIN und STRÖINK (18) krampfartige Bewegungen der arbeitenden Beine nach 51 Minuten in reinem Sauerstoff unter einem Druck, der das dreifache des normalen Atmosphärendruckes ausmachte. BEAN und Mitarbeiter (9) sahen klonische Muskelzuckungen nach 45 Minuten in reinem Sauerstoff bei fünffachem Atmosphärendruck.

CAMPBELL (21) fand im Tierversuch Abnahme des Energiestoffwechsels unter erhöhtem Sauerstoffdruck und stärkere Giftwirkung hohen Sauerstoffdruckes unter dem Einfluß von Thyroxin, Adrenalin, Insulin und Wärme.

Es ist noch nicht geklärt, auf welchem Wege die Sauerstoffatmung bei erhöhtem Druck das Nervensystem angreift. Es steht jedoch fest, daß unter solchen Bedingungen die Sauerstoffspannung in den Geweben sehr stark wächst, obgleich das Hämoglobin nur wenig mehr Sauerstoff enthält, als unter normalen Verhältnissen. Es ist der im Plasma physikalisch gelöste Sauerstoff, der, zu dem an Hämoglobin gebundenen hinzutretend, vom Kreislauf verfrachtet wird. Er beträgt je Atmosphäre 2,4 Vol.-% gegenüber rund 20 Vol.-% an Hämoglobin gebundenen Sauerstoffes. Bei einigen Atmosphären Überdruck würde dieser physikalisch gelöste Sauerstoff bereits genügen, um den Stoffwechsel der Organe zu bestreiten. Eine Reduktion des Hämoglobins beim Durchgang durch die Peripherie würde dann nicht mehr stattfinden. Die Abgabe der Kohlensäure im Gewebe an das Blut würde erschwert, da die Reaktionsänderung durch den BOHR-Effekt ausbleibt.

Als praktische Folgerung aus Theorie und Versuchen ergibt sich, daß es unzweckmäßig ist, zum Schutz vor Druckfallkrankheit bei Tauchern und Caissonarbeitern im Überdruck den Stickstoff durch Sauerstoff zu ersetzen. Helium [BEHNKE (10)] hat sich dagegen sehr gut bewährt.

Größere experimentelle Schwierigkeiten hat die Beantwortung der Frage bereitet, ob auch in der Anwendung reinen Sauerstoffes bei Atmosphärendruck Vorsicht notwendig ist.

Die Wirkungen, die man unter solchen weniger unnatürlichen Verhältnissen findet, betreffen das Zentralnervensystem bei kurzer Wirkzeit nur dann, wenn Sauerstoffmangel vorausgegangen war (vgl. S. 995). Dagegen fand ANTHONY (2) die Veränderungen in Blut und Kreislauf, die er als Gegenstück zu dem Verhalten bei leichtem Sauerstoffmangel erwartet hatte. Er berechnet die Zunahme des Sauerstoffgehaltes im arteriellen Blut zu 10—15% und die Zunahme der Sauerstoffspannung im Gewebe zu 10 mm Hg (mittlerer Normalwert der O₂-Spannung im Gewebe 20—50 mm Hg). Die Erythrocytenzahl wurde während der ersten Minuten um 7—9%, der Hämoglobingehalt um 3—5% vermindert gefunden. Dies wird durch Ausschwemmung von Gewebsflüssigkeit erklärt. Die Pulsfrequenz nahm um 10% ab. Dies muß wohl über die Receptoren der A. carotis erfolgen, ebenso die von HEWLETT, BARNETT und LEWIS (51) im Gegensatz zu HALDANE und DAUTREBANDE (28) beobachtete Verkleinerung des Atemvolumens. Die Chemoreceptoren der A. carotis sprechen bereits auf wenige Hundertteile Änderung des Sauerstoffgehaltes im Blute an [v. EULER, LILJESTRAND und ZOTTERMANN (36)].

Während die Veränderungen in Blut und Kreislauf der Hyperoxie entgegenwirken, hat Atmungssteigerung den gegenteiligen Erfolg, weil sie zur Akapnie führt und dadurch die Abgabe des Sauerstoffes vom Blut an das Gewebe erleichtert (2). ANTHONY hält es für wünschenswert, daß man auch bei kurzdauernder Behandlung mit Sauerstoff in der Nähe der physiologischen Sauerstoffdichte bleibt.

Für tagelange Einwirkung haben CLAMANN und BECKER-FREYSENG (25) in rücksichtslosen Selbstversuchen den Beweis der Schädlichkeit reinen Sauerstoffes auch bei Atmosphärendruck erbracht. Aus den Tierversuchen hatte sich ergeben, daß vorwiegend durch Lungenschädigung Versuchstiere hierbei zugrunde gehen um so früher, je kleiner sie sind, spätestens aber nach Wochen. Es hatte ausgeschlossen werden können, daß Verunreinigungen des Sauerstoffes hieran schuld sind. Die Autoren blieben 65 Stunden in 90% O₂ in Luft bei 760 mm Hg. Am zweiten Tag zeigten sich Parästhesien, am dritten stiegen Puls und Körpertemperatur, am Schluß entwickelte sich fieberhafte Bronchitis und Erbrechen stellte sich ein.

Bei einem der Autoren hatte die Vitalkapazität von 4000 auf 2500 ccm abgenommen, was durch Anschoppung der Lunge erklärt wird.

Die schädliche Wirkung tagelang andauernder Sauerstoffatmung unter *Bodendruck* auch beim Menschen ist dadurch gesichert. Die Unschädlichkeit der Sauerstoffatmung bei vermindertem Luftdruck und bei kurzer Einwirkung ist aufs neue bewiesen worden.

IV. Das Fliegen als Ursache gesundheitlicher Schäden.

Eine „Fliegerkrankheit“, welche bei den Besatzungen während des Fliegens oder nach längerer Ausübung ihres Dienstes entsteht, gibt es nicht. Die neue Zeit kennt nicht mehr die ängstliche Scheu, welche begreiflicherweise herrschte, als der Menschheitstraum des Fliegens erstmalig in Erfüllung ging. Damals glaubte man, wie übrigens auch bei der Neuschaffung anderer Verkehrsmittel (Eisenbahn), mit einer speziellen Erkrankung rechnen zu müssen. Heute stehen

tausende von Besatzungen der militärischen Luftfahrt der Nationen im täglichen Einsatz. Das Erlebnis des Fliegens ist ihnen geläufig und trotz seiner Großartigkeit selbstverständlich. Ihre Aufmerksamkeit gilt weniger dem eigenen Körper als vielmehr der schweren Aufgabe, die ihnen der Kampf in der Luft und die Beherrschung ihrer hochwertigen Maschinen stellt. Für den Arzt, der Flieger zu behandeln hat, ist es von Vorteil, die besonderen Anforderungen dieses Dienstes zu kennen. Es liegt nahe, hierbei von bekannteren Vorgängen als Vergleich auszugehen, vom Fahren mit Kraftwagen und Wasserfahrzeugen. Von diesen unterscheidet sich das Fliegen in vieler Hinsicht grundsätzlich.

Die Geschwindigkeit der Flugzeuge übertrifft die aller anderen Fortbewegungsmittel beträchtlich. Dies verlangt eine besonders rasche Entschlußfähigkeit, vorausschauendes Denken und gutes, auch räumliches Sehvermögen und Entfernungsschätzen, besonders dann, wenn hohe Relativgeschwindigkeit gegen nahe Hindernisse vorhanden ist, also bei Start und Landung, bei Tiefflug, bei Sturzangriffen auf Erdziele, bei Luftkämpfen, beim Fliegen und Kämpfen im Verband mit anderen Flugzeugen, bei Abwehr durch Sperrballone, Scheinwerfer und Flakbeschuß.

Wenn die in der hohen Geschwindigkeit gegebene Energie durch Zusammenstoß in der Luft, durch unfreiwillige Bodenberührung, durch Absturz zerstörend wirksam wird, ist die Zertrümmerung meist eine vollständige. Hinzu kommt die leichte Bauweise der Flugzeuge und die Mitführung großer Brennstoffmengen, welche durch die entstehende Reibungswärme oft zur Entzündung oder Explosion gebracht wird (Aufschlagbrand). Flugunfälle tragen fast immer den Stempel vernichtender Gewalt. Sie sind in der Vorstellungswelt der Flieger gegenwärtig als zum Ganzen gehörende und im Großen unvermeidbare Ereignisse.

Hohe gleichförmige Geschwindigkeit im Luftraum an sich ist ohne physiologische Wirkung, es sei denn infolge des Luftzugs, der aber bei den heute durchweg geschlossenen Kabinen nur noch in Sonderfällen stört, besonders beim Fallschirmabsprung aus schnellen Flugzeugen.

Wichtig sind dagegen alle Änderungen der Geschwindigkeit, weil sie das auf den Körper wirkende Schwerfeld nach Richtung und Größe verändern. So wird z. B. beim Katapultstart auf den Körper eine von vorn nach hinten gerichtete Kraft ausgeübt, die den Flieger gegen die Rückenlehne seines Sitzes preßt. Bei gebremsten Landungen an Deck von Schiffen wirkt die Kraft der Verzögerung nach vorne und verlangt feste Anschnallung mit Rückengurten, wenn der Körper nicht nach vorne gegen die Sitzraumwand geschleudert werden soll. Gegen den Aufprall des Körpers auf die vordere Sitzraumwand bei Unfällen kann ebenfalls die Begurtung einen gewissen Schutz geben.

Besonders wichtig sind jedoch die Fliehkräfte, die entstehen, wenn die Flugrichtung geändert wird. Beim Abfangen eines Flugzeugs aus dem Sturzflug oder Bahnneigungsflug addiert sich zur Schwerkraft, die den Flieger auf seinen Sitz drückt, die in gleicher Richtung wirkende Fliehkraft. Die Wirkung ist dieselbe, als ob das Gewicht des Körpers vervielfacht wäre, die Backen hängen gegen die Schultern herab, Arme und Beine können nur mit Mühe gehoben werden, man fühlt sich fest auf die Sitzfläche gepreßt. Stehende Beobachter haben hierbei Fibulafrakturen erlitten [RUFF (91)]. Jedoch ist sonst die Festigkeit der Gewebe ausreichend, um dieses erhöhte Eigengewicht zu ertragen. Selbst Fliehkräfte, die das 17fache der Erdbeschleunigung betragen, konnten kurzzeitig ausgehalten werden, wenn durch geeignete Lage die hämodynamischen Folgen vermieden wurden [RANKE (84)].

Diese nehmen eine besondere Stellung ein. Die Festigkeit der Gefäßwände bleibt im erhöhten Schwerfeld unverändert, ebenso die Masse der bewegten Blutflüssigkeit und die Kraft, die notwendig ist, um ihr die Kreislaufgeschwindigkeit zu erteilen. Vervielfacht ist dagegen das Gewicht (Masse \times Beschleunigung)

der Flüssigkeitssäule, die auf den Gefäßwänden der abhängigen Körperteile lastet. Dies muß zu einer Dehnung der abhängigen Gefäße, besonders ihrer dünnwandigen venösen Abschnitte, führen. Hierdurch wird die Blutfüllung der abhängigen Körperteile größer auf Kosten der oberen Gefäßgebiete und auf Kosten des Herzens. Infolge mangelhafter Herzfüllung kann der Kreislauf ganz erliegen. Die Folge davon ist bei aufrechtem Sitzen oder Stehen im erhöhten Schwerefeld eine Minderdurchblutung des Kopfes, die erst als Dunkelsehen, dann als Ohnmacht, wie beim „orthostatischen Kollaps“ in Erscheinung tritt.

Fliehkkräfte sind für den sitzenden Menschen bei einer Wirkzeit von 3—4 Sekunden bis zum 5- oder 6fachen der Schwerkraft noch erträglich. Bei höherer Fliehkraft oder längerer Wirkungsdauer treten die Störungen auf. Dies bedeutet, daß bei einer Fluggeschwindigkeit von 600 km/h und aufrechtem Sitz der Radius der Kurve größer als 500 m sein muß, wenn Störungen vermieden werden sollen.

Die physikalischen Voraussetzungen des Beschleunigungskollapses sind genau definiert. Wechselnd ist dagegen die individuelle und dispositionelle Widerstandsfähigkeit des Gefäßsystems [vgl. J. FREY (37)]. Bei vasolabilen Menschen kann die bloße Aufrichtung aus dem Liegen bereits zum orthostatischen Kollaps führen. Besondere Mechanismen regeln die Blutverteilung bei wechselnder Schwerkraft. Mit einer Latenzzeit von 10 Sekunden können von den Pressorezeptoren ausgelöste Kreislaufreflexe den gesunkenen Blutdruck wieder ansteigen lassen. Entleerung von Speicherblut und Steigerung der Pulsfrequenz wirken hierbei vorwiegend mit. Bei kurzdauernder Beschleunigung kommen die Kreislaufreflexe zu spät. Kohlensäure (5—7% bei Bodendruck) steigert die Erträglichkeitsgrenze bei 3—4 Sek. Wirkzeit um 1—2 g (RUFF).

Dies beruht auf der erhöhten Gehirndurchblutung (98, 13). Eine Verbesserung gleicher Größe wird gegenüber dem Nüchternzustand durch Nahrungsaufnahme erreicht, was für die praktische Beratung der Besatzungen besonders wichtig ist (93).

Weiter kann die Erträglichkeit von Fliehkkräften dadurch gesteigert werden, daß man den Körper des Fliegers in eine Lage bringt, welche die Kräfte in Richtung Brust-Rücken wirken läßt. Die hydrostatischen Unterschiede werden hierbei auf das Mindestmaß der kleinsten Körperausdehnung verkleinert, die als Speicher in Frage kommenden Gefäßgebiete auf gleiche Höhe mit dem Herzen gebracht. So sind Fliehkkräfte bis zu 17 g ertragen worden. Bei 10—12 g wird allerdings Brustatmung unmöglich wegen der auf den Thorax wirkenden hohen Kräfte [GAUER und RUFF (39)].

Dauernde Schäden nach wiederholter Wirkung stärkerer Fliehkkräfte sind nicht mit Sicherheit beobachtet worden. Piloten, die Sturzflüge in steter Wiederholung ausführen müssen, klagen aber oft über nervöse Erschöpfung und Schlaflosigkeit.

Es ist noch ungeklärt, ob die Gewichtszunahme der Baueingeweide und der daraus folgende Zug an den Mesenterien mit ihren Nervenplexus bei häufiger Wirkung Magenbeschwerden hervorruft. Die Häufigkeit solcher Beschwerden bei Werkpiloten und Jagdfliegern läßt daran denken, zumal andere Ursachen zur Erklärung kaum ausreichen.

Wirkt Beschleunigung in Richtung Fuß-Kopf, so sind schwere Sehstörungen die Folge des Überdruckes im Gefäßsystem des Gehirns. Dies kommt praktisch nur beim Kunstflug (Looping nach vorn, Rückenflugkurven) oder bei abnormen Fluglagen abstürzender Maschinen vor.

Außer beim Abfangen aus dem Sturzflug treten Fliehkkräfte in jeder Kurve mit dem Flugzeug auf. Das Flugzeug wird so „in die Kurve gelegt“, daß die Resultierende aus Erdbeschleunigung und Fliehkraft durch die Hochachse läuft, der Flieger also aufrecht im Schwerefeld sitzt. Dies entspricht der Lage beim Bobschlitten und Kraftrad, während bei Beiwagenmaschinen, Kraftwagen und

Schienenfahrzeugen die Einstellung in die Kurvenlage nur beschränkt möglich ist, wodurch schiebende Kräfte auftreten, welche die Insassen seitlich wegdrängen. In einer richtig geflogenen Kurve sitzt man aufrecht im Schwerfeld. Der Anfänger erliegt daher meistens der Sinnestäuschung, daß der Horizont schiefstehe. Die Diskrepanz zwischen der Gesichtswahrnehmung der Horizontallage und der Wahrnehmung der Schwere durch den Drucksinn im Gesäß und dem Muskelsinn der durch Muskelkraft im Raum gehaltenen Körperteile kann zu Verwirrung, Verlust der Orientierung im Raume und Vernichtungsgefühl führen. Die meisten Flugschüler überwinden aber diese Schwierigkeit nach wenigen Flügen.

Die Möglichkeit und Notwendigkeit, das Flugzeug um *alle drei* Achsen des Raumes zu steuern, unterscheidet das Fliegen von allen anderen Fortbewegungsarten. Die „Seitensteuerung“ um die „Hochachse“ erfolgt mit den Füßen derart, daß die Maschine nach rechts dreht, wenn das rechte Seitensteuerpedal ausgetreten wird und umgekehrt. Nach dem oben Gesagten muß jedoch hiermit gleichzeitig dem Flugzeug die nötige Querneigung um die „Längsachse“ gegeben werden, damit es nicht schiebt, sondern sich in das neue Schwerfeld einstellt. Dies erfolgt bei Knüppelsteuerung dadurch, daß man den Knüppel so zur Seite neigt, wie man die Hochachse neigen will; bei Steuerung mit einem an der Steuersäule angebrachten Handrad durch sinngemäße Drehung des Rades um seine der Längsachse des Flugzeuges parallele Achse. Höhensteuer wird durch Ziehen nach rückwärts an Knüppel oder Steuersäule, Tiefensteuer durch Drücken (nach vorne) gegeben. Es fehlt bei allen drei Flugzeugsteuerungen jede starre Beziehung zwischen Steuerbewegung und Lageänderung, wie sie z. B. beim Kraftrad zwischen Vorderradausschlag und Kurvenradius gegeben ist. Dadurch, daß das Flugzeug dem Steuerimpuls folgt, ändert sich gleichzeitig, die Anblasung des Ruders und damit der Steuerdruck, den die steuernde Hand erfühlt. Ferner werden durch Ruderausschläge um eine Achse stets auch die Verhältnisse um die anderen Achsen verändert und schließlich sind alle Steuerdrücke und Ruderwirkungen außerordentlich abhängig von der Fluggeschwindigkeit. Bei hoher Geschwindigkeit wachsen Ruderdruck und Ruderwirkung, bei Geschwindigkeiten, die unter der „Landegeschwindigkeit“ liegen, wird das Flugzeug steuerlos, weil die Ruder, ungenügend angeblasen, ihre Wirkung verlieren, bis schließlich auch an den Tragflügeln „die Strömung abreißt“ und das Flugzeug, unregelmäßigen Kräften folgend, „durchsackt“ „auf den Kopf geht“ oder „über die Fläche abschmiert“.

Diese Verhältnisse, die in dem Begriff der „Flugeigenschaften“ einer Maschine enthalten sind, wechseln zwischen verschiedenen Mustern und für ein feines Gefühl auch zwischen einzelnen Stücken einer Baureihe. Gute Eigenschaften sind das Ergebnis feinsten Ingenieurarbeit, die nicht nur auf Wissen, sondern auch auf Intuition und fliegerischem Gefühl beruht. Verschieden ist auch die „Eigenstabilität“ der Flugzeuge, d. h. ihre Fähigkeit, von selbst in die alte Fluglage zurückzukehren, wenn sie etwa durch einen Steuerausschlag oder Windstoß daraus abgelenkt worden sind. Der Ausgleich solcher Lageänderungen erfolgt durch Steuerbewegungen, die oft nur am Steuer erfühlt, sonst an der Lage gegen die Erde oder an den Blindfluginstrumenten abgelesen werden. Sicherlich vermittelt auch der Drucksinn der Haut Nachrichten über Änderung der Fluglage, z. B. Beschleunigung oder Schieben. Die wenigsten Beiträge liefert entgegen der Erwartung das Gleichgewichtsorgan des Innenohres, welches vielmehr zu Sinnestäuschungen führen kann und daher als Störorgan in Erscheinung tritt. Besonders unangenehm ist im Blindflug eine Sinneswahrnehmung, die dauerndes Drehen vortäuscht, während das Flugzeug geradeaus fliegt. Sie beruht vermutlich auf kreisender Bewegung der durch Schwingungen aufgeschaukelten Flüssigkeit in den Bogengängen und erfordert äußerste Disziplin und Konzentration

auf die Instrumente. Die hierbei auftretenden Empfindungen sind nahezu unerträglich. Über ähnliche Störungen berichtet v. DIRINGSHOFEN (30).

Aus dem Gesagten geht schon hervor, daß das Fliegen außerordentlich hohe Anforderungen an Gefühl und Intelligenz des Flugzeugführers stellt. In besonderem Maße trifft dies für Flüge zu, die ohne Erdsicht mit Funknavigation oder anderen Ortungsverfahren oder überhaupt ohne Sicht in den Wolken durchgeführt werden müssen. Dies stellt hohe Ansprüche an Raumvorstellung und Denken in Zeiten, Winkeln und Entfernungen. Wengleich die hierzu nötigen Rechenoperationen möglichst vereinfacht werden, so hat doch gegenüber der Schiffsnavigation der Flugzeugführer immer den Nachteil, daß er während des Rechnens an seinen Platz festgebunden ist, daß er Flugzeug und Instrumente nicht aus den Augen lassen darf und daß seine Lage im Raum sich mit mehrfach größerer Geschwindigkeit verändert, was ihn zu schnellster Auswertung seiner Beobachtungen zwingt. Dies tritt in höchstem Maße bei Schlechtwetterlandungen in Erscheinung, wo mitunter erst kurz über dem Boden Erdsicht erscheint.

Das Blindfliegen, abgesehen von den damit verbundenen navigatorischen Aufgaben, würde vom Fliegen mit Sicht weniger verschieden sein, wenn die Anzeige der Geräte über die Lage der Maschine im Raum sinnfälliger wäre, als sie es heute ist. An Stelle eines einzigen Instrumentes, das die Lage des Flugzeuges an einem kleinen Abbild wiedergibt, hat jedoch der Flugzeugführer verschiedene Geräte, die ihm getrennt das Drehen, die Querneigung, die Lage des Schwerefeldes, das Steigen und Sinken und den Kurs des Flugzeuges anzeigen. Dazu kommt, daß Steigen und Sinken durch einen Differenzdruckmesser mit großer Verzögerung angezeigt wird, daß auch die Angabe des Scheinlotes durch die Kugel mit Trägheit erfolgt und daß die Kursanzeige des Kompasses in verwickelter Weise von Quer- und Längsneigung abhängt, in der Kurve und bei böigem Wetter also nur unter Zuhilfenahme verwickelter Denkprozesse verwertbar ist. Andererseits wird bereits heute das Blindfliegen durch die Einführung automatischer Steuerungen erleichtert.

Schließlich erhöht es die Schwierigkeiten und Gefahren des Fliegens beträchtlich, daß bis heute Landungen in unvorbereitetem Gelände im allgemeinen nur als Notlandungen mit Bruch durchführbar sind, daß Landflugzeuge, zum Niedergehen auf das Wasser unfähig, weite Seestrecken überwinden müssen und daß Flugzeuge ohne Vortrieb nicht in der Luft gehalten werden können. Dies bedingt eine starke Abhängigkeit vom Triebwerk als dem am meisten beanspruchten und auch besonders beschußempfindlichen Teil der Maschine.

Im Höhenflug kommt hierzu die Gefahr des Sauerstoffmangels und der Druckfallkrankheit, sowie die Wirkungen der Kälte, die an anderer Stelle dieses Handbuches ausführlich abgehandelt worden sind. Eine wesentliche, bis jetzt wenig erforschte Belastung bedeuten auch der Lärm und die Schwingungen, die von den Motoren herrühren. Wahrscheinlich sind sie Teilursache der starken Ermüdung, die nach Flügen eintritt. COERMANN (26) fand, daß nach langer Einwirkung von Schwingungen besonders der Frequenzen von 30—300 Hz die Kniesehenreflexe schwach werden oder ausfallen. Diese Erscheinung ist an intakte vegetative Benervung der Beinarterien gebunden (RUFF).

Auch das Flugzeug bringt Kinetosen hervor, die bei böigem Wetter recht unangenehm werden können. Den Flugzeugführer betreffen sie so gut wie niemals, wohl deswegen, weil er mit seiner Maschine fest verbunden ist und ihre Bewegungen entweder selbst veranlaßt oder wenigstens vorausfühlt. Häufig ist dagegen Erbrechen bei weniger fluggewohnten Besatzungsmitgliedern und Gästen, besonders wenn sie vom Schwerpunkt der Maschine weit entfernt sitzen und daher über größere Wege beschleunigt werden.

Belästigung der Insassen durch Motorabgase, die früher häufig war [RUFF (87)], spielt heute keine Rolle mehr, da beim Bau der Flugzeuge die Forderung berücksichtigt wird, daß der CO-Gehalt der Sitzraumluft unter 0,0025% liegen muß.

Trotz vieler Fortschritte in der technischen Gestaltung und trotz zunehmender Berücksichtigung medizinischer Forderungen im Flugzeugbau kann auf absehbare Zeit nicht damit gerechnet werden, daß die Schwierigkeiten und Gefahren des Fliegens so vermindert werden, daß es hierin anderen Mitteln der Raumüberwindung irgendwie vergleichbar wird. Der Flieger wird daher auf lange Zeit einen Typus darstellen, der durch freiwilligen Entschluß und sorgfältige Wahl in eine Auslese hineingelangt und im Laufe seiner Ausbildung sich in bestimmter Weise entwickelt. Ihn kennzeichnen Ruhe, Unerbitterlichkeit, nüchterne Überlegung, konservatives Festhalten an den Ergebnissen seiner eigenen Erfahrung, die bis zu ungerechter Ablehnung jedes von fremder Seite kommenden Ratschlages gehen kann.

Wichtige charakterliche Voraussetzungen sind Mut mit gleichzeitig hochentwickeltem Verantwortungsbewußtsein.

Im übrigen kann die Leistung des Fliegens auf sehr verschiedenem Wege bewältigt werden. Ruhige, fast sture Menschen erreichen viel durch Geduld und Beharrungsvermögen. Bewegliche Naturen arbeiten mit schneller Auffassungsgabe und Reaktion. Wo ein guter Orientierungssinn fehlt, kann dies durch Überlegung kompensiert werden.

Unerläßlich sind allerdings ein intaktes Nervensystem, eine gesunde Persönlichkeit und Leistungsbereitschaft des Körpers, dazu eine volle Tauglichkeit der Sinnesorgane.

Verhängnisvoller als alle anderen sind solche Mängel, die zu plötzlicher Bewußtseinstörung führen können. Neben epileptischen Zuständen, Neigung zu Hypoglykämie, stenokardischen oder ADAMS-STOKESSchen Anfällen gehört hierher die sonst harmlose Bereitschaft zu orthostatischem Kollaps, die gerade bei jüngeren Menschen nicht selten ist.

Die Fliegerauslese verlangt neben bestimmten Anforderungen an Sehschärfe und Tiefenwahrnehmung auch Farbentüchtigkeit zum Erkennen der Signale und Nachtflugzeichen, ferner ein den Flug nicht mehr als normal gefährdendes Verhalten gegenüber Sauerstoffmangel, was mittels Stickstoffatmung geprüft wird.

Die wichtigsten, beim Fliegen entstehenden Krankheiten, von denen allerdings keine für den Flieger allein kennzeichnend ist, sind an ihrer Stelle abgehandelt worden: Höhenkrankheit (S. 971—998), Druckfallkrankheit (S. 966 bis 969), Kinetosen (S. 1003), Beschleunigungswirkung (S. 1000—1001), mechanische Wirkungen des Druckwechsels (S. 969—971), Kältewirkungen (S. 798—841).

Nachzuholen sind die besonders wichtigen krankhaften psychischen Zustände. Man unterscheidet hierbei eine Form, die durch Überanstrengung oder Erschöpfung bei lang anhaltendem Flugdienst hervorgerufen wird und die man bisweilen als „Abgeflogensein“ bezeichnet hat. Diese Bezeichnung ist nicht sehr glücklich für eine unspezifische Ermüdung oder Erschöpfung, die gleichermaßen bei anderen anstrengenden und verantwortungsvollen Tätigkeiten eintreten kann. Immerhin ist aber der Flugdienst mit seinen außerordentlichen Anforderungen besonders geeignet, solche Zustände hervorzurufen. Die Flugzeugführer, deren Selbstvertrauen auf ein uneingeschränktes Kraftbewußtsein gegründet sein muß, fühlen es sehr intensiv, wenn sie nicht auf der Höhe sind. Dieses mangelnde Selbstvertrauen führt dann leicht zu einem Kreisprozeß, indem zur Leistung des Fliegens im ermüdeten Zustand ein stärkerer psychischer Aufwand nötig wird, der wiederum zu weiterer Ermüdung führt. Solche Besatzungen müssen

rechtzeitig und vollständig aus dem Flugdienst heraus in eine sie ablenkende Umgebung gebracht werden. Sport im Hochgebirge ist besonders geeignet.

Anders sind diejenigen Neurosen zu behandeln, bei denen Shock, Unfall oder ungewöhnliche fliegerische Erlebnisse das seelische Gleichgewicht gestört haben. Diese Folgen werden am besten überwunden, wenn sie durch das Erlebnis des normalen Fluges abgelöst werden, ehe sie ein zu großes Übergewicht in der Vorstellung des „verprellten“ Fliegers gewonnen haben.

Literatur.

Bibliographie.

SCHMIDT: Bibliographie der Luftfahrtmedizin, Berlin 1938, ferner Referatenteil der Z. Luftfahrtmed. 2 (1938) f.

Monographien über Höhenwirkung.

BARCROFT, J.: Die Atmungsfunktion des Blutes. Berlin 1927. — BERT, PAUL: La pression barométrique. Paris 1878.

DOUGLAS, HALDANE, HENDERSON and SCHNEIDER: Philos. Trans. roy. Soc. Lond., Ser. B 203, 185 (1913).

HENDERSON, Y.: Atmung. Leipzig 1941.

LOEWY, A.: Physiologie des Höhenklimas. Berlin 1932.

MOSSO, A.: Der Mensch auf den Hochalpen. Leipzig 1899.

ZUNTZ, LOEWY, MÜLLER u. CASPARI: Höhenklima und Bergwanderungen. Berlin 1906.

Zusammenfassende Darstellungen über Luftfahrtmedizin.

ARMSTRONG, H. G.: Principles of Aviation Medicine. London 1939.

BAUER, L. H.: Aviation medicine. Baltimore 1926.

RUFF, S. u. H. STRUGHOLD: Grundriß der Luftfahrtmedizin. Leipzig 1939.

Zeitschriften.

Luftfahrtmedizin. Berlin 1936ff.

Abhandlungen, Luftfahrtmedizinische. Leipzig 1936ff.

The Journal of Aviation medicine. Saint Paul, Minnesota 1931ff.

Luftfahrtforschung. Berlin 1924ff.

Rivista aeronautica. Rom 1938ff.

Deutsche Luftwacht, Ausgabe Luftwissen 1934ff.

Einzelarbeiten.

1. ANTHONY, A. J.: Beitr. Klin. Tbk. 87, 693 (1936). — 2. ANTHONY, A. J.: Luftfahrtmed. 4, 11 (1940). — 3. ARMSTRONG, H. G.: Principles of Aviation Medicine. London 1939.

4. BARCROFT, J.: Die Atmungsfunktion des Blutes, Bd. II, S. 110. Berlin 1929. — 5. BARCROFT, J.: Proc. roy. Soc. Lond. B 118, 242 (1935). — 6. BARCROFT, J.: Die Atmungsfunktion des Blutes, Bd. I, S. 110. Berlin 1929. — 7. BAUER, L. H.: Aviation Medicine, 110ff. Baltimore. — 8. BAUMBERGER, J. P.: Kongreßber. 16. internat. Physiologenkongr., Zürich 1938. — 9. BEAN, J. B. and D. F. BOHR: Amer. J. Physiol. 123, 11 (1938). — 10. BEHNKE and YARBROUGH: U. S. nav. med. Bull. 36, 542 (1938). — 11. BENZINGER, TH., R. KAMINSKI u. E. OPITZ: Luftfahrtmed. 4, 225 (1940). — 12. BENZINGER, TH.: Klin. Wschr. 1940, I 457, 489. — 13. BENZINGER, TH., E. OPITZ u. W. SCHODEL: Luftfahrtmed. 3, 46 (1938). — 14. BENZINGER, TH.: Erg. Physiol. 40, 1 (1938). — 15. BERT, P.: La pression barométrique. Paris 1878. — 16. BOHR, C.: NAGELS Handbuch der Physiologie des Menschen, Bd. I, S. 175. 1909. — 17. BORGARD, W.: Klin. Wschr. 1935 I, 198. — 18. BORNSTEIN, A. u. STROINK: Dtsch. med. Wschr. 1912 II, 1495. — 19. BÜCHNER, F. u. U. LUFT: Beitr. path. Anat. 96, 549 (1936). — 20. BÜCHNER, F.: Luftfahrtmed. 5, 1 (1940).

21. CAMPBELL, J. A.: J. of Physiol. 89, 17 (1937). — 22. CHRISTENSEN, E. H.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 76, 88 (1937). — 23. CHRISTENSEN, E. H. u. W. FORBES: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 76, 75 (1937). — 24. CLAMANN, H. G. u. H. HARTMANN: Luftfahrtmed. 1, 292 (1937). — 25. CLAMANN, H. G. u. H. BECKER FREYSENG: Luftfahrtmed. 4, 1 (1940). — 26. COERMANN, R.: Luftfahrtmed. 4, 73 (1940). — 27. COMROE, J. H. jr. and C. F. SCHMIDT: J. of Physiol. 121, 75 (1938).

28. DAUTREBANDE, L. and S. HALDANE: J. of Physiol. 55, 55 (1921). — 29. DIRINGSHOFEN, H. v.: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch., 13. Tagg 1940. — 30. DIRINGSHOFEN, H. v.:

- Luftfahrtmed. Abh. 2, 113 (1938). — 31. DIETRICH, S. u. H. SCHWIEGK: Z. klin. Med. 125, 195 (1933). — 32. DIETRICH, S. u. G. SCHIMMERT: Z. klin. Med. 135, 718 (1939). — 33. DOUGLAS, C., J. S. HALDANE, Y. HENDERSON and E. C. SCHNEIDER: Philos. Trans. roy. Soc. Lond. 203, 185 (1913). — 34. DÖRING, H.: Luftfahrtmed. 4, 138 (1940). — 35. DÖRING, H., W. HORNBERGER u. TH. BENZINGER: Luftfahrtmed. 1941 (im Druck). — 36. EULER, U. S. v., G. LILJESTRAND u. Y. ZOTTERMANN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 83, 132 (1939). — 37. FREY, J.: Arch. Kreislaufforsch. 7, 329 (1940). — 38. FÖRSTER, J.: Biochem. Z. 145, 309 (1924). — 39. GAUER, O. u. S. RUFF: Luftfahrtmed. 3, 224 (1939). — 40. GEPPERT, J. u. N. ZUNTZ: Pflügers Arch. 42, 189 (1888). — 41. GOLLWITZER-MEIER: Klin. Wschr. 1940 I, 580, 616. — 42. HARTMANN, H.: Physiologische Ergebnisse der deutschen Himalaya-Expedition 1931. Aus „Um den Kantsch“. München 1933. — 43. HARTMANN, H.: Luftfahrtmed. 1, 2 (1936). — 44. HARTMANN, H.: Luftfahrtmed. 1, 192 (1936). — 45. HARTMANN, H. u. TH. BENZINGER: Luftfahrtmed. 1, 129 (1937). — 46. HARTMANN, H.: Kantschtagebuch. — 47. HEDDÄUS, J.: Luftfahrtmed. Abh. 3, 20 (1939). — 48. HENDERSON, Y.: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1938, 121. — 49. HENDERSON, Y.: Adventures in respiration. London 1938. — 50. HERMANN, H., B. HUDOFFSKY, H. NETTER u. L. TRAVIA: Pflügers Arch. 242, 311 (1939). — 51. HEWLETT, A. W., G. D. BARNETT and J. K. LEWIS: J. clin. Invest. 3, 317 (1926). — 52. HEYMANS, C. u. Y. BOUCKAERT: Le sinus carotidien. Paris 1933. — 53. HINGSTON, R. W. G.: Brit. med. J. 1924 II, 1124. — 54. HORNBERGER, W.: Luftfahrtmed. 4, 118 (1940). — 55. HORNBERGER, W.: Schriften der dtsh. Akademie der Luftfahrtforsch. Heft 34, 1941. — 56. JARISCH, A. u. H. RICHTER: Klin. Wschr. 1939 I, 185. — 57. JENSEN, K., W. KRATZ u. W. SCHOEDEL: Luftfahrtmed. 5, 40 (1940). — 58. KNIPPING, H. W.: Luftfahrtmed. 1, 26 (1936). — 59. KNOLL: Schweiz. med. Wschr. 1924. — 60. KRAMER, K. u. H. SARRE: Z. Biol. 96, 89 (1935). — 61. KROGH, A.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 23, 248 (1910). — 62. KROGH, A.: Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin 1929. — 63. KOCH, EB.: Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufes. — 64. KOCH, EB.: Luftfahrtmed. Abh. 2, 63 (1938). — 65. KOCH, EB.: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1939. — 66. KOSCHEL, E.: Experimentelle Untersuchungen über geistige Leistungen in verdünnter Luft. Diss. Münster 1920. — 67. LUFT, U.: Luftfahrtmed. 2, 231 (1938). — 68. LUFT, U.: Beitr. path. Anat. 98, 323 (1937). — 69. LUFT, U.: Luftfahrtmed. 2, 226 (1938). — 70. LOEWY, A. and E. WITTKOWER: The pathology of High Altitude Climate. London 1937. — 71. LOTTIG, H.: Luftfahrtmed. 1, 15 (1936). — 72. LOTTIG, H. u. v. DIRINGSHOFFEN: Luftfahrtmed. 1941 (im Druck). — 73. MACFARLAND, R. A. u. D. B. DILL: J. aviat. Med. 9, 18 (1938). — 74. MACFARLAND, R. A.: J. exper. Psychol. J. comp. Psychol. 23, 191 (1937). — 75. MARGARIA and GREEN: J. of biol. Chem. 102, 611 (1933). — 76. MATEEF, D. u. W. SCHWARZ: Pflügers Arch. 236, 77 (1935). — 77. Mosso, A.: Der Mensch auf den Hochalpen. Leipzig 1899. — 78. MURALT, A. v.: Schweiz. med. Wschr. 1935 I, 461. — 79. NAEGELI: Zit. bei WOLFER: Schw. med. Wschr. 1934 I. — 80. OETZ, E. u. O. TILMANN: Luftfahrtmed. 1, 69, 153 (1936). — 81. PEZZI, M.: Ges. Vortr. Hauptverslg 1937, Lilienthal-Ges. Luftfahrtforschung, S. 52. 1938. — 82. PICKOTKA: Beitr. path. Anat. (im Druck). — 83. RANKE, O. F.: Luftfahrtmed. 1, 120 (1937). — 84. RANKE, O. F.: Luftfahrtmed. 2, 243 (1938). — 85. REIN, H.: Arch. klin. Chir. 189, 302 (1937). — 86. REIN, H.: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1937, 27. — 87. REIN, H.: Schriften der deutschen Akademie der Luftfahrtforschung. Heft 32, 1941. — 88. REIN, H.: Erg. Physiol. 1932. — 89. REIN, H.: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1941. — 90. RICHARDS, J.: Philos. Trans. roy. Soc. Lond. B 203, 316 (1913). — 91. RUFF, S.: Luftfahrtmed. 1, 50 (1937). — 92. RUFF, S.: Luftfahrtmed. 1, 141 (1937). — 93. RUFF, S.: Luftwissen 7, 21 (1940). — 94. RUFF, S.: Luftfahrtmed. 1, 141 (1937). — 95. RÜHL, A.: Z. Kreislaufforsch. 30, 393 (1938). — 96. SOMERVELL, J.: J. of Physiol. 60, 282 (1925). — 97. SCHELLONG, F.: Dtsch. med. Wschr. 1937 II, 1537. — 98. SCHNEIDER, M.: Arch. f. exper. Path. 175, 606, 640 (1934). — 99. SCHOEDEL, W.: Luftfahrtmed. 5, 40 (1940). — 100. SCHRÖTTER, v.: Hygiene der Aeronautik und Aviatik. Wien 1912. — 101. SCHÜTZ, E.: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1939, S. 15. — 102. SCHWARZ, W. u. X. MALIKIOSIS: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1938, S. 386. — 103. STABHELIN: Handbuch der Balneologie und Klimatologie, Bd. IV. 1924. — 104. STRUGHOLD, H.: Luftfahrtmed. 2, 210 (1938). — 105. STRUGHOLD, H.: Luftfahrtmed. 5, 70 (1940). — 106. STRUGHOLD, H. u. S. RUFF: Grundriß der Luftfahrtmedizin. Leipzig 1939. — 107. WEBER, A.: Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1939, 43. — 108. WELTZ, G. A., H. KOTTENHOFF u. A. GAUL: Luftfahrtmed. 2, 27 (1937). — 109. WENDT, L.: Arch. Kreislaufforsch. 8, 74, 131 (1941).

Namenverzeichnis.

Die in *Schrägschrift* gedruckten Zahlen verweisen auf die Literaturverzeichnisse.

- Abba, Benvenuto, Cattanei u. Copello 621.
 L'Abbé 257.
 L'Abbé, Tinel u. Doumer 461.
 L'Abbé, Violle u. Azérad 461.
 Abel 436.
 Abelin 50, 65, 102, 103, 104, 444, 451, 499, 500, 619.
 Abelin s. Miyazaki 448.
 Abels 963.
 Aberdi 400.
 Aberle 305.
 Aberle u. Jenkins 462.
 Abrami 40.
 Abrami s. Widal 451.
 Abrikosoff 123, 451.
 Achard u. Ornstein 451.
 Achelis 581.
 Achelis u. Nothdurft 627.
 Acosta, José De 983, 985.
 Adam 819, 948.
 Adams 206, 207, 211, 236.
 Adams s. Wilder 458.
 Addison, Th. 224, 459.
 Adickes 493.
 Adickes s. Lang 618.
 Adler 45, 47, 50, 182, 221, 222, 444, 458, 954.
 Adler u. Thaler 453.
 Adler s. Weiss 450, 452.
 Adler-Mönnich 504, 588.
 Adler-Mönnich u. Tiberi 616, 620, 627.
 Adlersberg 105, 175, 177, 188, 196, 453, 488, 603, 630.
 Adlersberg u. Porges 453, 616.
 Adlersberg s. Porges 449.
 Adolph 465.
 Adrian 352, 465.
 Adson, A. W. 721.
 Adson, A. W., s. Rowntree, L. G. 774.
 Agaletzkaia 499, 500, 528, 583.
 Agaletzkaia s. Leites 619, 623, 628.
 Agostini 497.
 Agostini s. Tanzi 620.
 Ahlström 378, 465.
 Aisenberg, M. F. 758, 782.
 Akerlund, A., s. Kahlmeter, G. 774.
 Akerren, Y. 780.
 Albaretz 357.
 Albeaux 556.
 Albeaux s. Fiessinger 625.
 Alberdi 611.
 Alberdi u. Goni 631.
 Albers 235, 241.
 Albers-Schönberg 209, 670, 672, 682, 767, 885, 954.
 Albert 711.
 Albertini, A. v. 693.
 Albertini, A. v., u. A. Grumbach 773.
 Albertoni 451.
 Albrecht 310, 462.
 Albright 209, 210, 211, 212, 214, 216, 217, 219, 297, 462, 784, 794.
 Albright, Aub u. Bauer 457.
 Albright, Baird, Cope u. Bloomberg 457.
 Albright, Bauer, Clafflin u. Cockrill 457.
 Albright, Bauer, Ropes u. Aub 457.
 Albright, Butler u. Bloomberg 795.
 Albright u. Ellsworth 457.
 Albright s. Aub 453, 457.
 Albright s. Bauer 457.
 Albright, F. 659.
 Albright, F., T. G. Drake, u. H. W. Sulkowitsch, 765.
 Albu 621.
 Aldenhoven 77, 444.
 Aldrich 38.
 Aldrich s. Kamm 470.
 Alexander 451, 670.
 Allan 209, 228, 428, 457.
 Allan u. L. G. Rowntree 465.
 Allan u. P. Wils 465.
 Allaria 343, 363, 465.
 Allen 242, 263, 304, 305, 462, 551, 684.
 Allen u. Stockes 462.
 Allen s. Overholzer 464.
 Allen s. Wilbur 624.
 Allen-Doisy 301.
 Alessandri 356, 465.
 Alessandrini 247, 459.
 Alliez 434, 601.
 Alliez s. Roger 630.
 Allison 528, 621, 682, 769.
 Allolio, B., s. Weil, A. J. 776.
 Alperstein 326, 502, 584.
 Alperstein s. Goldzieher 469, 619, 627.
 Alpert 603.
 Alpert u. Fergusson 630.
 Alsberg 595, 596, 629.
 Altenburger 56, 200.
 Altenburger u. Böger 444.
 Altman 368, 417, 465.
 Altschul u. Schiller 954.
 Alvarez 465.
 Alvensleben 895, 959.
 Alvensleben s. Schridde 962.
 Alwens 654, 657, 658, 764.
 Alzona 241, 459.
 Amberg 457.
 Amies 696.
 Amour, L. J. 247.
 Anders 354.
 Anders u. Jameson 465.
 Anders u. Leitner 958.
 Andersen 220, 458, 551, 571, 621, 625.
 Anderson 30, 34, 90, 91, 249, 444, 486, 488, 489, 490, 569, 621.
 Anderson u. Collip 451.
 Anderson u. Haymaker 465.
 Anderson u. Mendel 616.
 Anderson s. Collip 445, 467.
 Anderson s. Mendel 618, 626.
 Anderson s. Philipps 449.
 Anderson s. Pugsberg 449.
 André 296.
 Andrejew 555.
 Andrejew u. Nikoljskaja 625.
 Andreucci 523, 621.
 Andrus 32.
 Andrus u. McEachern 445.
 Andrus s. McEachern 448.
 Anschütz 215, 457.
 Anselmino 87, 209, 249, 325, 354, 360, 373, 376, 379, 429, 465, 502, 503, 506.
 Anselmino u. Herold 465.
 Anselmino, Herold u. Hoffmann 465.
 Anselmino u. Hoffmann 445, 465, 619.
 Anselmino s. Hoffmann 470.

- Anthony, A. J. 964, 974, 994, 999, 1005.
 Apert 260, 462, 642, 762.
 Apert, E. 765.
 Apfelbaum 377, 382, 465.
 Apitz 331, 465.
 Apitz, K. 762.
 Aragona 493.
 Aragona s. Cannavo 617.
 Aran 88, 183, 445, 453.
 Arguelles s. Marañon 460.
 Argutinsky 451.
 Armour 129.
 Armour s. Elliot 459.
 Armstrong, H. G. 966, 1005.
 Arndt 310, 462, 489, 497.
 Arndt u. Greiling 619.
 Arnell 768.
 Arnold 65, 97, 309, 350, 352, 361, 379, 397, 453, 465.
 Arnold, Hamperl, Holtz, Junkmann u. Marx 462.
 Arnoldi 582.
 Arnoldi u. Collazo 627.
 Arnstein 893, 958.
 Arntzen 959.
 Aron 87, 89, 445, 451, 495, 554, 625, 849, 950.
 Aron u. Klinke 616.
 Artaud 429, 465.
 Arvay, v. 227, 550.
 Arvay, v., u. Lengyel 459.
 Arvay, v. s. Verzár 624.
 Arzt 950.
 Aschenheim 173, 785, 795.
 Aschner 337, 360, 397, 443, 465, 505, 522, 528, 611, 620, 621.
 Aschoff 221, 233, 247, 459, 490, 629.
 Aschoff, L. 692, 696, 697, 712, 771.
 Ascoli u. Faguili 465.
 Asher 220, 221, 458.
 Ask-Upmark 211, 218, 457.
 Askanazy 39, 46, 202, 212, 314, 315, 368, 375, 445, 457, 462, 833.
 Askanazy u. Brack 462.
 Askanazy, M. 660, 741, 767, 779.
 Asmus 352, 465.
 Assmann 208, 334, 341, 374, 376, 384, 451, 457, 465, 948.
 Assmann, Bielenstein, Habs u. zu Jeddelloh 779.
 Assmann, H. 633, 641, 647, 651, 667, 670, 674, 681, 682, 707, 709, 710, 714, 717, 723, 724, 725, 726, 727, 729, 732, 734, 735, 746, 757, 759, 760, 761, 766, 767, 770, 771, 772, 773, 778.
 Atchley s. Loeb 460.
 Atkinson 346, 354, 358, 364, 366, 465.
 Attig, R. 769.
 Atwell 465.
 Atzler 578, 627.
 Aub 196, 198, 210, 211, 212, 231.
 Aub, Albright, Bauer u. Rossmeißl 453, 457.
 Aub. s. Albright 457.
 Aub s. Bauer 457.
 Aubel 491.
 Aubel s. Binet 617.
 Aubertin 588.
 Aubertin, Lacoste u. Sarie 627.
 Audoye 593.
 Audoye s. Gouriou 629.
 Auerbach 189, 354, 453, 465.
 Aufrecht 830, 948.
 Auguid 223, 385.
 Auguid u. Kennedy 458.
 Ausch 352, 359, 465.
 Avery 602, 603, 630.
 Avicenna 419.
 Axhausen 734.
 Axhausen u. Bergmann 778.
 Aylward 491.
 Aylward, Channon u. Wilkin-son 616.
 Aylward s. Holt 617.
 Aymés 533.
 Aymés s. Roger 623.
 Azérad 257.
 Azérad s. L'Abbé 461.
 Baader 69, 445, 964.
 Bab 362, 465.
 Baba 492, 616.
 Babinski, M. J. 9, 391, 465.
 Babonneix 435.
 Babonneix u. Lhermitte 465.
 Baborka 602, 630.
 Bachem 834, 865, 905, 948, 952.
 Bachem s. Jaffé 960.
 Bachmann 360, 779.
 Bachmann u. Fleischer 948.
 Bachmann u. Hettche 779.
 Bachmann s. Kutz 471.
 Bachmann, F. 762.
 Backus 177.
 Backus s. Collip 453.
 Baelz 827, 948.
 Baensch s. Schinz 795.
 Baensch, W. 641.
 Baensch, W., s. Schinz, H. R. 762, 771, 778.
 Baer 496.
 Baer s. Scoz 618, 620.
 Baer, J. 780.
 Bätzner 727, 771.
 Bäumlér 773, 775.
 Bagg 888, 954.
 Bagg u. Little 954.
 Baggio 356, 465.
 Bahr 179.
 Bailey 296, 297, 356, 362, 423, 440, 465, 505, 562, 625, 644.
 Bailey u. Bremer 463, 465, 620.
 Bailey s. Horrax 463.
 Baily, P. 762.
 Baird s. Albright 457.
 Baker 592.
 Baker u. Bowlby 629.
 Bakwin 794.
 Bakwin, Bodansky u. Schorr 795.
 Balakirew 483, 616.
 Baldorp 56.
 Balen, van 417, 465.
 Bálint 102, 445.
 Ball s. Rowntree 461.
 Ballett 354, 598.
 Ballett s. Dercum 630.
 Ballin 207.
 Ballmann 333, 368.
 Ballmann u. Hock 465.
 Balton 217.
 Bamberger 672, 768.
 Banaudi 363, 465.
 Bang 54.
 Banks 487.
 Banks u. Hilditch 616.
 Bañón 580.
 Bañón s. Jiménez 627.
 Bansi 39, 46, 47, 51, 52, 65, 69, 97, 98, 451.
 Bansi u. Großcurth 445.
 Banting 235, 246, 540.
 Banting u. Gairns 459.
 Bárány 925, 929, 963.
 Barany, R. 749.
 Barany, R. u. P. Kallos 779.
 Barath 38, 445.
 Barber, H. 765.
 Barbour 494.
 Barbour, Hunter u. Richey 616.
 Barclay 109, 445.
 Barcroft, J. 977, 981, 985, 994, 1005.
 Barde 386.
 Bardet 9.
 Barga 485.
 Barga s. Kunez 617.
 Bargi 504.
 Bargi u. Politzer 620.
 Barkan u. Kienast 958.
 Barker 30, 33.
 Barker, Bohning u. Wilson 445.
 Barker u. Richardson 445.
 Barker s. Freyberg 468.
 Barkmann 533, 621.
 Barloaro 600, 630.
 Barlow 247, 451, 459.
 Barnes 33, 360, 439, 573.
 Barnes u. Regan 465.
 Barnes, Regan u. Bueno 465.
 Barnes s. Kepler 447.

- Barnes s. MacKay 626.
 Barnett, G. D. 999.
 Barnett, G. D., s. Hewlett, A. W. 1006.
 Barnstein 106.
 Barr 194, 202, 207, 211, 212, 218, 341, 355, 465, 577.
 Barr s. Behrens 466.
 Barr s. Bulger 453.
 Barr s. Colemann 627.
 Barraquer 599, 613, 630.
 Barraquer u. Ferré 631.
 Barre, La 488.
 Barre, La, u. Cespédés 618.
 Barrenscheen 211, 216.
 Barrenscheen u. Gold 457.
 Barris s. Ingram 470.
 Barron 56, 445.
 Barros 362, 465.
 Barsony 368.
 Barsony, Th., u. E. Koppenstein 777.
 Bartelheimer 311, 359, 360, 373, 389, 391, 463, 465, 519, 621.
 Bartels 526.
 Bartels u. Blum 621.
 Bartelsmann 392.
 Bartlett 362, 465.
 Bartolotti 605, 631.
 Baruch 84, 445.
 Basch 220, 458.
 Basedow, Karl Adolf v. 9, 10, 11, 12, 21, 22, 51, 63, 71, 445.
 Basset s. Loeb 448.
 Bassoe 465.
 Basson 358.
 Bastos, M., u. L. Mazo 773.
 Batelli 959.
 Bates s. Kurzrock 471.
 Bates s. Riddle 474.
 Battistini, S., A. Robecchi u. A. Silvani 773.
 Baudoin 354, 356.
 Baudoin s. Claude 467.
 Bauer-Wien 777.
 Bauer 40, 42, 43, 44, 45, 47, 54, 61, 81, 82, 86, 87, 118, 129, 166, 172, 185, 186, 210, 211, 212, 217, 219, 258, 292, 294, 304, 333, 334, 335, 341, 343, 368, 374, 379, 383, 396, 398, 404, 443, 445, 451, 453, 457, 462, 516, 532, 571, 579, 609, 621, 622, 625, 631, 641, 711.
 Bauer, Albright u. Aub 457.
 Bauer, Fischer u. Lenz 761.
 Bauer u. Koch 445.
 Bauer u. Koch 463.
 Bauer u. Medvei 465.
 Bauer s. Albright 457.
 Bauer s. Aub 453, 457.
 Bauer s. Merritt 455.
 Bauer, H. K. 652.
 Bauer, J. 23, 43, 72, 73, 74, 221, 267, 275, 402, 463, 465, 614, 762, 771, 772.
 Bauer, J., u. R. Kienböck 777.
 Bauer, J., u. A. Vogl 773.
 Bauer, K. H. 614.
 Bauer, L. H. 1005.
 Bauer, T. 466.
 Bauer, S. W., s. Hench, Ph. 773.
 Baumann 49, 88, 222, 234, 235, 245, 251, 360, 459, 522, 954.
 Baumann u. Kurland 459.
 Baumann u. Marine 466.
 Baumann u. Schilling 958.
 Baumann s. Lauter 623.
 Baumann s. Marine 458, 460.
 Baumberger, J. P. 977, 1005.
 Baumgardt 488.
 Baumgardt u. Steuber 617.
 Baumgartner 179.
 Baumgartner u. Schmidt 453.
 Baur 489, 504, 577, 627.
 Baur u. Wassermann 616, 617, 620.
 Baur s. Wassermann 619.
 Bayer 170, 536.
 Bayer u. Form 453.
 Bayer u. Gray 622.
 Bayer, G., u. R. von den Velden 762.
 Bayley 97, 98, 445.
 Bayliss 1.
 Bean, J. B. 998.
 Bean, J. B., u. D. F. Bohr 1005.
 Beaver 42.
 Beaver u. Pemberton 445.
 Beber 488.
 Beber s. Burr 617.
 Becher 38.
 Becht 546, 550.
 Becht s. Margitay 623.
 Bechterew 158, 159, 453.
 Bechterew, W. v. 715, 752, 775.
 Beck 108, 219, 401, 445, 457, 466, 523, 528, 612, 631, 876, 954, 962.
 Beck, Fowler, Koenig u. Bowen 622.
 Beck s. Hubbard 622.
 Beck s. Marx 472.
 Becken, S. 768.
 Becker 445, 572, 625.
 Becker, E. 768.
 Becker-Freyseng, H. 999.
 Becker-Freyseng, H., s. Clamann, H. G. 1005.
 Beclère 366, 466.
 Beebe 196.
 Beebe s. Berkeley 453.
 Beekmann 261, 462, 959.
 Behnke 999.
 Behrendt 159, 959.
 Behrendt u. Freudenberg 453.
 Behrens 341.
 Behrens u. Barr 466.
 Beintker 962.
 Beitzke 773.
 Beitzke, H. 768, 771.
 Belkin 463.
 Bell 466, 501, 619.
 Bellinger 589.
 Bellinger s. Lennox 628.
 Belloni 442.
 Belogorodski 211, 457.
 Beltrametti 429, 443, 466.
 Benard 109, 445.
 Benatt s. Zondek 457.
 Benda 292, 347, 362, 363, 463, 466.
 Benda s. Fraenkel 468.
 Bendell 352, 466.
 Bender, E. 780.
 Bendixen, Kaare 782.
 Benedetto 360, 361, 466.
 Benedetto, di, s. Houssay 470.
 Benedict 47, 132, 249, 363, 485, 554, 576, 577, 578, 581, 586, 617, 625, 627.
 Benedict, Miles, Roth u. Smith 627.
 Benedict s. Harris 627.
 Benedict s. Loeb 460.
 Benedict s. Lund 452.
 Benedict s. Putnam 461, 473.
 Beneke 614, 631, 704, 723, 728, 773.
 Benetato 492, 501.
 Benetato s. Nitzescu 618, 620.
 Beninato s. Cannavo 467.
 Beninde 783, 795.
 Benjamin 34, 153, 445.
 Benjamin s. Richter 474.
 Bennholdt 718.
 Bennholdt-Thomsen 776.
 Benner 720.
 Benoit 4, 87, 316, 466.
 Bentz s. Marx 472.
 Benvenuto 517.
 Benvenuto s. Abba 621.
 Benzinger, Th. 966, 980, 981, 994, 996, 1005.
 Benzinger, Th., R. Kaminski u. E. Opitz 1005.
 Benzinger, Th., E. Opitz u. W. Schoedel 1005.
 Benzinger, Th., s. Döring, H. 1006.
 Benzinger, Th., s. Hartmann, H. 1006.
 Berblinger 144, 265, 295, 296, 314, 337, 341, 342, 349, 350, 353, 354, 356, 362, 370, 372, 376, 377, 378, 379, 382, 383, 394, 395, 399, 416, 430, 434, 435, 439, 462, 463, 466.
 Berblinger, W. 641, 762.
 Berchtold 374.
 Berchtold s. Stockinger 475.

- Berditzka 954.
 Berencsy, v. 196, 453.
 Berend 195, 453.
 Berg 90, 445.
 Berger 81, 360, 600, 630, 666, 695, 700, 701.
 Berger s. Lucke 472.
 Berger, M., s. Berger, W. 772.
 Berger, W. 769, 771, 773.
 Berger, W., u. M. Berger 772.
 Berger, W., u. P. Ludewig 772.
 Bergfeld 466, 500, 617.
 Bergmann, v. 52, 70, 72, 73, 85, 93, 233, 252, 299, 409, 411, 414, 415, 418, 445, 459, 463, 466, 533, 536, 560, 563, 567, 571, 573, 575, 579, 580, 581, 586, 589, 622, 625, 626, 627, 628.
 Bergmann, v., u. Stroebe 621.
 Bergmann s. Axhausen 778.
 Bergmann, H. 765.
 Bergstrand 377, 382, 383, 466.
 Bergstrand s. Josephson 470.
 Beringer 434.
 Beringer u. György 466.
 Berkeley 196, 313, 463.
 Berkeley u. Beebe 453.
 Berkman 411, 466.
 Berkmann 563, 625.
 Berlin 505, 506, 620.
 Berliner 333, 466, 603.
 Berliner s. Rosenberg 631.
 Bernard 433.
 Bernard s. Lereboullet 471.
 Bernard, Claude 23, 88, 229, 440, 813.
 Berner 463.
 Bernhard 577, 622, 843, 844, 950.
 Bernhardt 50, 65, 97, 166, 324, 445, 466, 579, 580, 581, 627, 767.
 Bernhardt s. Jungmann 470.
 Bernstein 459, 819, 820, 948.
 Bernstein, S. 228.
 Bernuth, F. v. 769.
 Bert, Paul 935, 985, 998, 1005.
 Bertelli s. Falta 451.
 Berthold 284, 463.
 Bertini 30.
 Bertini s. Penati 449.
 Bertolotti 264, 462.
 Bertram 498, 501, 528, 602, 603, 604, 619, 622.
 Bertram u. Never 630.
 Besancon Inatin s. Labbé 448.
 Besnier 681.
 Best 495, 501, 588.
 Best u. Campbell 619.
 Best u. Ridout 617, 627.
 Beth 164, 181, 453.
 Betke 189.
 Betke s. Grosser 454.
 Bettoni 384, 466.
 Betz 869, 952.
 Beumer 517, 622.
 Beutel 880, 954.
 Beyer 551.
 Beyer u. Meck 622.
 Bezançon 701.
 Bezançon, F. Mathiau, Pierre Weil, J. Delarue, V. Oumansky u. Pau 772.
 Bezançon, F. 773.
 Bezeony, Rudolf 780.
 Beznak 496, 505, 583, 617, 627.
 Beznak u. Hasch 620.
 Bhattacharya 487.
 Bhattacharya u. Hilditch 617.
 Bialokur 82.
 Biancardi 505, 620.
 Bichat 479.
 Biasotti 360, 361, 439, 466.
 Biasotti u. Houssay 466.
 Biasotti s. Houssay 470.
 Bickel 32, 34, 552.
 Bickel u. Frommel 445.
 Bickel u. Osuka 622.
 Bideau 479.
 Bideau s. Sabrazèz 618.
 Biedl 9, 64, 153, 162, 169, 178, 188, 196, 197, 221, 227, 270, 271, 333, 340, 396, 401, 453, 459, 466, 519, 532, 534, 612, 622.
 Biedl u. Redlich 445, 458.
 Biedl u. Wichels 461.
 Biedl, A. 762.
 Bielenstein s. Assmann 779.
 Bieling 554, 625.
 Bieling, R. 696, 773.
 Biènfalt 445.
 Bier 104, 445.
 Biggart 435, 441, 442, 444, 466.
 Biggart s. Page 473.
 Bilderback 294.
 Bilderback s. Rush 464.
 Billigheimer 461.
 Billings 718.
 Billmann 255.
 Billmann s. Engel 459.
 Billroth 153, 188.
 Binet 453, 491, 492.
 Binet, Aubel u. Marquis 617.
 Binet u. Marquis 617.
 Binet s. Roger 618.
 Bing 55, 582, 607, 612, 631, 747.
 Bing u. Heckscher 445, 627.
 Bingel 959.
 Binger 174, 175, 453.
 Binkley 599, 630.
 Birch 463.
 Birch-Hirschfeld 253, 459.
 Bircher 46, 61, 79, 147, 220, 445, 452, 458, 720.
 Bird 598.
 Bird s. Price 630.
 Birkenfeld 289, 463.
 Bisch s. Meyer, E. 472.
 Bischoff 326, 480, 573, 616, 959.
 Bischoff u. Long 466.
 Bischoff, s. Long 626.
 Bishop 299, 303, 309, 377, 463.
 Bishop, Boycott u. Zucker-
 man 463.
 Bishop s. Evans 463.
 Bittorf 180, 225, 246, 253, 260, 267, 358, 362, 453, 459, 462, 466, 749, 764, 779, 855, 950.
 Bize 304.
 Bize s. Moricard 464.
 Blackford 221.
 Blackford u. Freligh 458.
 Blair 202, 466.
 Blair s. Jaffe 457.
 Blanco 602.
 Blanco u. Peinado 630.
 Blank 83.
 Blatherwick 212, 457.
 Blatherwick s. Underhill 456.
 Blattner u. Zangger 964.
 Bleakley 429, 466.
 Bleibtreu 51, 342, 466, 488, 617.
 Bleibtreu u. Wendelstadt 445.
 Blencke 763.
 Bleuler 163.
 Bliss 189, 453.
 Blix 501, 582, 627.
 Blix u. Olhin 619.
 Bloch 164, 226, 453, 625.
 Bloomberg 784, 794.
 Bloomberg s. Albright 457, 795.
 Blotner 571, 585, 625, 627.
 Blotwer 602, 630.
 Blum 83, 91, 162, 196, 445, 453, 466, 526, 573, 625, 869.
 Blum u. A. V. Marx 453.
 Blum u. West 952.
 Blum s. Bartels 621.
 Blumberger 37.
 Blume 222.
 Blume s. Nordenhoft 459.
 Blumenfeld 498, 499, 619.
 Blumensaat, C. 674, 768.
 Blumenthal 559, 625.
 Blumgart 444.
 Blumgarten 333, 466.
 Boas 31, 445.
 Boas, Harald, s. Genner, Viggo 766.
 Bobroff u. Brenner 964.
 Bock 445, 451.
 Bockus 485.
 Bockus s. Johnson 617.
 Bodansky 202, 207, 212, 457, 484, 617, 794.
 Bodansky u. Jaffe 457.
 Bodansky s. Bakwin 795.
 Bodansky s. Jaffe 457, 458.
 Bodart 89.

- Bodart, F., s. Popper, H. 772.
 Bodechtel 532, 606, 631.
 Bodechtel u. Kaufmann 622.
 Bodenheim 445.
 Bodó u. Orbán 960.
 Boe 602, 630.
 Böck 681.
 Böckheler 571, 625.
 Böger 56.
 Böger u. Notthmann 453.
 Böger s. Altenburger 444.
 Böhm 466, 812, 813, 954.
 Böhm u. Hoffmann 948.
 Böhme 658, 764.
 Böhme, A. 764.
 Boehmke 908, 960.
 Boeke 503, 620.
 Boenninghaus 268, 462, 892, 958.
 Boenheim 65, 164, 402, 466, 563.
 Boenheim u. Heimann 625.
 Boeri 496.
 Boeri s. Scoz 618, 620.
 Boese 188, 197.
 Boese u. Lorenz 453.
 Boettiger 466.
 Böttner 375.
 Boetzer 352.
 Bogaert u. Delbeke 466.
 Bogaert, Ludo van 666, 766.
 Bogaert, v. 352, 612, 631.
 Bogert s. Underhill 456.
 Bohn 379.
 Bohnenkamp 32, 89, 582, 627.
 Bohnenkamp u. Enderlen 445.
 Bohnenkamp s. Enderlen 446.
 Bohning s. Barker 445.
 Bohr, C. 1005.
 Bohr, D. F., s. Bean, J. B. 1005.
 Boidin s. Widal 476.
 Boinet 445.
 Bois, du 217, 231, 576, 577, 627.
 Bois, du, s. Colemann 627.
 Bois, du, s. Hannon 457.
 Bois, du, s. Lusk 628.
 Bokelmann 321, 531, 622.
 Boleman 486.
 Boleman s. Flock 617.
 Bolk 269.
 Bollag, S. 776.
 Boller 540, 570, 571, 573, 574, 597, 598, 622, 625, 630.
 Bollinger 340, 362, 466.
 Bollman 589.
 Bollman s. Morgulis 628.
 Bomskov 45, 47, 209, 210, 221, 222, 385, 457, 458, 498.
 Bomskov u. Milzner 458.
 Bomskov u. Schneider 619.
 Bomskov u. Sladović. 458
 Bonardi 356, 363, 364, 466.
 Bone 536.
 Bone s. Keeton 623.
 Bongsch 466.
 Bonhoeffer 76, 163, 274, 445, 453, 466.
 Bonin 352, 466.
 Bonnamour s. Cluzet 467.
 Bonnes s. Sabrazès 474.
 Bonnet 555, 578.
 Bonnet, Tschang, Hyao u. Tschì 627.
 Bonorino 534.
 Bonorino u. Schteingart 622.
 Bonsignore 588.
 Bonsignore s. Martini 628.
 Bonzanigo 601, 630.
 Boom 416, 466.
 Boothby 28, 33, 47, 50, 52, 53, 56, 66, 97, 129, 231, 445.
 Boothby u. Rowntree 451.
 Boothby u. Sandiford 445, 451, 459.
 Boothby s. Kepler 447.
 Boothby s. Murray 449.
 Boothby s. Plummer 449.
 Boothby s. Willius 451.
 Boots, R. H. 777.
 Borak 107, 219, 366, 445, 457, 466, 954.
 Borchard 777.
 Borchardt 17, 87, 397, 445, 466, 615, 631.
 Borchardt s. Sattler 450.
 Borchardt, L. 638, 762.
 Borchers 197, 453.
 Borelius 483.
 Borelius s. Wilner 616.
 Borgard, W. 994, 1005.
 Borne, von dem 232, 233.
 Bornhardt 517, 622.
 Bornscheuer 784, 795.
 Bornsheim 445.
 Bornstein 934, 935, 936, 941, 944, 946, 947, 964, 998.
 Bornstein u. Platte 964.
 Bornstein u. Stroink 964.
 Bornstein, A., u. Stroink 1005.
 Boros u. Czoniczer 451.
 Borroughs 129.
 Borruso 583, 625, 627.
 Borruso u. Ruggieri 625.
 Borst 594, 595, 629.
 Boruttau 960.
 Bosch 954.
 Bossert 164.
 Bossi 657.
 Boston 16, 17, 601, 630.
 Bostroem 530, 622.
 Bothe 87, 445.
 Bott s. Pfiffner 461.
 Bottin 588, 627.
 Bottino s. Graef 469.
 Bouchard 527, 609, 631.
 Bouckaert, Y. 978.
 Bouckaert, Y., s. Heymans, C. 1006.
 Bouing 305.
 Boulin 522, 527, 528.
 Boulin s. Labbé 471, 623.
 Bourguignon 158.
 Bourguignon u. Haldane 453.
 Bourguignon u. Turpin-Guil-
 laumin 453.
 Boulanger-Pilet s. Nobecourt
 473.
 Bourne 266, 462.
 Bourquin 466.
 Bourquin, H. 440.
 Bouttier s. Carnot 467.
 Bovilla 433.
 Bovilla s. Marañon 472.
 Bowen 523.
 Bowen s. Beck 622.
 Bowly s. Baker 629.
 Boyce, Beadles 451.
 Boycott s. Bishop 463.
 Boyd 499, 500, 619.
 Boyd u. Connel 619.
 Bozenraad 586, 627.
 Brack 314, 315.
 Brack s. Askanazy 462.
 Brada s. Reinsner 957.
 Bradford 216, 457.
 Bräuning 161.
 Bragard, K. 752, 779.
 Brahn 226.
 Braier 466.
 Brain 445.
 Braine s. Chifoliau 453.
 Brainer 360.
 Bram 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 28, 29, 32, 33, 43, 44, 48, 53, 71, 73, 77, 80, 81, 94, 95, 97, 98, 105, 108, 109, 445, 621.
 Bramwell 352, 466.
 Bran, Leopold 363.
 Brand 192, 199, 547, 622.
 Brand, Holtz u. Putschar 453.
 Brandenstein 189, 453.
 Brandis 960.
 Braslavski 362, 364, 466.
 Braston 415.
 Bratton 223.
 Bratton s. Leyton 458, 471.
 Brauchle 544.
 Brauer 60.
 Braun 60, 379, 445, 466.
 Braun u. Samet 466.
 Braunmühl, v. 672, 625.
 Brauns 567, 625.
 Bray, Du 603.
 Bray, Du, s. Mentzer 631.
 Breitner 67, 147, 445, 452, 826, 948.
 Breitzke 569.
 Breitzke s. Dennig 625.
 Bremer 216, 297, 423, 440, 505, 562, 625.
 Brenner u. Wienert 457.
 Brenner s. Bailey 463, 465, 620.
 Brenig 358, 466.

- Brenizer 23, 445.
 Brennecke 888, 954.
 Brenner s. Bobroff 964.
 Brentano 52, 232, 459, 492, 584, 617, 627.
 Breton 361, 385.
 Breton u. Michaut 466.
 Brett s. Gardiner 451.
 Bretschneider 526, 622.
 Breu, W. 712.
 Breu, W., u. H. Fleischhacker 773.
 Breuer 445.
 Bridgman 483, 616.
 Brieger 82.
 O'Brien 167.
 Bruger s. Day 454.
 Briese 534.
 Briese s. Parhon 623.
 Bright 231.
 Brinnitzer 954.
 Brissaud 340, 355, 466.
 Brissaud u. Meige 466.
 Britton 228, 239, 246, 459.
 Britton u. Silvette 459.
 Britton s. Corey 459.
 Britton s. Silvette 475.
 Broca 552.
 Brockner u. Mortensen 630.
 Broden 581.
 Broden u. Wolpert 627.
 Brodien 526.
 Brodien u. Wolpert 622.
 Brodmer 599.
 Brodsky 950.
 Brody 868, 952.
 Bröcker 56.
 Bröcker s. Gollwitzer-Meyer 446.
 Broers 466.
 Brogsitter 776.
 Brohl 591, 629.
 Broik s. Köhler 956.
 Broman 616.
 Bromley 386, 466.
 Brooke 382, 386.
 Brooke u. Goldstein 466.
 Brooks 359, 466.
 Brosius 305, 337, 463.
 Brosius s. Engelbach 468.
 Broster 260, 261, 264, 265, 267, 268, 384, 462.
 Broster, Clifford-Allen, Vines, Patterson, Greenwood, Mar-
 rion u. Butler 462.
 Broughton 508.
 Broughton s. Talbot 624.
 Brovin 264, 268.
 Brown 39, 162, 211, 241, 258, 352, 370, 382, 466, 487, 589, 819, 820.
 Brown, Hansen, Burr u. Mc
 Quarrie 617.
 Brown u. Morris 617.
 Brown u. Roth 457.
 Brown s. Horton 949.
 Brown s. Morgulis 628.
 Brown s. Rowntree 449, 452, 461.
 Brown-Séquard 224, 311, 459, 463.
 Browne 247, 459.
 Brownlee 580.
 Brownlee s. Strang 628.
 Bruckner 411.
 Bruckner, Wies u. Lavietes 466.
 Brüning 598.
 Brüning u. Walter 630.
 Brütt 50.
 Brütt u. Knipping 445.
 Bruger 585.
 Bruger u. Poindexter 627.
 Bruger s. Poindexter 628.
 Brugsch 368, 427, 493, 523, 527, 544, 553, 554, 609, 614, 617, 622, 624, 625, 627, 631.
 Brugsch, Th. 639, 762.
 Bruhn 505.
 Bruhn u. Himwich 620.
 Bruin, de 579, 588, 627.
 Bruman 578.
 Bruman u. Delachaux 627.
 Bruman u. Finkenstein 627.
 Brunet 362, 466.
 Bruni s. Krauss 452.
 Bruns 47, 445, 629, 926, 963.
 Bruns u. Hörnicke 963.
 Bruzzi u. Melan 962.
 Bryan 362.
 Bryan u. Uyematsu 466.
 Buchheim 60.
 Buchholz 694.
 Buchinger 544.
 Buchterkirch 593, 596.
 Buchterkirch u. Bumke 629, 631.
 Buckley 75, 445.
 Bucky 870, 954.
 Bucky u. Leitner 958.
 Budde 53, 790.
 Büchler 52, 312, 399.
 Büchler s. Schittenhelm 450, 464.
 Büchner 258, 372, 378, 958.
 Büchner, F. 998, 1005.
 Büchner, F., u. U. Luft 1005.
 Büchner, Franz 461.
 Bücking 859, 950.
 Bühler 274.
 Bühlbring 173, 453.
 Bülow, v., s. Fortner, Otto 779.
 Büngeler 868, 952.
 Bueno 439.
 Bueno s. Barnes 465.
 Bürger 52, 371, 445, 485, 491, 572, 617, 625, 821, 948.
 Bürger u. Habs 466.
 Bürger s. Umber 777.
 Bürgers 745, 779, 948.
 Bürkle-de la Camp 962.
 Buford 80, 445.
 Bugbee u. Kamm 466.
 Bugbee s. Kamm 470.
 Bugliese 552, 622.
 Bulger 194, 202, 211, 212, 218.
 Bulger, Barr u. Dixon 453.
 Bulger u. Dixon 457.
 Bulloch 261.
 Bulloch u. Sequeira 462.
 Bulmer 522, 622.
 Bumke 163, 593, 596.
 Bumke s. Buchterkirch 629, 631.
 Bunin 374.
 Bunin s. Graef 469.
 Buntstard 81.
 Burchardt 354, 361, 466.
 Burckhardt, H. 777.
 Burget 89, 445.
 Burgheim 954.
 Burkhardt, A. J. 773.
 Burn 325, 360, 373, 436, 438, 466, 497, 501, 503, 619.
 Burn u. Ling 466, 619.
 Burns 169.
 Burns s. Paton 456.
 Burns, V., u. Sharpe 456,
 Burr 487, 488, 598.
 Burr u. Beber 617.
 Burr u. Burr 617.
 Burr s. Brown 617.
 Burr s. Burr 617.
 Burr s. Dercum 630.
 Burrows 267.
 Burrows, Cook u. Warren 462.
 Burton, C. C. 670.
 Burton, C. C., s. Kahlstrom, S. C. 766.
 Bury 466.
 Buschan 81, 88, 126, 445.
 Buschbeck 310.
 Buschbeck u. Hausknecht 463.
 Buschke 592, 595.
 Buschke u. Casper 629.
 Buschke u. Matthisohn 629.
 Busse 445.
 Butenandt 300, 301, 308, 463.
 Butehandt u. Tschering 463.
 Butler 267, 784, 794.
 Butler s. Albright 795.
 Butler s. Broster 462.
 Butler s. Marrian 462.
 Buttu 583, 584.
 Buttu s. Marinescu 781.
 Buttu s. Paschkis 628.
 Byrne 925, 963.
 Cabiel 268.
 Cachin 429, 443.
 Cagnetto 349, 353, 356, 365, 466.
 Cahill 384, 462, 466.

- Cahill, Loeb, Kurzrock, Stout, u. Smith 466.
 Cahn 491.
 Cahn u. Houget 617.
 Cailliau 358.
 Calder 373, 382, 384.
 Calder, Royali u. Porro 466.
 Caldwell 436.
 Caldwell, Marx u. Rowntree 466.
 Callow 267, 462.
 Callaway 573.
 Callaway s. MacKay 626.
 Calvet 313.
 Calvin 30, 32.
 Calvin s. Smith 450.
 Camerer 417, 433, 466, 609, 610, 611, 612.
 Camerer u. Schleicher 466, 631.
 Cameron 172.
 Cameron u. Moorehouse 453.
 Cammidge 168, 428, 466.
 Camp 206, 211, 445.
 Camp s. Wilder 458.
 Campailla 364.
 Campbell 80, 352, 444, 445, 497, 501, 858.
 Campbell s. Best 619.
 Campbell s. Hill 951.
 Campbell s. Soskin 620.
 Campbell, D. 648, 763.
 Campbell, J. A. 998, 1005.
 Camus 297, 301, 328, 360, 420, 434, 438, 440, 505, 742.
 Camus u. Fiterre 466.
 Camus u. Gourney 466.
 Camus u. Roussy 463, 467, 620.
 Camus, Roussy u. LeGrand 467.
 Canal 165, 453.
 Canavero 487, 617.
 Candia, De 382, 386, 467.
 Cane 75, 445.
 Canigiani, Th. 778.
 Cannavo 467, 493.
 Cannavo u. Aragona 617.
 Cannavo u. Beninato 467.
 Canneron 498.
 Canneron s. Sullivan 618.
 Cannon 87, 88, 421, 445, 554, 925, 626.
 Cantineau 354, 467.
 Cantoni 485.
 Cantoni u. Forsati 617.
 Capellen, van 312, 463.
 Capitain 292, 309.
 Capitain s. Desmarest 463.
 Caporiacco s. Sigurini 475.
 Carasco 231.
 Carelli 268, 462.
 Carlson 84, 89, 445.
 Carlson s. Hektoen 447.
 Carlström, B. 743, 779.
 Carmichael 602.
 Carmichael u. Graham 630.
 Carnot 183, 189, 352, 354, 362, 467.
 Carnot, Lamling u. Tissier 467.
 Carnot, Rathery u. Dumont 467.
 Carnot u. Bouttier 467.
 Carnot u. Delion 453.
 Caro 44, 445.
 Carpenter 489.
 Carpenter u. Fox 617.
 Carr 389, 467.
 Carrasco s. Marañon 460.
 Carreras 406.
 Carrié 954.
 Carrier 801.
 Carrier s. Rehberg 949.
 Carrington 554, 625.
 Cartellieri s. Ranzi 962.
 Carus 481, 616.
 Cary 435.
 Caryophyllis 622.
 Cash 523.
 Cash s. Wood 624.
 Caspari 954.
 Caspari s. Zuntz 1005.
 Casper 592.
 Casper s. Buschke 629.
 Cassano 579, 583.
 Cassano s. Galdi 627.
 Cassirer 435, 467.
 Cassirer u. Lewy 467.
 Catel 517, 622.
 Cathcart 585.
 Caton 364, 467.
 Caton u. Paul 467.
 Cattanei 517.
 Cattanei s. Abba 621.
 Cattle 352, 467.
 Cavanaugh 337.
 Cavanna 599.
 Cavanna s. Molina 630.
 Caylor u. Nickel 457.
 Cecil 712.
 Cedrangolo 487, 504, 617, 620.
 Cedrangolo s. Quagliariello 618.
 Ceelen 39, 445.
 Cellina 594, 629.
 Ceni 463.
 Cernigliaro 960.
 Cervera 406.
 Cervera u. Torres-Carreras 467.
 Cespédés 488.
 Cespédés s. Barre, La 618.
 Cestan 353, 357.
 Cestan, Sendall u. Letulle 467.
 Chaikoff 497, 501, 619.
 Chaikoff, Gibbs u. Holtom 619.
 Chamberlin 551.
 Chamberlin s. Smith 624.
 Chambers 356, 467, 588, 627.
 Chamisso 124, 451.
 Chamorro s. Hohlweg 470.
 Champy 310, 463.
 Chandler s. Jaffe 458.
 Chang 39, 445.
 Channon 488, 491.
 Channon, Jenkins u. Smith 617.
 Channon u. Wilkinsow 617.
 Channon s. Aylward 616.
 Chapman 228, 459, 602, 630.
 Chappell 355, 467.
 Charcot 7, 11, 30, 42, 46, 67, 69, 72, 88, 112, 343, 445, 705, 731, 777, 778.
 Charles s. Ingram 470.
 Charlton 211, 457.
 Chatagnon 563.
 Chatagnon u. Scherrer 625.
 Châtel 551.
 Châtel u. Motica 622.
 Chatin 148, 452.
 Chauffard 233, 364, 467, 666, 711, 718.
 Chauffard, Guy, Laroche u. Grigant 459.
 Chauffard u. Ramond 776.
 Chauveau 211, 457.
 Chester 435, 467.
 Chevalier 593.
 Chevalier s. Gouriou 629.
 Chevillard 588.
 Chevillard, Hamon u. Mayer 627.
 Chiari, H. 748, 780.
 Chiasserini, Angelo 775.
 Chifoliau u. Braine 453.
 Chimenko 81.
 Ching 496.
 Ching s. Rony 620.
 Chockart 24.
 Chodounski 824, 948.
 Chotzen 75, 445.
 Christ 941, 964.
 Christ, David, s. Hensch, Ph. 773.
 Christen 960.
 Christensen, E. H. 979, 981, 1005.
 Christensen, E. H., u. W. Forbers 1005.
 Christian 769, 770.
 Christiansen 600, 601, 630.
 Christofoletti 635, 657, 764.
 Christomanos 497, 619.
 Church 491.
 Church s. Sure 618.
 Churchill 212, 217.
 Churchill u. Cope 457.
 Chvostek 827, 835, 948.
 Chvostek, sen. 16, 17, 25, 32, 37, 44, 45, 46, 51, 53, 72, 81, 82, 86, 103, 153, 156, 158, 164, 184, 190, 358, 445, 453, 467.
 Cieglija 492.
 Cicinnati 960.
 Ciminata 424, 467.
 Cioglia s. Peretti 618.
 Cioni 478, 616.

- Cipriani 354, 359, 434.
 Cipriani u. Morachini 467.
 Cipriani, Moracchini u. Rotta 467.
 Ciuffini 44, 445.
 Clafflin 217.
 Clafflin s. Albright 457.
 Claiborne 18, 24, 445.
 Clairmont u. Schinz 767.
 Clamann, H. G. 977, 999.
 Clamann, H. G., u. H. Becker-Freyseng 1005.
 Clamann, H. G., u. H. Hartmann 1005.
 Clark 170, 221, 360, 467.
 Clark s. Collip 453.
 Clark s. Rowntree 459.
 Clarke 84, 132, 354, 445, 453.
 Clarke s. Lerman 452.
 Clarke s. Pope 473.
 Clarke, John 152.
 Clauberg 305, 463.
 Claude 354, 356, 364, 467.
 Claude u. Baudoin 467.
 Claussen, F., u. F. Steiner 773.
 Clawson, B. J. 718.
 Clawson, B. J., u. Macnider Wetherby 776.
 Clay 434, 467.
 Clemens 52, 445.
 Clerc, Le 356.
 Cleret 381.
 Clifford 81, 82, 263.
 Clifford s. White 451.
 Clifford-Allen s. Broster 462.
 Cloetta 173, 559, 625.
 Close 377, 384, 467.
 Closs 59.
 Closs s. Holst 447.
 Closs, K. 58.
 Cluzet 352, 366, 467.
 Cluzet, Bonnamour u. Trossat 467.
 Cluzet, Lesieur u. Giraud 467.
 Cluzet u. Levy 467.
 Coates 211, 435.
 Coates u. Raiment 457.
 Cobet 55, 310.
 Cobet u. Nothmann 445.
 Cobet u. Ratschow 463.
 Cobet, Ratschow u. Steckner 463.
 Cockayne 401, 612, 632.
 Cockayne, Krestin u. Sorsby 467, 631.
 Cockrill 217.
 Cockrill s. Albright 457.
 Coelho 56.
 Coelke 445.
 Coenen 591, 629.
 Coermann, R. 1003, 1005.
 Coffez 14, 445.
 Cogo 230.
 Cogo u. Migliorini 459.
 Cohen 69, 305, 383, 401, 599, 601, 612.
 Cohen u. Dible 467.
 Cohen u. Eis 630.
 Cohen s. Solis 632.
 Cohn 463, 760.
 Cohn u. Freye 782.
 Cohn, A.-M. 772.
 Coindet 60.
 Colberg s. Dodds 463.
 Cole 87, 622.
 Cole s. Enright 446.
 Colemann 577, 718.
 Colemann, Barr u. du Bois 627.
 Coles 696.
 Collazo 582.
 Collazo s. Arnoldi 627.
 Collazo s. Marañon 460.
 Collett 262, 268, 462.
 Colley 922, 953.
 Collins, D. 776.
 Collip 3, 89, 90, 91, 170, 177, 190, 198, 214, 249, 316, 360, 445, 453, 467.
 Collip u. Anderson 445.
 Collip, Anderson u. Thompson 467.
 Collip u. Backus 453.
 Collip u. Clark 453.
 Collip, Clark u. Scott 453.
 Collip s. Anderson 451.
 Collip s. Kutz 471.
 Collip s. Pugsberg 449.
 Collip s. Thompson 458.
 Colwell u. Gladstone 958.
 Comby 563, 625.
 Comean 845.
 Comean s. Grant 951.
 Compere 211, 457.
 Comroe, J. H. jr. 978.
 Comvoe, J. H. jr., u. C. F. Schmidt 1005.
 Comte 451.
 Conitzer 56.
 Conitzer s. Lichtwitz 448.
 Conn 528.
 Conn s. Newburgh 623.
 Connel 499.
 Connel s. Boyd 619.
 O'Connor 289, 589.
 O'Connor u. Corbus 464.
 O'Connor s. Lennox 628.
 Constantin 467.
 Convert s. Martin 961.
 Cony 400.
 Cook 173, 267.
 Cook s. Burrows 462.
 Cooke 453.
 Cooley 216, 682.
 Coons 579, 627.
 Cope 212, 217.
 Cope s. Albright 457.
 Cope s. Churchill 457.
 Copello 517.
 Copello s. Abba 621.
 Corbus 289.
 Corbus s. O'Connor 464.
 Corey 235, 246.
 Corey u. Britton 459.
 Cornell 22, 23.
 Cornil s. Roussy 449.
 Coronini, C. 695.
 Coronini, C., u. H. Popper 772.
 Cortin 573.
 Corvisart 153, 453.
 Corwey, De 77, 445.
 Coryn 766.
 Coryza 836.
 Corzolino 718, 776.
 Cosin 216, 457.
 Costa 599, 630, 718.
 Coste, F. A. Saens u. L. Costil 776.
 Costello 383, 384, 467, 530, 622.
 Costil, L., s. Coste 776.
 Couilla s. Houssay 470.
 Coulson 711.
 Courtois 115.
 Courtois, Richard u. Siber 451.
 Courville s. Gunther 469.
 Coutard 888.
 Coutard s. Lacassagne 956.
 Cowell 64.
 Cowell u. Mellamby 445.
 Courville 439.
 Cragg 250.
 Cragg s. Snell 461.
 Craig u. Cran 467.
 Cramarossa 86, 445.
 Cramegna 366.
 Cramer 245, 252, 266, 459.
 Cramer u. Horning 462.
 Cran s. Craig 467.
 Crassousis 584, 627.
 Crawford 88, 89.
 Crawford u. Hartley 445.
 Crefeld, van 583.
 Crefeld, van, s. Snapper 628.
 Crego 354, 467.
 Cremer 492, 617.
 Cremer, J. 773.
 Creutzfeld 68, 77, 163, 353, 354, 356, 359, 362, 467.
 Creutzfeld u. Roggenbau 445.
 Creutzfeld s. Reinhardt 474.
 Crile 19, 74, 77, 80, 221, 379, 388, 445, 458, 467.
 Crimm 453.
 Critchley 172.
 Critchley u. O'Flynn 453.
 Crohn 253, 459.
 Cronental, R. 763.
 Crooke 373, 377, 382, 383, 384, 385, 467, 530, 622.
 Crooke s. Russel 474.
 Crouzon 370, 381, 385.
 Crouzon, O., u. Gaucher 776.
 Crouzon u. Marquzey 467.
 Crowe 414, 438, 501.
 Crowe, Cushing u. Homans 467, 619.

- Cruikshank 142, 172, 452, 453.
 Csépai 196, 451.
 Csépai u. Pellathy 453.
 Csik 227, 459.
 Csik u. Ludány 459.
 Cullinan 359, 467.
 Cunningham 84, 359, 361, 445, 467.
 Cunliffe, Shav 24, 445.
 Curling, Th. 111, 451.
 Curren 354, 467.
 Currence 546.
 Currence s. Short 624.
 Currie 212, 457.
 Curschmann 14, 40, 46, 101, 115, 126, 127, 129, 154, 156, 161, 162, 194, 222, 362, 365, 411, 412, 413, 415, 417, 418, 419, 435, 439, 445, 453, 458, 463, 467, 510, 562, 593, 598, 605, 606, 622, 625, 629, 630, 631, 962.
 Curschmann, H. 653, 749, 764, 749, 764, 773, 777, 780.
 Curtis 62, 423, 440, 467.
 Curtius 72, 342, 357, 453, 467, 609, 631.
 Curtis s. Thannhauser 475.
 Curty 268.
 Cushing 216, 223, 337, 340, 342, 346, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 359, 361, 362, 366, 368, 369, 371, 373, 376, 377, 379, 380, 382, 383, 385, 386, 388, 397, 398, 411, 412, 414, 416, 436, 438, 439, 457, 467, 501, 530, 562.
 Cushing, Crowe u. Homans 467.
 Cushing u. Davidoff 457, 467.
 Cushing u. Goetsch 467.
 Cushing u. Thompson 467.
 Cushing s. Crowe 467, 619.
 Cushing s. Davidoff 467.
 Cushing s. Emerson 542.
 Cushing s. Goetsch 469.
 Cushing s. Teel 475.
 Cushny 467.
 Cuthbertson 486, 585.
 Cuthbertson u. Thompsett 617.
 Cutler 170, 211, 219, 252, 453.
 Cutler u. Owen 457.
 Cutler s. Schnitker 452.
 Cutting 551.
 Cutting, Mehrstens u. Tainter 622.
 Cutting s. Tainter 624.
 Cyon, v. 451.
 Czekanowsky 480, 616.
 Czerny 201, 247, 457, 459, 518, 622, 627, 783, 795.
 Czerny, L. J., s. Mankowsky, B. A. 768.
 Czoniczer s. Boros 451.
 Daggs 325.
 Daggs u. Eaton 467.
 Dale 2, 54, 446, 820.
 Dallemagne 356, 359, 364, 467.
 Dalrymple 17.
 Dalton 352, 354, 359, 467.
 Dammanville 555.
 Dammert 963.
 Dana 346, 467.
 Dance 153, 181, 454.
 Dandy 313, 438, 440, 501.
 Dandy u. Reichert 467, 619.
 Danforth 611, 631.
 Danielson 163, 197, 454.
 Dannhorn 894, 908, 960.
 Dannmeyer s. Kestner 953.
 Danzer 120, 451.
 Dapper 544.
 Dapper u. Saalfels 622.
 Darbez 592, 629.
 Darley 434.
 Darley s. Whitehead 476.
 Darwin, Charles 983, 984, 985.
 Dattner 380, 381, 386, 467.
 Daunic 355.
 Daunic s. Mosse 473.
 Dautin u. Schilf 960.
 Dautrebande, L. 999.
 Dautrebande, L., u. S. Haldane 1005.
 David 955.
 Davidoff 216, 354, 357, 362, 467, 551.
 Davidoff u. Cushing 467.
 Davidoff u. Reifenstein 622.
 Davidoff s. Cushing 457, 467.
 Davidsohn 259, 462.
 Davie s. Whitaker 959.
 Davis 129, 232, 609, 616, 631.
 Davis s. Marshall 460.
 Davis s. Plummer 449.
 Davis-Colley 201, 457.
 Davison 435.
 Davison u. Selby 467.
 Davison, G. 776.
 Dawson 210.
 Dawson u. Struthers 457.
 Dawson, M. 776.
 D'Day 167, 446.
 Day, Langston u. O'Brien 454.
 Deaderick 253, 459.
 Deak, E. 780.
 Dean 486.
 Dean u. Hilditch 617.
 Deanesly 309.
 Debré, Robert 743.
 Debré, Robert, Ch. Gernez u. G. Sée 779.
 Debré, Robert, Maurice Lamy u. M. L. Jammert 773.
 Debré, Robert, u. P. Uhry 776.
 Dechaume s. Martin 961.
 Deelen 388.
 Deelen s. Laqueur 471.
 Dees 551.
 Deganello 958.
 Degennes 281.
 Degkwitz 495, 617.
 Deguy s. Labadie-Lagrave 471.
 Dehmel, Jellinek u. Kunz 960.
 Dehmel, Jellinek u. Rothberger 960.
 Déjérine 563, 625.
 Delachaux 578.
 Delachaux s. Bruman 627.
 Delage 485, 617.
 Delarue 701.
 Delarue, J., s. Bezançon 772.
 Delbeke s. Bogaert 466.
 Del Buono u. Revoltella 467.
 Delestre 87, 446.
 Delhaye 596.
 Delhaye s. Lavaese 629.
 Delkeskamp 960.
 Delille 264, 354, 462.
 Delion 183, 189.
 Delion s. Carnot 453.
 Demange 599, 630.
 Demuth s. Moschkowski 964.
 Denecke 383.
 Dengl 960.
 Dengler 571.
 Dengler u. Mayer 625.
 Denis 583.
 Denis s. Folin 627.
 Denk 305, 463.
 Dennig 54, 61, 65, 446, 522, 543, 569, 581, 622.
 Dennig u. Breitzke 625.
 Dennig s. Proddger 623, 628.
 Denniger 201, 457.
 Dentu, Le 596, 629.
 Denzler 365.
 Denzler s. Marx 472.
 Depisch 54, 64, 65, 166, 446, 528, 572, 602, 603, 604, 625, 630.
 Depisch u. Hasenöhr 446, 622.
 Depisch u. Högler 467.
 Dercum 597, 598.
 Dercum, Burr u. Ballett 630.
 Dereca 304, 463.
 Descarpentres 356, 467, 468.
 Deschwanden, v. 952.
 Desmarest 292, 309.
 Desmarest u. Capitain 463.
 Determann 34, 163, 454, 769.
 Determann s. Lauter 448.
 Deutsch 588.
 Deutsch u. Schlapp 627.
 Deutsch 14, 44, 45, 46, 446, 451.
 Deycke s. Hahn, O. 768.
 Deycke-Pascha 768.
 Diaz 580.
 Diaz s. Jiménez 627.
 Dick 960.
 Dickens 527.
 Dible s. Cohen 467.

- Dickens s. Keeton 623.
 Dicker 380, 468.
 Dickson 536.
 Didier 594, 629.
 Dieballa 690.
 Dieballa s. Schenk 770.
 Dieballo 121.
 Dieballo u. Gegés 451.
 Diefenbach 325, 468.
 Diegler 907.
 Diegler s. Gildemeister 960.
 Diehl 561.
 Diehl u. Kischmann 625.
 Dietel 463, 594, 629, 955.
 Dietel u. Probst 955.
 Dieterle 147, 452.
 Dieterle, Hirschfeld u. Klinger 452.
 Dieterle u. Eugster 452.
 Dietheim 348.
 Dietheim s. Drigalski 463.
 Dietrich 244, 245, 247, 262, 265, 352, 468, 652.
 Dietrich u. Schwiegk 622.
 Dietrich u. Siegmund 459.
 Dietrich, S. 990, 994.
 Dietrich, S., u. G. Schimert, 1006.
 Dietrich, S., u. H. Schwiegk 1006.
 Dietschy 758, 781, 782.
 Dijkstra, O. H. 767.
 Dilger, Marion 780.
 Dill, D. B. 981.
 Dill, D. B., s. MacFarland, R. A. 1006.
 Diller 188, 189.
 Diller s. Proescher 456.
 Dimtza 909, 960.
 Dingemanse 360, 468.
 Dingemanse u. Kober 468.
 Dinkin 364.—
 Dinkin s. Ehrmann 468.
 Dinkler 603, 631.
 Diple 383.
 Diringshofen, H. v. 982, 1003, 1005.
 Diringshofen, H. v., s. Lottig, H. 1006.
 Disque s. Rosenbach 458.
 Dittler 159.
 Dittler u. Freudenberg 454.
 Dixon 194, 211, 212, 218, 379.
 Dixon s. Bulger 453, 457.
 Dixon s. Humphrey 470.
 Dock 80.
 Dodd 532, 622.
 Dodds 2, 310, 397, 463, 551, 622.
 Dodds, Colberg, Lawson u. Robinson 463.
 Dodds, Hills, Noble u. Williams 468.
 Dodds, Lawson u. Noble 463.
 Döderlein 134.
 Döring 979.
 Döring, H. 994, 1006.
 Döring, H., W. Hornberger u. Th. Benzinger 1006.
 Dösseker 451.
 Doflein 483.
 Dogliotti 550, 563, 622, 625.
 Dohan 230, 874, 875.
 Dohan u. Kienböck 955.
 Dohan s. Long 460.
 Dohrn s. Hohlweg 470.
 Dohrn s. Schoeller 465, 474.
 Dolin 468.
 Doll 525.
 Doll u. Rothschild 622.
 Domagk 468, 880, 955.
 Domanig 394, 468.
 Domarus, v. 668, 720.
 Domenici 352, 463, 468.
 Donald 463.
 Donath 821.
 Donath u. Landsteiner 948.
 Donati 454.
 Donnelly 491, 617.
 Donley 551, 622.
 Donomae 497, 619.
 Donzelot 256, 461.
 Donzelot s. Vaquez 461.
 Doornkaat Koolman, ten 955.
 Dorff 305, 463.
 Dorner 641, 649, 762.
 Dorner, G. 780.
 Dorno 864, 865, 952.
 Dorno s. Loewy 953.
 Douglas, C. 981, 984.
 Douglas, C., J. S. Haldane, Y. Henderson u. E. C. Schneider 1005, 1006.
 Doumer s. L'Abbé 461.
 Dourdoufi 89, 446.
 Douthwaite 522, 622.
 Dowling 312, 463.
 Dowling, G. B. 780.
 Doxiades u. Pohotzky 451.
 Draganescu, G., s. Marinescu 781.
 Draganescu, G. State, s. Marinescu 780, 781.
 Dragstedt 170, 454.
 Drake, T. G. 659.
 Drake, T. G., s. Albright, F. 765.
 Dresel 427.
 Dreyfuss 428.
 Driesen 888, 955.
 Drigalski, v. 300, 348, 463.
 Drigalski u. Dietheim 468.
 Drigalski, W. v., s. Volhard, E. 763.
 Driggs 294, 295.
 Driggs u. Spatz 463.
 Drinker 950, 960.
 Dronet 107.
 Dronet s. Etienne 446.
 Droschl 958.
 Drouet 81.
 Drouet s. Lerride 448.
 Drucker 782.
 Druckmann 880, 955.
 Druckrey s. Reiss 474.
 Drummond 487.
 Drummond s. Gregory 617.
 Dryerre 183.
 Dryerre, Greig, Dumfries u. Galloway 454.
 Dub 551.
 Dub u. Lurie 622.
 Dubois 47, 446.
 Ducati 357, 468.
 Duchesneau 361, 468.
 Ductus, Le 286.
 Duensing 360.
 Duensing s. Lucke 472.
 Dürck 834, 948.
 Dufourt 670, 702.
 Dufourt s. Péhu, Policard 767.
 Duke 869, 952.
 Duken 211, 216, 457.
 Duken, J. 765.
 Dulaney 429.
 Dumaine 400, 611.
 Dumaine s. Troissier 632.
 Dumfries s. Dryerre 454.
 Dumont s. Carnot 467.
 Duncan 46, 446, 533, 622.
 Duncker 955.
 Dunlap 69, 491.
 Dunlop s. Lyon 628.
 Dunn 352, 388, 463, 588.
 Dunn s. Gellhorn 627.
 Durig 546, 952.
 Durig u. Liebesny 622.
 Durig, v. Schrötter u. Zuntz 952.
 Durlacher 463.
 Durman 211.
 Dusi 670.
 Dusi u. Jacotti 767.
 Dussik 572.
 Dussik u. Sakel 625.
 Dustin 486, 617.
 Duvoir 428, 429, 443, 468.
 Duvoir, M. 666.
 Duvoir, M., F. Layani u. J. Pautrat 766.
 Dye 579.
 Dye s. Strouse 628.
 Dyke, van 89, 436, 450.
 Dykshorn s. Riddle 474.
 Dyroff 888, 955.
 Dziembowski 598, 605, 630, 631.
 Dzierzynski 400, 468, 611, 631.
 Dzierzynski, Z. 641, 762.
 Eaton 325, 583.
 Eaton s. Daggs 467.
 Eaton s. Mackay 628.
 Ebbecke 866.
 Eberhardt s. Rix 618.
 Ebhardt 958.
 Ebstein 621, 622.

- Ebstein, E. 768.
 Eckard 440.
 Eckardt 577.
 Eckardt s. Oberdisse 628.
 Ecke, W. 640, 641, 735, 736, 773.
 Ecker 383, 468.
 Eckerl 598.
 Eckerl s. Winkelmann 630.
 Eckert s. Richter 474.
 Eckmann 650.
 Eckstein 487, 500, 578, 580, 617.
 Eckstein u. Grafe 627.
 Eckstein s. Rogers 620.
 Edelmann 658.
 Edenhofer 960.
 Edens 83, 446, 521, 823, 948.
 Eder 198.
 Eder u. Freund 952.
 Eder s. Hjort 455.
 Edinova 488, 617.
 Edmunds 162, 168, 454.
 Edsal 718, 776.
 Edsall 358.
 Edsall u. Miller 468.
 Edström, Gunnar 773.
 Eeg 603.
 Eeg u. Olofsson 631.
 Effkemann 500.
 Effkemann s. Schmidt v. Elmendorf 620.
 Egelking 525, 622.
 Eger 210, 339, 457, 489, 494, 617.
 Eger s. Felix 617.
 Eger, W. 659, 660, 765.
 Eggenberger 151, 446.
 Eggers 222, 458.
 Ehrhardt 418, 495.
 Ehrhardt u. Kittel 468, 625.
 Ehrlich 775.
 Ehrmann 364, 593.
 Ehrmann u. Dinkin 468.
 Eichholtz 552, 622, 779.
 Eickstedt, v. 484, 613, 616, 631.
 Eidmann, H. 641, 762.
 Einhauser 950.
 Eis 599, 601.
 Eis s. Cohen 630.
 Eiselsberg 108, 164, 196, 197, 366, 392, 405, 446, 454, 468.
 Eiselsberg u. Frankl-Hochwart 468.
 Eisemann 823.
 Eisenberg 309.
 Eisenheimer u. Wolf 769.
 Eisler 59, 60, 62, 89, 121, 550, 658, 764, 766, 769.
 Eisler u. Hass 764.
 Eisler u. Schittenhelm 451.
 Eisler s. Schittenhelm 450, 452, 624.
 Eisner 32.
 Eisner s. Merke 448.
 Eitel 90, 134, 502.
 Eitel, Löhr u. Loeser 446, 619.
 Eitel, Loeser u. Müller, R. 446.
 Ekblom 200, 454.
 Elek 494.
 Elek u. Roth 617.
 Elekes 162.
 Elekes s. Urechia 456.
 Elisas 164.
 Elizalde 370, 468.
 Ellermann 426, 434, 468.
 Ellersiek s. Werner 465.
 Ellinger 468, 866, 868, 869, 881, 885, 952, 955.
 Ellinger, E. 767.
 Elliot 80.
 Elliot u. Armour 459.
 Elliott 446.
 Ellis 486, 489.
 Ellis u. Isbell 617.
 Ellis u. Zeller 617.
 Ellsworth 209, 457.
 Ellsworth s. Albright 457.
 Elmer 435, 451.
 Elmer, Kedjierski u. Scheps 468.
 Elsässer 248, 459, 609, 611.
 Elsässer s. Panse 632.
 Elst, van der 156.
 Elteter 355.
 Elteter u. Schroeder 468.
 Embleton 528, 622.
 Emerson, Kendall u. Cushing 452.
 Emmet 600.
 Emmet s. Horton 630.
 Enderlen 32, 89, 197, 292, 454.
 Enderlen u. Bohnenkamp 446.
 Enderlen s. Bohnenkamp 445.
 Enfield 357, 468.
 Engel 82, 255, 266, 309, 313, 358, 381, 419, 436, 457, 459, 468.
 Engel u. Billmann 459.
 Engel s. Thorn 461, 462.
 Engel-Reimers 82, 446.
 Engelbach 337, 414, 468, 602, 631.
 Engelbach u. Schaefer 468.
 Engelbach, Schaefer u. Brosius 468.
 Engels 739, 778.
 Englmann s. Holthusen 956.
 Enright 87.
 Enright, Cole u. Hitchcock 446.
 Entz 690.
 Entz s. Schenk 770.
 Eppinger 14, 43, 49, 52, 56, 57, 60, 89, 104, 105, 120, 121, 168, 186, 229, 230, 261, 446, 451, 526, 627, 642, 843, 857, 925, 950.
 Eppinger, Falta u. Rudinger 451, 454.
 Eppinger u. Hess 446, 963.
 Eppinger u. Kisch 622.
 Epstein 56, 82, 446, 501, 502, 582.
 Epstein u. Lande 627.
 Epstein s. Reiss 474, 620.
 Erb 88, 115, 153, 156, 157, 352, 356, 454, 468.
 Erben 504.
 Erben u. v. Hasselbach 620.
 Erdheim 153, 162, 165, 178, 188, 189, 212, 348, 349, 353, 454, 457, 505, 620.
 Erdheim, J. 642, 653, 663, 762.
 Erhardt 567.
 Ernstene 35, 446.
 Escher 361, 468.
 Escherich 157, 163, 189, 454.
 d'Espine 60, 61.
 Étienne 88, 107.
 Étienne u. Dronet 446.
 Étienne u. Richard 446.
 Ettelson 526.
 Ettelson s. Wohl 624.
 Eugster 147, 148, 149.
 Eugster s. Dieterle 452.
 Eulenburg 88, 446.
 Euler 102.
 Euler u. Klussmann 446.
 Euler, U. S. v. 978, 999.
 Euler, U. S. v., G. Siljestränd u. Y. Zottermann 1006.
 Evans 1, 303, 337, 343, 356, 360, 362, 363, 370, 377, 439, 468, 487, 496, 501, 503, 533, 536, 622.
 Evans u. Bishop 463.
 Evans u. Korpi 468.
 Evans u. Lepkovsky 617.
 Evans u. Long 468, 619.
 Evans, Meyer u. Simpson 468.
 Evans, Meyer, Simpson u. Reichert 468.
 Evans u. Roberts 955.
 Evans u. Simpson 468.
 Evans s. Russel 474.
 Evans, H. M. 762.
 Evelbauer 309, 550, 622.
 Everse 227.
 Everse u. Fremery 459.
 Ewald 54, 76, 77, 164, 196, 446, 451.
 Ewald u. Jacobson 454.
 Ewserova 600, 630.
 Exner 764.
 Faber 358, 468.
 Facon, E., s. Marinesco 781.
 Facon s. Marinescu 781.
 Faguili s. Ascoli 465.
 Fahr 23, 39, 248, 249, 378, 446, 459.
 Fahr u. Kuhle 446.
 Fahr u. Reiche 459.
 Fahr, Th. 652, 692, 696, 718, 776.

- Fahrig 468.
 Faillie 579.
 Fairley 179, 454.
 Falta 42, 44, 47, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 64, 68, 70, 75, 84, 85, 106, 107, 109, 118, 120, 128, 136, 156, 160, 161, 165, 166, 167, 168, 185, 191, 229, 230, 232, 246, 260, 261, 262, 264, 290, 292, 327, 340, 341, 352, 353, 354, 357, 358, 360, 361, 394, 396, 398, 405, 407, 417, 446, 454, 459, 461, 463, 528, 534, 536, 557, 563, 571, 573, 597, 598, 621, 622, 625, 630.
 Falta, Bertelli u. Schwegger 451.
 Falta u. Högler 446, 451.
 Falta u. Kahn 454.
 Falta u. Nowaczynski 468.
 Falta u. Rudinger 454.
 Falta s. Eppinger 451, 454.
 Falta, W. 635, 642, 762.
 Fanconi 179, 238, 338, 423, 427, 432, 434, 454, 459, 468, 563, 573, 625, 659.
 Fang 199.
 Farini 436, 468.
 Farkas 485.
 Farkas u. Tannhoffer, v. 617.
 Farquharson 563.
 Farquharson u. Hyland 625.
 Farr 441.
 Farr, Hare u. Phillips 468.
 Fasold 103, 446.
 Fasshauer 233, 238, 239, 241.
 Fasshauer u. Öttel 459.
 Fau 563.
 Fau s. Vieux 626.
 Faust 955.
 Favre s. Nicolas 473.
 Faylle u. Liberson 627.
 Fayolle 13.
 Fayolle s. Sainton 449.
 Fayot s. Renaud 458.
 Fazikas 506.
 Fazikas, Spiers u. Foulton 621.
 Fazio 352.
 Fee 4, 315, 438, 468.
 Fee u. Parkes 468.
 Feer 161, 682, 769.
 Fees 892, 958.
 Fehlhagen 358.
 Fehling 653.
 Fehlow, W. 773.
 Feissly 571, 625.
 Fekete 230, 459.
 Feldberg 820, 955.
 Feldberg u. Schill 948.
 Feldmann 77, 446.
 Felix 489, 494.
 Felix u. Eger 617.
 Fellenbeck 434.
 Fellenbeck s. Krause 471.
 Fellenberg 58, 59, 103, 148, 446.
 Feller u. Langer 958.
 Fellinger 513, 514, 519, 522, 523, 525, 536, 546, 551, 621.
 Fellows 109, 536, 622.
 Felty 776.
 Fenwick 56, 446.
 Fenyes 289.
 Fenyes s. Somogyi 465.
 Fenz 106, 446.
 Fenz u. Uiberrack 446.
 Fergusson 603.
 Fergusson s. Alpert 630.
 Feriz 629.
 Fernandez-Sanz 81, 446.
 Fernet 556.
 Fernet s. Fiessinger 625.
 Ferré 613.
 Ferré s. Barraquer 631.
 Festen 497, 619.
 Feudel 533, 622.
 Fewers 958.
 Feyder 489, 617.
 Feyrter 5, 602.
 Fiedler, E. 780.
 Fielding s. Popa 473.
 Fiessinger 556.
 Fiessinger, Albeaux, Fernet u. Gajdos 625.
 Figueredo 248, 459.
 Filehne 89, 446.
 Findlay 169.
 Findlay u. Sharpe 454.
 Findlay s. Paton 456.
 Fink 434, 435, 468.
 Finkbeiner 145, 452.
 Finkelnburg 468.
 Finkelstein 96, 161, 578, 863, 950.
 Finkenstein s. Bruman 627.
 Finsen 865.
 Firgau, L. 768.
 Fischer 264, 352, 353, 354, 355, 361, 362, 364, 454, 468, 593, 616, 629.
 Fischer u. Veits 963.
 Fischer u. Wodak 963.
 Fischer s. Bauer 761.
 Fischer s. Hausmann 953.
 Fischer s. Schultze 474.
 Fischer, A. 749, 773.
 Fischer, A. W. 769.
 Fischer, B. 462.
 Fischer, E. 480, 887.
 Fischer, H., s. Kartagener, M. 770.
 Fischer, J. 963.
 Fischer, Jürgen 781.
 Fischer, S. 163.
 Fischer, M. H. 926, 963.
 Fischl 834, 948.
 Fish 183, 454.
 Fishberg 257.
 Fishberg s. Oppenheimer 473.
 Fisher 429, 440, 468, 506, 950.
 Fisher u. Ingram 468.
 Fisher, Ingram, Hare u. Ranson 468.
 Fisher, Ingram u. Ranson 468.
 Fisher, Magoun u. Ranson 468.
 Fisher s. Ingram 470.
 Fisher s. Ranson 474, 621.
 Fiterre s. Camus 466.
 Fitz 52, 446, 468, 493.
 Fitz s. Slyke, v. 618.
 Flach, E. 780.
 Flack 963.
 Flajani 9, 446.
 Flaks, Himmel u. Zlotnik 468.
 Flaschenträger 492, 617.
 Flaskamp 872, 877, 879, 881, 883, 889, 955.
 Flatau 858.
 Flatau s. Goldscheider 951.
 Fleck 855.
 Fleck u. Hüchel 950.
 Fleckseder 435, 468, 559, 625, 627.
 Fleiner 167, 178, 454.
 Fleischer 57, 120, 948.
 Fleischer s. Bachmann 948.
 Fleischer s. Wilhelmy 452.
 Fleischhacker, H. 712.
 Fleischhacker, H., s. Breu, W. 773.
 Fleischmann 60, 165, 174, 398, 446, 454.
 Fleischmann s. Liechti 963.
 Fleischner 768.
 Flemion 356.
 Flemion s. Riddle 474.
 Flemming s. Möller 766.
 Fletcher, Almon A., s. Hench, Ph. 773.
 Fletcher, H. M. 659, 765.
 Flinker 149, 434, 468.
 Flinn 892, 893, 958.
 Flock 486.
 Flock, Boleman, Hester u. Mann 617.
 Flockenhaus s. Munk 949.
 Florand, J. J., s. Huber 779.
 Florschütz 622.
 Flury, F. 745, 779.
 O'Flynn 172, 199, 594, 629.
 O'Flynn s. Critchley 453.
 Foa, C. 463.
 Foerster 32.
 Foerster s. Parade 449.
 Förster, J. 979, 1006.
 Foerster, O. 638, 644.
 Foerster, O., O. Gagel u. W. Mahoney 762.
 Försterling 878, 955.
 Fog 960.
 Folin 583.
 Folin u. Denis 627.
 Fonio 45, 446.
 Fonseca, da 592.
 Fonseca, da, s. Moreira 629.
 Foot 598.
 Foot, Good u. Mènard 630.

- Forbers, W. 979, 982.
 Forbers, W., s. Christensen, E. H. 1005.
 Forconi 384, 468.
 Forconi s. Gamna 469.
 Ford 296.
 Ford s. Snell 450.
 Ford u. Guild 463.
 Forel 274.
 Forest 168.
 Forest-Smith s. Gardiner 451.
 Forfota 955.
 Forfota u. Karády 955.
 Form 170.
 Form s. Bayer 453.
 Forman 231.
 Forro 444.
 Forro u. Landvai 468.
 Forsati 485.
 Forsati s. Cantoni 617.
 Forsberg 601.
 Forsberg s. Monrad 630.
 Forsberg, R., s. Frimann-Dahl, J. 769.
 Forschbach 52, 446.
 Forschbach u. Sewerin 451.
 Forschheimer 105.
 Fortner 779.
 Fortner, Otto, u. v. Bülow 779.
 Foss 292, 463.
 Foulton 506.
 Foulton s. Fazikas 621.
 Foulton s. Himwich 621.
 Fournier 333.
 Fowler 523.
 Fowler s. Beck 622.
 Fox 489.
 Fox s. Carpenter 617.
 Fraenkel 359, 363, 453, 463, 468, 775.
 Fraenkel, Stadelmann u. Benda 468.
 Fränkel u. Gelber 468.
 Fränkel, Eugen 672, 673, 715, 729, 768.
 Fränkel, L. 267.
 Fränkel, S. R., u. A. Pytel 770.
 Fraikin 354, 468.
 Francini 357, 363, 468.
 Francillon-Lobre 272.
 Franck u. Herzger 627.
 Franckenberg 595, 629.
 Frangenheim 761, 763, 766.
 Frank 32, 169, 170, 267, 384, 420, 434, 435, 436, 439, 454, 462, 468, 504, 542, 555, 571, 577, 596, 621, 625, 629, 941, 964.
 Frank, Haring u. Kühnau 454.
 Frank u. Kühnau 454.
 Frank u. Nothmann 454.
 Frank, Nothmann u. Guttman 454.
 Frank, Nothmann u. Wagner 454.
 Frank, Stern u. Nothmann 454.
 Frank s. Strang 624.
 Frank, E. 68, 463.
 Frank, E. S. 670, 767.
 Frank, Johann Peter 419.
 Franke 353.
 Franken 888.
 Franken u. Martius 955.
 Frankenthal, L. 779.
 Frankl 362, 468.
 Frankl-Hochwart 156, 157, 158, 159, 162, 163, 164, 181, 185, 186, 193, 314, 398, 399, 454, 463.
 Frankl-Hochwart s. Eiselsberg 468.
 Franz, G. 701, 773.
 Franzi 485, 617.
 Fraser 64, 66, 446.
 Frauendorfer, O. 770.
 Frederichsen 459.
 Freed 292.
 Freed s. Greenhill 463.
 Frei 869, 952.
 Freiberg 382.
 Freiburger 960.
 Freise 603, 631.
 Freligh 221.
 Freligh s. Blackford 458.
 Fremery, de 227, 267.
 Fremery, de, s. Simpson 462.
 Fremery s. Everse 459.
 Frerichs 527, 577, 622.
 Frerichs u. Lehmann 627.
 Freudenberg 159, 165, 173, 175, 176, 181, 454.
 Freudenberg u. György 454.
 Freudenberg u. Läwen 454.
 Freudenberg s. Behrendt 453.
 Freudenberg s. Dittler 454.
 Freudenthal 354, 468.
 Freud 162, 230 428 454, 459, 468, 577, 588, 627, 702, 711, 718, 739, 768, 778, 797, 813, 814, 948.
 Freund u. Grafe 627.
 Freund u. Marchand 459, 949.
 Freund s. Eder 952.
 Freund, E. 771, 772, 776.
 Frey 5, 316, 451, 516, 517, 518, 536, 538, 547, 550, 585, 603, 622, 627.
 Frey s. Priesel 621, 623, 628.
 Frey, E. 81, 446, 468.
 Frey, J. 1001, 1006.
 Freyberg 375, 376, 572, 573, 625.
 Freyberg u. Barker 468.
 Freye 760.
 Freye s. Cohn 782.
 Frieboes 629.
 Fried 108, 446.
 Friedemann 78.
 Friedemann u. Kohnstamm 446.
 Friedenthal 84.
 Friedenthal s. Kraus 447.
 Friedgood 24, 90, 316, 446.
 Friedgood u. G. Pinius 468.
 Friedl s. Schinz 795.
 Friedl, E. 641.
 Friedl, E., s. Schinz, H. R. 762, 771, 778.
 Friedländer, J. 758, 759, 782.
 Friedman 435.
 Friedman u. Friedman 468.
 Friedman u. Plaut 468.
 Friedman s. Friedman 468.
 Friedmann 24, 88, 446.
 Friedmann s. Loeb 448.
 Friedreich 291.
 Friedrich, H. 674, 768.
 Frimann-Dahl, J., u. R. Forsberg 769.
 Frisch 156.
 Frisch, A. V. 780.
 Fritz 429, 433, 435.
 Fritz s. Gänsslen 468, 469.
 Fröhlich 9, 391, 392, 405, 468
 Fröhlich, M. 514.
 Froehner, M. 764.
 Froin s. Widal 476.
 Froisier 400.
 Frola 955.
 Fromme 658, 764, 783, 791, 795.
 Frommel 32, 34.
 Frommel s. Bickel 445.
 Froriep 749, 780.
 Fründ 49.
 Frugoni, C. 772.
 Fryter 631.
 Fuchs 19, 165; 170, 446, 454.
 Fühner 551.
 Fünfgeld 162, 163, 196, 200, 454.
 Fürbringer 500.
 Fürth 551.
 Fürth u. Rappaport 622.
 Fujimaki 89.
 Fujimaki u. Hildebrandt 446.
 Fujisawa 949.
 Fukushima 502, 619.
 Fuller 380, 468.
 Fullerton 39.
 Fullerton u. Harrop 446.
 Furno 289, 463.
 Fatcher 435, 468.
 Gaal 769.
 Gaddie 491.
 Gaebler 325, 439, 468.
 Gänsslen 429, 433, 435.
 Gänsslen u. Fritz 468, 469.
 Gänsslen, M. 682, 769.
 Gärtner 507.
 Gaetani, De, u. Lanza 467.
 Gaeten s. Marafion 460.
 Gagel 532, 533, 562, 563, 622, 625.

- Gagel u. Mahoney 469.
 Gagel, O., s. O. Foerster 762.
 Gagnon 325.
 Gagnon s. Lee 471.
 Gairns 235, 246.
 Gairns s. Banting 459.
 Gajdos 556.
 Gajdos s. Fiessinger 625.
 Gajkiewicz 352, 363, 469.
 Galdi 536, 579, 583, 622.
 Galdi, Cassano, Monasterio u. Lami 627.
 Gallais 462.
 Gallais, A. 260.
 Gallinek s. Hennig 962.
 Galloro 617.
 Gallow 491.
 Galloway s. Dryerre 454.
 Gambigliani-Zoccoli u. Leonardie 964.
 Gamble 176.
 Gamble, Ross u. Tisdall 454.
 Gamna 371, 373, 376, 382, 384, 469.
 Gamna u. Forconi 469.
 Gamper 77, 139, 142, 446, 452.
 Gans 500, 619.
 Gantenberg 579, 580, 627.
 Gantenberg u. Koch 777.
 Garcia 525.
 Garcia s. Goullain 622.
 Gardella 120, 451.
 Gardiner, Hill, Brett u. Forest-Smith 451.
 Gardiner-Hill 295, 463.
 Gardini s. Manzini 956.
 Gardner 419.
 Gardner u. Hill 469.
 Garetto 524, 622.
 Garnier 353, 469.
 Garré 89.
 Garrin 617.
 Garrison 603.
 Garrison s. Rowe 631.
 Garrod 711.
 Garvin 492.
 Gassmann 955.
 Gasteiger 20, 446
 Gaucher s. Crouzon, O. 776.
 Gauer, O. 1001.
 Gauer, O., u. S. Ruff 1006.
 Gaul, A. 990.
 Gaul, A., s. Weltz, G. A. 1006.
 Gaupp 5, 426, 429, 435, 437, 438, 441, 442, 469.
 Gaupp u. Scharrer 469.
 Gaupp s. Scharrer 474.
 Gaupp jr. 422.
 Gaupp, E. 296.
 Gaupp, R. 433.
 Gausch 357.
 Gauss 889.
 Gaussel 469.
 Gauthier 60, 85, 365, 469.
 Gavalas 359, 469.
 Gayler 434, 469.
 Gaylor 82, 446.
 Gaza, v. 732.
 Gebhard 88.
 Geddie 216.
 Geddie s. Pemberton 458.
 Geelen, W. 769.
 Geesink 438.
 Geesink s. Koster 471.
 Gegés 121.
 Gegés s. Dieballo 451.
 Gehrke 309.
 Gehrke s. Schoeller 465.
 Geiger 502.
 Geiger s. Silberstein 620.
 Geiling 436, 469.
 Geiling u. Lewis 469.
 Geiling s. Grollmann 469.
 Geill 522, 622.
 Gelber 469.
 Gelber s. Fränkel 468.
 Gellerstedt 602, 603, 631.
 Gellhorn 588.
 Gellhorn u. Dunn 627.
 Gelpke 764.
 Generali 153, 202.
 Generali s. Vassale 457, 458.
 Genner, Viggo, u. Harald Boas 766.
 Gentile 497, 619.
 Gentzin s. Hoff 447.
 Geppert, J. 979, 987.
 Geppert, J., u. N. Zuntz 1006.
 Gerbis 933, 950, 962.
 Gerbis u. Koenig 964.
 Gerhardt 551.
 Gerlach 219, 457, 964.
 Gernez, Ch., s. Debré, Robert 779.
 Gersh 437, 438, 469.
 Gerstel 384.
 Gerstel u. Nagel 469.
 Gerstel, G. 767.
 Gerstenberger 794, 795.
 Gerstner 903, 906, 960.
 Gerstner s. Köppen 961.
 Geschickter 770.
 Gessler 311, 463, 558, 577, 580, 581, 625, 627.
 Gessler, Krauss u. Rettig 627.
 Gettler 892.
 Gettler u. Morris 958.
 Gey 197.
 Gey s. Stone 456.
 Geyer 73, 446.
 Ghilarducci u. Nuvoli 469.
 Gibbs 469, 501, 849, 950.
 Gibbs s. Chaikoff 619.
 Gibson 217, 362, 429, 457, 469.
 Giemsa 696.
 Giercke 504, 621.
 Gierke, v. 434, 435, 469.
 Gifford 13, 446.
 Giglioli 363.
 Gigon 579, 609, 622, 631.
 Gigon, A. 644, 672, 769.
 Gildea 588.
 Gildea s. Man 628.
 Gildemeister 897, 907, 960.
 Gildemeister u. Diegler 960.
 Gilford 469.
 Gilford, H. 333.
 Gill 469, 784, 795.
 Gill u. Morton 469.
 Gilman 397.
 Gilman u. Goodman 469.
 Ginzberg 525.
 Ginzberg u. Heilmeyer 622.
 Giraud 376, 381.
 Giraud, Margarot u. Rimbaud 469.
 Giraud s. Cluzet 467.
 Giroud 245, 459.
 Gissel 199, 955.
 Gissel s. Holtz 455.
 Gladen 401, 612.
 Gladen s. Molitch 473, 632.
 Gladkoff u. Ordinskaja 960.
 Gladstein 589, 627.
 Gladstone s. Colwell 958.
 Gläpner 766.
 Glässner 763.
 Glanzmann, E. 517, 622, 772.
 Glatzel 423, 427.
 Glatzel u. Wolf 469.
 Glatzel, H. 477, 495, 617, 625, 626.
 Glaubach 134.
 Glaubner 463.
 Gley 84, 85, 88, 153, 197.
 Glitsch, W. 674, 768.
 Gloor u. Zuppinger 955.
 Glorieux, Pierre 670, 767.
 Glynn 260, 462.
 Gocht 778.
 Godin 272.
 Goebel 2, 595.
 Göring 631.
 Goerisch 963.
 Götthe 588, 627.
 Goette 108, 446.
 Götten 729.
 Goetsch 32, 54, 416, 438, 446.
 Goetsch, Cushing u. Jacobsen 469.
 Goetsch s. Cushing 467.
 Golber 492.
 Golber s. Leites 618.
 Gold 47, 211, 216, 217, 218, 446, 457.
 Gold s. Barrenscheen 457.
 Goldblatt 528.
 Goldemberg 105, 446.
 Goldflam 47, 446.
 Goldhamer, K. 665, 765.
 Goldmann 166, 177, 529, 585.
 Goldmann s. Grant 454.
 Goldmann s. Solotarewa 624, 628.
 Goldner 85.
 Goldscheider 54, 82, 352, 356, 446, 469, 858.
 Goldscheider u. Flatau 951.

- Goldschmidt 269, 275, 276.
 291, 293, 304 463.
 Goldschmidt u. Streber 463.
 Goldstein 352, 357, 362, 386,
 394, 469, 737, 738.
 Goldstein s. Brooke 466.
 Goldstein, D., u. P. Nikiforov
 778.
 Goldstücker 596, 629.
 Goldzieher 233, 247, 324, 325,
 326, 327, 434, 435, 436, 439,
 459, 469, 502, 584.
 Goldzieher u. Gordon 469.
 Goldzieher u. Kaldor 469.
 Goldzieher, Sherman u. Alper-
 stein 469, 619, 627.
 Gollwitzer-Meyer 56, 57, 170,
 177, 454, 994, 1006.
 Gollwitzer-Meyer u. Bröcker
 446.
 Goñalons 397.
 Goñi 611.
 Goñi s. Alberni 631.
 Good 598.
 Good s. Foot 630.
 Goodall 38.
 Goodall u. Rogers 446.
 Goodman 397.
 Goodman s. Gilman 469.
 Goodpasture 39, 446.
 Goormaghtigh 266, 462.
 Gordon 324, 325.
 Gordon s. Goldzieher 469.
 Gorlitzer, P. 781.
 Gothe 501, 502.
 Gothe s. Reiss 474, 620.
 Goto, S. 781.
 Gotshalk 416.
 Gotshalk u. Tilden 469.
 Gottdenker 502.
 Gottdenker s. Silberstein 620.
 Gotthardt 955.
 Gottlieb 370, 399, 441, 469.
 Gottstein, E. 780.
 Guillaïn 525.
 Guillaïn, Lachelle u. Garcia
 622.
 Gouriou 593.
 Gouriou, Audoye u. Chevalier
 629.
 Gourney s. Camus 466.
 Grab 90, 446, 463.
 Grace s. Rosenthal 959.
 Gradinescu 246, 459.
 Graef 374, 378, 384, 469, 492,
 617.
 Graef, Bunin u. Bottino 469.
 Graefe, v. 11, 16, 17, 21, 22,
 47, 49, 88, 446.
 Gräfe 692, 693, 696, 697, 712,
 718, 748.
 Gräff 771.
 Gräff, S. 771, 773.
 Grävingshoff 164.
 Graf 777.
 Grafe 196, 231, 232, 325, 397,
 451, 459, 495, 505, 511, 542,
 554, 558, 559, 560, 576, 577,
 578, 579, 580, 583, 586, 597,
 598, 602, 616, 617, 621, 622,
 625, 627, 631, 797, 949.
 Grafe u. Graham 627.
 Grafe u. Grünthal 621.
 Grafe u. Koch 627.
 Grafe u. Strieck 622, 625.
 Grafe s. Eckstein 627.
 Grafe s. Freund 627.
 Graham 577, 602.
 Graham s. Carmichael 630.
 Graham s. Grafe 627.
 Gram 597, 630.
 Gramegna 469.
 Grand, Le, s. Camus 467.
 Grant 177, 845.
 Grant, Pearson u. Comean
 951.
 Grant u. Goldmann 454.
 Granzow 958.
 Grashey 955.
 Grasmann 955.
 Grasse 819, 949.
 Grassmann 435, 469.
 Grasser, C. H. 767.
 Graubner 416, 415, 469.
 Grauhan 479, 480, 616.
 Graves 9, 30, 63, 74, 363, 469.
 Graves, R. J. 10, 446.
 Grawitz 103, 446.
 Gray 536, 546, 622.
 Gray s. Bayer 622.
 Graze 893.
 Graziano 485.
 Graziano s. Indovina 617.
 Green 495, 617.
 Green s. Margaria 1006.
 Greene 97, 227, 245, 354, 469.
 Greene, Rowntree, Swingle
 u. Pfiffner 460.
 Greene, E. u. Greene, M. 446.
 Greene, M. s. Greene, E. 446.
 Greenhill 292, 309.
 Greenhill u. Freed 463.
 Greenwald 169, 173, 174, 214.
 Greenwald u. Gross 454, 457.
 Greenwood 267.
 Greenwood s. Broster 462.
 Gregersen 480.
 Gregersen u. Painter 616.
 Gregg 492, 617.
 Gregor 605, 631.
 Gregory 487.
 Gregory u. Drummond 617.
 Greifenstein 770.
 Greig 183.
 Greig s. Dryerre 454.
 Greiling 497.
 Greiling s. Arndt 619.
 Grellier 352, 356, 469.
 Grémieux 629.
 Greppi 370, 384, 469.
 Greppi u. Redaelli 469.
 Greul 963.
 Greving 435, 440, 469.
 Grierson s. Morgan 458.
 Griesbach 522, 622.
 Griesbach s. Hegler 955.
 Grigant 233.
 Grigant s. Chauffard 459.
 Grimm 175.
 Grinstein 361, 469.
 Gripwall, E. 773.
 Grober 82, 446.
 Groedel 875.
 Groedel u. Lossen 952, 955.
 Groedel, Liniger u. Lossen 955.
 Grönberg, A. 780.
 Grollman 498, 619.
 Grollmann 39, 49, 57, 233,
 247, 261, 266, 460, 462.
 Grollmann u. Gelling 469.
 Grollmann s. Thorn 461.
 Grollmann-Baumann 446.
 Gromow 382.
 Grosch 591, 629.
 Gross 174, 182, 214, 285, 361,
 454, 469, 533, 635.
 Gross u. Underhill 454.
 Gross s. Greenwald 454, 457.
 Gross s. Tandler 624, 763.
 Grosscurth 39, 522, 622.
 Griosscurth s. Bansi 445.
 Grosser 173, 189.
 Grosser u. Betke 454.
 Grossheim s. Lueg 452.
 Grossmann 533, 622.
 Grossmann u. Weiss-Ostborn
 768.
 Grote 54, 446, 544, 566, 568,
 579, 622, 625.
 Grote u. Meng 625.
 Grote s. Kamm 470.
 Grotjahn 918, 962.
 Gruber 559, 625, 627, 762, 771,
 778, 808, 949.
 Grün 960.
 Grüneberg 227.
 Grünthal 505.
 Grünthal, Mullholland u.
 Strieck 621.
 Grünthal s. Grafe 621.
 Grulee 189, 454.
 Grumbach, A. 693.
 Grumbach, A., s. Albertini,
 A. v. 773.
 Grumbrecht 87, 104, 134, 311,
 366, 446.
 Grumbrecht, Keller u. Loeser
 469.
 Grumbrecht u. Loeser 446,
 451, 463.
 Grunmach 773.
 Gualdi 599, 630.
 Guaspari 434, 469.
 Guastalla 588, 627.
 Gudernatsch 221, 446, 458.
 Gudjonsson, V., s. Möller
 766.

- Gudzent 446.
 Günther 7, 65, 318, 374, 446, 469, 525, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 598, 612, 616, 622, 624, 629, 630, 631, 869, 952.
 Günther, H. 711, 742, 743, 754, 773, 779, 780.
 Güntz 597, 630.
 Gürich 693, 771.
 Gürich, L. 771.
 Gürsching 192, 199.
 Gürsching u. Kraut 454.
 Gürsching s. Holtz 455.
 Gütschow u. Walter 766.
 Guggenbühl 152.
 Guggenheim 226.
 Guggisberg 87, 446.
 Guhr 101, 446.
 Guilbert, Goss. 463.
 Guild 296.
 Guild s. Ford 463.
 Guizzetti 372, 384, 469.
 Guldberg 291, 463.
 Guleke 454.
 Gull 451, 469.
 Gull, W. 111, 407.
 Gunsett 353.
 Gunsett s. Weill 476.
 Gunther 439.
 Gunther u. Courville 469.
 Gurlt 591, 629.
 Gurney 609, 631.
 Gurniak 955.
 Gutman 196.
 Gutman, Alexander B., u. Haig Kasabach 766.
 Gutman s. Loeb 460.
 Guttman 248, 252, 460.
 Guttman s. Frank 454.
 Gutzeit 42, 59, 62, 103, 109, 955.
 Gutzeit u. Parade 446.
 Gutzeit u. Wendt 446.
 Guy s. Chaffard 459.
 Guyot 504.
 Guyot s. Hausberger 617, 621.
 György 170, 174, 175, 176, 180, 181, 434, 454.
 György u. Vollmer 454.
 György s. Beringer 466.
 György s. Freudenberg 454.
 György, P. 765.
 Gyotoku 228, 229.
 Gyotoku u. Momose 460.
 Haack 572, 625.
 Haag 949.
 Haas 32, 49, 182, 454, 576, 955.
 Haas u. Parade 446.
 Haas u. Rahm 627.
 Haas s. Rahm 449.
 Haban 337, 469.
 Haberer, v. 45, 189, 221, 253, 446, 458.
 Haberfeld 189, 454.
 Habs 107, 446, 744, 779.
 Habs s. Assmann 779.
 Habs s. Bürger 466.
 Hack 469.
 Hadorn 603, 631.
 Haehner 962.
 Hänisch 768.
 Hänisch u. Querner 769.
 Haenisch, F. 775.
 Hässler 682.
 Hässler u. Krauspe 769.
 Hässler, E. 783, 795.
 Haferkorn 595, 629.
 Hagedorn, K. 767.
 Hagenbach 434, 652.
 Hagnes 325.
 Hagnes s. Himrich 469.
 Hahn 577, 627, 764.
 Hahn, O. 658, 764.
 Hahn, O., u. Deycke 768.
 Haines 35.
 Haines u. Kepler 446.
 Haldane 934, 935, 936, 937, 940, 944, 964.
 Haldane s. Bourguignon 453.
 Haldane, J. S. 968, 981, 984, 997, 999.
 Haldane, J. S., s. Douglas, C. 1005, 1006.
 Haldane, S., s. Dautrebande, L. 1005.
 Haldemann 314, 463.
 Hall 299, 463, 533, 622.
 Hall u. Wakefield 951.
 Hall, Francis, s. Hench, Ph. 773.
 Hallermann, W. 766, 770.
 Halsted 82, 446.
 Hamada, Gawad 781.
 Hamblen 305.
 Hamblen u. Ross 463.
 Hamburger 30, 536, 556, 557, 622, 625, 627.
 Hamburger s. Lev 448.
 Hamburger s. Mansfeld 626.
 Hamilton 30, 33, 34, 213, 304, 306, 438, 446, 463, 962.
 Hamilton u. Hubert 463.
 Hamilton u. Schwartz 457.
 Hamilton s. Keller 471.
 Hammar 45, 220, 221, 222, 446, 458.
 Hammet, Amor 120, 451.
 Hammond 315, 469.
 Hamperl 309.
 Hamperl s. Arnold 462.
 Hamperl, H., u. K. Wallis 762, 765.
 Hammes, F. R. 780.
 Hamon 588.
 Hamon s. Chevillard 627.
 Handloser 847, 951.
 Hangardy u. Langstein 451.
 Hangarter, W. 773.
 Hange 666.
 Hangleiter 485.
 Hangleiter u. Reuter 617.
 Hanhart 6, 146, 318, 337, 338, 400, 402, 433, 434, 469, 609, 611, 612, 613, 631.
 Hanhart, E. 642, 762.
 Hanisch 682.
 Hanke 43, 45, 162, 221, 222, 446.
 Hann, v. 434, 435, 438, 439, 469.
 Hanner 487.
 Hanner s. Wilson 619.
 Hannon 805.
 Hannon, Shorr, McChellan u. Du Bois 457.
 Hannemann 53.
 Hannel s. Ingram 470.
 Hansemann 359, 364, 469.
 Hansemann, v. 639.
 Hansen 70, 179, 238, 246, 460, 485, 487, 536, 660.
 Hansen u. v. Staa 454, 764.
 Hansen, Wilson u. Williams 617.
 Hansen s. Brown 617.
 Hansen s. Voss 450.
 Hanson 221.
 Hanson s. Rowntree 459.
 Hanssen 382, 469, 541, 621, 622.
 Hantschmann 637.
 Hapke 550, 622.
 Hao 497.
 Hao s. Shi 620.
 Harbitz 592, 595, 596, 629.
 Harder 2.
 Hare 373, 383, 384, 441, 469.
 Hare s. Farr 468.
 Hare s. Fisher 468.
 Haring s. Frank 454.
 Harkins 805.
 Harkins u. Harmon 949.
 Harmon s. Harkins 949.
 Harnapp, Georg Oskar 670, 767.
 Harra 588, 627.
 Harries 83, 446.
 Harrington, Leo 670.
 Harrington, Leo, s. Rendich, A. Richard 766.
 Harris 576, 586, 820.
 Harris, Lewis u. Vaughan 949.
 Harris u. Benedict 627.
 Harris s. Thompson 456.
 Hárrop 39, 235, 236, 460.
 Harrop, Nicholson u. Strauss 460.
 Harrop, Pfiffner, Weinstein u. Swingle 460.
 Harrop s. Fullerton 446.
 Hart 45, 221, 436, 446, 458, 614, 631, 652.
 Hart u. Verney 469.
 Hartenstein 794, 795.
 Hartleben 576, 627.
 Hartley 88, 89, 124, 451.

- Hartley s. Crawford 445.
 Hartman 172, 567.
 Hartman s. Melle 626.
 Hartman s. Nourse 456.
 Hartmann 224, 460.
 Hartmann, H. 977, 978, 979, 980, 986, 988, 991, 996, 1006.
 Hartmann, H., u. Th. Benzinger 1006.
 Hartmann, H., s. Clamann, H. G. 1005.
 Hartston 599, 630.
 Hartwich 189, 358, 454, 469.
 Harvey 540.
 Harvier 81, 446.
 Hasch 505.
 Hasch s. Beznak 620.
 Hasehofer s. Lang 458.
 Hasenöhr 54, 528.
 Hasenöhr s. Depisch 446, 622.
 Haslhofer, L. 766.
 Hass 377, 488, 617, 658, 764, 784, 795.
 Hass s. Eisler 764.
 Hass, J. 777.
 Hasselbach, v. 504, 952.
 Hasselbach, v., s. Erben 620.
 Hassing 507.
 Hassmann 652.
 Hastings Gilford 642, 762, 763.
 Hatry 522.
 Hatry s. Heymann 622.
 Hattingberg, v. 492, 617.
 Hausberger 478, 485, 489, 503, 504, 505, 616, 617, 618, 621.
 Hausberger u. Guyot 617, 621.
 Hausberger u. Neuenschwander-Lemmer 617, 621.
 Hausknecht 310.
 Hausknecht s. Buschbeck 463.
 Hausleiter 528, 580, 581, 622, 627.
 Hausmann 869, 952.
 Hausmann u. Fischer 953.
 Hausmann u. Loevy 953.
 Hausmann u. Sonne 953.
 Hausner s. Rynearson 461.
 Hauser 864, 866.
 Hauser u. Vahle 953.
 Hayashi u. Maruyama 955.
 Hayer 955.
 Haymaker s. Anderson 465.
 Hays s. Parkins 462.
 Hearard 165.
 Hechler 328, 360.
 Hechler s. Lucke 472.
 Hechst, B. 77, 446.
 Hecht 207, 209.
 Hecht s. Korth 458.
 Heck 410.
 Heckel 312.
 Hecker 764.
 Heckmann s. Lucke 460.
 Heckscher 55, 499, 582, 619.
 Heckscher s. Bing 445, 627.
 Heddäus, J. 990, 1006.
 Hederich 52, 446.
 Hedinger 222, 458, 858, 951.
 Heeoid 92.
 Heffter 535, 622.
 Heffter u. Keeser 622.
 Hefke 379.
 Hefke s. Marx 472.
 Hegler 692, 696, 883.
 Hegler u. Griesbach 955.
 Heid 489, 490.
 Heid s. Wetzel 619.
 Heide, E. 781.
 Heidemann 103.
 Heidger, P. 767.
 Heilmann 296, 862.
 Heilmann u. Montgomery 951.
 Heilmann u. Rückert 463.
 Heilmeyer 525.
 Heilmeyer s. Ginzberg 622.
 Heilner, 543, 622.
 Heimann 358, 522, 563.
 Heimann s. Boenheim 625.
 Heimer 126.
 Heinbecker 439.
 Heinbecker s. White 476.
 Heinecke 871, 881.
 Heinecke u. Perthes 955.
 Heinismann, J. I., s. Mankowsky, B. N. 768.
 Heinismann, J. I., u. J. I. Minz 766.
 Heinrich 88, 531, 622.
 Heinrich s. Schilf 450.
 Heinsheimer 120.
 Heiss 727, 773.
 Hektoen 89.
 Hektoen, Carlson u. Schildhof 447.
 Held 958.
 Helleday 749.
 Heller 56, 379, 437, 469, 935, 941.
 Heller, Mager u. v. Schroetter 964.
 Heller u. Urban 469.
 Hellner 296, 463.
 Hellner, H. 761, 764, 770.
 Hellwig 45.
 Hellwig u. Neuschloß 447.
 Helmos 95.
 Hemje 310, 463.
 Hench, Ph., S. W. Bauer, Almon A. Fletscher, David Christ, Francis Hall u. Preston White 773.
 Hencke s. Siebeck 624.
 Henderson 353, 469.
 Henderson, P. S. 169.
 Henderson, Y. 981, 984, 988, 994, 997, 1005, 1006.
 Henderson, Y., s. Douglas, C. 1005, 1006.
 Heni 485, 617.
 Henke 650, 761, 771, 778.
 Henle 489, 493.
 Henle u. Stöhr 617.
 Henle u. Szpingier 617.
 Hennequien 429.
 Hennig 170, 892.
 Hennig u. Gallinek 962.
 Hennig u. Lechniz 958.
 Henriette 429, 469.
 Henschen 5, 9, 59, 352, 388, 389, 390, 391, 469, 519, 622.
 Henschen u. Nager 469.
 Henschen, F. 669, 767, 770.
 Henschke u. Schulze 953.
 Henze 492, 785, 795.
 Hepler 499, 619.
 Hepner 247, 460, 497.
 Hepner u. Wagner 619.
 Hepp, P. 780.
 Herbrand 460.
 Hering 546, 622, 960.
 Herlitz 868.
 Herlitz, Jundell u. Wahlgreen 953.
 Herman 231, 596, 629.
 Herman u. Richard 460.
 Hermann, H., B. Hudoffsky, H. Netter u. L. Travia 1006.
 L'Hermitte 296.
 Hermitte s. Heuyer 463.
 Herold 249, 376, 447.
 Herold s. Anselmino 465.
 Herring 435, 469.
 Herring s. Schäfer 474.
 Herrmann 80, 447.
 Herrmann, R. 777.
 Hertoghe 82, 114, 127, 451.
 Hertwig 625, 887, 955.
 Hertwig, Paula 888.
 Hertz 90, 172, 335, 354, 454, 469.
 Hertz u. Kranes, A. 447.
 Hertz u. Krause 469.
 Herxheimer 170, 213, 454, 457, 627, 628.
 Herz 43, 53.
 Herz s. Högler 447.
 Herzfeld 56, 522, 529.
 Herzfeld u. Neuburger 447.
 Herzfeld s. Walinski 450, 624.
 Herzger 577.
 Herzger s. Franck 627.
 Hess 57, 89, 241, 660, 925.
 Hess s. Eppinger 446, 963.
 Hess-Thaysen 246.
 Hess, W. R. 86, 316, 324, 396.
 Hesse 165, 167, 483, 955.
 Hesse u. Noflein 616.
 Hesse u. Phleps 455.
 Hesse, W. 762.
 Hester 486.
 Hester s. Flock 617.
 Hetényi 485, 492, 583, 617, 627.
 Hettche s. Bachmann 779.
 Heubner 200.
 Heuck, G. 682, 769.
 Heun 544, 622.

- Heupke 485, 617.
 Heusner 960.
 Heuyer 296.
 Heuyer, Hermite, de Martel u. Vogt 463.
 Hewer 220, 458.
 Hewlett, A. W. 999.
 Hewlett, A. W., G. D. Barnett u. J. K. Lewis 1006.
 Heyda 582, 627.
 Heyde 843.
 Heyde u. Vogt 951.
 Heydemann 328, 360.
 Heydemann s. Lucke 472.
 Heyman 65.
 Heyman s. Kessel 447.
 Heymann 522.
 Heymann u. Hatry 622.
 Heymans, C. 978.
 Heymans, C., u. Y. Bouckaert 1006.
 Heymer 200.
 Heymer s. Martini 455.
 Hibbs 718.
 Hickl 960.
 Higgins 483.
 Higgins s. Kaye 616.
 Higier, H. 764.
 Hildebrand 57, 373, 374, 375, 376, 380, 382, 386, 458, 469.
 Hildebrandt 89, 222, 308, 447, 613, 631.
 Hildebrandt s. Fujimaki 446.
 Hilditch 486, 487, 555, 616.
 Hilditch, Lea u. Pedelty 625.
 Hilditch u. Pedelty 625.
 Hilditch s. Banks 616.
 Hilditch s. Bhattacharya 617.
 Hilditch s. Dean 617.
 Hill 50, 315, 419, 498, 528, 858, 953.
 Hill u. Campbell 951.
 Hill u. Koehler 619.
 Hill u. Parkes 469.
 Hill s. Gardiner 451.
 Hill s. Gardner 469.
 Hillier 718.
 Hiller 847, 850, 854, 865, 859, 951.
 Hills s. Dodds 468.
 Himmel s. Flaks 468.
 Himrich 325.
 Himrich u. Hagnes 469.
 Himsworth 498, 528, 619, 622.
 Himwich 491, 505, 506.
 Himwich u. Foulton 621.
 Himwich s. Bruhn 620.
 Himwich s. Spiers 617.
 Hines 325.
 Hines u. Leese 469.
 Hingston, R. W. G. 991, 1006.
 Hinsdale 359, 361, 362, 469.
 Hinton 447.
 Hintze, Arthur 770.
 Hippokrates 823.
 Hirsch 50, 59, 81, 163, 168, 196, 310, 322, 323, 353, 366, 380, 447, 455, 485, 528, 605, 617, 622, 964.
 Hirsch, Kauffmann u. Knauer 617.
 Hirsch s. Weinberg 631.
 Hirsch, F. 758.
 Hirsch, F., u. A. Löw-Beer 781.
 Hirsch, S. 764.
 Hirsch-Hoffmann 463.
 Hirschberg 201, 457.
 Hirschfeld 147, 493, 617, 951.
 Hirschfeld s. Dieterle 452.
 Hirschclaff 51, 447.
 His 104, 773.
 Hisaw 304, 316.
 Hisaw s. Meyer 464, 472.
 Hislop 625.
 Hissink 953.
 Hitchcock 87.
 Hitchcock s. Enright 446.
 Hittmair, A. 743, 779.
 Hitzemberger 310, 463.
 Hiyeda, Kentaro 737, 778.
 Hjort 198.
 Hjort u. Eder 455.
 Hoag 260, 462.
 Hoehenegg 366, 470.
 Hochhaus 163, 455.
 Hochhuth 795.
 Hochrein 377, 522, 523, 622.
 Hochsinger 768.
 Hochstetter 430, 764.
 Hochwald s. Reiss 474.
 Hock 333.
 Hock s. Ballmann 465.
 Hocke 164, 455.
 Hodgkin 768.
 Hodler 266, 462.
 Höfer, Wolfgang 135.
 Högler 43, 56, 109.
 Högler u. Herz 447.
 Högler s. Depisch 467.
 Högler s. Falta 446, 451.
 Hönlinger 560.
 Hönlinger u. Stricker 625.
 Hoeppli 377, 470.
 Hoering 381, 470.
 Hoerner 382, 383.
 Hoerner s. Metzger 472.
 Hörnicke s. Bruns 963.
 Hoesch 155, 158, 168, 187, 200, 455, 505, 506, 621.
 Hoesslin, v. 30, 447, 495, 617, 960.
 Hoever, van der 447.
 Hofbauer 40, 374, 447.
 Hoff 43, 106, 107, 196, 230, 304, 311, 374, 382, 383, 412, 447, 460, 463, 470.
 Hoff, Gentzin u. Klemm 447.
 Hoff u. Nahum 960.
 Hoff u. Werner 470.
 Hoffa 711, 778.
 Hoffa u. Wollenberg 773.
 Hoffheinz 202, 457.
 Hoffmann 87, 153, 163, 165, 181, 184, 249, 266, 310, 325, 354, 360, 374, 376, 379, 429, 451, 455, 462, 463, 489, 496, 502, 503, 506, 606, 631, 812, 813.
 Hoffmann, Robinson, Winter u. Larson 455.
 Hoffmann u. Anselmino 470.
 Hoffmann u. Wertheimer 619.
 Hoffmann s. Anselmino 445, 465, 619.
 Hoffmann s. Böhm 948.
 Hoffmann s. Wertheimer 619.
 Hoffmann, A. 605, 631.
 Hoffmann, R. 764.
 Hoffmann, V. 773.
 Hoffner 953.
 Hofhauser 571.
 Hofhauser u. Schön 625.
 Hofmann 374, 382, 470.
 Hofmeister 555, 625.
 Hofstätter 313, 463.
 Hogben 354.
 Hogben u. Slome 470.
 Hogben, Charles 470.
 Hohlbaum 165, 455.
 Hohlweg 89, 90, 123, 270, 316, 463, 470.
 Hohlweg u. Chamorro 470.
 Hohlweg u. Dohrn 470.
 Hohlweg u. Junkmann 451, 470.
 Hohlweg s. Schoeller 465.
 Hohnel s. Lucke 472.
 Holboll 522, 528, 622.
 Holfelder 108, 447, 872, 885, 956.
 Holfelder u. Peiper 956.
 Holl 264, 268, 462.
 Holler 447.
 Hollò 55.
 Holló u. Weiss 447.
 Holmes 264, 268, 462.
 Holmgrén 46, 89, 447.
 Holst 59, 60, 221, 447, 455, 458, 470.
 Holst, Lunde, Closs u. Pedersen 447.
 Holsti 352, 365, 470.
 Holt 491.
 Holt, Aylward u. Timbres 617.
 Holta 485, 617.
 Holthusen 956.
 Holthusen u. Englmann 956.
 Holtom 501.
 Holtom s. Chaikoff 619.
 Holtz 158, 171, 173, 180, 181, 182, 183, 190, 192, 196, 199, 200, 201, 309, 455, 470.
 Holtz, Gissel u. Rossmann 455.
 Holtz, Gissel, Rossmann, Kramer, Meesmann, Quadfasel u. Roggenbau 455.
 Holtz, Gürsching u. Kraut 455.

- Holtz u. Rossmann 455.
 Holtz s. Arnold 462.
 Holtz s. Brand 453.
 Holtz s. Putschar 954.
 Holtz, F. 153.
 Holtz, P. 866, 868, 953.
 Holzer 429, 432, 443.
 Holzer s. Klein 471.
 Holzknecht 108, 447, 874, 875.
 876, 956.
 Holzmann 962.
 Homans 414, 438, 501.
 Homans s. Crowe 467, 619.
 Homans s. Cushing 467.
 Home 354.
 Hommes 383, 470.
 Hooker 960.
 Hoppe 492, 555, 617, 964.
 Hoppe u. Seyler 625.
 Hopper 439.
 Hopper s. Pencharz 473.
 Horn 186, 577.
 Horn s. Mansfeld 628.
 Hornberger, W. 966, 968, 993,
 994, 1006.
 Hornberger, W., s. Döring, H.
 1006.
 Horneck 373, 381, 384, 470.
 Horner 23.
 Horning 266.
 Horning s. Cramer 462.
 Horowitz 211, 457.
 Horrax 296, 313, 463.
 Horrax u. Bailey 463.
 Horton 600, 819, 820.
 Horton, Brown u. Roth 949.
 Horton u. Emmet 630.
 Horwath 812, 949.
 Hoskins 549, 622.
 Hotta 497, 619.
 Hottinger 517, 622.
 Hottmann 379, 470.
 Hotz 179, 455.
 Hotz, H. W., u. K. Rohr 764.
 Houget 491.
 Houget s. Cahn 617.
 Houssay 4, 55, 230, 325, 354,
 360, 361, 380, 397, 470.
 Houssay, di Benedetto u. Ma-
 zocco 470.
 Houssay, di Benedetto u.
 Rietti 470.
 Houssay u. Biasotti 470.
 Houssay, Biasotti u. Rietti
 470.
 Houssay, Biasotti, di Bene-
 detto u. Rietti 470.
 Houssay, Couilla u. Romana
 470.
 Houssay, Hug u. Malamud
 470.
 Houssay u. Magenta 470.
 Houssay u. Marenzi 460.
 Houssay u. Potick 470.
 Houssay u. Sammartino 470.
 Houssay s. Biasotti 466.
 Hoverson 848, 951.
 Howard 30, 309, 359, 470.
 Howard s. Vest 465.
 Howland 175.
 Howland u. Marriot 455.
 Howland s. Tisdall 456.
 Hoxie 82.
 Hoxie u. Smith 447.
 Hrebeltjanovich 588.
 Hrebeltjanovich s. Kuch 627.
 Hrebeltjanovich s. Lazarovich
 628.
 Hsieh 770.
 Hubbard 528.
 Hubbard u. Beck 622.
 Huber 370, 666, 668, 743, 905,
 960.
 Huber, J. J. Florand, J. A.
 Lièvre u. Néret 779.
 Huber u. Lièvre 470.
 Hubert 304.
 Hubert s. Hamilton 463.
 Huchard 242, 356, 470.
 Hudoffsky, B., s. Hermann, H.
 1006.
 Hübschmann 43, 447.
 Hueck 233, 460, 486, 616, 617.
 Hückel 855, 960.
 Hückel s. Fleck 950.
 Hüffer 956.
 Hüllstrung 907, 960.
 Huet 550, 622.
 Hufeland 823.
 Hufschmid 571.
 Hufschmid s. Schellong 626.
 Hug s. Houssay 470.
 Huismans 352, 470.
 Hultén 769.
 Humboldt, Alexander von 984.
 Hummel 956.
 Humphrey u. Dixon 470.
 Hun 53.
 Hun s. Saenger 449.
 Hunnicutt 359.
 Hunnicutt, Jun u. Rayle 470.
 Huntemüller 953.
 Hunter 284, 494.
 Hunter u. Turnbull 457.
 Hunter s. Barbour 616.
 Hurler 791.
 Hurxthal 37.
 Hurxthal s. Menard 448.
 Husse 45.
 Hutchinson 84, 340, 342, 352,
 355, 447, 470.
 Hutchinson u. Stapleton 784,
 795.
 Hutchinson, Jonathan 642,
 762.
 Hutter 81, 447, 949.
 Hyao 578.
 Hyao s. Bonnet 627.
 Hykesova 500.
 Hykesova u. Krizenecky 619.
 Hyland 563.
 Hylander s. Farquharson 625.
 Hylander 567, 625.
 Hymans v. d. Berg s. Nolen
 624.
 Iagutis 228.
 Ibrahim 160, 161, 455.
 Ichikawa 246, 460.
 Iizuka 551, 623.
 Ijiri 551.
 Ijiri s. Nishino 623.
 Illoway 863, 951.
 Immermann 520, 536, 621.
 Imre 14, 447.
 Imrie 470.
 Indovina 485.
 Indovina u. Graziano 617.
 Inglessi 533, 623.
 Ingram 440, 506.
 Ingram u. Barris 470.
 Ingram u. Charles 470.
 Ingram u. Fisher 470.
 Ingram, Fisher u. Ranson 470.
 Ingram, Hannet u. Ranson
 470.
 Ingram, J. T., u. M. Stewart
 780.
 Ingram s. Fisher 468.
 Ingram s. Ranson 474, 621.
 Iohász-Schäffer 463.
 Irish 718.
 Isaac 493, 579.
 Isaac s. Noorden, v. 464, 618.
 Isbell 489.
 Isbell s. Ellis 617.
 Ischikawa 960.
 Iselin 165, 455.
 Isenschmid 577, 627.
 Isenschmid u. Krehl 627.
 Isenschmidt 56, 447, 797, 949.
 Isenschmidt u. Schnitzler 463.
 Ishizawa 951.
 Israel 463.
 Israel, A. 781.
 Israelski, M., u. H. Pollack
 768.
 Issekutz 501.
 Issekutz u. Verzár 619.
 Isserlin 162.
 D'Istria 670.
 D'Istria, A. 767.
 Jaboulay 23, 89, 447.
 Jaccoud 704, 708, 718.
 Jackson 66, 77, 355, 447, 470.
 Jackson, R. L., s. Lamb, F. H.
 767.
 Jacob 416.
 Jacobi 451.
 Jacobsen s. Goetsch 469.
 Jacobson 774.
 Jacobson s. Ewald 454.
 Jacoby 435, 470.

- Jacotti 670.
 Jacotti s. Dusi 767.
 Jadassohn 463.
 Jaeger 895, 897, 903, 904, 960, 964.
 Jaensch 140, 452.
 Jaffe 202, 206, 207, 214, 222, 249, 310, 457, 458, 463, 905.
 Jaffe, Bodansky u. Blair 457.
 Jaffe, Bodansky u. Chandler 458.
 Jaffe u. Tannenberg 460.
 Jaffe, Willis u. Bachem 960.
 Jaffe s. Bodansky 457.
 Jaffe, H. L. 664, 765.
 Jagic 64.
 Jagic u. Spengler 447.
 Jaguttis 526, 623.
 Jaguttis s. Rosenow 461.
 Jahn 87.
 Jahn u. Kesselkaul 447.
 Jakob 563, 625.
 Jakobi 115.
 Jakobowitz 81, 447.
 Jaksch 161, 162, 455.
 Jaksch, Wartenhorst u. Rihl 960, 961.
 Jaksch, v. 768.
 James 964.
 Jameson s. Anders 465.
 Jamin 366, 374, 380, 386, 470.
 Jammet, M. L., s. Debré, Robert 773.
 Janitzky 958.
 Janitzky, Raschig, Steinke u. Wichmann 958.
 Janker s. Pietrusky 961.
 Janney 85, 447.
 Jansen 648, 774.
 Jansen u. Robert 451.
 Jansen, M. 762, 763, 790, 795.
 Janson 310, 463.
 Janssen 470.
 Jaquet 581.
 Jaquet u. Svenson 627.
 Jarisch 230, 460.
 Jarisch, A. 994.
 Jarisch, A., u. H. Richter 1006.
 Jarlov 536, 623.
 Jaugeas 366, 470.
 Jeandelize 153.
 Jeckeln 492, 617.
 Jeddelloh, B. zu, s. Assmann 779.
 Jeddelloh, B. zu 779.
 Jedlicke 341, 342, 470.
 Jehle 447.
 Jellinek 13, 41, 897, 900, 903, 904, 905, 907, 908, 910, 912, 961.
 Jellinek u. Pollak 961.
 Jellinek s. Dehmel 960.
 Jendrassik 88, 447.
 Jenkins 305, 488, 612.
 Jenkins u. Poncher 631.
 Jenkins s. Channon 617.
 Jenkins s. Aberle 462.
 Jensen 677.
 Jensen, K. 975, 976.
 Jensen, K., W. Kratz u. W. Schoedel 1006.
 Jesionek 953.
 Jiménez 580.
 Jiménez, Diaz, Zumalacaregni u. Banon 627.
 Jeppson 455.
 Jermulowicz 352, 470.
 Jewsbury 363, 470.
 Joachimsthal 763.
 Jochims u. Koirep 956.
 Jochmann u. Schumm 770.
 Jodlbauer 869, 953.
 Jörgensen 189, 455.
 Joffroy 16, 17.
 Johannson 763.
 John 198, 359, 455, 470.
 Johns 360.
 Johns, O'Mulvenny, Potts u. Langhton 470.
 Johns s. Werner 465.
 Johns, W. S. 470.
 Johnson 75, 77, 305, 463, 485.
 Johnson u. Bockus 617.
 Johnson, W. 305.
 Johnston 51, 585.
 Johnston s. Newburgh 628.
 Johnson s. Lockwood 769.
 Joll 264.
 Joll s. Simpson 462.
 Jonas 375, 470.
 Jonass 311.
 Jonass u. Merkalous 263.
 Jonnesco 89, 447.
 Jores 3, 4, 65, 67, 211, 225, 249, 270, 290, 291, 292, 293, 294, 308, 316, 325, 352, 358, 359, 363, 379, 382, 385, 417, 444, 447, 458, 460, 470, 498, 531, 560, 573, 601, 619, 623, 625, 627, 630.
 Jores s. Schultze, F. 474.
 Jorge 362, 470.
 Jorns, G. 780.
 Josef, S. 764.
 Josefson 354, 451, 470.
 Joseph s. Martin 961.
 Josephson 383, 394.
 Josephson u. Bergstrand 470.
 Josephy 470.
 Joslin 527, 623.
 Josselin de Jong 26, 301, 447.
 Jost 486, 488, 490, 491, 492, 616, 617, 888, 956.
 Josué 554.
 Josué s. Roger 626.
 Jülich 597, 630.
 Jüngling 681, 768, 769, 875, 956.
 Jugenburg 107.
 Jun s. Hunnicutt 470.
 Jundell 868.
 Jundell s. Herlitz 953.
 Jung 217, 257.
 Jung s. Lérliche 458.
 Jung s. Mayo 461.
 Jung s. Shih 959.
 Jung, C. G. 7, 270.
 Junghagen, Sven 770, 777.
 Junghanns, H. 777.
 Junghanns, H., s. Schmorl, G. 762.
 Junghans 919, 962.
 Jungmann 427, 434, 470.
 Jungmann u. Bernhardt 470.
 Jungmann u. E. Meyer 470.
 Junkersdorf 489, 589, 617.
 Junkersdorf u. Liesenfeld 627.
 Junkmann 89, 90, 123, 270, 309, 316, 447, 503.
 Junkmann u. Schoeller 619.
 Junkmann u. Schoeller, W. 447.
 Junkmann s. Arnold 462.
 Junkmann s. Hohlweg 451, 470.
 Jusrin 493.
 Jusrin s. Leites 618.
 Justin-Besancon 24.
 Juvenal 134.
 Kabelitz 425, 470.
 Kacnelson 69, 447.
 Kämmerer 33, 106, 447.
 Kämmerer u. Obermeier 447.
 Kaestner s. Schellong 624.
 Kahler 68, 447, 687.
 Kahlmeter 526, 623.
 Kahlmeter, G., u. A. Akerlund 774.
 Kahlstrom, S. C. 670.
 Kahlstrom, S. C., C. C. Burton u. D. B. Phemister 766.
 Kahn 161, 165.
 Kahn s. Falta 454.
 Kainkoff 811.
 Kaiser 75, 447.
 Kairies 831.
 Kairies s. Schmidt 950.
 Kaiserling 746, 779.
 Kalbfleisch 384, 470, 893.
 Kalbfleisch s. Tönges 959.
 Kaldor s. Goldzieher 469.
 Kalinke 555, 625.
 Kalk 256, 257, 258, 259, 567, 573, 625.
 Kalk, H. 461.
 Kalledey 353, 470.
 Kallós u. Kallós-Deffner 953.
 Kallós-Deffner s. Kallós 953.
 Kallos, P. 749.
 Kallos, P., s. Barany, R. 779.
 Kamin 162, 455.
 Kaminski, R., s. Benzinger, Th. 1005.
 Kamm 436, 470.

- Kamm, Aldrich, Grote, Rowe u. Bugbee 470.
 Kamm s. Bugbee 466.
 Kamp 77.
 Kampmeier 66.
 Kampmeier s. Yourmans 451.
 Kanauchi 499, 619.
 Kankeleit 399, 470, 780.
 Kapfhammer 491, 617.
 Karády s. Forfota 955.
 Karakascheff 248, 460.
 Karger 780.
 Karlik 438, 470.
 Karlik u. Robinson 470.
 Karlson u. Norberg 471.
 Karplus 505, 506, 621.
 Karplus, H. 766.
 Kartagener 907, 961.
 Kartagener, M., u. H. Fischer 770.
 Kasabach, Haig, s. Gutman, Alexander B. 766.
 Kassowitz 645, 793, 795.
 Kast 166, 690.
 Kast s. Schenk 770.
 Kastlioy 447.
 Kat 77, 447.
 Katase 660.
 Katsura 497, 619.
 Katsuki, Shibanosuke 777.
 Kauders 301, 313, 464.
 Kauffmann 485.
 Kauffmann s. Hirsch 617.
 Kaufmann 163, 305, 307, 310, 464, 532, 645, 646, 762, 763, 771, 778, 786.
 Kaufmann s. Bodechtel 622.
 Kaufmann, C. 310.
 Kaunitz 545, 623.
 Kawaguzi 604.
 Kawaguzi s. Ken Kure 631.
 Kawamura 895, 910, 961.
 Kay 212, 458.
 Kay, Simpson u. Ridloch 458.
 Kaye 483.
 Kaye u. Higgins 616.
 Kaysser 949.
 Kedjierski 435.
 Kedjierski s. Elmer 468.
 Keene 314.
 Keeney 583.
 Keeney, Sherill u. Mackay 627.
 Keeser 499, 535, 619, 623.
 Keeser s. Heffter 622.
 Keeton 527, 536.
 Keeton u. Bone 623.
 Keeton u. Dickens 623.
 Kehrer 156, 162, 299, 370, 372, 373, 374, 381, 382, 385, 386, 455, 464, 471, 653.
 Kehrer, F. 381.
 Keijser, S., s. Rietema, L. P. 777.
 Keil 103, 447.
 Keil, H. 774.
 Keith 6, 362, 471.
 Kelen 875, 956.
 Keller 366, 438, 439, 471, 517, 518, 623, 627, 866, 867, 953.
 Keller, Noble u. Hamilton 471.
 Keller u. Hamilton 471.
 Keller s. Grumbrecht 469.
 Keller, R. 780.
 Kellie 153, 455.
 Kelling s. Werner 465.
 Kellog 207.
 Kelly 256, 257, 258.
 Kelly, H. M., Piper, Wilder u. Walters 461.
 Kemen, Albert 774.
 Kemp 7, 276, 294, 333, 464.
 Kemp, T. 290, 291, 293, 471, 641, 762.
 Kemp, T., u. L. Marx 762.
 Kempf 325, 328, 359, 360.
 Kempf u. Wedler 471.
 Kempf, H. 326.
 Kempfte 58.
 Kendall 59, 84, 98, 112, 224, 228, 234, 235, 236, 237, 253, 258, 447, 460.
 Kendall u. Ostertag 447.
 Kendall s. Emerson 452.
 Ken Kuré 604, 731.
 Ken Kuré, Oi u. Okinaka 617.
 Ken Kuré u. Kawaguzi 631.
 Kennedy 223, 300, 373, 385.
 Kennedy s. Auguid 458.
 Kepler 33, 35, 52, 69, 223, 236, 255, 261, 262, 268, 382, 383, 385.
 Kepler u. Barnes 447.
 Kepler u. Boothby 447.
 Kepler, Walter u. Piper 462.
 Kepler s. Haines 446.
 Kepler s. Tooke 461.
 Kepler s. Walters 459.
 Kepp 485, 617.
 Kern s. Kunde 455.
 Kerr 207, 524.
 Kerr u. Lagen 623.
 Kerschbaum s. Raab 621.
 Kersten 964.
 Kerti 54.
 Kerti s. Bauer 445.
 Kessel 65, 223, 371, 376, 379, 386, 453, 471, 623.
 Kessel u. Heyman 447.
 Kesselkaul 87.
 Kesselkaul s. Jahn 447.
 Kestner 397, 580.
 Kestner, Dannmeyer, Peemöller u. Liebeschütz-Plaut 953.
 Kestner, Liebeschütz, Plaut u. Shadow 627.
 Kestner, Peemöller u. Plaut 953.
 Keysser 834, 835.
 Khayat 499.
 Khayat s. Turner 620.
 Kienast s. Barkan 958.
 Kienböck 82, 447, 698, 700, 712, 732, 736, 762, 764, 770, 772, 777, 874, 875.
 Kienböck u. R. u. M. Serghy 766.
 Kienböck s. Dohan 955.
 Kienböck, R. 772, 774.
 Kienböck, R., u. L. Meworach 770.
 Kienböck, R., u. Selka 770.
 Kienböck, R., s. Bauer, J. 777.
 Kik 491.
 Kik s. Sure 618.
 Kimball 61, 151, 447.
 Kimball s. Marine 453.
 Kimmerle, A. 769.
 Kindler s. Lucke 472.
 King 22, 69, 354, 471.
 Kinicut 189, 455.
 Kirk s. Storz 624.
 Kirklin 367.
 Kirklin u. Wilder 471.
 Kirsch 268, 289, 464.
 Kisch 50, 447, 500, 507, 521, 526, 527, 536, 552, 585, 621, 623, 627.
 Kisch s. Eppinger 622.
 Kischmann 561.
 Kischmann s. Diehl 625.
 Kiss 331.
 Kissel 563, 625.
 Kissling 694.
 Kittel 418, 567.
 Kittel u. Stahl 953.
 Kittel s. Ehrhardt 468, 625.
 Kiyono 435, 471, 559, 625, 627.
 Klaus 80, 820, 949.
 Klebs 347, 353, 356, 361, 364, 471.
 Kleeblatt 426, 471.
 Kleen 749.
 Kleestadt 766.
 Kleikamp 362, 471.
 Klein 57, 196, 282, 429, 432, 447, 455, 497, 619.
 Klein u. Holzer 471.
 Klein u. Rischawy 464.
 Klein, O 425, 443.
 Kleine 50, 91.
 Kleinschmidt 105, 447.
 Kleissel 596.
 Kleitmann 555, 625.
 Klemm s. Hoff 447.
 Klenk 616.
 Klewitz 104, 108, 447.
 Klién 47, 68, 97, 447, 601, 630.
 Klieneberger 612, 632.
 Kling 597, 599, 630.
 Klinge 834, 949.
 Klinge, F. 696, 748, 771, 774, 780.
 Klinge, F., u. Currier McEwen 771.
 Klinge, F., u. E. Vaubel 771.

- Klinger 147, 151, 170, 452, 455, 745.
 Klinger s. Dieterle 452.
 Klingmann, W. D. 780.
 Klinke 181, 455, 495.
 Klinke s. Aron 616.
 Klippel 356, 471.
 Klisiecke, Pickford, Rothschild u. Verney 471.
 Klodt 471.
 Kloos 485, 617.
 Klose 23, 44, 45, 74, 75, 82, 84, 85, 109, 220, 221, 447, 453, 500, 531.
 Klose u. Vogt 458, 619, 623.
 Klose s. Lampé 448.
 Klostermann 310.
 Klostermann s. Ratschow 464.
 Klussmann 102.
 Klussmann s. Euler 446.
 Knauer 485.
 Knauer s. Hirsch 617.
 Knierer 310, 464.
 Knierim, H. 780.
 Knipping 47, 48, 49, 50, 335, 397, 411, 413, 447, 471, 576, 623, 624.
 Knipping u. Rona 627.
 Knipping s. Brütt 445.
 Knipping, H. W. 981, 1006.
 Knopflach 941, 964.
 Knoll 982, 1006.
 Kober s. Dingemanse 468.
 Kobes 64, 447.
 Koch 169, 285, 304, 378, 455, 471, 577, 596, 629, 958, 989.
 Koch s. Bauer 463.
 Koch s. Gantenberg 777.
 Koch s. Grafe 627.
 Koch, E. 978, 994, 1006.
 Koch, W. 337, 641, 762.
 Kocher 14, 16, 17, 22, 25, 27, 44, 45, 46, 53, 60, 67, 73, 80, 82, 85, 87, 89, 98, 103, 104, 105, 112, 188, 196, 197, 452, 455.
 Kocher, A. 44, 53, 447.
 Kocher, Th. 44, 63, 83, 447.
 Köben 88, 447.
 Kögl 2.
 Köhler 122, 230, 233, 343, 452, 498, 550, 562, 567, 619, 623, 876, 956.
 Köhler u. Broik 956.
 Köhler s. Hill 619.
 Köhler s. Tropp 461.
 Köhler s. Zondek 476, 626.
 Köhler, P. 768, 780.
 Koelsch 913, 962, 963, 964.
 Koelsch u. Lederer 964.
 Koenig 523, 933, 965.
 Koenig s. Beck 622.
 Koenig s. Gerbis 964.
 König, W. 102, 447.
 Königsfeld 953.
 Königstein 226.
 Köppe 776.
 Köppen 903, 961.
 Koeppen u. Gerstner 961.
 Köttnitz 598, 630.
 Kofler 61, 447.
 Kohlhardt 814.
 Kohlhardt s. Reineboth 949.
 Kohlmann 770, 956.
 Kohlrausch 100.
 Kohn 247, 455.
 Kohn, A. 153.
 Kohnstamm 78.
 Kohnstamm s. Friedemann 446.
 Kojerski 363.
 Kolisko 844, 951.
 Koll, Ed. 660, 764.
 Koller 1.
 Kollmann 616.
 Kolrep s. Jochims 956.
 Kommerell 50, 65, 102, 447, 581, 627.
 Konjeczny 215, 458.
 Kono 492, 617.
 Konrad 869.
 Konrad s. Urbach 954.
 Konschegg 379, 384, 471.
 Konschegg, Th. 772.
 Koopman 82, 189, 447, 455.
 Kopp u. Solomon 951.
 Koppenstein, E., s. Barsony, Th. 777.
 Kopylow, M. V., u. M. F. Runova 767.
 Korbsch 563, 625.
 Korenchevsky 500, 619.
 Kornfeld 130, 131, 132, 133, 164, 179.
 Kornfeld s. Nobel 452.
 Korpi s. Evans 468.
 Korth 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 121, 122, 123, 125, 207, 209, 317.
 Korth u. Hecht 458.
 Korth s. Spang 450.
 Kortzeborn, A. 772.
 Koschel, E. 989, 991, 1006.
 Koslova 493.
 Koslova s. Leites 618.
 Koster 438.
 Koster u. Geesink 471.
 Kottenhoff, H. 990.
 Kottenhoff, H., s. Weltz, G. A. 1006.
 Kottmann 44, 45, 447, 452.
 Kottmann u. Lidsky 447.
 Kouwenhoven s. Langworthy 961.
 Kowitz 85, 129, 447, 452.
 Krabbe 464.
 Krabbel 197, 455.
 Kraepelin 75, 77, 115, 163, 447, 455.
 Krainer 313, 464.
 Krainick 492, 617.
 Krakower 485, 617.
 Kramer 158, 172, 174, 182, 572, 652, 670, 923, 964.
 Kramer s. Holtz 455.
 Kramer s. Pincus 456.
 Kramer s. Schellong 626.
 Kramer s. Tisdall 456.
 Kramer, H. 767.
 Kramer, K. 975, 987.
 Kramer, K., u. H. Sarre 1006.
 Kramer, S. 650, 763.
 Krammer 77, 447.
 Kranes, A. 90, 354.
 Kranes, A. s. Hertz 447.
 Kratz, W. 975, 976.
 Kratz, W., s. Jensen, K. 1006.
 Kraus 53, 80, 84, 85, 86, 144, 370, 371, 372, 375, 377, 379, 381, 382, 383, 471, 530, 614, 619, 623, 632.
 Kraus u. Friedenthal 447.
 Kraus u. Ludwig 447.
 Kraus, Erik Johannes 89, 763.
 Kraus, Fr. 86, 447.
 Kraus, W. 23.
 Kraus-Brugsch 774.
 Krause 434, 592, 596, 629, 758, 769, 876, 956.
 Krause u. Fellenbeck 471.
 Krause u. Trappe 781, 782.
 Krause u. Walter 767.
 Krause s. Hertz 469.
 Krause s. Marx 472.
 Krause, P. 109, 360, 447.
 Krauspe 682.
 Krauspe s. Hässler 769.
 Krauss 352, 354, 356, 359, 416, 471, 499, 559, 561, 571, 572, 576, 577, 578, 580, 623, 625, 628.
 Krauss, Bruni u. Rettig 452.
 Krauss u. Küppers 625.
 Krauss s. Gessler 627.
 Krauss, W. 17, 23, 52, 447.
 Kraut 192, 199.
 Kraut s. Gürsching 454.
 Kraut s. Holtz 455.
 Krasnogorski 396.
 Krebs 774, 775, 893, 958.
 Krebs, W. 774, 775.
 Krecke 197.
 Krehl 63, 576, 577, 580, 585, 586, 615, 623, 626, 628, 632.
 Krehl s. Isenschmid 627.
 Kreibisch 843, 951.
 Kreidl 964.
 Kreja 961.
 Kress, v. 770.
 Krestin 401, 612, 632.
 Krestin s. Cockayne 467, 631.
 Kretschmer 482, 508, 512, 515, 615, 616, 632.
 Kretzmar, J. H., u. R. A. Roberts 767.
 Kreutzfeld 485, 617.
 Krizenecky 500.
 Krizenecky s. Hykesova 619.

- Krjukoff 949.
 Kröger 360.
 Kröger s. Lucke 472.
 Krönke 383, 471.
 Kroetz, 953.
 Krogh 38, 48, 801, 820, 949, 951.
 Krogh, A. 977, 987, 1006.
 Krogh, Okkels 447.
 Krohn 601.
 Krohn s. Monrad 630.
 Krotoski 69, 447.
 Kruckenberg 878, 956.
 Krüger 496, 617.
 Krukoff 816.
 Krumbhaar 346, 471.
 Kruse 184.
 Kruse, Orent u. McCallum 455.
 Kubik 17, 447.
 Kubo 497, 498, 619.
 Kuch 588.
 Kuch, Lazarovich u. Hrebeljanovich 627.
 Kudrjawetzewa, N. 670, 767.
 Kühl 227, 460.
 Kühn 1.
 Kühnau 169, 170, 232, 455, 487, 488, 489, 491, 492, 495, 573, 616, 626.
 Kühnau u. Nothmann 455.
 Kühnau s. Frank 454.
 Kühnau s. Schmitz 461.
 Kühnau s. Stepp 450, 618, 626.
 Kühnau s. Türkheim 618.
 Kühne 768.
 Kümmel 359, 471.
 Küppers 571, 572, 577, 578, Küppers s. Kraus 625.
 Küster 784, 785, 795.
 Küstner 464.
 Küter 486, 617.
 Küttner 740.
 Kugelman 42, 54, 56, 448, 534, 582, 583, 584, 623, 627.
 Kugelmeier 434, 471.
 Kuh 359, 471.
 Kuhle s. Fahr 446.
 Kuhlmann 881, 956.
 Kuhn 155, 455.
 Kummer 56, 90, 448.
 Kunde 196, 304, 464, 499.
 Kunde, Oslund u. Kern 455.
 Kunde s. Westra 620.
 Kundert 301.
 Kundert s. Rusch 464.
 Kundratitz 68.
 Kundstadter 305, 306.
 Kundstadter u. Robins 464.
 Kumerz u. Bargaen 617.
 Kunstadter 563, 626.
 Kunstmann 421, 432, 471.
 Kunz s. Dehmel 960.
 Kunz, E. 775.
 Kup 370, 464, 471, 532, 623.
 Kurbjuweit, O. 769.
 Kuré 503, 504, 505.
 Kuré, Oi u. Okinaka 621.
 Kuré, Sahara u. Okinaka 621.
 Kurland 234.
 Kurland s. Baumann 459.
 Kurzrock, Bates, Riddle u. Miller 471.
 Kurzrock s. Cahill 466.
 Kusakari 120.
 Kusakari u. Takeda 452.
 Kuschinsky 91, 448.
 Kussmaul 153, 177, 178, 455
 Kutscher 169
 Kutschera 142, 148, 452
 Kutscherenko 559.
 Kutscherenko u. Maislisch 626.
 Kutz 360.
 Kutz, Selye, Bachmann, Thompson u. Collip 471.
 Kylin 372, 376, 380, 413, 415, 418, 419, 452, 471, 560, 561, 563, 567, 624, 626.
 Kyrieleis 14, 448.
 Labadie 362.
 Labadie-Lagrange u. Deguy 471.
 Labbé 24, 45, 231, 355, 397, 428, 471, 522, 527, 528, 579.
 Labbé, Marcel u. Boulin 471.
 Labbé u. Inatin Besancon 448.
 Labbé u. Boulin 623.
 Labbé u. Ornstein 448.
 Labbé u. Stévine 460.
 Laborde 892, 958.
 Lacassagne 266, 300, 464, 888.
 Lacassagne u. Coutard 956.
 Lacassagne u. Raynaud 462.
 Lachelle 525.
 Lachelle s. Gouillain 622.
 Lacombe 433, 471, 533.
 Lacombe s. Rougvier 624.
 Lacoste 588.
 Lacoste s. Aubertin 627.
 Lacroix 951.
 Lacroze 964.
 Läsker 758, 777.
 Läwen 159.
 Läwen s. Freudenberg 454.
 Läwen, A. 762.
 Lafuente 241.
 Lafuente s. Sampayo 461.
 Lagen 524.
 Lagen s. Kerr 623.
 Lahey 21, 34, 97, 448.
 Laibe 54.
 Laibe s. Peterson 449.
 Laignel-Lavastine 358.
 Laignel-Lavastine u. Morlans 471.
 Lamb, F. H., u. R. L. Jackson 767.
 Lambert 847, 850, 856, 951.
 Lambert, W. V. 641, 762.
 Lambert, W. V., u. A. M. Sculichetti 762.
 Lambie 212, 458.
 Lambin 958.
 Lami 579, 583.
 Lami s. Galdi 627.
 Lamling s. Carnot 467.
 Lampé 44, 84, 85 448.
 Lampé, Liesegang u. Klose 448.
 Lamy, Maurice, s. Debré, Robert 773.
 Lancereaux 354, 471.
 Lanczos 486, 505, 618, 621.
 Landabure 528, 623.
 Landau 233, 247, 265, 460, 462.
 Landauer 162, 163.
 Lande 582.
 Lande s. Epstein 627.
 Landesmann 355, 471.
 Landgraf 531, 613, 623, 632.
 Landois 197, 455.
 Landon 211, 216, 458.
 Landouzy 596, 629.
 Landsteiner 821.
 Landsteiner s. Donath 948.
 Landstroem 23.
 Landvai 444.
 Landvai s. Forro 468.
 Lane 82, 448.
 Lang 148, 215, 228, 292, 293, 306, 452, 460, 464, 488, 492, 493, 571, 618, 626.
 Lang u. Adickes 618.
 Lang u. Hasehofer 458.
 Lang u. Mayer 618.
 Lang, F. J. 739, 776, 777.
 Lange 102, 163, 240, 284, 286, 187, 288, 298, 301, 364, 464, 471, 607, 608, 631, 632, 750, 775, 963, 964.
 Lange, E. 780.
 Lange, F. 747, 749.
 Lange, M. 747, 748, 749, 751, 752, 780.
 Langen 504, 621.
 Langendorf 325.
 Langendorf s. Reiss 474.
 Langendorff 201.
 Langendorff u. Mommsen 458.
 Langer s. Feller 958.
 Langer, v. 340, 471.
 Langeron 259, 462.
 Langhans 43, 448.
 Langhton s. Johns 470.
 Langstein s. Hangardy 451.
 Langston 167.
 Langston s. Day 454.
 Langworthy 908, 961.
 Langworthy u. Kouwenhoven 961.
 Lanz 103, 162, 448.
 Lanza s. Gaetani, De 467.
 Lapinsky 163.

- Laqueur 301, 312, 388, 464, 961.
 Laqueur u. Deelen 471.
 Laroche 55, 273, 448, 464.
 Laroche s. Chauffard 459.
 Larson s. Hoffmann 455.
 Larson s. Weir 476.
 Lasègue s. Trouseau 783, 795.
 Lasius 907, 961.
 Lassalle 353.
 Laszt 229, 484, 498.
 Laszt u. Verzár 619.
 Laszt s. Verzár 618.
 Laszt s. Wilbrandt 461.
 Latzko 764.
 Lauber 572.
 Lauber s. Wichels 626.
 Laubmann, W. 671, 767.
 Laubmann, W., s. Zwerg, G. 768.
 Lauche s. Naegeli 958.
 Lauer 560.
 Lauer s. Strooomann 626.
 Loughton 360.
 Launois 381.
 Laurell 670.
 Laurell u. Wallgren 767.
 Laurence 519, 532, 612.
 Laurence u. Moon 632.
 Laurentier 595.
 Laurentius 519, 623.
 Lauter 34, 52, 448, 449, 522, 534, 552, 553, 559, 560, 571, 572, 575, 577, 579, 580, 581, 584, 585, 586, 589, 605, 606, 619, 625, 626, 628.
 Lauter und Baumann 623.
 Lauter u. Determann 448.
 Lauter u. Neuenschwander-Lemmer 628.
 Lauter u. Terhedebrügge 626, 628, 631.
 Lauterburg 452, 767.
 Laux, F.-J. 757, 781.
 Lavaese 596.
 Lavaese u. Delhayé 629.
 Lavage 75.
 Lavietes 411.
 Lavietes s. Bruckner 466.
 Lavitzky 69.
 Lawrence 228, 231, 318, 377, 386, 401, 471, 531, 603, 631.
 Lawrence u. Moon 471.
 Lawrence u. Rowe 460.
 Lawrence u. Zimmermann 471.
 Lawrence s. Rowe 474, 624.
 Lawrens 69.
 Lawson s. Dodds 463.
 Lax 101, 448, 588.
 Lax s. Petényi 628.
 Layani 550.
 Layani s. May 623.
 Layani, F. 666.
 Layani, F., s. Duvoyr, M. 766.
 Lazarewa, A. 770.
 Lazarovich 588.
 Lazarovich u. Hrebeljanovich 628.
 Lazarovich s. Kuch 627.
 Lea 555.
 Lea s. Hilditch 625.
 Leary 378.
 Leary u. Zimmermann 471.
 Lebedeff 487, 618.
 Lebovich 588, 628.
 Lechner 892.
 Lechniz s. Hennig 958.
 Leclerc u. Magdinier 471.
 Lederer 161.
 Lederer s. Koelsch 964.
 Lee 325.
 Lee u. Gagnon 471.
 Lee, van der 492, 493.
 Lee, van der, s. Verkade 619.
 Leese 325.
 Leese s. Hines 469.
 Leeser-Simson 774.
 Leeuwen, van 601, 613, 630, 632.
 Legond 87.
 Legrain 346, 471.
 Legrand 434.
 Lehmann 577, 578, 628, 862, 963.
 Lehmann u. Szákall 628, 951.
 Lehmann s. Frerichs 627.
 Lehnartz 485, 486, 491, 492, 498, 578, 616, 619, 628.
 Lehner 819, 820, 845, 949.
 Lehner u. Rajka 951.
 Lehnerdt, F. 764.
 Lehnhardt 658.
 Lehrt 87.
 Leibbrand 563.
 Leichtentritt 563, 626.
 Leichtentritt, R. 718, 776.
 Leipert 958.
 Leites 492, 493, 499, 500, 528, 583, 618, 619.
 Leites u. Agaletzka 623, 628.
 Leites, Koslova u. Jusrin 618.
 Leites, Odinofo u. Golber 618.
 Leites, Soskin u. Agaletzka 619.
 Leitner s. Anders 958.
 Leitner s. Bucky 958.
 Leland s. Loeb 460.
 Leliva, v. 965.
 Lemberg, A. A. 774.
 Lendvai 199, 375, 382, 386, 471.
 Lenggenger 964.
 Lengyel 227.
 Lengyel s. Arvay, v. 459.
 Lenhart 60.
 Lenhart s. Marine 448.
 Lennox 589.
 Lennox, O'Connor u. Belinger 628.
 Lenk 764.
 Lentz 779.
 Lenz 82, 448, 608, 632, 745, 887, 956.
 Lenz s. Bauer 761.
 Leonard 304.
 Leonard s. Meyer 472.
 Leonardie s. Gambigliani-Zoccoli 964.
 Leotte 362, 471.
 Lepeschkin 953.
 Lepkovsky 487, 496.
 Lepkovsky s. Evans 617.
 Leple 384.
 Leppien 582, 583, 618, 628.
 Lepskaja 571.
 Lepskaja und Rachlin 626.
 Lereboullet 433.
 Lereboullet u. Bernard 471.
 Leri 672.
 Leriche 217, 258.
 Leriche u. Jung 458.
 Leriche s. Poncet 473.
 Leriche, R., s. Poncet, A. 772.
 Lerman 37, 41, 132, 448.
 Lerman, Clarke u. Means 452.
 Lerman und Means 448, 452.
 Lermoyez 81.
 Lermoyez s. Sonques 450.
 Lerride 81.
 Lerride u. Drouet 448.
 Lescher 383, 384.
 Leschke 39, 47, 434, 438, 439, 448, 471.
 Lesenfeld 589.
 Lesieur s. Cluzet 467.
 Lesses 551.
 Lesses u. Myerson 623.
 Leszler, A. 669, 766.
 Letulle s. Cestan 467.
 Leube 100, 487, 618.
 Leubner 701.
 Leulier 589.
 Leulier s. Mouriquand 628.
 Leun 485, 618.
 Lev u. Hamburger 448.
 Leva 352, 471.
 Levaditi 696.
 Levaditi, C., F.-R. Selbie u. R. Schoen 771.
 Levi 382, 385, 471.
 Lévi 30, 53, 448.
 Lévi s. Marie, Pierre 775.
 Levine 488, 491.
 Levine u. Smith 618.
 Levine u. Soskin 618.
 Levine s. Ziegler 451.
 Levinger 596.
 Levinson 54.
 Levinson s. Perterson 449.
 Levy 69, 86, 366, 582, 583, 777, 951.
 Levy u. Ludloff 778.
 Levy s. Cluzet 467.
 Levy s. Rony 628.
 Levy, Rich. 777.
 Lewandowsky 961.

- Lewin 225, 460, 497, 619.
 Lewis 464, 805, 820, 866, 906, 949, 953.
 Lewis u. Lowe 949.
 Lewis s. Geiling 469.
 Lewis s. Harris 949.
 Lewis, J. K. 999.
 Lewis, J. K., s. Hewlett, A. W. 1006.
 Lewy 427, 435, 471, 760.
 Lewy s. Cassirer 467.
 Lewy, B. 782.
 Lexer 618.
 Ley 452.
 Leyton 223, 383, 385, 471, 623.
 Leyton, Turnbull u. Bratton 458, 471.
 Leyton, O. 458.
 Lhermitte 435, 471.
 Lhermitte s. Babonneix 465.
 Li 488.
 Lian 281, 464.
 Lian, Loygue u. Lyon-Caen 961.
 Liber s. Courtois 451.
 Liberson 579.
 Liberson s. Faylle 627.
 Lichtenstein u. Zeitlin 965.
 Lichtenstein, L. 664, 765.
 Lichtenstern 292, 306, 452, 464.
 Lichtwitz 53, 56, 91, 209, 214, 215, 229, 272, 277, 303, 327, 358, 397, 448, 458, 471, 520, 525, 526, 527, 531, 533, 534, 535, 541, 553, 554, 558, 63, 579, 580, 581, 589, 598, 599, 600, 607, 609, 611, 616, 621, 623, 624, 625, 628, 629, 630, 631, 632.
 Lichtwitz u. Conitzer 448.
 Lichtwitz u. Stromeyer 471.
 Lidsky 44.
 Lidsky s. Kottmann 447.
 Lie 965.
 Liebe 794, 795.
 Liebendörfer 609, 611, 632.
 Liebesny 65, 104, 324, 325, 397, 448, 452, 471, 546, 579.
 Liebesny s. Durig 622.
 Liebeschütz 580.
 Liebeschütz s. Kestner 627.
 Liebeschütz-Plaut s. Kestner 953.
 Liechti 42, 43, 448.
 Liechti u. Fleischmann 963.
 Liek 109, 448.
 Liere, van 551.
 Liere, van, u. Sleeth 623.
 Liesegang 44, 84, 85.
 Liesegang s. Lampé 448.
 Liesenfeld s. Junkersdorf 627.
 Lièvre 370.
 Lièvre s. Huber 470.
 Lièvre, J.-A., u. Eric Martin 774.
 Lièvre, J.-A., s. Huber 779.
 Liher 115.
 Likint 434.
 Liljestrand 39.
 Liljestrand u. Stenström 448.
 Liljestrand, G. 978, 999.
 Liljestrand, G., s. Euler, U. S. v. 1006.
 Lilly 129, 198.
 Lima 296.
 Lindberg, G. 756, 781.
 Linde 963.
 Ling 360, 488, 489, 501.
 Ling s. Burn 466, 619.
 Ling s. Wierzuchowski 619.
 Liniger s. Groedel 955.
 Linke 949.
 Linneweber, F., u. Linneweber, W. 448.
 Linneweber, W., s. Linneweber, F. 448.
 Linneweh 97.
 Linow 963.
 Linsler 262, 462.
 Linsmayer 356, 365, 471.
 Lipkowic 965.
 Lippelt 951.
 Lippmann 768.
 Lipross 311, 312.
 Lipross s. Veil 465.
 Lisser 198, 401, 471, 612.
 Lisser u. Shepardson 455.
 Lisser s. Reilly 474, 632.
 Lister 373.
 Little 183, 888.
 Little u. Wright 455.
 Little s. Bagg 954.
 Litzner 525, 623.
 Livadas 65.
 Liverani 958.
 Livet 533, 623.
 Llewellyn 868, 953.
 Lockemann 779.
 Lockwood, Johnson u. Narr 769.
 Lode 834, 949.
 Lodge 352, 471.
 Loeb 24, 89, 90, 173, 174, 460, 464, 471.
 Loeb, Atchley, Benedict u. Leland 460.
 Loeb, Atchley, Gutman u. Pillson 460.
 Loeb, Atchley u. Stahl 460.
 Loeb u. Bassett 448.
 Loeb u. Friedmann 448.
 Loeb s. Cahill 466.
 Loeb, Bassei 452.
 Loeb, R. F. 235.
 Loeffler 956.
 Löffler 168, 226, 321, 248, 460.
 Lohr 56, 57, 59, 62, 89, 103, 448, 502, 963.
 Lohr u. Wilmanns 448.
 Lohr s. Eitel 446, 619.
 Loeser 4, 62, 67, 87, 90, 91, 104, 134, 292, 309, 310, 311, 366, 448, 464, 502.
 Loeser, Ruland u. Trikojus 448.
 Loeser u. Thompson 448.
 Loeser s. Eitel 446, 619.
 Loeses s. Grumbrecht 446, 451, 469.
 Loevy s. Hausmann 953.
 Löw 489, 497, 498, 619.
 Löw s. Schur 618.
 Löw-Beer, A. 758.
 Löw-Beer, A., s. Hirsch, F. 781.
 Löwenberg 162, 355, 455, 471.
 Loewenberg, R. D., u. M. Wehmer 778.
 Löwenhardt 693.
 Löwenstein 354, 592, 629, 908.
 Löwenstein u. Mendel 961.
 Löwenstein, E. 695, 772.
 Loewenstein, E., s. Reitter 772.
 Loewenthal 222, 458, 534, 623.
 Löwenthal 773.
 Loewi 2, 14, 448.
 Loewy 63, 579, 628, 865, 958.
 Lowey u. Dorno 953.
 Loewy u. Zondek 448.
 Loewy s. Zuntz 1005.
 Loewy, A. 982, 1005.
 Loewy, A., u. E. Wittkower 1006.
 Logaras 489.
 Logaras s. Türkheim 618.
 Loheac 259.
 Lohmann 169, 581, 628.
 Loll 657, 764.
 Lombroso 352, 471, 497, 619.
 Lommel, F. 762, 771, 778.
 Long 230, 266, 326, 471, 573.
 Long u. Bischoff 626.
 Long u. Lukens 460.
 Long, Lukens u. Dohan 460.
 Long u. Zuckermann 462.
 Long s. Bischoff 466.
 Long s. Evans 468, 619.
 Longenecker 487, 488, 555, 618, 626.
 Longostrevi 550.
 Longostrevie s. Poggi 623.
 Looser 208, 215, 458, 650, 658, 763, 765, 783, 784, 785, 787, 790, 795.
 Lopes s. Sampayo 461.
 Lorenz 188, 197, 754, 778.
 Lorenz s. Boese 453.
 Lorand 452.
 Lorey 670, 672, 767, 880.
 Lorey u. Reye 767.
 Lorey u. Schaltenbrand 956.
 Lossen 956.
 Lossen s. Groedel 952, 955.
 Lostat 504.
 Lostat u. Vitry 621.

- Lotmar 145, 453.
 Lotsch 202, 216, 453.
 Lottig, H. 991, 992, 1006.
 Lottig, H., u. H. v. Diringshofen 1006.
 Lotze 821, 949.
 Louste 361.
 Lovern 488, 618.
 Lowe s. Lewis 949.
 Loygue s. Lian 961.
 Lubarsch 206, 521, 595, 614, 623, 629, 632, 650, 762, 771, 778.
 Lublin 47, 448, 497, 577, 619, 626, 628.
 Lucacer 412.
 Lucadu, v. 249.
 Luccherini 611, 632.
 Luce 464.
 Luciani 552, 554, 626.
 Lucien 385.
 Lucien s. Schultze-Rhnhof 475.
 Lucke 238, 250, 327, 328, 337, 338, 360, 418, 460, 471, 626.
 Lucke, Heydemann u. Berger 472.
 Lucke, Heydemann u. Hechler 472.
 Lucke, Heydemann u. Duen-sing 472.
 Lucke u. Heckmann 460.
 Lucke u. Hohnel 472.
 Lucke u. Kindler 472.
 Lucke u. Kröger 472.
 Lucke u. Wolf 460.
 Lucke, H. 642, 762, 796, 966.
 Luckens 385, 472.
 Luckhardt 170.
 Ludany s. Csik 459.
 Ludewig, F. 766.
 Ludewig, P., s. Berger, W. 772.
 Ludloff s. Levy 778.
 Ludwig 53.
 Ludwig s. Kraus 447.
 Lücker, H. 58.
 Lüdeke 121, 122, 123, 125, 317.
 Lueders 571.
 Lueders u. Watson 626.
 Lüdin 879, 956.
 Lüdin u. Werthemann 956.
 Lueg 452.
 Lueg u. Großheim 452.
 Luft, H. 993.
 Luft, U. 977, 1006.
 Luft, U., s. Büchner, F. 1005.
 Lukens 230, 268.
 Lukens s. Long 460.
 Lund 132.
 Lund u. Benedict 452.
 Lunde 58, 59.
 Lunde s. Holst 447.
 Lurie 551.
 Lurie s. Dub 622.
 Lusk 577, 580, 628.
 Lusk u. du Bois 628.
 Lust 157, 164, 455.
 Lustig 488.
 Lustig u. Perutz 618.
 Lutzau, v. 593.
 Luxemburger 887, 956.
 Luzzato 434.
 Lyon, Dunlop u. Stewart 628.
 Lyon-Caen s. Lian 961.
 Lyon u. G. Marum 770.
 Lyon, E. 770, 777.
 Lyons 246.
 Lyons s. Zwemer 461.
 Maass 58, 577, 628, 789, 792, 795.
 MacBryde 200, 455.
 MacCallum 22, 23, 153, 162, 169, 170, 172, 173, 178, 184, 189, 420, 448, 455.
 MacCallum u. Voegtlin 455.
 MacCallum u. Vogel 455.
 MacCallum s. Kruse 455.
 MacCallum, Fabian 452.
 McCallan 448.
 McCann 172, 178, 209, 455, 458.
 McCann s. Meyenburg, v. 455.
 MacCarrison 82, 142, 148, 185, 189, 448, 452, 453, 455, 554, 628.
 MacCarty 258.
 McCandon 550, 623.
 McClellan s. Hannon 457.
 McClugage 536, 542, 580.
 McClugage s. Strang 624, 628.
 McCollum 487.
 McCollum s. Mackenzie 618.
 McClure 220.
 McClure s. Park 459.
 McCord 313, 464.
 McDowell, E. C. 641.
 MacDowell, E. C., s. Smith, Ph. E. 763.
 McEachern 32.
 McEachern u. Andrus 448.
 McEachern s. Andrus 445.
 McEvan 109, 448.
 McEwen, Currier, s. Klinge, F. 771.
 MacFarland, R. A. 980, 981, 988, 1006.
 MacFarland, R. A., u. D. B. Dill 1006.
 McGowern 414, 472.
 MacGrath 310, 464.
 MacJelwine 126, 452.
 MacKay 583.
 MacKay, Callaway u. Barnes 626.
 MacLachlan 912, 961.
 McLachlan 491, 618.
 McLaren, J. W. 963.
 McLean 472, 487, 551.
 McLean s. Nunn 618.
 McLean s. Wilbur 624.
 MacLeod 858.
 MacLeod u. Taylor 951.
 MacMahon 377, 472.
 McPeak, Clarence N. 670, 767.
 McQuarrie 436, 487.
 McQuarrie s. Brown 617.
 McSwiney 555.
 Macbeth 267.
 Macbeth s. Simpson 462.
 Mach 573.
 Mach s. Naville 626.
 Machox 626.
 Machwitz 363, 472.
 Mackay 573, 583, 605, 631.
 Mackay, Eaton u. Sherill 628.
 Mackay s. Keeney 627.
 Macke 958.
 Mackenzie 81, 98, 448, 487.
 Mackenzie, Mackenzie u. McCollum 618.
 Mackenzie s. Mackenzie 618.
 Macklin 532.
 Madelung 593.
 Mader 186, 455.
 Madsen 862, 951.
 Maes 228, 460.
 Magdinier s. Leclerc 471.
 Magen u. Smith 448.
 Magenta s. Houssay 470.
 Mager 54, 429, 448, 455, 935, 941.
 Mager s. Heller 964.
 Magistris 325, 360, 472, 502, 620.
 Magni 435.
 Magni s. Pincherle 473.
 Magnus 435.
 Magnus u. Schäfer 472.
 Magnus-Levy 47, 48, 50, 51, 52, 119, 357, 448, 452, 472, 489, 499, 571, 581, 620, 626, 628.
 Magnus-Levy u. Meyer 616.
 Magoun s. Fisher 468.
 Magoun s. Ranson 623.
 Maguire 352, 429, 472.
 Mahaut 104, 448.
 Mahaux 567, 626.
 Mahler 497, 571, 620.
 Mahler u. Nonnenbruch 626.
 Mahlo 551, 623.
 Mahoney 501.
 Mahoney u. Sheehan 472, 620.
 Mahoney s. Gagel 469.
 Mahoney, W., s. Foerster, O. 762.
 Maignon 497, 620.
 Mainzer 444, 472.
 Maislisch 559.
 Maislisch s. Kutscherenko 626.
 Major 56, 448.
 Malaguzzi-Valeri 369, 371, 375, 376, 379, 381, 383, 384, 385, 472.
 Malamud s. Houssay 470.

- Malikiosis, X. 995.
 Malikiosis, X., s. Schwarz, W. 1006.
 Malowan 953.
 Man 588.
 Man u. Gildea 628.
 Mandai 555.
 Mandl 202, 213, 215, 217, 218, 219, 341, 458, 663.
 Mangoun 532, 622.
 Mankowsky, B. N., J. I. Heinsmann u. L. I. Czerny 768.
 Manley 222.
 Manley s. Marine 458.
 Mann 32, 157, 361, 455, 472, 486, 492.
 Mann s. Flock 617.
 Mann s. Markowitz 618.
 Mann s. Priestley 449.
 Mansfeld 504, 556, 577.
 Mansfeld u. Hamburger 626.
 Mansfeld u. Horn 628.
 Mansfeld u. Müller 618, 621.
 Manson 179.
 Manteuffel, Zoëge von 806, 807, 950.
 Manzini u. Gardini 956.
 Marañon 73, 231, 233, 240, 275, 293, 299, 300, 433, 434, 435, 460, 464, 472, 601, 630.
 Marañon, Collazo, Gaeten u. Roda 460.
 Marañon, Richter, Sourdel u. Netter 472.
 Marañon, Sala u. Arguelles 460.
 Marañon u. Bovilla 472.
 Marañon u. Carrasco 460.
 Marañon u. Soler 448.
 Marburg 313, 314, 315, 372, 374, 380, 381, 407, 464, 472, 534, 596, 601, 623, 629, 630.
 Marcano 378, 472.
 Marcel s. Labbé 471.
 Marchand 230, 264, 452, 462, 805, 812, 813, 814, 842, 844, 857, 858, 949, 951.
 Marchand s. Freund 459, 949.
 Marchionini 310, 464.
 Marcus, Israel H., u. Joseph Weinstein 780.
 Marcuse 74, 448.
 Marek 353, 472.
 Marenduzzo, Luigi 398, 472.
 Marenzi s. Houssay 460.
 Maresch 435, 439, 472, 653.
 Margaria u. Green 1006.
 Margarot 381.
 Margarot s. Giraud 469.
 Margitay 546, 550.
 Margitay u. Becht 623.
 Margitay-Becht 366, 472.
 Margueron 272.
 Marie 775.
 Marie, P. 67, 343, 347, 348, 352, 355, 357, 358, 363, 472, 672, 673, 715, 752, 768, 775.
 Marie, Pierre, u. Lévi 775.
 Marine 24, 60, 84, 86, 88, 89, 90, 147, 148, 151, 170, 222, 235, 324, 360, 448, 453.
 Marine, Manley u. Baumann 458.
 Marine u. Baumann 460.
 Marine u. Kimball 453.
 Marine u. Lenhart 448.
 Marine u. Rosen 448.
 Marine u. Williams 448.
 Marine s. Baumann 466.
 Marinesco 355, 357, 363, 394, 472.
 Marinesco, G. State Draganesco u. E. Facon 780, 781.
 Marinescu, G. Dranganescu, Facon u. Buttu 781.
 Marinon 596, 629.
 Mark 50, 362, 364, 448, 472.
 Mark, L. P. 346.
 Markalous 311.
 Markees 493, 618.
 Markiewitz 880, 956.
 Markoff, Nicola 764.
 Markowitz 32, 492.
 Markowitz u. Mann 618.
 Markowitz s. Priestley 449.
 Marquezy s. Crouzon 467.
 Marquis 491.
 Marquis s. Binet 617.
 Marquort u. Rietz 965.
 Marrack 964.
 Marrian 267.
 Marrian u. Butler 462.
 Marrian s. Broster 462.
 Marriot 175, 571, 626.
 Marriot s. Howland 455.
 Marsofsky 361, 472.
 Marsh 488.
 Marsh u. Murlin 618.
 Marshall 171, 232, 563, 626.
 Marshall s. Neuhausen 455.
 Marshall u. Davis 460.
 Marsofszky, v. 506.
 Marsofszky, v., s. Molnar 621.
 Martel, de 296.
 Martel, de, s. Heuyer 463.
 Martenstein 868, 953.
 Martin 266, 304, 462, 480, 484, 487, 596, 616, 618, 629.
 Martin, Joseph, Convert u. Dechaume 961.
 Martin s. Meyer 464, 472.
 Martin, Eric, s. Lièvre, J. A. 774.
 Martin, R. 762.
 Martini 162, 200, 201, 412, 588.
 Martini u. Bonsignore 628.
 Martini u. Heymer 455.
 Martini u. Pierach 472.
 Martius 614, 631, 632, 887, 888, 956.
 Martius s. Franken 955.
 Martland 892, 958.
 Marum, G., s. Lyon 770.
 Marx 1, 15, 19, 20, 57, 122, 125, 162, 234, 311, 327, 328, 330, 331, 360, 365, 377, 379, 397, 398, 414, 422, 424, 427, 429, 434, 436, 437, 439, 448, 460, 464, 472, 478, 494, 503, 515, 516, 519, 526, 533, 554, 560, 616, 618, 623, 626.
 Marx, Bentz, Schneider u. Weinberg 472.
 Marx u. Beck 472.
 Marx u. Denzler 472.
 Marx u. Hefke 472.
 Marx u. Krause 472.
 Marx u. Reichling 448.
 Marx u. Schneider 472.
 Marx u. Weber 472.
 Marx s. Arnold 462.
 Marx s. Caldwell 466.
 Marx s. Zondek 620.
 Marx, A. V., s. Blum 453.
 Marx, L. 633, 641.
 Marx, L., s. Kemp, T. 762.
 Maruyama 956.
 Maruyama s. Hayashi 955.
 Mason 211, 253, 460.
 Mason u. Warren 458.
 Massarotti 75, 448.
 Massion 563.
 Massion, Verniory u. Massion 626.
 Master 522.
 Master u. Oppenheimer 623.
 Masugi 701.
 Masugi, M. S. Murasawa u. Yä-Shu 772.
 Materf, D. 982.
 Materf, D., u. W. Schwarz 1006.
 Mathias 559, 626.
 Mathias, E. 260.
 Mathieu 434, 472.
 Mathiau, F., s. Bezançon 772.
 Mattauschek 185.
 Matthes 51, 448, 522, 548, 623, 801, 949, 951.
 Matthews 551, 623.
 Matthisohn 595.
 Matthisohn s. Buschke 629.
 Matti 221.
 Mauclore 596, 629.
 Mauntz, v. 943, 965.
 Maurer 382, 383, 956.
 Maurer s. Metzger 472.
 Mauson-Bahr u. Willonghby 455.
 May 105, 277, 448, 550.
 May u. Layani 623.
 May, Et. 464.
 Mayer 571, 588.
 Mayer s. Chevillard 627.
 Mayer s. Dengler 625.
 Mayer s. Lang 618.
 Mayers 472.
 Maynard 666.
 Mayo 108, 256, 257, 258.

- Mayo, Oberling u. Jung 461.
 Mayo u. Plummer 448.
 Mayo, C. H. 24, 28, 83, 256,
 259, 448, 461.
 Mayo, W. 110.
 Mazo, L., s. Bastos, M. 773.
 Mazzini 442.
 Mazzocco 360.
 Mazzocco s. Houssay 470.
 Means 37, 41, 66, 129, 132,
 448, 452, 579, 628.
 Means s. Lerman 448, 452.
 Means s. Starr 450.
 Meck s. Beyer 622.
 Medvei 70, 233, 373, 376, 417,
 443, 460, 472, 528, 563, 623.
 Medvei u. Wermer 472.
 Medvei s. Bauer 466.
 Medvei s. Schur 475, 626.
 Meeh 551, 576, 628.
 Meesmann 164, 166, 167, 455.
 Meesmann s. Holtz 455.
 Mehrtens 551.
 Mehrtens s. Cutting 622.
 Meier-Betz 743, 779.
 Meier, W. 356, 472.
 Meierstein 47.
 Meige 340.
 Meige s. Brissaud 466.
 Meiner 383.
 Meinert 166, 455, 863, 951.
 Meinhold 961.
 Meirowski 226.
 Meiss 963.
 Meissner 652.
 Melan s. Bruzzi 962.
 Melchior 184, 221, 458, 700,
 772.
 Melchior u. Nothmann 455.
 Melchior, E. 772.
 Melczer 845.
 Melczer u. Wlassics 951.
 Mellamby s. Cowell 64, 445.
 Melle 567.
 Melle u. Hartman 626.
 Mellinghoff 938, 965.
 Melville 437, 472.
 Memmesheimer 953.
 Mènard 37, 598.
 Mènard u. Hurxthal 448.
 Mènard s. Foot 630.
 Mendel 89, 104, 352, 448, 472,
 486, 487, 488, 489, 490, 569,
 599, 630, 908.
 Mendel u. Anderson 618, 626.
 Mendel s. Anderson 616.
 Mendel s. Löwenstein 961.
 Meng 566.
 Meng s. Grote 625.
 Menge, C. 724, 777.
 Mengoli 599, 630.
 Mentzer 603.
 Mentzer u. Du Bray 631.
 Menzel 377, 381, 472, 567, 626.
 Merckel 253, 460.
 Merkalous s. Jonass 463.
 Merke 32, 66, 67, 448.
 Merke u. Eisner 448.
 Merritt 172.
 Merritt u. Bauer 455.
 Merselis 480.
 Merselis u. Texler 616.
 Mertz 953.
 Mescheriskaja s. Teploff 954.
 Mesnil, du, u. Rochemont 956.
 Messer 517, 623.
 Mestitz 429.
 Metzger 382, 383.
 Metzger, Hoerner u. Maurer
 472.
 Metzler 964.
 Meulengracht 43, 448.
 Meworach, L., s. Kienböck, R.
 770.
 Meyenburg, v. 172, 434, 435,
 472.
 Meyenburg, v., u. McCann
 455.
 Meyer, 57, 304, 316, 360, 374,
 464, 567, 574, 626.
 Meyer, Hisaw u. Martin 464.
 Meyer, Leonard, Hisaw u.
 Martin 472.
 Meyer s. Evans 468.
 Meyer s. Magnus-Levy 616.
 Meyer-Bisch 121, 452.
 Meyer-Borstel 211, 215, 458.
 Meyer-Borstel, H. 765, 770.
 Meyer-Brodnitz u. Wollheim
 963.
 Meyer-Nobel 443, 472.
 Meyer, A. 472, 776.
 Meyer, E. 421, 426, 427, 429,
 434, 472, 554.
 Meyer, E. u. Bisch 472.
 Meyer, E., s. Jungmann 470.
 Meyer, Erich 820, 949.
 Meyer, H. H. 324, 412, 415,
 418, 448, 472.
 Meyer, M. 142.
 Meyer, M., s. Nager 453.
 Meyer, O., u. Stewart 472.
 Meyer, O. B. 600.
 Meyer, R. 291, 292.
 Meyer, P. 448.
 Meyer, W. C. 408, 411, 413,
 415, 472.
 Meyers 560.
 Meyerstein 448.
 Meynet, P. 718, 776.
 Meythaler 380, 534.
 Meythaler u. Schroff 472.
 Michaelis 215, 458.
 Michailow, M. 778.
 Michalewsky 956.
 Michaut 64, 361, 448.
 Michaut s. Breton 466.
 Mischejew 435, 472.
 Mischejew u. Pawljutschenko
 472.
 Micheli 489, 499.
 Micheli s. Scoz 618, 620.
 Michelsen s. Talbot 952.
 Mieremet 414, 472.
 Miescher 867, 868, 953.
 Migliorini 230.
 Migliorini s. Cogo 459.
 Mikulicz 104, 448.
 Mikulicz, von 783, 793, 795.
 Milcou s. Parhon 473.
 Miles 578.
 Miles s. Benedict 627.
 Miley 500, 620.
 Mill 504, 621.
 Millan 859.
 Miller 89, 358, 497, 620.
 Miller s. Edsall 468.
 Miller s. Kurzrock 471.
 Millioni 354, 472.
 Mills 448, 497.
 Mills s. Shi 620.
 Milzner s. Bomskov 458.
 Minami 742.
 Minciotti 373, 472.
 Minkowski 83, 448.
 Minor 73.
 Minz, J. I., s. Heinismann,
 J. I. 766.
 Miosephy 434.
 Misske 32.
 Misske u. Schöne 448.
 Mitani 499, 620.
 Mittelmann 550, 623.
 Miyazaki 50, 486, 618.
 Miyazaki u. Abelin 448.
 Model 525.
 Model u. Wolf 623.
 Modena 362, 472.
 Moebius 11, 16, 17, 18, 22,
 30, 60, 63, 82, 85, 103, 185,
 283, 286, 448, 497, 620.
 Moehlig 377, 411, 452, 472.
 Möhring u. Witte 953.
 Möller 189, 455.
 Möller, Flemming u. V. Gud-
 jonsson 766.
 Moffat 472.
 Mohr 425, 472.
 Molina 599.
 Molina u. Cavanna 630.
 Molineus 216, 458.
 Molineus s. Schmorl 474.
 Molitch 401, 612.
 Molitch, Gladen u. Pigott 473,
 632.
 Molitor 436.
 Molitor u. Pick 473.
 Moltke, O. 774.
 Moller 47, 48, 448.
 Møller 536, 623.
 Molnar 506.
 Molnar u. v. Marsovszky 621.
 Mommsen 201.
 Mommsen s. Langendorff 458.
 Momose 228, 229.
 Momose s. Gyotoku 460.
 Monacelli 956.
 Monasterio 491, 579, 583, 618.

- Monasterio s. Galdi 627.
 Moncorps 310, 464.
 Moniz 296.
 Monnerod 400.
 Monnerot 611.
 Monnerot s. Troissier 632.
 Monrad 555, 601.
 Monrad, Krohn u. Forsberg 630.
 Montagnier 533.
 Montagnier s. Roger 623, 624.
 Montanari-Reggiani 958.
 Montgomery 598, 630, 862.
 Montgomery s. Heilmann 951.
 Moon 401, 519, 532, 612.
 Moon s. Laurence 632.
 Moon s. Lawrence 471.
 Moor, De 32, 448.
 Moore 304, 316, 389, 391, 464, 473, 669, 766.
 Moore u. Price 473.
 Moore s. Wohl 476.
 Moorehead 21, 352, 448, 473.
 Moorehouse 172.
 Moorehouse s. Cameron 453.
 Moos 78, 448.
 Moosbacher 760.
 Mora 57, 120, 452.
 Moracchini 359, 434.
 Moracchini s. Cipriani 467.
 Moraczewski, v. 358, 473, 494, 618.
 Morales 240.
 Morales s. Sampayo 461.
 Morawitz 32, 36, 38, 47, 49, 64, 65, 102, 108, 188, 448.
 Moreira 592.
 Moreira u. da Fonseca 629.
 Morel 388, 389, 391, 455.
 Morell 165, 266, 669.
 Morell s. Schinz 766.
 Morell s. Swingle 462.
 Morelle, J. 766, 774.
 Morgagni 9, 388, 389, 473, 669.
 Morgan 220.
 Morgan u. Grierson 458.
 Morgulis 172, 554, 589, 626.
 Morgulis, Bollman u. Brown 628.
 Morgulis u. Perley 455.
 Mori 69, 82, 448.
 Moricard 304.
 Moricard, Bize u. Saulnier 464.
 Morimoto 497, 620.
 Moritz 172, 455, 507, 508, 623, 682.
 Moritz s. Nauwerck 769.
 Morlans 358.
 Morlans s. Laignel-Lavastine 471.
 Moro 59, 180.
 Morquio, L. 647, 648, 763.
 Morris 487, 892.
 Morris s. Brown 617.
 Morris s. Gettler 958.
 Morrison 69.
 Morse 618.
 Mortensen 599.
 Mortensen s. Brockner 630.
 Mortimer 342.
 Mortimer s. Rowe 474.
 Mortland s. Reitter 959.
 Morton 202, 458.
 Morton s. Gill 469.
 Mosbacher 782.
 Moscato 596, 629.
 Moschkowski s. Demuth 964.
 Mosinger 505.
 Mosinger s. Roussy 464, 474, 621.
 Mosler 361, 362, 473.
 Moss 81, 449.
 Mosse 355, 364, 473, 490.
 Mosse u. Daunic 473.
 Mosso, Angelo 983, 1005, 1006.
 Moszkowicz 264, 269, 276, 290, 291, 462, 464.
 Motais 364, 473.
 Motika 551.
 Motica s. Châtel 622.
 Mouriquand 589.
 Mouriquand, Leulier u. Sédalian 628.
 Moutier 571, 626.
 Müller 17, 65, 349, 372, 402, 499, 504, 507, 534, 536, 571, 585, 586, 605, 607, 620, 621, 623, 626, 628, 705, 768, 793, 834.
 Müller s. Mansfeld 618, 621.
 Müller s. Seifert 624.
 Müller s. Zuntz 1005.
 Müller, A. 749, 780.
 Müller, Friedrich v. 12, 18, 23, 26, 33, 37, 39, 45, 47, 57, 63, 64, 87, 89, 167, 178, 449, 705, 774, 780, 814, 949.
 Müller, H. 449.
 Müller, L. R. 604, 605, 631.
 Müller, M. 473.
 Müller, Ottfried 806.
 Müller, R., s. Eitel 446.
 Müller, W. 648, 649, 674, 762, 763.
 Münzel 882.
 Münzel s. Woenckhaus 957.
 Münzer 246, 460.
 Muirhead 231, 253, 460.
 Mulier 579.
 Mulier s. Topper 629.
 Muller 887, 956.
 Mullholland 505, 559.
 Mullholland s. Grünthal 621.
 Mullholland s. Strieck 626.
 O'Mulvenny 360.
 O'Mulvenny s. Johns 470.
 Mulzer 352, 473.
 Munck 487, 618.
 Muncke s. Munk 774.
 Munk 299, 300, 311, 464, 705, 713, 720, 724, 774, 776, 823, 829, 949.
 Munk u. Flockenhaus 949.
 Munk u. Muncke 774.
 Muralt, A. v. 1006.
 Murard s. Pallasse 473.
 Murasawa, M. S., s. Magusi 772.
 Murgahoyd s. Whitaker 959.
 Murlin 488, 628.
 Murlin s. Marsh 618.
 Murray 40, 87, 126, 354, 452.
 Murray, Plummer u. Boothby 449.
 Murray, F. W. 473.
 Murray, G. 112, 473.
 Mussio-Fournier 452.
 Myers 24, 449.
 Myerson 551.
 Myerson u. Ritvo 623.
 Myerson s. Lesses 623.
 Mylius 680.
 Nachlas 211, 458.
 Nadrai 794, 795.
 Nägelbach 807, 949.
 Naegeli 44, 449, 615, 632, 765, 1006.
 Naegeli u. Lauche 958.
 Naffziger 19, 22, 449.
 Nagel 384.
 Nagel s. Gerstel 469.
 Nagelschmidt 546, 623.
 Nager 142, 352.
 Nager u. M. Meyer 453.
 Nager s. Henschen 469.
 Nahum s. Hoff 960.
 Naito 623.
 Nakata 844, 951.
 Nakazawa 499, 551, 620, 623.
 Nánázy 957.
 Napier 362, 473.
 Narr s. Lockwood 769.
 Nathan 164, 374, 415, 455, 473.
 Nathanson 551, 623.
 Natorp 895, 909, 961.
 Naujoks 888, 957.
 Naunyn 524, 611, 623.
 Nauwerck 682.
 Nauwerck u. Moritz 769.
 Naville 573.
 Naville u. Mach 626.
 Nebel 464.
 Nedelkovitch 357.
 Neef, Paul 673, 768.
 Neergaard, K. v. 774, 777.
 Nedzel 949.
 Neff 95.
 Neisser, E. 12, 63, 246, 461.
 Nelken 170, 455.
 Neill s. Pansdorf 957.
 Nelson s. Thorn 461.
 Nepveux 45.
 Néret s. Huber 779.
 Neter 32, 449.
 Netter 194, 455.

- Netter s. Marañon 472.
 Netter, H., s. Hermann, H. 1006.
 Neubert 226.
 Neuberger 353, 473.
 Neuburger 56, 435, 439, 473.
 Neuburger s. Herzfeld 447.
 Neuenschwander-Lemmer 485, 504, 584, 587, 628.
 Neuenschwander-Lemmer s. Hausberger 617, 621.
 Neuenschwander-Lemmer s. Lauter 628.
 Neufeld 355, 473.
 Neugebauer 718, 776.
 Neugebauer, v. 264, 462.
 Neuhausen 171.
 Neuhausen u. Marshall 455.
 Neumann 182, 250, 358, 456, 473, 577, 628, 640.
 Neurath 261, 295, 462, 527, 623.
 Neuschloss 45, 120, 452.
 Neuschloss s. Hellwig 447.
 Never 602, 603, 604.
 Never s. Bertram 630.
 Newburgh 70, 84, 361, 528, 585.
 Newburgh u. Conn 623.
 Newburgh u. Johnston 628.
 Newlin 776.
 Nichols 602, 631, 712.
 Nicholson 241, 247, 249.
 Nicholson s. Harrop 460.
 Nickel 211.
 Nickel s. Caylor 457.
 Nicolas 361.
 Nicolas u. Favre 473.
 Nicolesco 440.
 Niederstein 543, 623.
 Niederthal 385.
 Niederthal s. Schultze-Rhohof 475.
 Niederwieser 588, 628.
 Niemeyer 844, 951.
 Nikiforov 737, 738.
 Nikiforov, P., s. Goldstein, D. 778.
 Nikolan u. Poincloux 951.
 Nikoljskaja 555.
 Nikoljskaja s. Andrejew 625.
 Nilson 236, 461.
 Nilsonne 648, 763.
 Nishikawa 162.
 Nishikawa s. Spiegel 456.
 Nishino 551.
 Nishino, Ijiri u. Tanaka 623.
 Nissen 497, 620, 628.
 Nitschke, A., s. Noeggerath, C. 765.
 Nitta 497.
 Nitta s. Omura 620.
 Nitzescu 492, 501.
 Nitzescu u. Benetato 618, 620.
 Nitschke 794, 795.
 Nobécourt 357, 516, 623.
 Nobécourt u. Boulanger-Pilet 473.
 Nobel 70, 84, 131, 132, 133, 179, 361, 536, 623.
 Nobel, Kornfeld, Ronald u. Wagner 452.
 Nobl u. Remenovskij 774.
 Noble 397, 438.
 Noble u. Smith 473.
 Noble s. Dodds 463, 468.
 Noble s. Keller 471.
 Noble s. Urquhart 962.
 Noeggerath, C., u. Nitschke A. 765.
 Noel 169.
 Noel s. Paton 456.
 Noflein s. Hesse 616.
 Nolen, Hymans v. d. Berg u. Siegenbeek van Heukelom 624.
 Nolte 60.
 Nomura 492, 618.
 Nonne 336, 434, 435, 473, 533, 623, 764.
 Nonnenbruch 571, 579, 623.
 Nonnenbruch s. Mahler 626.
 Noorden, v. 47, 54, 56, 122, 473, 493, 500, 507, 508, 513, 514, 520, 523, 526, 527, 528, 536, 537, 542, 543, 546, 551, 579, 583, 586, 587, 589, 609, 618, 620, 621, 622, 623, 624, 628.
 Noorden, v., u. Isaac 464, 618.
 Noorden, v., u. Salomon 623.
 Norberg s. Karlson 471.
 Nordenhoft 222.
 Nordenhoft u. Blume 459.
 Nordmann 259, 504, 618, 621, 965.
 Nordin, Gunnar 774.
 Nørgaard, Flemming 778.
 Nothmann 14, 17, 18, 38, 45, 46, 47, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 63, 64, 65, 68, 70, 80, 81, 86, 101, 104, 105, 106, 108, 110, 129, 142, 156, 157, 158, 159, 163, 169, 170, 175, 177, 178, 180, 184, 185, 191, 196, 198, 216, 449, 452, 458.
 Nothmann s. Böger 453.
 Nothmann s. Cobet 445.
 Nothmann s. Frank 454.
 Nothmann s. Kühnau 455.
 Nothmann s. Melchior 455.
 Nothdurft 581, 628.
 Nothdurft s. Achelis 627.
 Nothnagel 67, 423.
 Notki 83, 449.
 Notthaft 53, 84, 449.
 Nourse 172.
 Nourse, Smith u. Hartman 456.
 Novak 405, 473.
 Nowaczynski 398.
 Nowaczynski s. Falta 468.
 Nowinski 221, 459.
 Nürnberger 230, 489, 504, 618, 621, 887, 888, 957.
 Nuñez 485.
 Nunn 487.
 Nunn, Smedley u. McLean 618.
 Nuvoli s. Ghilarducci 469.
 Nyary 181.
 Nylander 189, 456.
 Oberdisse 577.
 Oberdisse u. Eckardt 628.
 Oberling 257.
 Oberling s. Mayo 461.
 Obermeier 33.
 Obermeier s. Kämmerer 447.
 Oberndörfer 161.
 Obiditsch 47, 449.
 Occhipinti 489, 618.
 Ochs 368, 473.
 O'day 22.
 Oddo 38, 449.
 Odinovo 492.
 Odinovo s. Leites 618.
 Oeder 507, 508, 623.
 Oefelein 246.
 Oefelein u. Trautwein 461.
 Oehme 49, 85, 90, 92, 103, 107, 126, 250, 427, 436, 449, 473, 674.
 Oehme, C., u. H. Oehme 473.
 Oehme, H., s. Oehme, C. 473.
 Oelkers 57, 449.
 Oesterin 767.
 Oertel 536, 537, 543, 623.
 Oesterreich 81, 253, 449, 461.
 Oestreicher 493, 494, 499, 502, 588, 618, 620.
 Oestreicher s. Ruska 618, 628.
 Oestreicher s. Wetzel 629.
 Öttel 238, 239, 241.
 Öttel s. Fasshauer 459.
 Ogawa 120, 452.
 Ogilvie 528, 623.
 Ohlmann 764.
 Oi 503, 504, 621.
 Oi s. Ken Kuré 617.
 Oi s. Kuré 621.
 Okabe 359, 473.
 Okinaka 503, 504, 505.
 Okinaka s. Ken Kuré 617.
 Okinaka s. Kuré 621.
 Olbrycht 844.
 Olbrycht u. Ramnet 951.
 Oldham 437, 473.
 Olhin 501.
 Olhin s. Blix 619.
 Oliver 378, 965.
 Oliver u. Schaefer 473.
 Ollier 783, 795.
 Olofsson 603.
 Olofsson s. Eeg 631.
 Olovson 53.
 Olovson s. Troell 450.

- Omura 496, 497, 498, 620.
 Omura u. Nitta 620.
 Onohara 496, 620.
 Onozaki 551.
 Onozaki u. Sato 623.
 Opitz 518, 623.
 Opitz, E. 978, 990, 993, 994.
 Opitz, E., u. O. Tilmann 1006.
 Opitz, E., s. Benzinger, Th. 1005.
 Oppenheim 47, 69, 82, 88, 189 449, 456.
 Oppenheimer 257, 358, 473, 522.
 Oppenheimer u. Fishberg 473.
 Oppenheimer s. Master 623.
 Oral 464.
 Orbán s. Bodó 960.
 D'Orbigny 984.
 Ord 112, 452.
 Ordinskaja s. Gladkoff 960.
 Orel 519, 623.
 Orel, H. 670, 767.
 Orent 184.
 Orent s. Kruse 455.
 Orias 397.
 Oriel 749.
 Ormond 361, 473.
 Ornsteen 612, 632.
 Ornstein 45, 499.
 Ornstein s. Achard 451.
 Ornstein s. Labbé 448.
 Ornstein s. Parhon 620.
 Orth 2.
 Ortner 60, 81, 449, 598, 630.
 Orzechowski 352, 473.
 Osborne 352, 356, 473.
 Osgood 560, 626.
 Osler 9.
 Oslund s. Kunde 455.
 Ossan 594, 629.
 Ostertag s. Kendall 447.
 Osuka 552.
 Osuka s. Bickel 622.
 Oswald 41, 86.
 Ottolenghi 142.
 Oumansky 701.
 Oumansky, V., s. Bezançon 772.
 Overgaard, K. 682, 767, 769.
 Overholzer u. Allen 464.
 Owen 211, 219.
 Owen s. Cutler 457.
 Owings 197.
 Owings s. Stone 456.
 Oxenius 623.
 Paal 90, 91, 126 641.
 Packard 81, 356, 473.
 Päßler 693, 694, 771.
 Page 498, 499, 598, 620, 630.
 Page, Roberts u. Biggart 473.
 Page s. Pasternak 620.
 Page, J. H. 379, 383.
 Pagenstecher, A. 670, 767.
 Paget 202, 203, 205, 259, 346, 352, 665, 666, 667, 668, 753, 766.
 Pagniez 355, 473, 563, 626.
 Paillas 601.
 Paillas s. Roger 630.
 Paine 718.
 Painter 480.
 Painter s. Gregersen 616.
 Painville 358.
 Pal 49.
 Paladino 120, 452.
 Paleotti 957.
 Pallasse 357.
 Palasse u. Murard 473.
 Pallitzer 449.
 Palmer 52, 301, 449.
 Palmer s. Rusch 464.
 Paltauf 614, 632.
 Pampus 187, 456.
 Pankow 888, 957.
 Pannewitz, G. v. 777, 778, 957.
 Pansdorf 961.
 Pansdorf u. Nell 957.
 Panse 402, 609, 611, 612, 632, 908, 961.
 Panse u. Elsässer 632.
 Paole, de 55.
 Paole, de, s. Pighini 449.
 Paoletti 485.
 Paoletti u. Perini 618.
 Parade 32, 33, 36, 59, 62, 65, 103, 383, 449, 961.
 Parade u. Foerster 449.
 Parade s. Gutzeit 446.
 Parade s. Haas 446.
 Parade s. Rahm 449.
 Paracelsus 134.
 Pardee 473.
 Parhon 168, 194, 352, 370, 381, 385, 473, 499, 534.
 Parhon, Milcou u. Tomorug 473.
 Parhon u. Briese 623.
 Parhon u. Ornstein 620.
 Parhon u. Stocker 473.
 Parhon u. Ureche 456.
 Parisel s. Snapper 458.
 Parisel, Ch., s. Snapper, J. 770.
 Parisot 385.
 Parisot s. Schultze-Rhonhof 475.
 Park 220.
 Park u. McClure 459.
 Parkes 129, 309, 315, 374, 381, 666, 668.
 Parkes s. Fee 468.
 Parkes s. Hill 469.
 Parkes-Weber 462, 473.
 Parkins 234, 235, 241, 266.
 Parkins, Swingle, Taylor u. Hays 462.
 Parkins s. Swingle 462.
 Parrot 645.
 Parry, C. H. 9, 10, 30, 63, 71, 72, 449.
 Parsch 89.
 Parsons, L. 659, 765.
 Partsch 658, 765.
 Partsch, F. 765.
 Parturier 559, 626.
 Paschkis 529, 583, 584, 623, 628.
 Paschkis u. Buttu 628.
 Passarge 480, 616.
 Pasternak 499.
 Pasternak u. Page 620.
 Pastor s. Wohl 630.
 Patel, Gulbai P., s. Wilson, Dagmar Curjel 765.
 Paton 169.
 Paton u. Findlay 456.
 Paton, Findlay, Watson, Burns, Sharpe u. Wishart 456.
 Paton u. Noel 456.
 Patterson 267, 491, 618.
 Patterson s. Broster 462.
 Patton 104.
 Patton s. Starr 450.
 Pau 701.
 Pau s. Bezançon 772.
 Paucke, Annemarie 758, 782.
 Paul 258, 260, 461.
 Paul s. Caton 467.
 Paul, F. 240.
 Paul, Fr. 742, 779.
 Paulesco 412, 473.
 Paulson 24, 90, 449.
 Pautrat, J. 666.
 Pautrat, J., s. M. Duvoir 766.
 Pawljutschenko 435.
 Pawljutschenko s. Michejew 472.
 Payr 197, 456, 596, 629, 719, 772.
 Pearson 845.
 Pearson s. Grant 951.
 Peddradini 523, 623.
 Pedelty 555.
 Pedelty s. Hilditch 625.
 Pedersen s. Holst 447.
 Pedotti 49.
 Pedotti s. Quervain, de 449.
 Peemöller s. Kestner 953.
 Péhu, Policard 670.
 Péhu, Policard, u. Dufurt 767.
 Peinado 602.
 Peinado s. Blanco 630.
 Peinado s. Sober 631.
 Peiper 56, 885.
 Peiper s. Holfelder 956.
 Peiper s. Schiff 450.
 Pel 362, 363, 473.
 Pellathy 196.
 Pellathy s. Csépai 453.
 Pellizzi 314, 464.
 Pemberton 42, 66, 216, 449, 694, 720.
 Pemberton u. Geddie 458.
 Pemberton s. Beaver 445.

- Penati 30.
 Penati u. Bertini 449.
 Pencharz 439.
 Pencharz, Hopper u. Rynearson 473.
 Pende 6, 38, 53, 252, 449, 473.
 Penitschka, W. 768.
 Pepere 183, 456.
 Peretti 492.
 Peretti, Reale u. Cioglia 618.
 Perini 485.
 Perini s. Paoletti 618.
 Peritz 181, 456.
 Peritz, G. 639, 763.
 Perley 172.
 Perley s. Morgulis 455.
 Pero 376, 473.
 Perthes 734, 867, 871, 878, 881, 954, 957.
 Perthes s. Heinecke 955.
 Perutz 488.
 Perutz s. Lustig 618.
 Peschke 473.
 Perserico 373, 473.
 Petényi 588.
 Petényi u. Lax 628.
 Peteri u. Singer 732.
 Peters 158, 162, 166, 167, 175, 456.
 Peters u. van Slyke 456.
 Petersen 778.
 Peterson 49, 54, 59, 172.
 Peterson, Levinson u. Laibe 449.
 Peterson u. Walter 449.
 Peterson s. Pincus 456.
 Petit-Marie s. Renaud 458.
 Petow 56, 174.
 Petow s. Zondek 457.
 Petranayi, G. 690, 770.
 Petrén 64, 219, 449, 458, 593, 596, 781.
 Petri 269, 464.
 Pettavel 39, 449.
 Pette 330.
 Peutz 571, 626.
 Pezzi, M. 1006.
 Pfahler 108.
 Pfahler u. Vastine 449.
 Pfander s. Schmücker 962.
 Pfanner s. Spiro 775.
 Pfaundler 127, 147, 338, 424, 453, 473.
 Pfeiffer 58, 59, 109, 449, 843, 951.
 Pfiffner 224, 227, 232, 233, 235, 245, 253.
 Pfiffner u. Swingle 461.
 Pfiffner, Swingle u. Vars 461.
 Pfiffner, Vars, Bott u. Swingle 461.
 Pfiffner, Vars u. Taylor 461.
 Pfiffner s. Greene 460.
 Pfiffner s. Harrop 460.
 Pfiffner s. Swingle 461.
 Pfleger, R. 700, 772.
 Pfeleiderer 480, 483, 582, 616, 628.
 Pflüger 797, 812, 813, 949.
 Pförringer 682, 769, 957.
 Phemister, D. B. 670.
 Phemister, D. B., s. Kahlstrom, S. C. 766.
 Philipps 34, 75, 441.
 Philipps u. Anderson 449.
 Philips s. Farr 468.
 Phleps 156, 158, 160, 165, 167, 193, 456.
 Phleps u. Hesse 455.
 Piazza 605, 631.
 Pichler 606, 631.
 Pick 69, 215, 436, 449, 458, 770.
 Pick u. Pineles 452.
 Pick s. Molitor 473.
 Pick, W. 781.
 Pickford s. Klisiecke 471.
 Pickhan 959.
 Pickles, W. N. 781.
 Pickotka 998, 1006.
 Picèhaut s. Sabrazès 474.
 Pieper 90, 449.
 Pierach 412.
 Pierach s. Martini 472.
 Pierra 86, 449.
 Pietrusky 895, 907, 961.
 Pietrusky u. Janker 961.
 Pietrusky u. Schrader 961.
 Pighini 55, 473.
 Pighini u. de Paole 494.
 Pignatari 491, 618.
 Pigott 401, 612.
 Pigott s. Molitch 473, 632.
 Pilicke 772.
 Pillson s. Loeb 460.
 Pincherle 435.
 Pincherle u. Magni 473.
 Pincus, Peterson u. Kramer 456.
 Pineles 129, 153, 188, 352, 354, 359, 364, 456, 473.
 Pineles s. Pick 452.
 Pines 473.
 Piney 435.
 Pinius, G., s. Friedgood 468.
 Pinkus 172.
 Pinkussen 954, 964.
 Piper 256, 257, 258, 262, 268.
 Piper s. Kelly, H. M. 461.
 Piper s. Kepler 462.
 Pirquet, v. 318, 626.
 Pironneau 642.
 Pironneau s. Variot 763.
 Piske 776.
 Pitfield 571, 626.
 Plagge, E. 1.
 Plate 774, 941, 965.
 Platte s. Bornstein 964.
 Platter, Felix 135.
 Plaut 50, 324, 325, 335, 397, 411, 413, 416, 435, 449, 452, 473, 561, 578, 579, 580, 626, 628, 812, 949.
 Plaut s. Friedman 468.
 Plaut s. Kestner 627, 953.
 Plazotta 189, 456.
 Pleasants 346, 473.
 Plesch 965.
 Pletnew 82.
 Plinius 134.
 Plum 550, 623.
 Plummer 12, 28, 48, 49, 65, 66, 67, 83, 84, 85, 87, 97, 110, 449.
 Plummer u. Boothby 449.
 Plummer, Davis u. Rynearson 449.
 Plummer s. Mayo 448.
 Plummer s. Murray 449.
 Podhradsky 246.
 Podkaminsky 957.
 Poeppig 983, 985, 988.
 Poggi 550.
 Poggi u. Longostrevi 623.
 Pohl 159.
 Pohl, R. 774.
 Pohle u. Ritchie 959.
 Pohotzky s. Doxiades 451.
 Poincloux s. Nikolan 951.
 Poindecker 354, 362, 473.
 Poindexter 585.
 Poindexter u. Bruger 628.
 Poindexter s. Bruger 627.
 Poinfait 89.
 Pokrowsky, S. A. 770.
 Policard 670.
 Politzer 504.
 Politzer s. Bargi 620.
 Pollack, H., s. Israelski, M. 768.
 Polland 868, 954.
 Pollitzer 580.
 Pollitzer u. Stolz 628.
 Poljaschiuk 473.
 Pollak 229, 312, 364, 461, 464.
 Pollak s. Jellinek 961.
 Pollet 429, 443.
 Pollini 189, 456.
 Pollitzer 54.
 Polly 449.
 Pommer 721, 765, 774, 776, 783, 795.
 Poncet 695, 700, 772.
 Poncet, A., u. R. Leriche 772.
 Poncher 612.
 Poncher s. Jenkins 631.
 Poncet 355.
 Poncet u. Leriche 473.
 Ponfick 122, 123, 452.
 Pool 197.
 Popa u. Fielding 473.
 Pope 354.
 Pope u. Clarke 473.
 Popken 808, 949.

- Popp 848.
 Popper u. Scholl 959.
 Popper, H. 695.
 Popper, H., F. Bodart u. W. Schindler 772.
 Popper, H., s. Coronini, C. 772.
 Porak, R. 763.
 Porges 50, 105, 174, 177, 196, 461, 464, 488.
 Porges u. Adlersberg 449.
 Porges u. Wagner 765.
 Porges s. Adlersberg 453, 616.
 Porro 373, 382.
 Porro s. Calder 466.
 Posselt 653, 765.
 Posthuma s. Snapper 770.
 Potain 593, 629.
 Potick s. Houssay 470.
 Potpetschnigg 193, 456.
 Potts 360.
 Potts s. Johns 470.
 Poulsson 436, 473.
 Poulders, Carroll M. 767.
 Povoa 949.
 Power 183, 236, 252, 255.
 Power s. Tooke 461.
 Powers 456.
 Poyes 551.
 Poynton 718.
 Preiser 769.
 Preissecker 310, 464.
 Preissner 961.
 Pribram 50, 414, 473, 964.
 Pribram, A. 704, 711, 712, 771, 774.
 Price 304, 316, 597, 598, 630.
 Price u. Bird 630.
 Price s. Moore 473.
 Prichard 592, 629.
 Priesel 216, 331, 336, 473, 516, 517, 518, 536, 538, 546, 547, 550, 585, 602, 603, 604, 622, 627, 631, 763.
 Priesel u. Frey 621, 623, 628.
 Priesel u. Wagner 631.
 Priestley 30, 32, 223, 382.
 Priestley, Markowitz u. Mann 449.
 Pritschard 377.
 Probst s. Dietel 955.
 Prodger 522, 581.
 Prodger u. Dennig 623, 628.
 Proescher 188, 189.
 Proescher u. Diller 456.
 Prüfer 108, 109, 449.
 Pucsko 497, 620.
 Pugsberg u. Anderson 449.
 Pugsberg, Anderson u. Collip 449.
 Pugsley 90, 214.
 Pugsley s. Thompson 458.
 Pulay 74, 88, 310, 449, 464.
 Puschin 768.
 Putnam 249, 321, 356, 357, 363, 473.
 Putnam, Benedict u. Teel 461, 473.
 Putschar 192, 199, 868.
 Putschar u. Holtz 954.
 Putschar s. Brand 453.
 Pytel, A., s. Fränkel, S. R. 770.
 Quadfasel s. Holtz 455.
 Quagliariello 487, 488, 489, 618.
 Quagliariello u. Cedrangolo 618.
 Quagliariello u. Scoz 618.
 Quast 173, 493, 494.
 Quast s. Ruska 618.
 Quastel 496.
 Quastel u. Wheatley 618.
 Querner 682.
 Querner s. Hänisch 769.
 Quervain, de 49, 60, 82, 135, 136, 137, 140, 141, 142, 143, 149, 150, 151, 152, 452.
 Quervain, de, u. Pedotti 449.
 Quervain, de, u. Smith 453.
 Quervain, de, u. Wegelin 453.
 Quinby 268, 462.
 Quincke 934, 935, 965.
 Raab 69, 320, 325, 326, 368, 370, 371, 372, 373, 375, 395, 397, 401, 449, 464, 473, 491, 497, 498, 501, 503, 504, 531, 533, 550, 582, 583, 612, 618, 620, 621, 623, 628, 632, 885.
 Raab u. Kerschbaum 621.
 Raab-Kraus 383.
 Rabinovitch 588, 628, 604, 631.
 Rabl 784, 795.
 Rachlin 571.
 Rachlin s. Lepskaja 626.
 Rachmann 550, 623.
 Racugno 785, 795.
 Rahlfs 611, 632.
 Rahm 44, 48, 49, 64, 66, 449, 576.
 Rahm u. Haas 449.
 Rahm u. Parade 449.
 Rahm s. Haas 627.
 Raiment 211.
 Raiment s. Coates 457.
 Rajewsky 893, 959.
 Rajka 845.
 Rajka s. Lehner 951.
 Ramnet s. Olbrycht 951.
 Ramond s. Chauffard 776.
 Randerath u. Schlesinger 959.
 Ranke, O. F. 979, 1000, 1006.
 Ransom 642, 763.
 Ranson 423, 424, 427, 429, 439, 440, 441, 464, 473, 506, 532, 622.
 Ranson, Fisher u. Ingram 474, 621.
 Ranson u. Magoun 623.
 Ranson s. Fisher 463, 470.
 Ranson s. Ingram 470.
 Ranult 844.
 Ranzi u. Cartellieri 962.
 Raper 496, 497.
 Raper u. Smith 620.
 Rapport 488, 618.
 Rappaport 219, 551.
 Rappaport s. Fürth 622.
 Raschewskaja, A. 771.
 Raschig s. Janitzky 958.
 Rasmussen 378, 383, 474, 601, 630.
 Rasmussen, R. K. 781.
 Rathéry 14, 547, 623, 626.
 Rathéry u. Turiaf 623.
 Rathéry s. Carnot 467.
 Rathéry s. Sainton 450.
 Ratner 238, 352, 381, 461, 474.
 Ratschow 310, 464, 949, 963.
 Ratschow u. Klostermann 464.
 Ratschow u. Steckner 464.
 Ratschow s. Cobet 463.
 Rauh 167.
 Rautmann 340, 474.
 Ravaut 359, 474.
 Rave 109, 449.
 Ravenna 959.
 Raylano 440.
 Rayle s. Hunnicutt 470.
 Raymond 563.
 Raymond u. Rougeau 626.
 Raynaud 266.
 Raynaud s. Lacassagne 462.
 Re 360, 474.
 Read 31, 49, 64, 66, 449.
 Reale 492.
 Reale s. Peretti 618.
 Rebbeling 650.
 Recklinghausen, v. 201, 202, 204, 205, 206, 453, 598, 663, 664, 665, 688, 753, 765, 770.
 Recknagel 299, 300, 312, 464.
 Redaelli 384.
 Redaelli s. Greppi 469.
 Redfern 80, 449.
 Redlich 64, 155, 156, 186, 221, 449, 456.
 Redlich s. Biedl 445, 458.
 Reed 172, 456, 480, 500, 616, 620.
 Regan 360, 439, 626.
 Regan s. Barnes 465.
 Regensburger 963.
 Regnier 421, 432, 474.
 Rehberg 801.
 Rehberg u. Carrier 949.
 Rehberg, Th. 772, 774.
 Rehder 857, 861, 870, 951, 954.
 Rehlfs 400.
 Rehn 11, 109, 222, 459, 618, 629.
 Rehn, L. 449.

- Reichardt 421, 431.
 Reiche 767, 812, 949.
 Reiche s. Fahr 459.
 Reichel 248.
 Reichert 337, 360, 438, 440, 474, 501.
 Reichert s. Dandy 467, 619.
 Reichert s. Evans 468.
 Reichling 15, 19, 20, 23.
 Reichling s. Marx 448.
 Reichmann 382.
 Reichstein 253, 461.
 Reichstein s. Steiger 461.
 Reid Hunt 449.
 Reifenstein 551.
 Reifenstein s. Davidoff 622.
 Reilly 401, 612.
 Reilly u. Lissner 474, 632.
 Reimers 82.
 Rein 227, 242, 243, 461, 578.
 Rein H. 975, 976, 982, 996, 1006.
 Reincke 949.
 Reineboth 814, 949.
 Reineboth u. Kohlhardt 949.
 Reinhard 88, 354, 449, 474.
 Reinhard s. Thiele 963.
 Reinhardt 356, 359, 362, 416, 419, 474, 814, 950.
 Reinhardt u. Creutzfeld 474.
 Reiser 503, 618, 621.
 Reismann 22, 449.
 Reisner 957.
 Reisner u. Brada 957.
 Reiss 232, 233, 325, 461, 498, 499, 501, 502, 533, 559, 620, 623, 626.
 Reiss, Epstein u. Gothe 474, 620.
 Reiss, Hochwald u. Druckrey 474.
 Reiss u. Langendorf 474.
 Reist 452.
 Reiter, H. 700, 772.
 Reitter 892.
 Reitter u. E. Loewenstein 772.
 Reitter u. Morstland 959.
 Reitter, C. 695, 772.
 Renné, H. 764.
 Remenovsky s. Nobl 774.
 Renard 593.
 Renaud 217.
 Renaud, Petit-Marie u. Fayot 453.
 Rendich, A. Richard 670.
 Rendich, A. Richard, u. Leo Harrington 766.
 Rennkamp 484, 618.
 Renzi, De 524, 623.
 Rettig 580.
 Rettig s. Gessler 627.
 Rettig s. Krauss 452.
 Reufer 959.
 Reuter 69, 449, 485.
 Reuter s. Hangleiter 617.
 Reuter, A. 778.
 Reveno 82, 449.
 Reverdin 112.
 Revilliod 46, 449, 453.
 Revoltella s. Del Buono 467.
 Reye 416, 417, 474, 547, 550, 562, 563, 567, 623, 626, 670, 672.
 Reye s. Lorey 767.
 Rheindorf 189.
 Rheindorf s. Schiffer 456.
 Rhonheimer 774.
 Ribbing, S. 648, 763.
 Ricaldoni 81, 82.
 Richard 88, 115, 231.
 Richard s. Courtois 451.
 Richard s. Etienne 446.
 Richard s. Herman 460.
 Richards, J. 979, 1006.
 Richardson 30, 474.
 Richardson s. Barker 445.
 Richet 616.
 Richey 494.
 Richey s. Barbour 616.
 Richter 104, 238, 423, 427, 438, 439, 441, 449, 474, 510, 623.
 Richter u. Benjamin 474.
 Richter u. Eckert 474.
 Richter u. Wislocki 474.
 Richter s. Marañon 472.
 Richter s. Wilkins 461.
 Richter, H. 994.
 Richter, H., s. Jarisch, A. 1006.
 Ricker, G. 774.
 Riddle 220, 356, 459.
 Riddle, Bates u. Dykshorn 474.
 Riddle u. Flemon 474.
 Riddle s. Kurzrock 471.
 Riddoch s. Kay 458.
 Riddoch 532, 623.
 Ridout 495, 588.
 Ridout s. Best 617, 627.
 Riebler 609, 632.
 Riecke 629.
 Riedel 26, 449, 734.
 Rieder 200, 456.
 Rieder, W. 662, 764.
 Riehl, jun. 844, 951.
 Riehl, jun., u. Risak 950.
 Rienhoff 67, 449.
 Riese 68, 69, 449, 964.
 Riesenfeld-Hirschberg 963.
 Riesser 578.
 Riesser s. Simonson 628.
 Rietema, L. P., u. S. Keijser 777.
 Rietschel 161, 246, 461, 849, 863, 951.
 Rietti 360, 361, 474.
 Rietti s. Houssay 470.
 Rietz s. Marquort 965.
 Rihl 819.
 Rihl s. Jaksch 960, 961.
 Rilliert 60, 449.
 Rilton 300, 464.
 Rilton, T. 777.
 Rimbaud 381.
 Rimbaud s. Giraud 469.
 Riml 250, 253, 461, 573, 626.
 Rindermann, J. 758, 782.
 Rinne 449.
 Risak 24, 69, 82, 449, 819.
 Risak s. Riehl, jun. 950.
 Rischawy s. Klein 464.
 Rischel 474.
 Rischpler 804, 807, 950.
 Ritchie s. Pohle 959.
 Ritter 372, 385, 474, 530, 598, 623, 652.
 Ritter s. Welcker 630.
 Ritvo 551, 623.
 Ritvo s. Myerson 623.
 Riva-Rocci 244.
 Rix 495.
 Rix u. Eberhardt 618.
 Roatle, van, s. Schnitker 452.
 Robb-Smith 383.
 Robecchi, A., s. Battistini, S. 773.
 Robert 256.
 Robert s. Jansen 451.
 Roberts s. Evans 955.
 Roberts s. Page 473.
 Roberts, R. A., s. Kretzmar, J. H. 767.
 Robertson 206, 211.
 Robertson s. Wilder 458.
 Robins 306.
 Robin s. Kundstadter 464.
 Robinson 2, 184.
 Robinson s. Dodds 463.
 Robinson s. Hoffmann 455.
 Robinson s. Karlik 470.
 Robson 309, 464.
 Rochemont s. Mesnil, Du 956.
 Rochlin, G. 641.
 Rochlin, G., u. G. Simonson 763.
 Roda s. Marañon 460.
 Roeder 82, 449.
 Roehmheld 546, 624.
 Römer 186, 857, 861, 870, 951, 954.
 Römheld 892, 959.
 Rösch 143, 453.
 Roeser 60, 82.
 Roesner 282, 383.
 Roessiger 843, 844.
 Roessiger s. Werthemann 952.
 Rössle 6, 37, 39, 42, 43, 72, 310, 333, 337, 341, 449, 474, 629.
 Rössle u. Roulet 464.
 Rössle u. Zahler 464.
 Rössle, R. 644, 696, 771, 774.
 Rövekamp 61, 449.
 Rövekamp, Th. 777.
 Rof 959.
 Roffo 868, 954.
 Roger 397, 434, 474, 492, 533, 554, 601.

- Roger, Alliez u. Paillas 630.
 Roger, Binet u. Verne 618.
 Roger u. Aymés 623.
 Roger u. Josué 626.
 Roger u. Montagnier 623, 624.
 Rogers 38, 294, 461, 500.
 Rogers u. Eckstein 620.
 Rogers s. Goodall 446.
 Rogers s. Rush 464.
 Roggenbau 68, 77, 200, 456.
 Roggenbau s. Creutzfeld 445.
 Roggenbau s. Holtz 455.
 Rogoff 85, 89, 224, 234, 246, 253.
 Rogoff u. Stewart 449, 461.
 Rogowitsch 452.
 Rohmer 563, 626.
 Roholm, K. 766.
 Rohr, K., s. Hotz, H. W. 764.
 Rohrböck 104.
 Rohrdorf 492, 618.
 Rohrer 508.
 Rolleston 364, 474.
 Rolly 579, 580, 628.
 Romana s. Houssay 470.
 Romberg 522, 624.
 Romberg, v. 806, 950.
 Romeis 221, 313, 416, 437, 459, 464, 474.
 Rominger 588, 628.
 Rona 174, 175, 576.
 Rona s. Knipping 627.
 Ronald 130, 131, 132, 133.
 Ronald s. Nobel 452.
 Rondoni 300.
 Rondopoulo 23, 449.
 Rongeau 563.
 Rony 496, 497, 582, 583, 620.
 Rony u. Ching 620.
 Rony u. Levy 628.
 Roome 268, 462.
 Root, J. Harold 767.
 Ropes s. Albright 457.
 Rose 453.
 Rosen 24.
 Rosen s. Marine 448.
 Rosenbach 14, 209, 449, 964.
 Rosenbach u. Disque 458.
 Rosenberg 449, 603, 962.
 Rosenberg u. Berliner 631.
 Rosencrantz 779.
 Rosenfeld 487, 504, 535, 618, 621, 624.
 Rosenow 209, 228.
 Rosenow u. Jaguttis 461.
 Rosenow u. Tietz 779.
 Rosenow, E. C. 69, 694, 771.
 Rosenstein 589, 624, 628.
 Rosenstern 368, 474, 517.
 Rosenthal 340, 474, 551, 829, 893.
 Rosenthal u. Grace 959.
 Rosenthal u. Salomon 624.
 Ross 176, 305, 359, 373, 384, 474.
 Ross s. Gamble 454.
 Ross s. Hamblen 463.
 Rossbach 831, 950.
 Rossiysky 358, 474.
 Rossmann 199.
 Rossmann s. Holtz 455.
 Rossmeisl s. Aub 453, 457.
 Rostock 915, 963.
 Rostoski 893.
 Rostoski, Saupé u. Schmorl 959.
 Roth 39, 61, 211, 221, 222, 352, 356, 449, 459, 474, 494, 578, 694, 774, 819, 820.
 Roth s. Benedict 627.
 Roth s. Brown 457.
 Roth s. Elek 617.
 Roth s. Horton 949.
 Roth s. Rowntree 449, 452, 461.
 Roth s. Schuhmacher 459.
 Rothacker 74, 449.
 Rothberger s. Dehmel 960.
 Rothmann 226, 625, 866, 954.
 Rother 957.
 Rothmann s. Schulze 954.
 Rothschild 501, 525, 579, 580, 628.
 Rothschild u. Staub 620.
 Rothschild s. Doll 622.
 Rothschild s. Klisiecke 471.
 Rotky 352, 356, 359, 474.
 Rotta 434.
 Rotta s. Cipriani 467.
 Rottino 374.
 Rougeau s. Raymond 626.
 Rougvier 533.
 Rougvier u. Lacombe 624.
 Roulet s. Rössle 464.
 Roussy 74, 88, 297, 301, 328, 360, 420, 434, 438, 440, 449, 505.
 Roussy u. Cornil 449.
 Roussy u. Mosinger 464, 474, 621.
 Roussy s. Camus 463, 467, 620.
 Rowe 69, 228, 231, 288, 311, 318, 321, 342, 464, 474, 531, 603.
 Rowe u. Garrison 631.
 Rowe u. Lawrence 474, 624.
 Rowe u. Mortimer 474.
 Rowe s. Kamm 470.
 Rowe s. Lawrence 460.
 Rowntree 39, 129, 221, 227, 228, 231, 232, 233, 234, 238, 241, 245, 251, 252, 253, 256, 257, 258, 259, 313, 427, 428, 436, 444, 529, 624.
 Rowntree, Brown u. Roth 449, 452, 461.
 Rowntree, Clark u. Hanson 459.
 Rowntree u. Ball 461.
 Rowntree u. Snell 461.
 Rowntree s. Boothby 451.
 Rowntree s. Caldwell 466.
 Rowntree s. Greene 460.
 Rowntree s. Snell 450, 461.
 Rowntree s. Weir 476.
 Rowntree, L. G. 721.
 Rowntree, L. G., u. A. W. Adson 774.
 Rowntree, L. G., s. Allan 465.
 Roy s. Widal 476.
 Royali s. Calder 466.
 Rubinstein 305, 464.
 Rubner 526, 571, 578, 581, 624, 626, 628, 797, 846, 950.
 Ruckenstein 464.
 Rudder, B. de 756, 781.
 Rudinger 51, 52, 168, 184, 191, 229, 230, 449.
 Rudinger s. Eppinger 451, 454.
 Rudinger s. Falta 454.
 Rudinski 806.
 Rückart 296, 464.
 Rückert 295, 485, 618.
 Rückert s. Heilmann 463.
 Ruedemann 20, 449.
 Räder 444.
 Räder u. Wolf 474.
 Rühl 230.
 Rühl u. Thaddea 461.
 Rühl, A. 990, 1006.
 Ruff, S. 1000, 1001, 1003, 1004, 1006.
 Ruff, S., u. H. Strughold 1005.
 Ruff, S., s. Gauer, O. 1006.
 Ruff, S., s. Strughold, H. 1006.
 Ruggieri 583.
 Ruggieri s. Borruso 625.
 Ruggieri 474.
 Ruggles, H. E. 648, 763.
 Ruhemann 823, 824, 950.
 Ruhmann, W. 780.
 Ruland s. Loeser 448.
 Rummert 434, 474.
 Runne 103.
 Runowa, M. F., s. Kopylow, M. V. 767.
 Rupilius 550.
 Rusch 301.
 Rusch, Palmer u. Kundert 464.
 Rush 294.
 Rush, Bilderbrack, Slocum u. Rogers 464.
 Ruška 493, 494, 588.
 Ruška u. Oestreicher 618, 628.
 Ruška u. Quast 618.
 Ruška s. Wetzel 629.
 Russel 377, 380.
 Russel, Evans u. Croke 474.
 Rust 310, 464.
 Rutishauser 46, 368, 370, 375, 376, 377, 383, 474, 660.
 Ruzicka 301.
 Ryder 444.
 Ryder s. Simon 475.
 Rynearson 235, 236, 439.

- Rynearson, Snell u. Hausner 461.
 Rynearson s. Pencharz 473.
 Rynearson s. Plummer 449.
- Saalfeld-Saalfeld 628.
 Saalfels 544.
 Saalfels s. Dapper 622.
 Saar 296, 464.
 Sabbatani 173.
 Sabini 352.
 Sabrazès 358, 479.
 Sabrazès u. Bideau 618.
 Sabrazès u. Bonnes 474.
 Sabrazès u. Pièchaud 474.
 Sacchi 420, 438.
 Sacchi s. Vassale 475.
 Saegesser, M. 58, 59, 60, 61, 62, 63, 67, 140, 449, 453.
 Saenger 13, 53.
 Saenger u. Hühn 449.
 Saenger u. Sudeck 449.
 Saens, F. A., s. Coste 776.
 Sahara 505, 618.
 Sahara s. Kuré 621.
 Sahlgren 198, 456.
 Sainton 13, 14, 75, 289, 361, 449, 464, 474.
 Sainton u. Fayolle 449.
 Sainton u. Rathéry 450.
 Sajitz 550, 624.
 Sakai 965.
 Sakamoto, Saito 360, 474.
 Sakel 572.
 Sakel s. Dussik 625.
 Sakurai 499, 620.
 Sala s. Marañón 460.
 Salanitro 959.
 Salén 821, 822, 823, 950.
 Sali 385.
 Sali s. Schultze-Rhonhorf 475.
 Salis 401.
 Salis-Cohen 86.
 Salis-Cohen u. Weiß 474.
 Salle, V. 340, 356, 364, 474.
 Saller 6.
 Salmon 250, 461.
 Salomon 86, 89, 543, 548, 586, 624, 628, 848.
 Salomon s. Noorden v. 623.
 Salomon s. Rosenthal 624.
 Salomonsen 497, 620.
 Salus 380, 383, 434, 474, 533, 624.
 Salvesen 168, 170, 173, 456.
 Samet 379.
 Samet s. Braun 466.
 Sammartino 354.
 Sammartino s. Houssya 470.
 Sampayo 240.
 Sampyao, Lopez, Morales u. Lafuente 461.
 Sand 304, 305, 464.
 Sanders 292, 464.
 Sandiford 47, 231, 450, 581.
 Sandiford s. Boothby 445, 451, 459.
 Sandiford s. Wilder 629.
 Sandroil 357.
 Sandström 153, 202, 390, 450, 456.
 Sano 489, 496, 498, 618, 620.
 Santenoise 353.
 Santo, De 360, 435, 467, 474.
 Santoro 823.
 Sarbo 184, 456.
 Sarie 588.
 Saire s. Aubertin 627.
 Sarkander 229, 241, 245, 254.
 Sarkander s. Thaddea 461.
 Sarre, H. 975.
 Sarre, H., s. Kramer, K. 1006.
 Sarteschi s. Sotti 475.
 Sartorelli 533.
 Sartorius 892.
 Sartorius u. Viethen 959.
 Satch 496.
 Sato 120, 438, 452, 464, 474, 551.
 Sato s. Onozaki 623.
 Satoh 497, 620.
 Sattler 14, 16, 17, 18, 22, 25, 52, 75, 79, 80, 84, 98, 450.
 Sattler u. Borchardt 450.
 Sauer 765.
 Sauerbruch 27, 95, 188, 300, 450.
 Saulnier 304.
 Saulnier s. Moricard 464.
 Saupé 893.
 Saupé s. Rostoski 959.
 Saupé, E. 769.
 Saussure, De 983.
 Sautholzer 959.
 Savage 540.
 Schaal 120, 452, 529, 585.
 Schaal s. Solotarewa 624, 628.
 Schade 798, 809, 823, 826, 827, 830, 831, 833, 834, 836, 844, 861, 950, 951.
 Schade, H. 747, 749, 780.
 Schadow 580, 589.
 Schadow u. Sehstedt 628.
 Schadow s. Kestner 627.
 Schäfer 337, 474.
 Schäfer u. Herring 474.
 Schäfer s. Magnus 472.
 Schaefer 378, 435, 531, 624.
 Schaefer s. Engelbach 468.
 Schaefer s. Oliver 473.
 Schaffer 159, 296, 304, 323, 358, 363, 456, 474.
 Schaffer 52, 450, 616.
 Schal 56.
 Schaltenbrand 880, 965.
 Schaltenbrand s. Lorey 956.
 Schanz 731.
 Schapiro 305, 464.
 Scharp 40, 450.
 Scharppf 522.
 Scharrer 5, 296, 316, 464, 474.
 Scharrer u. Gaupp 474.
 Scharrer s. Gaupp 469.
 Scharsich, K. 767.
 Schattenfroh 526, 624.
 Schaumann 436, 474.
 Schede 783, 795.
 Scheele 892, 959.
 Scheele-Herxheimer 770.
 Scheer 196, 456.
 Scheffer, L. 58.
 Schellong 239, 397, 411, 412, 418, 428, 461, 474, 541, 572, 674, 1006.
 Schellong u. Hufschmid 626.
 Schellong u. Kaestner 624.
 Schellong u. Kramer 626.
 Schemensky 592, 629.
 Schenck 555, 556, 626.
 Schenk 690.
 Schenk, Dieballa, Entz, Katz, u. Sonnenfeld 770.
 Scheps 435.
 Scheps u. Elmer 468.
 Schereschewsky 340, 416, 474.
 Scherf 117, 311, 442, 464.
 Scherrer 433, 474, 563.
 Scherrer s. Chatagnon 625.
 Scherwinsky 46, 450.
 Scheur 892, 959.
 Schickele 298.
 Schicker 304, 464.
 Schieferdecker 156.
 Schieferdecker s. Schultze 456.
 Schielhof 89.
 Schielhof s. Hektoen 447.
 Schier u. Stern 795.
 Schierl 115, 452.
 Schiff 56, 197, 456, 474.
 Schiff u. Peiper 450.
 Schiffer 189.
 Schiffer u. Rheindorf 456.
 Schilf 88, 820, 962.
 Schilf u. Heinrich 450.
 Schilf s. Dautin 960.
 Schilf s. Feldberg 948.
 Schiller 270, 310, 464.
 Schiller s. Urbach 465.
 Schiller s. Altschul 954.
 Schilling 373, 375, 380, 381, 382, 386, 474.
 Schilling u. Schmitz 474.
 Schilling s. Baumann 958.
 Schimert, G. 994.
 Schimert, G., s. Diedrich, S. 1006.
 Schimmelpfeng 381, 474.
 Schindler, W., s. Popper, H. 772.
 Schinz 957.
 Schinz, Baensch u. Friedl 795.
 Schinz, Morell u. Stewart 766.
 Schinz u. Uehlinger 770.
 Schinz u. Zollinger 962.
 Schinz s. Clairmont 767.
 Schinz, H. R. 641, 762, 766.

- Schinz, H. R., W. Baensch u. E. Friedl 762, 771, 778.
 Schipatschoff 737, 738, 778.
 Schirmer 575, 586, 628.
 Schittenhelm 52, 56, 59, 60, 62, 89, 104, 121, 129, 147, 259, 299, 304, 312, 450, 464, 550, 556, 588, 626, 628.
 Schittenhelm u. Büchler 450, 464.
 Schittenhelm u. Eisler 450, 452, 624.
 Schittenhelm u. Weichardt 453.
 Schittenhelm s. Eisler 451.
 Schittenhelm, A. 700, 744, 745, 779, 780.
 Schittenhelm, A., u. H. Schlecht 772.
 Schlagenhauer 202, 458.
 Schlapp 588.
 Schlapp s. Deutsch 627.
 Schlecht 536, 624.
 Schlecht, H. 700.
 Schlecht, H., s. Schittenhelm, A. 772.
 Schleicher 417, 609, 610, 611, 612.
 Schleicher s. Camerer 466, 631.
 Schlesinger 50, 64, 156, 159, 166, 353, 354, 357, 361, 365, 450, 456, 474, 658, 696, 702, 711, 765, 772, 778.
 Schlesinger s. Randerath 959.
 Schlesinger, H. 772, 773, 775.
 Schlichting 964.
 Schliephake, E. 774.
 Schlomka 905, 907.
 Schlomka u. Schrader 962.
 Schlomka s. Schrader 962.
 Schloßmann 547, 621, 624, 626.
 Schlotthauer 429, 474.
 Schlüter 602, 631.
 Schmalz 296, 464.
 Schmerz 957.
 Schmidt 179, 296, 312, 359, 371, 381, 382, 450, 474, 483, 536, 552, 583, 621, 624, 628, 632, 831, 862, 951, 957, 978, 1005.
 Schmidt u. Kairies 950.
 Schmidt u. Sellschopp 616.
 Schmidt s. Baumgartner 453.
 Schmidt-la Baume 164, 456.
 Schmidt v. Elmendorf 500.
 Schmidt v. Elmendorf u. Effkemann 620.
 Schmidt, Ad. 747, 780.
 Schmidt, C. F., s. Comroe, J. H. jr. 1005.
 Schmidt, H. 44, 260, 462.
 Schmidt, M. B. 614, 670, 766.
 Schmidt, O. 650.
 Schmidt, P. 464.
 Schmidt, R. 238, 711.
 Schmincke 223, 385, 459, 474.
 Schmitt 888, 957.
 Schmitz 233, 375, 386, 618.
 Schmitz u. Kühnau 461.
 Schmitz s. Schilling 474.
 Schmolck 642, 763.
 Schmorl 201, 202, 216, 376, 435, 458, 783, 795, 893.
 Schmorl u. Molineus 474.
 Schmorl s. Rostoski 959.
 Schmorl, G. 653, 682, 730, 766, 769, 777.
 Schmorl, G., u. H. Junghanns 762.
 Schmücker u. Pfander 962.
 Schneider 60, 85, 91, 310, 320, 437, 450, 464, 474, 498, 665, 957.
 Schneider u. Widmann 450.
 Schneider s. Bomskov 619.
 Schneider s. Marx 472.
 Schneider s. Sigler 962.
 Schneider, E. C. 981, 984.
 Schneider, E. C., s. Douglas, C. 1005, 1006.
 Schneider, M. 996, 1006.
 Schnelke 65.
 Schmetz 906, 962.
 Schneyer 219, 458, 766.
 Schnitker, van Roatle u. Cutler 452.
 Schnitzler s. Isenschmidt 463.
 Schockaert 450.
 Schoedel 90, 450.
 Schoedel, W. 975, 976, 1006.
 Schoedel, W., s. Benzinger, Th. 1005.
 Schöedel, W., s. Jensen, K. 1006.
 Schoeller 2, 309, 464, 503.
 Schoeller, Dohrn u. Hohlweg 465.
 Schoeller u. Dohrn 474.
 Schoeller u. Gehrke 465.
 Schoeller s. Junkmann 619.
 Schoeller, W., s. Junkmann 447.
 Schoen 474, 571, 624.
 Schön s. Hofhauser 625.
 Schoen, R., s. Levaditi, C. 71.
 Schönborn 84, 85, 456.
 Schönbrunner, E. 755, 781.
 Schöne 32, 962.
 Schöne s. Misske 448.
 Schoenlein 823, 829.
 Scholl s. Popper 959.
 Scholtz 174, 215, 456, 458, 641.
 Scholz 152, 453, 758, 771, 880, 957.
 Schonfeld 304, 465.
 Schopp u. Selbach 620.
 Schorn 493.
 Schorn s. Skraup 618.
 Schorr 794.
 Schorr s. Bakwin 795.
 Schott 962.
 Schottmüller 299, 465, 596, 692, 693, 694, 697.
 Schrader 905, 907, 962.
 Schrader u. Schlomka 962.
 Schrader s. Pietrusky 961.
 Schrader s. Schlomka 962.
 Schramm 486.
 Schramm u. Wolff 618.
 Schreus 87, 450.
 Schridde 221, 459, 900, 903, 962.
 Schridde u. Alvensleben 962.
 Schrijver 115, 452.
 Schroeder 234, 239, 355, 495, 573, 626.
 Schroeder u. Eltester 468.
 Schroeder s. Stepp 618, 626.
 Schrötter, v. 935, 941, 991, 1006.
 Schrötter, v., s. Durig 952.
 Schroetter, v., s. Heller 964.
 Schrötter, V. 84, 450.
 Schroff 380.
 Schroff s. Meythaler 472.
 Scheingart 534.
 Scheingart s. Bonorino 622.
 Schubert 970.
 Schüller 90, 180, 386, 456, 474, 774.
 Schüller, A. 770.
 Schürer-Waldheim 66.
 Schürer-Waldheim u. Windholz 450.
 Schürch 957.
 Schürmann 415, 475, 680, 857, 951.
 Schürmeyer 65.
 Schürmeyer u. Wissmann 450.
 Schütz, E. 1006.
 Schützing 74, 450.
 Schugt 888, 957.
 Schuhmacher u. Roth 459.
 Schultz 56.
 Schultz s. Siebeck 624.
 Schultze 59, 156, 163, 264, 352, 354, 355, 361, 362, 364, 372, 456, 500, 620.
 Schultze u. Fischer 474.
 Schultze s. Schieferdecker 456.
 Schultze s. Sturm 450.
 Schultze-Rhonhof 385.
 Schultze-Rhonhof, Niederthal, Sali, Lucien u. Parisot 475.
 Schultze, F. 156, 474, 780.
 Schultze, F., u. Jores 474.
 Schultze, K. W. 474.
 Schultze, W. H. 782.
 Schulz 139, 362, 475.
 Schulze 866.
 Schulze u. Rothmann 954.
 Schulze s. Henschke 953.
 Schulze, Fritz 670, 767.
 Schumacher 222, 611, 632.

- Schumm 746.
 Schumm s. Jochmann 770.
 Schuntermann 428.
 Schur 417, 489, 496, 563, 620.
 Schur u. Löw 618.
 Schur u. Medvei 475, 626.
 Schwaibold 58.
 Schwanz 453.
 Schwartz 213.
 Schwartz s. Hamilton 457.
 Schwartzbach 89.
 Schwartzbach u. Uhlenhut 450.
 Schwartzbach s. Uhlenhut 450.
 Schwartz, K. 763.
 Schwarz 462, 554, 626, 628, 682, 769.
 Schwarz, G. 260.
 Schwarz, W. 982, 995.
 Schwarz, W., u. H. Malikiös 1006.
 Schwarz, W., s. Materf, D. 1006.
 Schwarze 964.
 Schweeger s. Falta 451.
 Schweinitz, de 323.
 Schweitzer, Morton G., s. Wilson, May G. 775.
 Schweizer 957.
 Schwenk 308.
 Schwenkenbecher 422, 475, 526, 586, 624, 628.
 Schwetzer 877.
 Schwiegk s. Dietrich 622.
 Schwiegk, H., s. Dietrich, S. 1006.
 Schwoner 353, 363, 475.
 Scipiadès 653, 765.
 Scott s. Collip 453.
 Scowen 92, 305.
 Scowen u. Spence 450..
 Scoz 487, 488, 489, 494, 496, 499, 504, 618, 620, 621.
 Scoz, Baer u. Boeri 618, 620.
 Scoz u. Micheli 618, 620.
 Scoz s. Quagliariello 618.
 Scriba 378, 475.
 Sculichetti, A. M. 641.
 Sculichetti, A. M., s. Lambert, W. V. 762.
 Sears 352, 475.
 Sédallian 589.
 Sédallian s. Mouriquand 628.
 Sée, G., s. Debré, Robert 779.
 Seeger 2.
 Seeger u. Tidow 779.
 Seekles 174.
 Seekles s. Sjollema 456.
 Seel 964.
 Segall 66.
 Segall s. Starr 450.
 Segerdahl 848, 951.
 Segesser 536, 624.
 Segond 450.
 Sehestedt 589.
 Sehestedt s. Schadow 628.
 Seidlin 199.
 Seifert 507.
 Seifert u. Müller 624.
 Seitz 87, 275, 310, 450, 873, 877, 954.
 Sekigucki 435, 475.
 Selbach 497.
 Selbach s. Schopp 620.
 Selbie, F.-R., s. Levaditit, C. 771.
 Selby 435.
 Selby s. Davison 467.
 Selert 450.
 Seligmann 536, 624.
 Selka s. Kienböck, R. 770.
 Selle u. Westra 475.
 Sellei, J. 781.
 Sellschopp 483.
 Sellschopp s. Schmidt 616.
 Selye 360.
 Selye s. Kutz 471.
 Senator 353, 355, 475, 775.
 Senator, H. 781.
 Sendrall 353.
 Sendrall s. Cestan 467.
 Sequeira 261.
 Sequeira s. Bulloch 462.
 Serejski 601, 630.
 Sergeant 239, 461.
 Serghy, R. u. M., s. Kienböck 766.
 Sessa 475.
 Seuffer 576, 628.
 Sevringhaus 465.
 Sewerin s. Forschbach 451.
 Sexton 305, 465.
 Seyler 555.
 Seyler s. Hoppe 625.
 Seynsche 888, 957.
 Seyring 963.
 Sézary 227, 461.
 Shalcross 475.
 Shapiro 403, 475, 517, 624.
 Sharpe 169, 170.
 Sharpe s. Burns, V. 456.
 Sharpe s. Findley 454.
 Sharpe s. Paton 456.
 Shav 24.
 Sheehan 416, 475, 501.
 Sheehan s. Mahoney 472, 620.
 Shelling 165, 168, 173, 174, 183, 184, 195, 196, 197, 198, 207, 210, 212, 214, 216, 218, 456, 458, 684.
 Shelling, David H., u. Allen F. Voshell 770.
 Shelton 337, 475.
 Shepardson 198.
 Shepardson s. Lisser 455.
 Sherill 583.
 Sherill s. Keeney 627.
 Sherill s. Mackay 628.
 Sherman 326, 502, 584.
 Sherman s. Goldzieher 469, 619, 627.
 Shi 497.
 Shi, Hao u. Mills 620.
 Shih u. Jung 959.
 Shinosaki 69.
 Shorr s. Hannon 457.
 Short 546.
 Short u. Currence 624.
 Shutschenko, B. 771.
 Sick 670, 767.
 Siebeck 62, 65, 72, 73, 102, 450, 526, 615, 624, 632.
 Siebeck, Schultz, Hencke u. v. Weizsäcker 624.
 Siebert 56.
 Siebert s. Zondek 457.
 Siegenbeck van Heukelom 624.
 Siegenbeck van Heukelom s. Nolen 624.
 Siegert 104, 450, 452.
 Siegert, F. 644, 763.
 Siegmund s. Dietrich 265, 459.
 Siemens 615, 632.
 Sigaud 614, 632.
 Sigler u. Schneider 962.
 Signy 696.
 Sigurini 356.
 Sigurini u. Caporiacco 475.
 Silberstein 502.
 Silberstein, Gottdenker u. Geiger 620.
 Silvani, A., s. Battistini, S. 773.
 Silver 439, 475.
 Silvette 239, 246.
 Silvette u. Britton 475.
 Silvette s. Britton 459.
 Simkins 551, 624.
 Simmonds 407, 411, 416, 435, 436, 439, 475, 777.
 Simon 444, 571, 626.
 Simon u. Ryder 475.
 Simonds, J. P. 416.
 Simonen 434.
 Simons 143, 438, 599, 600, 630.
 Simonson 578.
 Simonson u. Riesser 628.
 Simonson, G. 641.
 Simonson, G., s. Rochlin, G. 763.
 Simpson 222, 241, 264, 267, 360, 459, 461, 462.
 Simpson, De Fremery, u. Macbeth 462.
 Simpson u. Joll 462.
 Simpson s. Evans 468.
 Simpson s. Kay 458.
 Singer s. Peteri 782.
 Singer, K. 755, 781.
 Sioli 187, 456.
 Sjövall 435, 475.
 Sjollema 174, 183, 184.
 Sjollema u. Seekles 456.
 Skerli 272, 465.
 Skordeur 957.

- Skouge 819, 820, 950.
 Skraup 493.
 Skraup, Strieck u. Schorn 618.
 Sladović s. Bomskov 458.
 Slauck, A. 694, 775.
 Slauk 115, 452.
 Sleeth 551.
 Sleeth s. Liere, van 623.
 Slocum 294.
 Slocum s. Rush 464.
 Slome s. Hogben 470.
 Slotopolsky 572, 626.
 Slyke, van 175, 233, 493, 979.
 Slyke, v., u. Fitz 618.
 Slyke, van, s. Peters 456.
 Smedley 487.
 Smedley s. Nunn 618.
 Smith 30, 32, 33, 82, 89, 168, 172, 211, 297, 337, 373, 397, 438, 465, 475, 488, 496, 497, 501, 505, 528, 551, 578, 581, 621.
 Smith u. Calvin 450.
 Smith u. Chamberlin 624.
 Smith s. Benedict 627.
 Smith s. Cahill 466.
 Smith s. Channon 617.
 Smith s. Hoxie 447.
 Smith s. Levine 618.
 Smith s. Magen 448.
 Smith s. Noble 473.
 Smith s. Nourse 456.
 Smith s. Quervain, de 453.
 Smith s. Raper 620.
 Smith s. Wang 624.
 Smith s. Wilder 629.
 Smith, Austin T., s. Smith, R. Manges 767.
 Smith, Ph. E. 641, 666.
 Smith, Ph. E., u. E. C. Mac Dowell 763.
 Smith, R. Manges, u. Austin T. Smith 767.
 Snaper, L. 766.
 Snapper 200, 211, 218, 219, 583, 687, 762.
 Snapper u. van Crefeld 628.
 Snapper u. Parisel 458.
 Snapper u. Posthuma 770.
 Snapper, J., u. Ch. Parisel 770.
 Snell 7, 48, 54, 198, 228, 236, 238, 250, 252, 333, 456, 888, 957.
 Snell, Ford u. Rowntree 450.
 Snell u. Rowntree 461.
 Snell, Wilder u. Cragg 461.
 Snell s. Rowntree 461.
 Snell s. Rynearson 461.
 Snow 352.
 Snow u. Whitehead 475.
 Sober 602.
 Sober u. Peinado 631.
 Soffer 241.
 Sohlern 530, 624.
 Sokolow 382.
 Soler s. Marañon 448.
 Solis 612.
 Solis, Cohen u. Weiss 632.
 Sollazo 554.
 Solomon 551.
 Solomon s. Kopp 951.
 Solotarewa 529, 585.
 Solotarewa, Schaal, Goldmann u. Zwilichowskaja 624, 628.
 Somers 356, 475.
 Somervell, J. 978, 1006.
 Sommer 310, 386, 465, 475.
 Somogyi 289.
 Somogyi u. Fenyes 465.
 Sonne 865, 954.
 Sonne s. Hausmann 953.
 Sonnenberg 766.
 Sonnenburg 812, 814, 843.
 Sonnenburg u. Tschmarke 950, 951.
 Sonnenfeld 690.
 Sonnenfeld s. Schenk 770.
 Sonques 81.
 Sonques u. Lermoyez 450.
 Soós 320.
 Sopp 497.
 Sorkin 497, 499, 500.
 Sorsby 401, 612, 632.
 Sorsby s. Cockayne 467, 631.
 Soskin 491.
 Soskin u. Campbell 620.
 Soskin s. Leites 619.
 Soskin s. Levine 618.
 Sosman 366, 384, 475, 530, 624.
 Sotti 362, 364.
 Sotti u. Sarteschi 475.
 Sourdel s. Marañon 472.
 Spang 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37.
 Spang u. Korth 450.
 Spaniermann 374, 375, 475.
 Spark 378.
 Spatz 62, 294, 295, 296.
 Spatz s. Driggs 463.
 Spéder 767.
 Spence 92, 305, 311, 465, 475.
 Spence s. Scowen 450.
 Spengler 64.
 Spengler s. Jagie 447.
 Spiegel 156, 162, 165, 456.
 Spiegel u. Nishikawa 456.
 Spiers 491, 506.
 Spiers s. Fazikas 621.
 Spiers s. Himwich 617.
 Spiller, U. 771.
 Spindler, v. 957.
 Sprio u. Pfanner 775.
 Spiro u. Pfauner 775.
 Spitz 374, 475, 547, 624.
 Springer 305, 465.
 Sprinzels 336, 475.
 Sprunt 601, 630.
 Staa, v. 660.
 Staa, v., s. Hansen 454, 764.
 Stadelmann 359.
 Stadelmann s. Fraenkel 468.
 Stadler 769.
 Staehelin 44, 812, 825, 831, 850, 950, 951, 954, 962, 964, 965, 982, 1006.
 Stähler 304, 465.
 Staemmler 435, 475, 833, 950.
 Städtner 769.
 Stahl s. Kittel 953.
 Stahl s. Loeb 460.
 Stainsby 712.
 Stapleton 784, 795.
 Stapleton s. Hutchinson 795.
 Starkenstein 931, 964.
 Starling 1.
 Starling u. Verney 475.
 Starlinger 140, 453.
 Starr 64, 66, 87, 104.
 Starr u. Patton 450.
 Starr, Walcott, Segall u. Means 450.
 Starup 491, 618.
 State 361.
 Staub 439, 501, 551, 624.
 Staub s. Rothschild 620.
 Staunig, K. 777.
 Steckner 310.
 Steckner s. Cobet 463.
 Steckner s. Ratschow 464.
 Stefan 416, 475, 559, 594, 626, 629.
 Stefanutti 372, 374, 380, 382, 475.
 Steffen, H. 242, 244, 461.
 Steffens 716.
 Stefko 555, 626, 628.
 Stegemann 49, 450, 576, 628.
 Stehle 436, 475.
 Steiger 354, 357, 359, 475.
 Steiger u. Reichstein 461.
 Stein 475.
 Steinach 286, 292, 305, 310, 313, 465.
 Steinbach 282.
 Steiner 428, 434, 475.
 Steiner, F., s. Claussen, F. 773.
 Steinfeld, Fr. 781.
 Steinfeld, Fr., s. Steinitz, H. 781.
 Steinhäusen 850, 857, 952.
 Steinheim 153, 181, 456.
 Steinitz 65.
 Steinitz u. Thau 450.
 Steinitz, H. 760, 782.
 Steinitz, H. u. Fr. Steinfeld 781.
 Steinke s. Janitzky 958.
 Stellwag 17, 450.
 Stempel 782.
 Stengel 86.
 Stenström 39.
 Stenström s. Liljestränd 448.
 Stenvers 182, 320, 456.
 Stephan, E. 768.
 Stephens 563, 626.
 Stephenson s. Swan 475.

- Stepp 103, 198, 311, 456, 465, 495, 573, 603, 625, 626, 628, 631.
 Stepp, Kühnau u. Schroeder 618, 626.
 Stepp u. Kühnau 450.
 Sterlinger 434, 475.
 Stern 169, 170, 274.
 Stern s. Frank 454.
 Stern s. Schier 795.
 Sternberg 340, 347, 352, 353, 361, 364, 475.
 Sternberg, M. 672, 765, 768.
 Sterren, H. A. van der 782.
 Steuber 489.
 Steuber s. Baumgardt 617.
 Stevens 364, 475.
 Stevenin 579.
 Stévine 231.
 Stévine s. Labbé 460.
 Stewart 89, 224, 234, 246, 253, 388, 389, 475, 491, 505, 621, 669.
 Stewart s. Lyon 628.
 Stewart s. Meyer, O. 472.
 Stewart s. Rogoff 449, 461.
 Stewart s. Schinz 766.
 Stewart-Morel 9.
 Stewart, M., s. Ingram, J. T. 780.
 Sticker 796, 815, 816, 819, 823, 826, 827, 832, 835, 950.
 Stiefler 533, 624.
 Stier 270, 465.
 Stieve 269, 292, 302, 305, 465, 500, 620.
 Stigler 849, 947, 952, 965.
 Still 776.
 Stilller 614, 632.
 Stocker 196, 456, 624.
 Stocker s. Parhon 473.
 Stockes s. Allen 462.
 Stockinger 374.
 Stockinger u. Berchtold 475.
 Stoekmann 748.
 Stockton 551.
 Stockton s. Tainter 624.
 Stodtmeister 397, 412, 475.
 Stöhr 492, 503, 618, 621.
 Stöhr s. Henle 617.
 Stoeltzner 779.
 Stoeltzner 745, 765, 784, 795.
 Störmer 2.
 Störing 498, 962.
 Störing, F. K., s. UMBER, F. 775.
 Stötter, G., s. UMBER, F. 775.
 Stoke 522.
 Stoker 528.
 Stokes 305.
 Stolz 580.
 Stolz s. Pollitzer 628.
 Stone 75, 197, 450, 475, 770.
 Stone, Owings u. Gey 456.
 Storm 62.
 Storz 624.
 Storz u. Kirk 624.
 Stout s. Cahill 466.
 Stramberg 606, 631.
 Strandell 363, 475.
 Strang 527, 536, 542, 580, 624.
 Strang, McClugage u. Brownlee 628.
 Strang, McClugage u. Frank 624.
 Strasburger 606, 631, 892, 959.
 Strasser 536, 548, 624, 950.
 Straub 63, 450, 543, 547, 624, 826.
 Straub, W. 307, 465.
 Straube 573, 626.
 Strauber 626.
 Strauch 398, 475.
 Strauss 421, 430, 475, 748, 775, 776, 879, 957.
 Strauss s. Harrop 460.
 Strauss s. Wohlwill 952.
 Strauss, H. 425, 426, 432, 776.
 Streber 304.
 Streber s. Goldschmidt 463.
 Strecker 377, 475.
 Strenger 435, 475.
 Stricker 560.
 Stricker s. Hönlinger 625.
 Strieck 325, 411, 493, 505, 542, 559, 621.
 Strieck u. Mullholland 626.
 Strieck s. Grafe 622, 625.
 Strieck s. Grünthal 621.
 Strieck s. Skraup 618.
 Stroebe 233, 413, 418, 475, 491, 561, 567, 618, 626.
 Stroebe s. Bergmann, v. 621.
 Strohmann 658, 765.
 Stroink 946, 998.
 Stroink s. Bornstein 964.
 Stroink s. Bornstein, A. 1005.
 Stromeyer s. Lichtwitz 471.
 Stroomann 560.
 Stroomann u. Lauer 626.
 Strouse 528, 579.
 Strouse s. Wang 624.
 Strouse, Wang u. Dye 628.
 Strümpell, v. 185, 352, 358, 359, 475, 596, 629, 715, 752, 765, 776, 778, 781, 793, 795.
 Strughold, H. 990, 992, 993, 1006.
 Strughold, H., u. S. Ruff 1006.
 Strughold, H., s. Ruff, S. 1005.
 Strunz 599, 630.
 Struthers 210.
 Struthers s. Dawson 457.
 Stubbe 959.
 Stüber 359, 475.
 Stumme 189, 456.
 Stumpf 624.
 Sturgis 30, 49, 114, 131, 452.
 Sturgis u. Tompkins 450.
 Sturgis u. Whiting 452.
 Sturm 103, 826.
 Sturm u. Schultze 450.
 Sturm s. Veil 450, 950.
 Sturm, A. 58, 59.
 Succi 552.
 Sudeck 13, 44, 64, 450, 778.
 Sudeck s. Saenger 449.
 Sudeck, P. 662, 764.
 Süllmann 485.
 Süllmann u. Wilbrandt 618.
 Suermondt 256.
 Stüssmann, V. 456.
 Suker 16, 17.
 Sulkowitsch, H. W. 659.
 Sulkowitsch, H. W., s. Al-bright, F. 765.
 Sullivan 498.
 Sullivan u. Canneron 618.
 Sullivan s. Zwemer 461.
 Sundberg 452.
 Sundelin, F. 775.
 Sunder-Plassmann 5, 26, 29, 45, 67, 222, 450, 459.
 Sundgren 64.
 Sundgren s. Tillgren 450.
 Sundt, H. 718, 776.
 Suomalainen 496, 618.
 Sure 491.
 Sure, Kik u. Church 618.
 Svenningsen 770.
 Svenson 581.
 Svenson s. Jaquet 627.
 Swan u. Stephenson 475.
 Sweeney 429, 475.
 Swicicki 88, 450.
 Swift 718.
 Swingle 224, 227, 232, 233, 234, 235, 237, 241, 245, 253, 266.
 Swingle, Parkins, Taylor u. Morell 462.
 Swingle u. Pfiffner 461.
 Swingle s. Greene 460.
 Swingle s. Harrop 460.
 Swingle s. Parkins 462.
 Swingle s. Pfiffner 461.
 Sydenham 823.
 Sylla 299, 465, 550, 579, 624, 628.
 Sylvest, E. 755, 781.
 Synwold 749.
 Szákall 578, 862.
 Szákall s. Lehmann 628, 951.
 Szasc, E. 58.
 Szathmary 291.
 Szent-György 226, 243.
 Szpingier 489, 493.
 Szpingier s. Henle 617.
 Tachan 53, 450.
 Taeger 258.
 Taft 959.
 Tainter 551.
 Tainter, Stockton u. Cutting 624.
 Tainter u. Cutting 624.

- Tainter u. Wood 624.
 Tainter s. Cutting 622.
 Takahashi 175.
 Takao 435, 475.
 Takata 495, 618.
 Takeda 120.
 Takeda s. Kusakari 452.
 Talbot 508, 579, 588, 629, 862, 952.
 Talbot u. Broughton 624.
 Talbot u. Michelsen 952.
 Talbot u. Worchester 624.
 Tallquist 442, 475.
 Tamburini 365, 475.
 Tanaka 551.
 Tanaka s. Nishino 623.
 Tandler 285, 533, 614, 632, 635.
 Tandler u. Gross 624, 763.
 Tangl 497, 620.
 Tannenberg 249.
 Tannenberg s. Jaffe 460.
 Tannhauser 226.
 Tannhoffer, v. 485.
 Tannhoffer, v., s. Farkas 617.
 Tanzi 497.
 Tanzi u. Agostini 620.
 Tappeiner, v. 869.
 Taylor 211, 241, 266, 682, 769, 858.
 Taylor s. MacLeod 951.
 Taylor s. Parkins 462.
 Taylor s. Pfiffner 461.
 Taylor s. Swingle 462.
 Tchi 578.
 Teacher 380, 383, 475.
 Teall, C. G. 659, 765.
 Tedeschi 89, 450.
 Teel 249, 353, 354, 363, 439, 475.
 Teel u. Cushing 475.
 Teel u. Watkins 475.
 Teel s. Putnam 461, 473.
 Teitge 310, 465.
 Teleky 892, 959, 963.
 Tellaces 13.
 Tendeloo 614, 632.
 Teploff u. Mescheriskaja 954.
 Teppson 175.
 Terbrüggen 524, 624.
 Terhedebrügge 552, 553, 559, 560, 584, 589, 605, 606.
 Terhedebrügge s. Lauter 626, 628, 631.
 Terroine 555, 556, 626.
 Terroine u. Trimbach 626.
 Teschendorf, H. J. 770, 776.
 Tesseraux 376, 381, 382, 383, 384, 385, 475.
 Texler 480.
 Texler s. Merselis 616.
 Tezner 159, 177, 456.
 Thaddea 43, 50, 103, 227, 229, 230, 232, 233, 241, 245, 246, 252, 254, 354, 450, 461, 498, 573, 620, 626.
 Thaddea u. Sarkander 461.
 Thaddea u. Waly 450.
 Thaddea s. Rühl 461.
 Thaler 182.
 Thaler s. Adler 453.
 Thannhauser 53, 54, 319, 357, 418, 450, 492, 497, 499, 507, 513, 514, 515, 516, 534, 560, 570, 571, 576, 577, 578, 588, 598, 607, 618, 620, 621, 624, 625, 626, 629, 630, 819, 950.
 Thannhauser u. Curtius 475.
 Thannhauser, S. 775.
 Thau 65.
 Thau s. Steinitz 450.
 Thaysen 660.
 Theobald 379, 437, 475.
 Theobald u. Verney 475.
 Thiele 963.
 Thiele u. Reinhard 963.
 Thiele, W. 781.
 Thiemich 155, 157, 162, 456.
 Thierny 397, 414, 475.
 Tholnes 794, 795.
 Thomas 247, 296, 741.
 Thompson 486.
 Thompson s. Cuthbertson 617.
 Thompson 57, 82, 87, 91, 92, 120, 207, 214, 249, 312, 360, 382, 450, 452, 465, 475.
 Thompson u. Collip 458.
 Thompson u. Harris 456.
 Thompson u. Pugsley 458.
 Thompson s. Collip 467.
 Thompson s. Cushing 467.
 Thompson s. Kutz 471.
 Thompson s. Loeser 448.
 Thomson 487, 618, 718, 965.
 Thorn 237, 255, 266, 309, 461.
 Thorn, Grollmann u. Engel 461.
 Thorn u. Engel 462.
 Thorn u. Nelson 461.
 Thune 53, 450.
 Thyrenius 53.
 Tiberi 504, 588.
 Tiberi s. Adler-Mönnich 616, 620, 627.
 Tidow s. Seeger 779.
 Tiel 268.
 Tiemann 232, 461.
 Tietz s. Rosenow 779.
 Tigerstedt 554.
 Tilden 416.
 Tilden s. Gotshalk 469.
 Tileston s. Underhill 456.
 Tiling 74, 450.
 Tillaux 11, 109, 450.
 Tillgren 64.
 Tillgren u. Sundgren 450.
 Tilmann, O. 978, 994.
 Tilmann, O., s. Opitz, E. 1006.
 Timbres 491.
 Timbres s. Holt 617.
 Timme 88, 221, 450, 459.
 Timoféeff 887.
 Timoféeff-Ressovsky 957.
 Tinel s. L'Abbé 461.
 Tisdall 174, 176.
 Tisdall, Kramer u. Howland 456.
 Tisdall s. Gamble 454.
 Tissier s. Carnot 467.
 Tobler 784, 785, 795.
 Todd 82.
 Tönges 893.
 Tönges u. Kalbfleisch 959.
 Toennissen 797, 950.
 Tönnis 326.
 Toennissen 475.
 Tolenaar 266, 462.
 Tomorug s. Parhon 473.
 Tompkins 30, 49.
 Tompkins s. Sturgis 450.
 Tonutti 487, 618.
 Tooke 236, 255.
 Tooke, Power, Kepler 461.
 Topper 579.
 Topper u. Mulier 629.
 Torbert 588, 629.
 Torres 406.
 Torres-Carreras s. Cervera 467.
 Tosi 485, 618.
 Toyofuku 456.
 Trappe 758.
 Trappe s. Krause 781, 782.
 Traube 372, 377.
 Traugott 54, 450.
 Traut 480, 616.
 Trautwein 246.
 Trautwein s. Oefelein 461.
 Travia, L., s. Hermann, H. 1006.
 Treller 56.
 Trendelenburg 247, 436, 438, 475, 499, 620, 866.
 Trikojus 91.
 Trikojus s. Loeser 448.
 Trimbach 492, 555, 618.
 Trimbach s. Terroine 626.
 Tripoli 959.
 Trizzino 598, 630.
 Troell 48, 53, 80, 450, 769.
 Troell, Tyrenius u. Olovson 450.
 Troisier 429, 443, 475.
 Troissier 611.
 Troissier, Monnerot u. Du-maine 632.
 Tropp 230.
 Tropp u. Köhler 461.
 Trossat s. Cluzet 467.
 Trostler 873, 957.
 Trotsenburg, van 964.
 Trouseau 11, 23, 63, 88, 153, 154, 156, 159, 183, 189, 421, 424, 428, 432, 443, 450, 456, 475, 711.
 Trouseau u. Lasègue 783, 795.
 Toyofuku 165.
 Tschang 578.
 Tschang s. Bonnet 627.

- Tschering s. Butenanadt 463.
 Tschis s. Bonnet 627.
 Tschmarke 812, 814.
 Tschmarke s. Sonnenburg 950, 951.
 Tschudi, J. J. v. 983, 985.
 Tsutsui 588, 629.
 Türkheim 489.
 Türkheim, Kühnau u. Logaras 618.
 Türk 517, 518, 557, 624, 626.
 Turiaf s. Rathéry 623.
 Turin 44, 450.
 Turnbull 223, 385.
 Turnbull s. Hunter 457.
 Turnbull s. Leyton 458, 471.
 Turner 475, 499.
 Turner u. Khayat 620.
 Turner, J. C. 781.
 Turpin-Guillaumin s. Bourguignon 453.
 Tuzson 487.
 Tuzson s. Zechmeister 619.
 Tyner 528, 611, 624.
 Tyrenius s. Troell 450.
- Ühlinger, Erwin 664, 765, 769, 782.
 Uehlinger s. Schinz 770.
 Uemara 82, 450.
 Uffenheimer 155, 456.
 Uhlenbruck 527, 624.
 Uhlenhut 89, 221.
 Uhlenhut u. Schwartzbach 450.
 Uhlenhut s. Schwartzbach 450.
 Uhry, P., s. Debré, Robert 776.
 Uiberrack 106.
 Uiberrack s. Fenz 446.
 Ujma 86, 450.
 Ulrich 551, 588, 624, 629.
 Umber 54, 103, 299, 450, 475, 542, 553, 569, 602, 621, 626, 629, 630, 631.
 Umber u. Bürger 777.
 Umber, F. 693, 706, 713, 720, 723, 724, 771, 775.
 Umber, F., F. K. Störriing u. G. Stötter 775.
 Underhill 168, 174.
 Underhill u. Blatherwick 456.
 Underhill, Tileston u. Bogert 456.
 Underhill s. Gross 454.
 Unverricht 23, 82, 450, 571, 626, 781.
 Urbach 310, 465, 869.
 Urbach u. Konrad 954.
 Urbach u. Schiller 465.
 Urban 372, 374, 382, 475.
 Urban s. Heller 469.
 Ureche s. Parhon 456.
 Urechia 162, 194.
- Urechia u. Elekes 456.
 Urquhart u. Noble 962.
 Usuelli 504, 621.
 Uthoff 364, 475.
 Uyematsu s. Bryan 466.
- Vahle 864, 866, 954.
 Vahle s. Hausser 953.
 Valat 354, 475.
 Valdès 346, 352, 475.
 Valdignié 595.
 Valentin 648, 763.
 Vanderhoeven 87.
 Vanotti 83, 450.
 Vanucci 412, 489, 619.
 Vaquez 256.
 Vaquez u. Donzelot 461.
 Varangot 310, 465.
 Varela 397, 476.
 Variot 642.
 Variot u. Pironneau 763.
 Vars 234, 235.
 Vars s. Pfiffner 461.
 Vassale 153, 202, 420, 438.
 Vassale u. Generali 457, 458.
 Vassale u. Sacchi 475.
 Vastine 108.
 Vastine s. Pfahler 449.
 Vaubel, E., s. Klinge F. 771.
 Vaughan 366, 475, 820.
 Vaughan s. Harris 949.
 Vegesack 594, 629.
 Veil 59, 65, 184, 311, 312, 398, 426, 476, 780, 826.
 Veil u. Lipross 465.
 Veil u. Sturm 450, 950.
 Veil, W. 426.
 Veil, W. H. 450, 694, 748, 771, 775.
 Veit 418, 430, 476.
 Veits s. Fischer 963.
 Velden, von den 420, 436, 476, 615, 632.
 Velden, R. von den, s. Bayer, G. 762.
 Venzmer 312, 465.
 Verdun 189, 457.
 Verco, J. S. 767.
 Verdino 652.
 Verebley, v. 189, 457.
 Verga 476.
 Verkade 492, 493.
 Verkade u. Lee, van der 619.
 Vermehren 452.
 Verne 492.
 Verne s. Roger 618.
 Vernesco 359.
 Vernesco u. Zwillingler 476.
 Verney 425, 436, 437, 438, 476.
 Verney s. Hart 469.
 Verney s. Klisiecke 471.
 Verney s. Starling 475.
 Verney s. Theobald 475.
 Verniory 563.
 Verniory s. Massion 626.
- Verron 435, 476, 559, 626, 629.
 Verschuer, von 149, 289, 453, 608, 609, 615, 632.
 Versé 363, 476, 758, 782.
 Verstraeten 352, 476.
 Verzár 90, 226, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 237, 241, 246, 260, 267, 450, 452, 484, 498, 501, 550, 619.
 Verzár u. Arvay, v. 624.
 Verzár u. Laszt 619.
 Verzár s. Issekutz 619.
 Verzár s. Laszt 619.
 Vest 309.
 Vest u. Howard 465.
 Victor 247, 461.
 Vierordt 507.
 Viersma 46, 450.
 Viethen 892, 959.
 Viethen s. Sartorius 959.
 Vieux 563.
 Vieux u. Fau 626.
 Villa 429, 443, 476.
 Vincentius, de 485, 619.
 Vines 265, 266, 384, 531.
 Vines s. Broster 462.
 Violle 257.
 Violle s. L'Abbé 461.
 Virchow 138, 139, 147, 201, 247, 291, 346, 607, 631, 646, 705, 722, 787.
 Vischia 476.
 Vitaut 597, 630.
 Viterbi 554, 626.
 Vitruv 134.
 Vitry 504.
 Vitry s. Lostat 621.
 Voegtlin 153, 169, 170, 172, 173.
 Voegtlin s. MacCallum 455.
 Völker 461.
 Völker, R. 779.
 Vogel s. MacCallum 455.
 Vogelsang 360.
 Vogl, A., s. Bauer, J. 773.
 Vogt 296, 310, 450, 465, 500, 531, 567, 622, 626, 632, 745, 843, 907, 952, 962.
 Vogt s. Heuyer 463.
 Vogt s. Heyde 951.
 Vogt s. Klose 458, 619, 623.
 Vogt, A. 166.
 Vohwinkel 164.
 Voigt 220, 476.
 Voit 450, 480, 482, 616, 621, 629.
 Voit, F. 51.
 Volhard 242, 257, 259, 376, 461, 839.
 Volhard, E. 648, 716, 776.
 Volhard, E., u. W. v. Drigalski 763.
 Volkmann 712, 722, 762, 771.
 Vollmer 170.
 Vollmer s. György 454.
 Voronoff 286, 313, 465.

- Voshell 684.
 Voshell, Allen F., s. Shelling, David H. 770.
 Voss 69, 70, 184, 309, 353, 354, 359, 375, 381, 382, 450, 457, 476.
 Voss u. Hansen 450.
 Voss, Hans 758, 782.
- Wachholder 3.
 Waegner 957.
 Wagner 130, 131, 132, 133, 170, 175, 216, 497, 533, 602, 603, 604, 624, 627.
 Wagner s. Frank 454.
 Wagner s. Hepner 619.
 Wagner s. Nobel 452.
 Wagner s. Porges 765.
 Wagner s. Priesel 631.
 Wagner, E. L. 754, 781.
 Wagner-Jauregg 61, 124, 135, 142, 146, 147, 148, 151, 338, 450, 452.
 Wahl 90.
 Wahl, v. 592, 629.
 Wahlberg 53, 64, 66, 450, 563, 626.
 Walcott 66.
 Walcott s. Starr 450.
 Waldorf 450.
 Waldorp 358, 476.
 Waldvogel 584, 629.
 Wahlgreen 868.
 Wahlgreen s. Herlitz 953.
 Wakefield s. Hall 951.
 Wald, Le 682.
 Waldmann 712, 775.
 Walinski 56, 522, 529.
 Walinski u. Herzfeld 450, 624.
 Walko 82.
 Wallgren 670, 695.
 Wallgren s. Laurell 767.
 Wallgren, A. 772.
 Wallis, K., s. Hamperl, H. 762, 765.
 Walsh 41, 373, 533.
 Walter 49, 60, 598, 630.
 Walter s. Brüning 630.
 Walter s. Gütschow 766.
 Walter s. Kepler 462.
 Walter s. Krause 767.
 Walter s. Peterson 449.
 Walters 223, 256, 257, 258, 268, 383, 385.
 Walters, Wilder u. Kepler 459, 462.
 Walters s. Kelly, H. M. 461.
 Walton 453, 598.
 Waly 50.
 Waly s. Thaddea 450.
 Wang 500, 528, 579, 620.
 Wang, Strouse u. Smith 624.
 Wang s. Strouse 628.
 Wanke 215, 217, 218, 458.
 Warburg 977.
- Warren 211, 267.
 Warren s. Burrows 462.
 Warren s. Mason 458.
 Wartenhorst s. Jaksch 960, 961.
 Wartheim 221, 459.
 Wassermann 489, 504.
 Wassermann u. Baur 619.
 Wassermann s. Baur 616, 617, 620.
 Wassing 368, 374.
 Watanabe 170, 457.
 Waterhouse 461.
 Watkins 354.
 Watkins s. Teel 475.
 Watson 571.
 Watson s. Lueders 626.
 Watson s. Paton 456.
 Weber 55, 346, 373, 374, 379, 381, 450, 629, 666, 668, 718, 832, 950.
 Weber s. Marx 472.
 Weber, A. 1006.
 Weber, E. P. 476.
 Weber, H. 40.
 Weber, P. 264.
 Webster 305, 465.
 Wechsler 69, 491, 619.
 Wechtl 959.
 Wedler 325, 328, 359, 360.
 Wedler s. Kempf 471.
 Wedler, H. W. 326.
 Weese, Kurt 766.
 Wegelin 27, 28, 42, 44, 45, 123, 135, 136, 137, 138, 144, 145, 148, 150, 151, 221, 450, 452, 453, 521, 624, 962.
 Wegelin s. Quervain, de 453.
 Wegener 115.
 Wegner 452.
 Wehefritz 269, 272.
 Weher 450.
 Wehmer, M., s. Loewenberg, R. D. 778.
 Wehsarg, F. K. 776.
 Weichardt 147.
 Weichardts. Schittenhelm 453.
 Weidenfeld 843, 952.
 Weidenreich 615, 632.
 Weigel 962.
 Weigert 47, 450.
 Weijnbladh 97.
 Weil 434, 465, 701.
 Weil, A. 292, 433.
 Weil, A. J., u. B. Allolio 776.
 Weil, J. 476.
 Weil, Pierre, s. Bezançon 772.
 Weil, S. 476.
 Weill 353.
 Weill u. Gunsett 476.
 Weinberg 80, 379, 436, 450, 605.
 Weinberg u. Hirsch 631.
 Weinberg s. Marx 472.
 Weinberger, M. 781.
 Weinstein 416.
- Weinstein s. Harrop 460.
 Weinstein, Joseph, s. Marcus, Israel H. 780.
 Weintraud 696.
 Weinwright 718.
 Weir 480, 616.
 Weir, Larson u. Rowntree 476.
 Weisbarth 164.
 Weise 220, 459, 594, 629.
 Weiser 158, 184, 457.
 Weiss 50, 188, 358, 401, 402, 457, 476, 612, 632, 964.
 Weiss u. Adler 450, 452.
 Weiss s. Hollé 447.
 Weiss s. Salis-Cohen 474.
 Weiss s. Solis 632.
 Weiss, Jul. 775.
 Weiss, K. 766.
 Weiss, N. 153.
 Weiss-Ostborn s. Grossmann 768.
 Weitz 81, 417, 612, 631, 632.
 Weisz 55.
 Weizsäcker, v. 73, 407, 415, 420, 422, 476, 565, 566, 624, 626.
 Weizsäcker, v. s. Siebeck 624.
 Welcker 598.
 Welcker u. Ritter 630.
 Wellbrook 213, 458.
 Wellcome 129.
 Wells 595, 629.
 Welt-Kakels 80, 451.
 Weltz, G. A. 990.
 Weltz, G. A., H. Kottenhoff u. A. Gaul 1006.
 Welz, A. 718, 776.
 Wendelstadt 51.
 Wendelstadt s. Bleibtreu 445.
 Wendt 42, 103, 200, 451, 457, 485, 573, 619, 626.
 Wendt s. Gutzeit 446.
 Wendt, L. 990, 1006.
 Wenkebach 765.
 Wenner 195, 457.
 Werdner 419.
 Werner 373, 476.
 Wermer s. Medvei 472.
 Werner 299, 305, 376, 476, 888, 957.
 Werner, Kelling, Ellersiek u. Johns 465.
 Werner s. Hoff 470.
 Werner, M. 339.
 Wertheimer 82, 396, 489, 491, 496, 497, 504, 619, 620, 621.
 Wertheimer u. Hoffmann 619.
 Wertheimer s. Hoffmann 619.
 Werthemann 843, 844, 877, 879, 957.
 Werthemann u. Roessiger 952.
 Werthemann s. Lüdin 956.
 Wessely 14, 451.
 West 869.
 West s. Blum 952.
 Westedt 353, 359, 476.

- Westenbrink 496, 619.
 Westerlund 498, 620.
 Westra 499.
 Westra u. Kunde 620.
 Westra s. Selle 475.
 Westhus 196.
 Westphal 5, 163, 233, 260,
 372, 377, 379, 399, 462.
 Wetherby 718.
 Wetherby, Macnider, s. Claw-
 son, B. J. 776.
 Wettendörfer 166, 457.
 Wetterer 881, 957.
 Wetzel 489, 490, 588, 616.
 Wetzel u. Heid 619.
 Wetzel, Wollschitt, Ruska u.
 Oestreicher 629.
 Weygand 597, 630.
 Wheathley 496.
 Wheatley s. Quastel 618.
 Weyrauch 962.
 Whipple 487, 619.
 Whitaker, Davie u. Murga-
 hoyd 959.
 White 80, 81, 82, 362, 439.
 451, 476, 497, 597, 620.
 White u. Clifford 451.
 White u. Heinbecker 476.
 White, Preston, s. Hench, Ph.
 773.
 Whitehead 352, 434.
 Whitehead u. Darley 476.
 Whitehead s. Snow 475.
 Whiting 131.
 Whiting s. Sturgis 452.
 Wichels 572, 821, 950.
 Wichels u. Lauber 626.
 Wichels s. Biedl 461.
 Wichmann s. Janitzky 958.
 Wick 718, 748, 777.
 Wick, L. 776.
 Widal 40, 359, 476, 833.
 Widal u. Abrami 451.
 Widal u. Boidin 476.
 Widal, Roy u. Froin 476.
 Widmann 45, 58, 60, 665.
 Widmann s. Schneider 450.
 Wiechmann 571, 602, 626.
 Wiedeking 572, 626.
 Wiedenhorn 246.
 Wiel 591, 595, 596, 629.
 Wieland 7, 96, 161, 779, 783,
 795.
 Wienert 216.
 Wienert s. Bremer 457.
 Wierzuchowski 488, 489.
 Wierzuchowski u. Ling 619.
 Wies 411.
 Wies s. Bruckner 466.
 Wiese 259, 266.
 Wiesel 64, 222, 248, 265, 297,
 298, 451, 462, 858, 952.
 Wieser 267.
 Wiethold 947, 965.
 Wieting 805, 807, 950.
 Wilbrandt 229, 485.
 Wilbrandt u. Laszt 461.
 Wilbrandt s. Süllmann 618.
 Wilbur 379, 551.
 Wilbur, McLean u. Allen 624.
 Wilde 778.
 Wilder 113, 131, 206, 207, 211,
 213, 223, 236, 237, 250, 252,
 254, 255, 256, 257, 258, 268,
 327, 367, 383, 385, 386, 451,
 452, 458, 476, 581, 600, 630.
 Wilder, Camp, Robertson u.
 Adams 458.
 Wilder, Smith u. Sandiford
 629.
 Wilder s. Kelly, H. M. 461.
 Wilder s. Kirklin 471.
 Wilder s. Snell 461.
 Wilder s. Walters 459.
 Wilder, J. 49.
 Wilder, R. 523.
 Wilder, R. M. 461.
 Wilens, S. L., s. Wolf, A. 781.
 Wilhelmy 57, 120.
 Wilhelmy u. Fleischer 452.
 Wilkins 238.
 Wilkins u. Richter 461.
 Wilkinson 41, 451, 488, 491.
 Wilkinson s. Aylward 616.
 Wilkinson s. Channon 617.
 Willcox 848, 860, 952.
 Willenbrandt, v. 581, 629.
 Willer 744.
 Williams 84, 212, 451, 458,
 485.
 Williams s. Dodds 468.
 Williams s. Hansen 617.
 Williams s. Marine 448.
 Willich 765.
 Willis 905.
 Willis s. Jaffé 960.
 Willis, Thomas 419.
 Willius 30, 33, 451.
 Willius u. Boothby 451.
 Willms 957.
 Willonghby 179.
 Willonghby s. Mauson-Bahr
 455.
 Wilmanns 62.
 Wilmanns s. Löhr 448.
 Wilms 782.
 Wilner 483.
 Wilner u. Borelius 616.
 Wils, P., s. Allan 465.
 Wilson 28, 33, 39, 88, 451, 485,
 487.
 Wilson u. Hanner 619.
 Wilson s. Barker 445.
 Wilson s. Hansen 617.
 Wilson, Dagmar Curjel, u.
 Gulbai P. Patel 765.
 Wilson, May G., u. Morton D.
 Schweitzer 775.
 Wimmer 7, 75, 451, 533, 624.
 Winckel, v. 653, 765.
 Windaus 199.
 Windholz 66, 341.
 Windholz s. Schürer-Wald-
 heim 450.
 Windholz, F. 670, 766, 767.
 Wingenroth 595, 629.
 Winkelmann 598.
 Winkelmann u. Eckerl 630.
 Winklhofer 493, 619.
 Winter 168, 184, 485, 493, 619.
 Winter s. Hoffmann 455.
 Winternitz 189, 457, 487, 548,
 619, 624, 813, 829, 950.
 Winterstein 200, 457.
 Wintz 872, 873, 875, 877, 879,
 883, 887.
 Wishart s. Paton 456.
 Wislicki 451, 452.
 Wislocki s. Richter 474.
 Wisser 451.
 Wissler 277, 415, 465, 563, 565.
 Wissmann 65.
 Wissmann s. Schürmeyer 450.
 Witsch 589, 629.
 Witte 476, 962.
 Witte s. Möhring 953.
 Wittkower, E. 982.
 Wittkower, E., s. Loewy, A.
 1006.
 Wiyenbladh 451.
 Wlassics 845.
 Wlassics s. Melczer 951.
 Wodak s. Fischer 963.
 Wöflin 23, 451.
 Wönckhaus 882, 957.
 Woencckhaus u. Münzel 957.
 Wohl 386, 526, 579, 580, 629.
 Wohl, Moore u. Young 476.
 Wohl u. Ettelson 624.
 Wohl u. Pastor 630.
 Wohlwill 559, 626, 629.
 Wohlwill u. Strauss 952.
 Woldrich 894, 959.
 Wolf 362, 364, 399, 423, 427,
 444, 525.
 Wolf s. Eisenheimer 769.
 Wolf s. Glatzel 469.
 Wolf s. Lucke 460.
 Wolf s. Model 623.
 Wolf s. Rüder 474.
 Wolf, A., u. S. L. Wilens 781.
 Wolf, Charles 769.
 Wolf, F. 476.
 Wolf, K. 476.
 Wolfer 1006.
 Wolff 476; 486.
 Wolff s. Schramm 618.
 Wolfssohn 768.
 Wollenberg 711, 723, 775.
 Wollenberg s. Hoffa 773.
 Wollheim s. Meyer-Brodnitz
 963.
 Wollmer 624.
 Wollschitt 588.
 Wollschitt s. Wetzel 629.
 Wolmer 528.
 Wolpe 41, 451.
 Wolpers 65, 97.

- Wolpert 526, 581.
 Wolpert s. Brodien 627.
 Wolpert s. Brodien 622.
 Wolter, Fr. 781.
 Wood 523, 551.
 Wood u. Cash 624.
 Wood s. Tainter 624.
 Woodhouse 603, 631.
 Woodyatt 421.
 Worcester 354, 476, 579.
 Worchester s. Talbot 624.
 Wright 183.
 Wright s. Little 455.
 Wright, A. D. 763.
 Wüllenweber 69, 97, 451.
 Wydler 140, 188, 453.
- Yä-Shu s. Magusi 772.
 Yamada 353, 359, 362, 476.
 Yanase 188, 189, 457.
 Yasaki 555.
 Yasukawa 950.
 Yater 32, 451.
 Yates 289.
 Yoshine 954.
 Young 360, 476, 483.
 Young s. Wohl 476.
 Yourmans 66.
 Yourmans u. Kampmeier 451.
- Zack 434.
 Zadek 435, 476, 892, 959.
 Zahler 310.
 Zahler s. Rössle 464.
- Zain 451.
 Zalka, E. v. 781.
 Zalla 601, 630.
 Zander 247, 461.
 Zangger 559, 626.
 Zangger s. Blattner 964.
 Zarday, v. 311, 465, 522, 624.
 Zappert 162, 457.
 Zechmeister u. Tuzson 619.
 Zeitlin s. Lichtenstein 965.
 Zeller 486.
 Zeller s. Ellis 617.
 Zennie 270.
 Zenker 741.
 Zeynek 372, 530, 624.
 Ziegert 599, 630.
 Ziegler 48.
 Ziegler u. Levine 451.
 Zielinski, R. 782.
 Zillessen 950.
 Zimmermann 65, 83, 91, 103,
 377, 378, 451.
 Zimmermann s. Lawrence 471.
 Zimmermann s. Leary 471.
 Zlotnik s. Flaks 468.
 Zollinger s. Schinz 962.
 Zondek 36, 46, 50, 51, 54, 56,
 63, 64, 69, 82, 84, 86, 108,
 123, 221, 246, 333, 340, 343,
 354, 356, 362, 368, 394, 397,
 398, 402, 404, 451, 452, 458,
 459, 476, 494, 503, 529, 561,
 562, 567, 619, 626.
 Zondek u. Benatt 457.
 Zondek u. Koehler 476, 626.
- Zondek u. Marx 620.
 Zondek, Petow u. Siebert 457.
 Zondek s. Loewy 448.
 Zondek, B. 297, 465.
 Zondek, H. 43, 46, 54, 97, 228,
 299, 343, 406.
 Zondek, S. G. 170.
 Zottermann, Y. 978, 999.
 Zottermann, Y., s. Euler, U. S.
 v. 1006.
 Zucker 476.
 Zuckerman 266, 309, 462.
 Zuckerman s. Bishop 463.
 Zuckermann 465.
 Zuckermann s. Long 462.
 Zumalacaregni 580.
 Zumalacaregni s. Jiménez 627.
 Zummo 486, 616.
 Zuntz 545, 624, 935, 979,
 987.
 Zuntz, Loewy, Müller u.
 Caspari 1005.
 Zuntz s. Durig 952.
 Zuncz, N., s. Geppert, J. 1006.
 Zuppinger s. Gloor 955.
 Zurhelle 650.
 Zwemer 246.
 Zwemer u. Lyons 461.
 Zwemer u. Sullivan 461.
 Zwerg 882, 957.
 Zwerg, G., u. W. Laubmann
 768.
 Zwilichowskaja 529, 585.
 Zwilichowskaja s. Solotarewa
 624, 628.
 Zwillingner s. Vernesco 476.

Sachverzeichnis.

- Abführmittel, Entfettungskuren 543.
 Abgeflogensein 1004.
 Abhärtung 827.
 Abkühlung, Abwehrreaktionen 811.
 — Grenztemperatur 814.
 — Reaktionen 812.
 Abmagerung 552.
 Abwehrreaktion, örtliche, Kälte 800.
 Acetaldehyd, Fettzelle 489.
 Acetessigsäure, Fettstoffwechsel 492.
 Acetonitiril, Maus 85.
 Acetylcholin 2.
 — Polyarthrit 719.
 ACHARD-THIERS-Syndrom 9, 263.
 Achondroplasie 645.
 Acidose, Hunger 555.
 — Knochenatrophie 660.
 Acne rosacea, Hormonbehandlung 310.
 — — Klimakterium 299.
 — vulgaris, Hormonbehandlung 310.
 Addisonismus 252.
 ADDISONSCHE Krankheit, Status lymphaticus 45.
 Adipositas dolorosa, Klinik, Pathologie, Behandlung 598.
 Adipositas-Gigantismus 518.
 Adoleszenz 271.
 Adoleszentenstruma 277.
 Adrenaler Typus, Fettsucht 519.
 Adrenalin, Akrocyanose 278.
 — Blutdruckregulation 242.
 — Blutgefäße 240.
 — Cortin 227.
 — Fettstoffwechsel 498.
 — Insulin 3.
 — Kastration 287.
 — M. Addison, Behandlung 253.
 — — Kreislauf 239.
 — — Wirkung 229.
 — -nekrose 240.
 — Sauerstoff 998.
 — Sympathicusreiz 506.
 — Wasserhaushalt 234.
 Adreno-genitales Syndrom 5, 259, 291, 293.
 Adreno-genitalss Syndrom, Literatur 462.
 Adrenotrope Stoffe, HVL 249.
 Adynamie, M. Addison 227.
 — M. Basedow 46.
 — Thyreotoxikose 50.
 Aeroembolismus 966.
 Afenil 194.
 Affekte, Durchschlagen, Thyreotoxikose 12.
 Akapnie, Theorie von Mosso 995.
 Akrocyanose, Klimakterium 298.
 — M. Cushing 373.
 — Pubertät 278.
 — Sexualhormonbehandlung 310.
 Akromegalie 89, 317, 343.
 — Atemwege 355.
 — Auslösung und Ursache 362.
 — Behandlung, symptomatische 365.
 — Bezeichnung 9.
 — Bild, äußeres 346.
 — Diabetes 359.
 — Episoden 364.
 — Erbfaktoren 363.
 — Exophthalmus 24.
 — Frau 264.
 — Gebiß 345.
 — Gelenke 348.
 — Geschichte 343.
 — Geschlechtsmerkmale, sekundäre 352.
 — Grundumsatz 324.
 — Haar 352.
 — Haut 352.
 — Hormonbehandlung 367.
 — Hypophysentumor 365.
 — HVL-Extrakte 360.
 — Keimdrüsen 352.
 — Klagen der Kranken 346.
 — Kohlehydratstoffwechsel 327.
 — Kreislauf 356.
 — Magen-Darmkanal 356.
 — M. Basedow 354.
 — MORGAGNI-Syndrom 391.
 — Muskulatur 349.
 — Nebennieren 354.
 — Nebenschilddrüsen 354.
 — Nervensystem 361.
 — Pathogenese 362.
 Akromegalie, pathologische Anatomie 362.
 — Radiumbehandlung 366.
 — Riesenwuchs 340.
 — Röntgenbestrahlung 365.
 — Schädel 347.
 — Schilddrüse 354.
 — Sella turcica 321.
 — Sinnesorgane 361.
 — Stimme 355.
 — Stoffwechsel 357.
 — Thymus 353.
 — Tierversuch 363.
 — Typen 364.
 — Verlauf 365.
 — ZNS 364.
 — Zunge 345.
 Akromegaloid 364.
 Akromegaloide Osteose 674.
 Akromikrie 368, 639.
 Aktinomykose, Knochenkrankungen 681.
 Alanin 490.
 Albuminurie, orthotische 279.
 Alkalose, Nervenregbarkeit 175.
 — Sauerstoffmangel 978.
 Alkaptonurie, Gelenkveränderungen 723.
 Alkohol, Entfettungskur 541.
 — Erfrierungstod 811.
 — Hitzschlag 860.
 — Kälteschäden 800.
 Alkoholismus, Lipomatose 595.
 — Myxödem 124.
 — neuritische Schmerzen 751.
 Alkylamine, Entfettungskuren 551.
 Allergie, Kälteeinwirkung 833.
 Allergische Erkrankungen, Proteose 749.
 Alopecia, Hormonbehandlung 310.
 Alter, Basedow 80.
 — Nahrungsbedarf 557.
 Altersosteomalacie 654.
 Amenorrhoe, Pubertas praecox 293.
 Aminosäuren, Fettbildung 490.
 — Fettsäuren, ungerade 493.
 — Resorption, M. Addison 232.
 Ammoniumchlorid, Blutwirkung 176.
 — Höhenkrankheit 996.

- Ammoniumchlorid, Tetaniebehandlung 196.
 — Tetanie und Rachitis 180.
 Amniotin, Altersmegalie 367.
 Amyloidose, Fettesorption 854.
 Anämie, Abkühlung 814.
 — Höhenklima 982.
 — osteosklerotische 682.
 — Sauerstoffmangel 981.
 Anaphylaxie, Gelenkerkrankungen 703.
 — Verbrennung 843.
 Androsteron, Behandlung mit 312.
 — Harn 267.
 Aneurin s. Vitamin B₁.
 Aneurysma, Schmerzen 753.
 Angina, katarrhalische, Erkältung 837.
 — Tetanie 184.
 Angina pectoris, Beschwerden, Thyreotoxikose 35.
 — — Exophthalmus 18.
 — — Klimakterium 299.
 — — Sexualhormonbehandlung 310.
 Angiomatose, Lipomatose 593.
 Ängströmeinheit, Wellenlänge 870.
 Animalisches Leben 8.
 Anklöpfmachines, Schuhindustrie 918.
 Anorexie 556.
 — nervöse 563.
 — primäre 559.
 anoréxie mentale 563.
 Anoxie 994.
 Antihormone 3, 316.
 — Entdeckung 89.
 Antithyreoidin, Behandlung 77.
 — M. Basedow 103.
 Äpfelsäure, Fettstoffwechsel 492.
 Apicosan 719.
 Apondon 550.
 Appendices epiploicae 479.
 Appetit, Anregung, Medikamente 571.
 — Steuerung 529.
 Appetitlosigkeit, Bekämpfung 568.
 Arachidonsäure 487.
 Arachnodaktylie, Pubertät 279.
 Arbeit, Entfettungskuren 545.
 — Grundsatz 578.
 Arbeitsumsatz, Thyreotoxikose 50.
 Areleiosis 333.
 Arrhenoblastome 291.
 Arsen, Magerkeit, Behandlung 573.
 — M. Basedow 104.
 — Vergiftung, Magersucht 559.
- Arteria carotis communis, Chemoreceptoren 978.
 — — interna, Verkalkung 320.
 — ophthalmica, Aneurysma 17.
 Arteriosklerose, Kälteeinwirkung 806.
 — Schmerzen 752.
 Arthigon 699.
 Arthritis s. auch Gelenke, Erkrankungen.
 — akute, Infekte, Schrifttum 771.
 — Bezeichnung 705.
 — chronische 706, 773.
 — deformans 722.
 — — akromegalica 349.
 — — Thyreotoxikose 46.
 — gonorrhoeica 756.
 — sicca 713.
 — usurosa seu ulcerosa 710.
 Arthritismus 525.
 Arthronosen, Einteilung 704.
 Arthropathie 705.
 — endokrine, Wachstumshormon HVL 300.
 Arthrosis, Bezeichnung 705.
 — deformans, Klimakterium 299.
 Askese 557.
 Aspirin 753.
 A.T. 10, Behandlung 201.
 — — — Calcinosefaktor und Parathormon 192.
 — — — Geschichte 153.
 — — — Kalkstoffwechsel 172.
 Atemwege, Akromegalie 355.
 Ätherwellen 863.
 Athetose 142.
 Atmung, Höhengaufenthalt 978.
 — Höhenkrankheit 989.
 — Hyperventilation, Tetanie 177.
 — Physikalisches 975.
 — Tetanie 161, 192.
 Atmungsorgane, Fettleibigkeit 523.
 — Thyreotoxikose 40.
 Atophan 753.
 Atropin 931.
 — Hitzschlag 848.
 — M. Addison 244.
 — M. Basedow 105.
 Augen, Akromegalie 347, 361.
 — Hintergrund, Hypophysenerkrankungen 322.
 — — Thyreotoxikose 14.
 — Konvergenzschwäche 16.
 — Kretinismus 141.
 — Röntgenstrahlen 881.
 — Skleren, blaue 652.
 — Tetanie 167.
 — Thyreotoxikose 13.
- Augen, Zirbeldrüsenwachse 314.
 Aurodetoxin 720.
 Ausgangswertgesetz 49.
 Austrocknung, Coma basedowicum 97.
 Automatie 142.
 Automobilkrankheit 932.
- BABINSKI-FRÖHLICHsche** Krankheit s. Dystrophia adiposo-genitalis.
 Badetod, plötzlicher 819.
 Bäder, Entfettungskuren 547.
 Bakterien, Organspezifität 693.
 Baldrian, M. Basedow 106.
 — Präparate, Seekrankheit 930.
BANTING-HARVEY-Kur, Entfettung 540.
 Barbitursäure, Appetit 558.
 — Derivate, Seekrankheit 930.
 — Diabetes insipidus 442.
 — Präparate, M. Basedow 106.
 Basedowoid 93.
 Bauch, Muskeln, Degeneration 742.
 Bauchraum, Fettschwund 553.
 Befruchtung, Röntgenstrahlen 887.
BENCE-JONESScher Eiweißkörper 687.
 — — — Myelom 216.
 bends 938, 967.
 Benzedrin, Entfettungskuren 551.
 Benzpyren 300.
 Benzyl-Benzoat 931.
 Bergkrankheit 971.
 — Symptomatologie 982.
 — Verlauf, Prognose, Behandlung 987.
 Beriberi, Lipämie 495.
 Bernsteinsäure, Fettstoffwechsel 492.
 Bewegung, passive, Schädigung durch — 920.
BICHAT-Wangenfett, Thyreotoxikose 55.
BIERMERSche Anämie, Thyreotoxikose 43.
 Bilirubin, Thyreotoxikose 42.
 Biß, Akromegalie 347.
 Blase, Erkältung 839.
 — Röntgenstrahlen 880.
 Blei, Nierenschädigung, Knochen 659.
 — Tetanie 184.
 — Vergiftung, neuritische Schmerzen 751.
 — — Parathormon 198.
 Blitzschlag 894.

- Blumsche Schutzkost 102.
 Blut, Abkühlung, Erkältung 829.
 — Alkalireserve, Tetanie 177.
 — arterielles, Sauerstoff 975.
 Blutbild, Akromegalie 357.
 — Dystrophia adiposogenitalis 397.
 — Fettleibigkeit 525.
 — Hochwuchs, eunuchoider 635.
 — Kastration 288.
 — Knochengeschwulst 689.
 — M. Addison 246.
 — M. Cushing 374.
 — M. Simmonds 412.
 — Östradiolbenzoat 309.
 — Rheumatismus 749.
 — Thymus 222.
 — Thyreotoxikose 44.
 Blut, Bilirubin, Thyreotoxikose 42.
 — Chemismus, Sauerstoffmangel 978.
 — Cholesterin, M. Cushing 371.
 — — Thyreotoxikose 55.
 — Dekompressionskrankheiten 939.
 Blutdruck-, Akromegalie 357.
 — Basedow 28.
 — Fettleibigkeit 522.
 — Föhn 825.
 — Höhenkrankheit 989.
 — M. Cushing 376.
 — Klimakterium 278, 298.
 — Nebennieren 259.
 — Pubertät 278.
 — -regulation 242.
 — Riesenwuchs 341.
 Blutdrüsenklörose, multiple 417.
 Bluteindickung, M. Addison 241.
 — paradoxe, Hypophysenerkrankungen 331.
 Blut, Erkrankungen, Knochenveränderungen 682.
 — — — Schrifttum 769.
 — Farbstoff, Höhenanpassung 978.
 — Fett, Fettleibigkeit 582.
 — — Insulin 497.
 — — Thyreotoxikose 55.
 — Fettgehalt 485.
 — — Anstieg 491.
 — Fettleibigkeit 522.
 — Fettstoffwechsel 484.
 — Follikulin, Pubertas praecox 293.
 — Gefäße s. auch Gefäße und Kreislauf.
 — — Adrenalin 240.
 — Gefrieren 814.
 Blut, Hämoglobin, Diabetes insipidus 427.
 — Harnstoff, M. Addison 232.
 — Injektionen, M. Basedow 104.
 — Jod, Fraktionen 59.
 — — Jahreszeit 826.
 — — Myxödem 122.
 — — Quotienten 62.
 — — Vitamine 103.
 — — Werte 58.
 — Kalk, Follikelhormon 182.
 — — Infektionen 183.
 — — Knochenatrophie 660.
 — — Kretinismus 141.
 — — Menstruation 181.
 — — M. Simmonds 413.
 — — normaler 171.
 — — Osteomalacie 656.
 — — Ostitis fibrosa 211.
 — — Schwangerschaft 183.
 — — Thyreotoxikose 56.
 — — Tetanie 153.
 — — parathyreooprive 190.
 — Kälteeinwirkung 802.
 — Katechinen 91.
 — Keton, Fettverbrennung 583.
 — Ketonkörper, Nebennierenentfernung 233.
 — Kochsalz, Diabetes insipidus 426.
 — Kretinismus 140.
 — Lipase, Fettresorption 485.
 — M. Addison 235.
 — Myxödem 118.
 — osmotische Verhältnisse 421.
 — Ostitis fibrosa 209.
 — pH und Gasaustausch 976.
 — Röntgenstrahlen 881.
 — Sauerstoffbindungskurve 976.
 — Sauerstoffsättigung, Placenta 981.
 — Sauerstoffspannung 975.
 — Schilddrüsenhormon, Nachweis 85.
 — Tetanie 167.
 — Thyreotoxikose 43.
 — Verbrennung 844.
 — Verteilung, Arbeit und Sauerstoffversorgung 976.
 Blutzucker, Abkühlung 813.
 — Fettbelastung 488.
 — Fettresorption 485.
 — Hypophysenerkrankungen 327.
 — M. Addison 228.
 — M. Cushing 380.
 — M. Simmonds 413.
 Blutergelenke 738.
 BOHR-Effekt 976, 998.
 — — Kreislauf 979.
 BOLLER-Kur, Entfettung 540.
 Bornholmsche Krankheit 755.
 Borsäure, Entfettungskur 551.
 BOSTON-Probe 16.
 BRAGARDSche Prüfung 752.
 BRAM-Probe 16.
 Brenztraubensäure, Fettzelle 489.
 BROCASche Formel, Körpergewicht 507.
 Brom, M. Basedow 106.
 Bronchialasthma, Exophthalmus 18.
 Bronchitis, Tetanie 183.
 Bronchopneumonie, Erkältung 838.
 — Thyreotoxikose 40.
 Bronze-Diabetes, Haut 225.
 B-Typ 93.
 Buchweizenkrankheit 869.
 Bulbärparalyse, Basedow 47.
 Bulimie 530.
 Bursa ileopectinea 760.
 — praepatellaris 761.
 — subcoracoidea 760.
 — subacromialis 760.
 — subdeltoidea 760.
 — trochanterica 760.
 Cachexie pachydermique 112.
 — post-opératoire 112.
 Caissonarbeiter 932.
 Caissonkrankheit 935.
 — Knochen 670.
 Calcaëussporn 760.
 Calcainosis interstitialis 758.
 — intervertebralis 730.
 — universalis 758.
 — — Schrifttum 782.
 Calcium, Ausscheidung, Ostitis fibrosa 202.
 — -bedarf, Stillzeit 182.
 — -behandlung und Magnesiumsalze 184.
 — — Tetanie, Kind 180.
 — -Benzyl-Phthalat 931.
 — Bilanz, Organismus 173.
 — — Ostitis fibrosa 212.
 — -bromat 194.
 — Chlorid 194.
 — — Stoffwechsellage 176.
 — Gluconat 194.
 — -harnstoffpräparat 194.
 — Knochen, Ostitis fibrosa 207.
 — Kropfenstehung 148.
 — Lactat 194.
 — -metastasierung, Ostitis fibrosa 210.
 — M. Cushing 376.
 — M. Simmonds 413.
 — Nebennierenmark, Tumor 259.
 — nervöse Erregbarkeit 174.

- Calcium, Osteomalacie, Behandlung 658.
 — Phosphorquotient, Osteopathie 659.
 — -resorption, Störung 179.
 — Salze, Wirkung 176.
 — Sandoz 194.
 — Spätrachitis, Blut 784.
 — Stoffwechsel, A. T. 10 und Parathormon 192, 200.
 — — Kretinismus 141.
 — — Marmorknochenkrankheit 670.
 — — M. Addison 238.
 — — Tetanie 165, 170, 190.
 — -zufuhr, parenterale 194.
 — — Präparate 194.
 Cancerogene Stoffe und Sexualhormone 300.
 Capillaren, Kälte 801.
 Carcinom, Kachexie 559.
 Caries sicca, Gelenkerkrankungen 701.
 Carotin, Vitamin A 487.
 Carotinoide, Fettzelle 487.
 — Sensibilisatoren 869.
 Caryophyllis 531.
 Caseosan 719.
 Cephalin 485.
 Cer, Präparate, Seekrankheit 932.
 Cer, Salze, Entfettung 552.
 Chemoreceptoren, A. carotis communis 978.
 — Sauerstoffmangel 989.
 CHEYNE-STOCKES-Atemtypus 251.
 — — Thyreotoxikose 40.
 Chiasma, Hypophyse 323.
 Chinin, Magerkeit, Behandlung 574.
 — M. Basedow 105.
 Chloräthyl, Vereisung 804.
 Chloreton 930.
 — Schilddrüse 56.
 Chlorionen, Diabetes insipidus 421.
 Chlor, Stoffwechsel, Hitze 862.
 Cholera, Kälteschäden 800.
 — Tetanie 183.
 Cholesterinester, Nebenniere 233.
 Cholesterin, Fettleibigkeit 585.
 — M. Cushing 371, 377.
 — Nebenniere 233.
 — Resorption, Fettresorption 485.
 — Wasserwechsel 495.
 Chondrodystrophie, Knochen 645.
 — Kretine 138.
 — Schrifttum 763.
 — Zwerge 331.
 Chondromatose 684.
 Chorea 142.
 Chorea minor und Thyreotoxikose 68.
 CHVOSTREKESCHES Zeichen 156.
 Chylurie 491.
 Claudicatio intermittens, Sexualhormonbehandlung 310.
 Clivus, Hypophysenerkrankungen 321.
 Clupanodonsäure 487.
 Coeliacie, Knochen 660.
 — Nebenniere 246.
 Coma basedowicum, Jodbehandlung 65.
 — — Verlauf 97.
 — — diabeticum, Nervensystem 69.
 Coronarinfarkt 994.
 Coronarsklerose, Schmerzen 753.
 Corticosteron 236.
 — Darstellung 253.
 — Fettstoffwechsel 498.
 — Kohlehydratstoffwechsel, M. Addison 229.
 Corticotropes Hormon, HVL, Lipoitrin 502.
 — — — Nebennieren 266.
 Cortin, Adynamie 227.
 — Kohlehydratstoffwechsel 231.
 — Magerkeit, Behandlung 573.
 — Niere 234.
 — Sexualhormone 266.
 — Vitamin C 227.
 Coryza spastica a frigore 819, 836.
 Coxa vara cretinosa 643.
 Craniosclerosis 669.
 Craurosis vulvae 299.
 — — Hormonbehandlung 310.
 Crustaceen, Geschlechtsumwandlung 1.
 Curare, Kälteeinfluß 812.
 CUSHING-Syndrom, Abgrenzung 263.
 — — und Klimakterium 299.
 — — Sexualhormonbehandlung 310.
 — — Thymuscarcinom 223.
 Cystein 490.
 Cysticercen, Muscheln 756.
 Cystin, M. Addison 232.
 DALRYMPLESCHES Zeichen 17.
 Darm, s. auch Magen-Darmkanal.
 — Fettresorption 484, 487.
 — Röntgenstrahlen 879.
 — Thyreotoxikose 41.
 — Unterdruckwirkung 970.
 Degrasin 550.
 Degrasinvergiftung, Hirnatrophie 77.
 Dehydrasen 487.
 Dehydroandrosteron, Nebennieren 267.
 7-Dehydrocholesterin 793.
 Dekompressionskrankheiten 935.
 — Pathogenese und Symptomatologie 935.
 — Prophylaxe und Therapie 942.
 Dementia praecox, Mager-sucht 415.
 Demenz, Kretinismus und Myxödem 135.
 Denguefieber 531.
 Depotfett 484.
 Depression, Kastration 287.
 — Nahrungsverweigerung 557.
 DERCUMSche Krankheit s. Lipomatosis dolorosa.
 Dermatitis bullosa 842.
 — — Röntgenstrahlen 875.
 — — hyperaemica erythematosa 874.
 Dermatomyositis 751, 754.
 Dermographismus, M. Addison 239.
 Dermolysin, Kälteüberempfindlichkeit 820.
 Desoxycorticosteron, Acetat 236, 253.
 — Darstellung, Standardisierung, Anwendung 253.
 Determinationssubstanzen 269.
 Dextropur 569.
 Diabetes, Akromegalie 327, 359.
 — Häufigkeit, Ernährung 498.
 — hypophysärer 359.
 — — Abgrenzung 327.
 — — insipidus 317, 419.
 — — Behandlung 442.
 — — Blut 426.
 — — Diabetes mellitus 428.
 — — Durstversuche 432.
 — — Dystrophia adiposogenitalis 441.
 — — Erbgang 6.
 — — Geschichte 419.
 — — Harn 425.
 — — Keimdrüsen 429.
 — — Konstitution 421.
 — — Krankheitszeichen 420.
 — — Kreislauf 427.
 — — occultus 427.
 — — pathologische Anatomie 434.
 — — Psyche 8, 431.
 — — Stoffwechsel 428.
 — — Trinkversuch 425.
 — — Wasserhaushalt 328.

- Diabetes insipidus, Zwerg, hypophysärer 336.
 — insulärer, Abgrenzung 327.
 — Klimakterium 299.
 — Magersucht 559.
 — mellitus, Diabetes insipidus 424, 428.
 — — Fettleibigkeit 527.
 — — und Kreislauf 523.
 — — Ketonkörper 493.
 — — neuritische Schmerzen 751.
 — — Thyreotoxikose 52.
 — — pankreatischer 359.
 — Pyramidonbehandlung 360.
 — renaler, Cortinbehandlung 230.
 Diarrhöe, Thyreotoxikose 41.
 Diät, Entfettungskuren 541.
 Diäthylendioxytilben-Dipropionat 310.
 — Zyklus 310.
 Dickdarm, Fettresorption 487.
 Diencephalon, Pubertas praecox 296.
 Digitalis, Appetit 558.
 — — glukoside, Nebennieren-extrakte 253.
 — Tachykardie, Thyreotoxikose 31.
 Dihydrofollikelhormon 308.
 Dihydrostachysterin, Blutkalk 199.
 Dijodtyrosin, Basedowbehandlung 65.
 — Coma basedowicum 97.
 — Magerkeit, Behandlung 573.
 Dinitroorthokresol 551.
 Dinitrophenol, Entfettungskuren 549, 551.
 — Magersucht 559.
 Dioxyphenylalanin 226.
 Diphenylmethan, Derivate, östrogene Wirkung 2.
 Diphtherie, M. Addison 244.
 — Nebenniere 245.
 Dipsomanie 421.
 — Diabetes insipidus 431.
 Disgerminome 292.
 Disposition, Erkältungskrankheiten 827.
 Diurese, Mehrphasigkeit 330.
 Dolores osteocopi 679.
 DONATH-LANDSTEINERScher Versuch 743.
 DONNAN-Regel 426.
 Dopaooxydase 226.
 Druckfallerscheinungen 967.
 Druckfallkrankheit bei Unterdruck 966.
 Drüsen, innere Sekretion, Krankheiten s. Sekretion, innere 1.
 — Röntgenstrahlen 883.
 Dünndarm, Fettresorption 487.
 Durchblutungsstörungen, Sexualhormon 310.
 Durst 557.
 — Diabetes insipidus 420.
 — Wasserhaushalt 329.
 Durstversuch, Diabetes insipidus 432.
 Dysbasia intermittens 806.
 Dyskrine Familie 7.
 Dysostosis enchondralis 790.
 — multiplex 791.
 Dysthyreose 66.
 Dystrophia adiposo-genitalis 275, 391.
 — — Behandlung 403.
 — — Beschwerden 392.
 — — Bild 393.
 — — bösartige Form 399.
 — — Diabetes insipidus 441.
 — — Entstehung 394.
 — — Fettleibigkeit, Ätiologie 531.
 — — Fettsucht-Magersucht 477.
 — — Fettsucht, Typus 516.
 — — Geschichte 9, 391.
 — — gutartige Form 399.
 — — HANHART-Zwerg 337.
 — — Kohlehydratstoffwechsel 327.
 — — Körpertemperatur 398.
 — — Magersucht 562.
 — — pathologische Anatomie 399.
 — — Psyche 399.
 — — Stoffwechsel 397.
 — — Wasserhaushalt 329, 398.
 Dystrophia musculorum progressiva 740.
 — osteogenitalis 368.
 Dystrophie, endemische 142.
 — osseuse familiale 648.
 EBSTEIN-Kur, Entfettung 540.
 Eburneation, Knochen 676.
 Echinokokken, Knochen 681.
 — — Schrifttum 770.
 — — Muskeln 756.
 Eisenbahnkrankheit 932.
 Eis, Kälteschäden 808.
 Eisschrank, Gefahren 808.
 Eiweiß, Calciumbindung 171.
 — Diabetes insipidus 426.
 — Entfettungskuren 540.
 — Fettbildung 490.
 — Keimdrüsentätigkeit, Störungen 303.
 — -körper, BENCE-JONES 687.
 — Mastkur 570.
 — M. Basedow 102.
 — Myxödem 126.
 Eiweiß, Nahrung und körpereigenes 487.
 — und Reifung 272.
 — spezifisch-dynamische Wirkung 577.
 — — — Dystrophia adiposo-genitalis 397.
 — — — Hypophysen-erkrankungen 324.
 — — — Thyreotoxikose 50.
 — Stoffwechsel, Abkühlung 813.
 — — Fettleibigkeit 527.
 — — Tetanie 168.
 — — Thyreotoxikose 51.
 — Umsatz, Myxödem 121.
 — Zerfall, Verbrennung 843.
 — Zufuhr, Grundumsatzsteigerung 325.
 Ekzem, chronisches, Hormonbehandlung 310.
 Elastonon, Entfettungskuren 551.
 Elektrische Wellen 863.
 Elektrische Zuckungsarten, Reizschwellen, Tetanie 157.
 Elektrizität, Erscheinungen 901.
 — Gefäßsystem 905.
 — Haut 903.
 — Herz 906.
 — Literatur 959.
 — Muskulatur 902.
 — Nervensystem 908.
 — Ödem 904.
 — Organe 909.
 — Ströme, gefährliche 896.
 — Unfall durch — 894.
 — — Diagnose, Prognose, Therapie 911.
 — — Todesursache 910.
 elektromagnetische Wellen 870.
 Elityran, Entfettung 550.
 Ellenbogengelenk, Preßluftwerkzeuge 916.
 Encephalitis, Nervenschmerzen 752.
 — und Thyreotoxikose 69.
 Encephalopathia thyreotoxica 68, 97.
 Endangitis obliterans, Sexualhormonbehandlung 310.
 Endarteriitis, Lues, Schmerzen 752.
 — obliterans 808.
 Endojodin 65.
 — Coma basedowicum 97.
 Endokrinium, Psyche 7.
 Endokrinologie 1.
 Endsubstanzen 2, 315.
 Enteroptose 553.
 — Thyreotoxikose 43.
 Entfettungskuren 536, 540.

- Entfettungsstuhl 546.
 Entfettungstee 543.
 Entzündung, Strahlenwirkung 864.
 Eosin, Lichtüberempfindlichkeit 869.
 Epilepsie, genuine, Abgrenzung von Tetanie 187.
 — — Pubertät 274.
 — — Hyperpyrexie 853.
 — — Kastration 287.
 — — Reifungshemmung 269.
 — — Tetanie 163.
 Epiphyse, Fettstoffwechsel 500.
 Epiphysenknochen, Rachitis 786.
 Epiphysenstörungen, multiple, Knochen 647.
 — — Schrifttum 763.
 Epithelkörperchen s. auch Nebenschilddrüse.
 Epithelkörperchen, Bezeichnung 153.
 — Entfernung 165.
 — Fettstoffwechsel 500.
 — Hormon, Behandlung, Tetanie 181.
 — Knochen 660.
 — Röntgenstrahlen 884.
 Erbanlage 6.
 Erblindung, Keimdrüsen 270.
 ERBSCHES Zeichen, Tetanie 157.
 ERDHEIM-Tumoren 322.
 Erfrierung s. auch Kälte.
 Erfrierung 810.
 — anatomische Veränderungen 803.
 — Blasenbildung 802.
 — Diagnose, Prognose, Behandlung 817.
 — Erythem 801.
 — 1. Grad 801.
 — 2. Grad 802.
 — 3. Grad 803.
 — Muskeln 741.
 — pathologische Anatomie 816.
 — Sauerstoffmangel 981.
 — Symptome 814.
 — Tod 798, 811.
 — Ursache 815.
 Ergocholin 550.
 Ergosterin, aktiviertes 793.
 Ergotamin 32.
 — M. Basedow 105.
 Ergotin, M. Basedow 105.
 Erkältung 822.
 — Allergie 834.
 — Angina, katarrhalische 837.
 — Diagnose 840.
 — Gewebsschädigung, örtliche 830.
 — infektiöse, Theorie 834.
 Erkältung, Krankheiten 798.
 — — Bezeichnung 835.
 — — Geschichte 822.
 — — Luftwege, katarrhalische Infektionen 836.
 — — Pneumonie 837.
 — — Problem 823.
 — — Prophylaxe 840.
 — — Reflextheorie 831.
 — — Retentionstheorie 829.
 — — rheumatische Erkrankungen 838.
 — — Schnupfen 836.
 Ermüdbarkeit, Thyreotoxikose 12.
 Ernährung, Diabeteshäufigkeit 498.
 — Fett 488.
 — Fettleibigkeit 539.
 — Kälteschäden 800.
 — Keimdrüsentätigkeit, Störungen 303.
 — Klimakterium 307.
 — Kropfentstehung 148.
 — M. Basedow 99, 101.
 — Myxödem 126.
 — und Reifung 272.
 — Störung, Knochenatrophie 660.
 — Zustand, Hypophysenerkrankungen 318.
 Erschütterung, Literatur 962.
 — Schädigung durch — 914.
 Ertrinken, Kälteüberempfindlichkeit 819.
 Erythema nodosum 696.
 Erythroblastenanämie 682.
 Erythrocyanosis, Sexualhormonbehandlung 310.
 Eserin, M. Basedow 105.
 Essigsäure, Fettstoffwechsel 492.
 Ethismatische Anorexie 557.
 Eumydrin 931.
 Eunuchoidismus 273, 282, 288.
 — Begriff 288.
 — Frühkastrat 289.
 — Kastration 284.
 — weiblicher 290.
 EVANS-Hormon 321.
 — — Akromegalie 356.
 Exophthalmic Goiter 28.
 — — Bezeichnung 94.
 Exophthalmus, Akromegalie 24, 347.
 — Angina pectoris 18.
 — Asymmetrie 18.
 — Basedow, Vorkommen 94.
 — Behandlung 24.
 — Bronchialasthma 18.
 — Differentialdiagnose 17.
 — Grundumsatz 18.
 — Herzfehler 18.
 — HVL-Hormon 24.
 — maligner 19.
 — — Thyreotoxikose 14.
 Exophthalmus, Pathogenese 22.
 — postoperativer 19.
 — Struma 18.
 — Thyreotoxikose 17.
 — thyreotropes Hormon 90.
 — zentraler 24.
 Extremitäten, Kälteeinwirkung 808.
 Fainting Type 993.
 Fastenkuren 544.
 Fahrstuhl 935.
 Faulheitsfettleibigkeit 585.
 Fermente, Fettgewebszelle 489.
 — Sauerstoffmangelschutz 977.
 Fett, Abbau 484.
 — — Literatur 616.
 Fettansatz und Fettleibigkeit 507.
 Fett, Aspiration 492.
 — Aufbau 484.
 — — Literatur 616.
 — Aufspaltung und Resorption 484.
 Fettbildung 488.
 Fett, braunes 479.
 — — R. Q. 494.
 — — Vitamin D 487.
 — Brennwert 482.
 — Carotinoide und Carotine 487.
 — Degeneration, fettige 490.
 — Depot- 484.
 — — Beeinflussung 487.
 — — Zusammensetzung 486.
 Fettgewebe 478.
 — Alter 481.
 — Aufbau 479.
 — Dekompressionskrankheiten 940.
 — Einschmelzung 553.
 — und Fettstoffwechsel 478.
 — lipomatöse Tendenz 589.
 — Literatur 616.
 — örtliche Veränderungen 604.
 — Phosphatasen 486.
 — Rasse 480.
 — R. Q. 494.
 — Sauerstoffverbrauch 493.
 — Schwund 479.
 — Wanderzellen 478.
 — Wärmeleitfähigkeit 483.
 — Wärmeschutz 483.
 — Wärme, spezifische 483.
 — Wucherungen, paraplegische 605.
 Fettgier 589.
 Fett, Globulin- und Albuminbindung 485.
 — Haut, Schmelzpunkt 486.
 Fettherz 521.

- Fett. Kotscheidung 485.
— Kropfentstehung 148.
Fettleibigkeit, allgemeine,
Literatur 621.
— Behandlung 536.
— — Anzeigen und Gegen-
anzeigen 536.
— — Arznei 548.
— — Ernährung und
Muskelarbeit 539.
— — Mineralwässer und
Bäder 547.
— Entwicklung 510.
— Geschlechter 480.
— Grenze 507.
— Grundumsatz 579.
— hochgradige 508.
— Krankheitsbild 508.
— Nahrungsausnutzung 587.
— Prognose 509.
— Psychologie 509.
— relative 508.
— Sterblichkeit 510.
— Typen 511.
— — adreneraler 519.
— — cerebraler 520.
— — CUSHING 515.
— — FRÖHLICH 516.
— — LAURENCE-MOON-
BIEDL 519.
— — MORGAGNI 519.
Fettnast, Geschlechtsorgane
500.
Fettmobilisierung 490.
Fett, Neutral-, Blut 485.
— Oxydation 485.
— β -Oxydation 492.
— ω -Oxydation 493.
— oxydierte, Verträglichkeit
487.
— Phosphorylierung 484.
Fettpneumonie 492.
Fettpolster, Hungern 552.
Fettresorption, Störung 485.
— — Tetanie 179.
— Thyreotoxikose 42.
Fettsäuren, Blut 485.
Fettsäuredehydrase 492.
Fettsäuren, Depotfett 486.
— hochungesättigte 487.
— Hunger 555.
— verzweigte 493.
Fettschwund, Bauchraum 553.
Fettspeicherung 486.
— Geschlechter 480.
— und Glykogen 486.
— und Wasserspeicherung
494.
Fettsteiß 480.
Fettstoffwechsel 484.
— Akromegalie 358.
— Fettleibigkeit 527.
— Fettsucht und Magersucht
582.
— M. Addison 233.
Fettstoffwechsel, Regulation,
hormonale 496.
— — — Adrenalin 498.
— — — Insulin 496.
— — — Epiphyse 500.
— — — Epithelkörperchen
500.
— — — Hypophysen-
hormone 501.
— — — Keimdrüsen 500.
— — — Literatur 619.
— — — Nebennierenrinden-
hormon 498.
— — — Schilddrüsen-
hormon 499.
— — — Thymus 500.
— Regulation, nervöse 503.
— — — Literatur 620.
— Tetanie 168.
— Thyreotoxikose 55.
Fettsucht, Ätiologie 529.
— Atmungsorgane 523.
— Begriff 477.
— Blutbild 525.
— diabetogene 528.
— Dystrophia adiposo-
genitalis 393.
— Eiweißstoffwechsel 527.
— exogene und endogene 513.
— und Fettleibigkeit 507.
— Fettstoffwechsel 527, 583.
— Funktionsprüfungen 325.
— Gesamtumsatz 526.
— — und Leistungsumsatz
576.
— Harn- und Geschlechts-
organe 524.
— Haut 525.
— Hitzschlag 849.
— hypogenitale 275.
— Intersexualität 276.
— Klimakterium 299.
— Kohlehydratstoffwechsel
527.
— konstitutionelle 613.
— und Magersucht 477.
— Mineralstoffwechsel 529.
— M. Cushing 370, 377.
— Myxödem 122.
— Organ- und Stoffwechsel-
störungen 521.
— örtliche 590, 604.
— — Literatur 629.
— Pathogenese 575.
— — Literatur 627.
— pineale 315.
— regionale 514.
— Skelet 524.
— Typen 511.
— — Vererbung 611.
— Über- und Unterernährung
585.
— Verdauungsorgane 523.
— Vererbung 608.
— — Literatur 631.
— Wärmeregulation 526, 797.
Fettsucht, Wasserstoffwechsel
526.
— Zellstoffwechsel, Ver-
änderungen 589.
Fett, Transportform 485.
— Verdauung, A.T. 10-
Wirkung 200.
— Verteilung, Thyreo-
toxikose 51.
— Vitamin B₁ 495.
— weißes 479, 484.
Fettzelle, Bausteine 487.
— Glykogen 490.
Fettige Degeneration,
Muskeln 741.
Fetus, Sauerstoffmangel 981.
Fibrinogen, Polyarthrit
rheumatica, Pubertät 281.
Fieber, Frostbrand 803.
— Grundumsatz 577.
— Hitzschlag 859.
— Körpergewicht 558.
Fieberkur, Diabetes insipidus
443.
Fieber, paroxysmales, Strum-
ektomie 57.
Fische, Genuß, Haßkrankheit
745.
Fischölfettsäuren, Depotfett
487.
Fischwirbel 658.
Flieger, Auslese 1004.
— Druckfallkrankheit 966.
— Ermüdung durch
Schwingungen 1003.
— Höhenkrankheit 988.
— Krankheit 999.
Fliehkraft, Fliegen 1000.
Flugeigenschaften, Flugzeug
1002.
Flugzeug-Krankheit 932.
Fluor, M. Basedow 105.
— Vergiftung, Tetanie 184.
Föhn, Wirkung 825.
Fokaltoxikose, rheumatische
694.
Follikel und Erregung 269.
Follikelhormon, Akromegalie
367.
— Blutkalk 182.
— Cholesterin, Blut 500.
— Dihydro- 308.
— Klimakterium 297.
— — Behandlung 299.
— M. Cushing, Behandlung
388.
— Tuberkulose 281.
Follikulin, Pubertas praecox
293.
Foramen magnum, Akro-
megalie 347.
Fragilitas osseum 339.
Freßgier 530.
Frostbeulen 805.
— Entstehung 809.
Frostbrand 803.

- Fruchtschädigung, Röntgenstrahlen 888.
 Fructose, Fettentstehung 489.
 Frühgeburt, Erfrierungstod 811.
 Frühjahrsacidose 826.
 Frühjahrskrise, hormonale 180.
 Frühkastration 285.
 Fröhkollaps 990, 993.
 Frühling, biologischer, Schilddrüse 59.
 Fumarsäure 492.
 Funktionskreise, Drüsen innerer Sekretion 316.
- Galle, Saftfluß, Knochen 660.
 Gallensäuren, Fettstoffwechsel 484.
 — Nebennierenextrakte 253.
 Gallensteine, Schmerzen 753.
 Gammastrahlen 863.
 Ganglion stellatum, Exstirpation 89.
 Gangrän, angiospastisch-ischämisches 805.
 — Erfrierung 803.
 Gänsehaut 800.
 Gärungsdyspepsie, Fettresorption 485.
 Gasaustausch, Dekompressionskrankheiten 935.
 Gas, Partialdruck oder Spannung 975.
 Gasräume im Körper, Unterdruckwirkung 969.
 Gase, Über- und Unterdruck 968.
 Gastroenteritis, Knochen 660.
 Gebiß, Kretinismus 139.
 Geburt, Magersucht 562.
 Geburtshelferhand, Tetanie 154.
 Gefäße, Dekompressionskrankheiten 939.
 — elektrischer Strom 905.
 — Erschütterungen 917.
 — Fleischkraft 1000.
 — Kälteeinwirkung 799, 807.
 — Ostitis fibrosa 208.
 — Störungen, Schmerzen 752.
 — Tetanie 153.
 Gehirn s. auch Hirn.
 Gehirn, Akromegalie 364.
 — Anoxie 997.
 — Druck, Wasserhaushalt 330.
 — -erschütterung, Keimdrüsen 270.
 — Fettleibigkeit 530.
 — Fettstoffwechsel 491.
 — Hitzschlag 855.
 — Jodgehalt 62.
 — Kalkzufuhr und Erregbarkeit 173.
- Gehirn, Keimdrüsen-Reifung 269.
 — Kretinismus, pathologische Anatomie 145.
 — Magerkeit 554.
 — Nerven, Hypophysenerkrankungen 322.
 — O₂-Mangel 977.
 — -schädel, Akromegalie 347.
 — Tetanie 162.
 — Veränderungen, Thyreotoxikose 77.
 — Wärmeregulation 797.
 Gehör, Akromegalie 347.
 — Kretinismus 142.
 — Zirbeldrüsengewächse 314.
 Gelenke, Akromegalie 348.
 — Dekompressionskrankheiten 937, 941.
 — Ergüsse, intermittierende, Schrifttum 772.
 — Erkrankungen 692.
 — — akute 692.
 — — anaphylaktische 703.
 — — chronische 703.
 — — entzündliche 705.
 — — durch Infektionen 697.
 — — Klimakterium 299.
 — — neuropathische 731.
 — — — Schrifttum 777.
 — — nicht entzündliche degenerative 705.
 — — Schrifttum 771..
 — Fettleibigkeit 524.
 — fungöse Entzündung 701.
 — Geschwülste 739.
 — Kapseln, Erschütterungen 915.
 — Rheumatismus 692.
 — — akuter 756.
 — — Erkältung 838.
 — — Tetanie 153, 184.
 — Durchfallkrankheit 967.
 — Thyreotoxikose 46.
 Gelenkmäuse 739.
 Gelose, Kälteschädigung des Gewebes 809.
 Genhormone 1.
 Genitale, Dystrophia adiposogenitalis 396.
 — M. Cushing 381.
 — Myxödem 118.
 — Riesenwuchs 341.
 — Zwerg, hypophysärer 334.
 Gen-Realisatoren 1.
 Genu valgum 792.
 Geräuschmesser 913.
 Geroderma 335.
 — Zwergwuchs 640.
 Geschlecht, Differenzierung, seelische 274.
 Geschlechtsdrüsen, Röntgenstrahlen 885.
 Geschlechtsmerkmale, Hormone 1.
- Geschlechtsmerkmale, Nebennierenrinde, Tumoren 260.
 — sekundäre, Akromegalie 352.
 Geschlechtsorgane, Fettleibigkeit 524.
 — Kastration 284.
 Geschlechtsreife, Nebennierenrinde, Tumoren 260.
 Geschlechtsreifung, Wuchsform 6.
 Geschlechtsumstimmung, Nebennierenrinde, Tumoren 260.
 Geschlechtsumwandlung, Sexualhormone 1, 291.
 Geschmacksnerven, Tetanie 164.
 Geschwindigkeit, Fliegen 1000.
 Gesicht, Kretinismus 139.
 — Myxödem 113.
 — Skoliose, Akromegalie 347.
 — Tetanie 155.
 — Thyreotoxikose 12.
 — Zwerg, hypophysärer 335.
 Gesichtsatrophie, halbseitige 506.
 Gesichtshypertrophie, halbseitige 605.
 Gewebe, Fliehkräfte 1000.
 — Gefrierpunkt 804.
 — glanduläre 1.
 — Kalkgehalt 171.
 — Nekrose, Hitze 842.
 — Sauerstoffmangel 977.
 — Schädigung, örtliche, Erkältung 830.
 — Strahlenempfindlichkeit 871.
 Gewebshormone, aglanduläre 1.
 Gewicht, Hunger 555.
 Gicht 300, 721.
 — neuritische Schmerzen 751.
 — Schrifttum 776.
 Gifte, exogene Erfrierungstod 811.
 — Nebenniere 244.
 Gigantismus, Adipositas 518.
 Glandula pinealis s. Zirbeldrüse.
 Glanzauge, Thyreotoxikose 14.
 Glucose, Fettbildung 489.
 Glyceride, Depotfett 486.
 — Lebensnotwendigkeit 487.
 Glycerin, Fettstoffwechsel 492.
 Glykogen, Adrenalin 498.
 — Cortin 231.
 — und Fettstoffwechsel 486.
 — Fettzellen 489, 490.
 — Hunger 555.
 — M. Addison 229.

- Glykogen, Nebennierenentfernung 232.
 — Speicherkrankheit, Zwerg 335.
 Glykokoll 490.
 — M. Addison 232.
 — Muskeldystrophie und Myasthenie 741.
 Glykosurie, alimentäre, Thyreotoxikose 153.
 — Insulin 231.
 Gold, Polyarthritis 720.
 Gonadotropes Hormon, HVL, Klimakterium 297.
 — — — M. Cushing 382.
 — — — Nebenniere 266.
 — — — Reifungshemmung, Behandlung 305.
 — — — Tuberkulose 281.
 Gonargin 699.
 Gonokokkenarthritis 698.
 Gono-Yatren 699.
 GRAEFESCHES Zeichen 16.
 Granulosazellengeschwulstbildung 262.
 Granulosa-Zelltumoren 293.
 GRAWITZ-Hypernephrom 260.
 Grenzstrahlen 870.
 Grippe, M. Addison 244.
 — Tetanie 183, 184.
 — Thyreotoxikose 82.
 Grundumsatz 539.
 — Arsen 573.
 — Carcinom 559.
 — Diabetes insipidus 428.
 — Dystrophia adiposogenitalis 397.
 — Exophthalmus 18.
 — Fettstoffwechsel 488.
 — Formeln 576.
 — Herzinsuffizienz 48.
 — Hochdruck, infantiler 279.
 — Hypophysenerkrankungen 324.
 — Insulinbehandlung 571.
 — Kreislauf 49.
 — Kretinismus 140.
 — und Leistungsumsatz 576.
 — Malaria 48.
 — Menstruation 48.
 — M. Addison 231.
 — M. Cushing 380.
 — M. Simmonds 412.
 — Myxödem 119, 130.
 — psychische Störungen 48.
 — Riesenwuchs 342.
 — Schwangerschaft 48.
 — Steigerung, Unspezifität 48.
 — 24 Stunden 581.
 — Tachykardie, Thyreotoxikose 30.
 — Tetanie 168.
 — Thyreotoxikose 47.
 Grundumsatz, Tuberkulose 48.
 — Tumoren 48.
 — Verdauungsorgane 48.
 Guanidin, Tetanie 169, 185.
 Guanidinvergiftung 169.
 Gynäkomastie 276.
 — Hodentumoren 292.
 — Kastration 286.
 — M. Cushing 381.
 — Nebennierenrinden, Tumoren 264.
 Gynandromorphismus 276.
 Gynergen 32.
 — M. Basedow 105.
 Haar, Akromegalie 352.
 — -ausfall, Thyreotoxikose 12.
 Haar, Kastration 286.
 — Kopf, Zwergwuchs 639.
 — Myxödem 114.
 — Nebennierenrinde, Tumoren 260.
 — Tetanie 164.
 Haaffkrankheit 744.
 — Schrifttum 779.
 Hals, Gefäße, Struma 26.
 Hals-Nackenlipomatose 593.
 Hals, Umfang und Struma 25.
 Hämatorporphyrin, Lichtkrankheit 869.
 Hammeltalg, Depotfett 487.
 Hämoglobin, Abkühlung 814.
 — fetales 981.
 — Sauerstoffbindungskurve 976.
 — Stoffwechsel, Höhenanpassung 979.
 Hämoglobinurie, paroxysmale, Abkühlung 821.
 Hämokrinin 196.
 Hämolyse, Kälteüberempfindlichkeit 820.
 Hämopoietin 979.
 Hämorrhoiden, Fettleibigkeit 523.
 Hampelmannphänomen, Tetanie 158.
 Handschrift, Veränderungen 967.
 Handwurzelknochen, Preßluftarbeiter 916.
 HANHART-Zwerg 335, 337.
 Harn, Diabetes insipidus 425.
 — Fett 491.
 — -konkremente, Ostitis fibrosa 210.
 — -menge 424.
 — Myxödem 119.
 — Nebennierenrindentumoren 267.
 — Organe, Fettleibigkeit 524.
 Harnstoff, Blut, M. Addison 232.
 Harnstoß 526.
 Harnwinde, schwarze 743.
 HARRISONSCHE Furche 790.
 Hartspann, Muskeln 749.
 Haut, Abwehrreaktionen, Abkühlung 811.
 — — Kälte 800.
 — Akromegalie 352.
 — -blutungen, Pubertät 278.
 — Carcinom, Ultraviolettstrahlen 868.
 — Dekompressionskrankheiten 938.
 — Diabetes insipidus 427.
 — Dystrophia adiposogenitalis 397.
 — elektrischer Strom 903.
 — elektromotorische Kraft 829.
 — Erfrierungstod 816.
 — Erkältungsproblem 829.
 — Fettabscheidung 488.
 — Fettleibigkeit 525.
 — Fett, Schmelzpunkt 486.
 — — Stärkeverteilung 480.
 — Gesicht, Zwerg, hypophysärer 335.
 — — SIMMONDSSCHE Kachexie 335.
 — Hitzschlag 849, 859.
 — Jodaufnahme 59.
 — Kälteeinwirkung 799.
 — Klimakterium 299.
 — — Behandlung von Erkrankungen 310.
 — Kretinismus 139.
 — Lichtschutz 869.
 — Magerkeit 553.
 — M. Cushing 374.
 — Myxödem 114.
 — Ostradiolaufnahme 309.
 — Pigmentierung, Bronzediabetes 224.
 — — Melanose 225.
 — — M. Addison 225.
 — — M. Basedow 87.
 — — Osteofibrosis deformans juvenilis 664.
 — Polyarthritis, chronische 708.
 — Reize, Lipome 595.
 — Röntgenstrahlen 875.
 — — Schädigungen 873.
 — Strahlenschutz 867.
 — Strahlenwirkung 864.
 — Temperatur, Thyreotoxikose 57.
 — Tetanie 164.
 — Thyreotoxikose 40.
 — Transplantation, Fettleibigkeit 606.
 Häutungsstoffe 1.
 HEBERDENSCHER Knoten 728.
 HED, Röntgenstrahlen 873.
 Heilfasten, Ablauf 556.
 Helium, Caissonkrankheit 999.
 — Taucher 968.

- Hemianopsie bitemporale, Hypophysenerkrankungen 322.
 Herdinfekte, Schilddrüse 83.
 Herkules, infantiler 262.
 Hermaphroditismus 290.
 — ambiglandularis 291.
 — Behandlung 306.
 — erbliche Determination 290.
 — Pseudo- 291.
 Herpes zoster, neuritische Schmerzen 751.
 Herz s. auch Kreislauf.
 — Arrhythmie, absolute 33.
 — elektrischer Strom 906.
 — Erkrankungen, Sauerstoffmangel 981.
 — Extrasystolen 32.
 — Exophthalmus 18.
 — Trommelschlegelfinger 673.
 — -glykoside 2.
 — Grundumsatz 30.
 — Höhenkrankheit 990.
 — -insuffizienz, Fettersorption 485.
 — — Grundumsatz 48.
 — Jod 63.
 — Kranke, Wasserhaushalt 330.
 — M. Addison 240.
 — -muskel, Fett 486.
 — Myxödem 116, 128.
 — — Behandlung 131.
 — Otitis fibrosa 207.
 — Pubertät 280.
 — Reizbildungsstörungen 32.
 — Riesenwuchs 341.
 — Röntgenstrahlen 877.
 — Sauerstoffmangel, pathologische Anatomie 997.
 — Sinusarrhythmie 32.
 — Tetanie 153, 160.
 — Thyreotoxikose 12, 30, 34.
 — — und Pubertät 280.
 — Verfettung 521.
 Hexenschuß 750.
 Hirnatrophie, Reifungshemmung 269.
 Hirnnerven, Paresen, Thyreotoxikose 69.
 Hirnzentren, vegetative 5.
 Hirsutismus 260.
 — Akromegalie 354.
 — konstitutioneller 265.
 — M. Cushing 372, 375.
 Histamin, Polyarthritis 719.
 Histaminshock 820.
 Histamin, Ultraviolettlicht 866.
 Histidin, Ultraviolettlicht 866.
 Hitzeerschöpfung 851.
 Hitze, Erträglichkeit 842.
 — Erythem 842.
 — -krämpfe 862.
 Hitze, Schäden 796, 841.
 — — Literatur 950.
 — Überwärmungskrankheiten 861.
 — Wirkung, allgemeine 845.
 Hitzschlag 847.
 — Diagnose, Prognose, Therapie 859.
 — hyperpyretischer 852.
 — klinische Erscheinungen 849.
 — Pathogenese 858.
 — pathologische Anatomie 857.
 Hochdruck, essentieller 299.
 — hypophysärer 299.
 — infantiler 279.
 — Klimakterium 298.
 — Nebennieren 259.
 — Riesenwuchs 341.
 — Sexualhormonbehandlung 310.
 Hochwuchs 342.
 — eunuchoider oder kastratoider 635.
 Hoden, Eunuchoidismus 289.
 — Extrakte, Geschichte 311.
 — Fettstoffwechsel 491.
 — psychische und cerebrale Vorgänge 269.
 — Röntgenstrahlen 885.
 — Teratom 294.
 — Tuberkulose 290.
 — Tumoren, Wirkung 292.
 — Vitamin E 303.
 — Zwerg, hypophysärer 331.
 Höhenanpassung 978, 986.
 Höhenatemgerät 974.
 Höhenfestigkeit, Prüfung 972.
 Höhenflüge, Ernährung 970.
 Höhenklima, Heilwirkungen 982.
 Höhenkrankheit 967, 971.
 — Arbeitsdyspnoe 987.
 — Erschöpfung 983.
 Höhenkrankheit, Flieger 988.
 — — Ekg 990.
 — — Phasen 992.
 — Kreislauf 984.
 Höhenumstellung 978.
 Höhenwirkung, Literatur 1005.
 hommes plantes 143.
 Homosexualität 276, 292.
 — Behandlung 306.
 Hormone, aglanduläre 1.
 — Antagonismus 3.
 — Begriff 1.
 — Bildung 7.
 — Einteilung 1.
 — Interferometrie 7.
 — Klimakterium 7.
 — Kreisfunktion 3.
 — nervöse Reize 4.
 — Reindarstellung 3.
 — Spezifität 2.
 Hormone, Synthese 3.
 — thyreotropes, Morbus Basedow 7.
 — Verbrauch 7.
 — Vitamine 2.
 — Wirkungsketten 3.
 Hormonale Frühjahrskrise 180.
 Hormonaler Impuls durch nervösen Reiz 315.
 — — durch optischen Reiz 316.
 HORNER-Syndrom 23.
 Hornsicht, Strahlenschutz 867.
 Hottentottensteiß 612.
 H-Substanzen, Kälteeinwirkung 833.
 — — Lichterythem 866.
 Hund, Wärmeregulation 812.
 Hunger, Ablauf 554.
 — Acidose 555.
 — Depotfett 488.
 — Ketonkörperanstieg 493.
 Hungerödem 494.
 Hungerosteopathie 654, 657.
 — Schrifttum 764.
 Hunger, relativer 556.
 — Steuerung 529.
 Hydroa vaccineforme 868.
 Hydrocephalus internus, Fettleibigkeit 533.
 — Reifungshemmung 269.
 — Zirbeldrüse 314.
 Hydrops articularum intermittens 703.
 Hygromatosis rheumatica 711, 761.
 Hypernephrom 260.
 — Knochenmetastasen 692.
 — M. Addison 253.
 Hyperostose, MORGAGNI-Syndrom 389.
 Hyperostosis cranialis interna 669.
 Hyperpnöie 979.
 Hyperpyrexie 852.
 Hypertrichose 261.
 Hypogonitalismus 282.
 Hypophyse, Diabetes, Akromegalie 360.
 — Einpflanzung, Magersucht 567.
 — endokrines System 3.
 — Entfernung, Fettsucht 501.
 — — Grundumsatz 325.
 — Erkrankungen 317.
 — — Diagnose und Differentialdiagnose 318.
 — Fettstoffwechsellhormon 501.
 — Fettsucht 533.
 — Geschlechtsdifferenzierung 269.
 — Gewicht, Magerkeit 554.

- Hypophyse, Hinterlappen, Funktion 315.
 — — Hormone, Physiologie und Pharmakologie 435.
 — Hormone, Fettstoffwechsel 501.
 — Jodgehalt 62.
 — Kalb, Transplantation 418.
 — Keimdrüsenentwicklung 270.
 — Myxödem 125.
 — Pankreas 4.
 — Pubertas praecox 294.
 — Röntgenbestrahlung, M. Basedow 107.
 — Röntgenstrahlen 883.
 — Schilddrüse, Entfettungskuren 550.
 — Sexualentwicklung 270.
 — Tumor, Behandlung 366.
 — Vorderlappen, Adenom, basophiles 661.
 — — — eosinophiles 634.
 — — — diuretische Substanz 438.
 — — — Extrakte, Grundumsatz 325.
 — — — Fettstoffwechsel 501.
 — — — Fettstoffwechsellhormon 502.
 — — — Funktion 315.
 — — — Glykosurie und Thyreotoxikose 55.
 — — — Hormon 2.
 — — — — Exophthalmus 24.
 — — — — Myxödem, Behandlung 133.
 — — — Knochenwachstum 633.
 — — — und Nebenniere 249.
 — — — Präparate, Magersucht 566.
 — — — Pubertät 271.
 — — — Tuberkulose 281.
 — — — Wasserhaushalt 438.
 Hypophysenzwischenhirnsystem 4, 89, 315.
 — Akromegalie 343.
 — Akromikrie 368.
 — Diabetes insipidus 419.
 — Dystrophia adiposogenitalis 391.
 — Fettleibigkeit, cerebrale 513.
 — hypophysäre Erkrankungen 315.
 — hypophysäre Kachexie 407.
 — hypophysärer Riesenzwuchs 340.
 — hypophysärer Zwergwuchs 331.
 — Keimdrüsenreifung 269.
 — Literatur 465.
 — Morbus Cushing 363.
- Hypophysenzwischenhirn, MORGAGNI-Syndrom 388.
 — Myxödem 121.
 — pathologische Anatomie 1-Hyposcyamin 931.
 Hypostenurie 330.
 Hypothalamus, Diabetes insipidus 439, 440.
 — Fettleibigkeit 532.
 — Fettsucht-Magersucht 477.
 — Kachexie 561.
 — Pubertas praecox 296.
 — Zirbelgeschwülste 314.
 — Zwergwuchs 643.
 Hypothyreide benigne 127.
 Hypothyreote Konstitution 127
 Hypotonie, Pubertät 278.
- Idiosynkrasie, Erkältungskrankheiten 827.
 Idiotie, mongoloide 644.
 Ikterus, hämolytischer, Höhenklima 982.
 — — Knochen 682.
 — Thyreotoxikose 42.
 Immenin 719.
 Immunität, M. Addison 244.
 Impotenz, Behandlung 312.
 Infantilismus 273, 282.
 — Erwachsener 283.
 — intestinaler, HEUBNER-HERTER 283.
 — Kleinwuchs 639.
 — primärer 283.
 — renaler 283.
 — sekundärer 283.
 Infektarthritiden 703.
 Infekte, Erkältungskrankheit 825.
 — Erkältung, Theorie 834.
 — Kälteschäden 800.
 — Magerkeit 558.
 — Osteomyelitis 676.
 — fokale 693.
 — M. Addison 244.
 — Tetanie 183.
 Infektionskrankheiten, CHEVOSTEKESCHES Zeichen 156.
 — Myxödem 124.
 — Pubertät 281.
 — Schilddrüse 82.
 Infrarote Strahlen, Wirkung 865.
 Inhalator nach HIRT 929.
 Innere Sekretion s. Sekretion, innere.
 Insulin, Adrenalin 3.
 — Diabetes insipidus 443.
 — Fettstoffwechsel 496.
 — -kohlehydratmast 497.
- Insulin-Lipodystrophie, Klinik, Pathologie, Behandlung 602.
 — — Literatur 630.
 — Magerkeit, Behandlung 571.
 — M. Basedow 104.
 — M. Cushing 372.
 — Parasympathicus 506.
 — Sauerstoff 998.
 — Shocktherapie, Psychosen 77.
 — Wirkung, M. Addison 230.
 Interferometrie, Hormone 7.
 Interrenalismus 260.
 Intersexualität, Behandlung 306.
 — kongenitale 264.
 — Pubertät 275.
 Ionungleichgewicht, Zellen, Erregbarkeit 174.
 Iridocyclitis 715.
 Irresein, manisch-depressives, Pubertät 274.
 Ischias 752.
 — Fettgewebe 606.
 Isostenurie 330.
- Jahreszeit, Basedow 81.
 — und Reifung 272.
 — Rhythmus 5.
 JARISCH-BEZOLD-Effekt 994.
 Jod, Basedow 58, 60.
 — — Form 95.
 — — Klinik 62.
 — — Struma 27.
 — Blut, Myxödem 122.
 — — Vitamin A 103.
 — Coma basedowicum 65, 97.
 — Empfindlichkeit 60.
 — Entfettungskuren 549, 551.
 — Gehirn 62.
 — Heilmittel, Kropf 63.
 — Indikation 65.
 — Mengen und Bindung 65.
 — -Salz-Prophylaxe 61.
 — Stoffwechsel 58.
 — -umsatz 62.
 — Vorbehandlung nach PLUMMER 65.
 — Zufuhr, Klinik 60.
 Jodessigsäure, Vergiftung, Muskel 227.
 Jodkali, Coma basedowicum 97.
 Jod, Kretinismus 140.
 — Kropfprophylaxe 151.
 — Mangel, Kretinismus und Kropf 148.
 — Polyarthritiden 720.
 — Schilddrüse, Adenom, toxisches 29.
 — Struma 25.
 JOFFROY-Probe 16.
 Jungmädchen-Magersucht 564.

- Kachexia strumipriva** 110.
 — thyreopriva, Symptome 83.
Kachexie 553.
 — hypophysäre s. Morbus Simmonds.
 — hypophysäre 560.
 — infundibuläre 562.
 — Tetanie 168.
 — Tumoren 559.
Kalbhypophyse, Einpflanzung, Magersucht 567.
Kalium, nervöse Erregbarkeit 174.
 — Stoffwechsel, M. Addison.
Kalk s. Calcium.
Kalkgicht 760.
 — Schrifttum 782.
Kälte s. auch Erfrierung.
Kälteblödsinn 815.
Kälte, Einwirkung, Gewöhnung 812.
 — Gangrän, gefäßparalytisches 805.
 — Grenztemperatur 814.
 — Hämoglobinurie 743, 820.
 — Hämolyse 814.
 — Hämolysin 821.
 — Reiz, experimenteller 831.
 — Schäden 796, 798.
 — — allgemeine 810.
 — — Diagnose 809.
 — — Literatur 948.
 — — örtliche 800.
 — — Prognose, Prophylaxe, Behandlung 809.
 — — Temperatur 804.
 — Stoffwechsel 813.
 — Tod 798, 812.
 — Überempfindlichkeit 818.
Kaninchen, Wärmeregulation 812.
Kartoffelkur, Entfettung 540.
Kastration, Diabetes insipidus 429.
 — Eunuchoidismus 284.
 — Fettleibigkeit 533.
 — Fettstoffwechsel 500.
 — Folgen, Behandlung 306.
 — — frühe und späte 285, 286.
 — Schilddrüse 87.
Katechinen, Blut 91.
Katobesol 552.
Katze, Wärmeregulation 812.
KAVRSCHE Index, Körpergewicht 507.
Kehlkopf, Muskulatur, Tetanie 155.
 — Röntgenstrahlen 878.
Keilbein, Riesenwuchs 341.
Keimdrüsen 268.
 — Adoleszenz 271.
 — Akromegalie 352.
 — Diabetes insipidus 429.
 — Dystrophia adiposogenitalis 394.
 — Eunuchoidismus 288.
Keimdrüsen, Hermaphroditismus 290.
 — Homosexualität 292.
 — Hormone, Realisatoren 270.
 — Infantilismus 282.
 — Kastration 284.
 — Klimakterium 297.
 — LEYDIGSCHE Zwischenzellen 305.
 — Licht 4.
 — Literatur 462.
 — M. Cushing 373.
 — Myxödem 118, 126.
 — und Nebenniere 250.
 — Nebennierenrinde 266.
 — Präparate, Magersucht 567.
 — Pubertas praecox 293.
 — Pubertät, disharmonische 273.
 — Reifungshemmung 270.
 — Reifung, Störung 268.
 — Riesenwuchs 341.
 — Schilddrüse 86.
 — — Funktionskreis 316.
 — SEEFOLI-Zellen 305.
 — Spätpubertät 270.
 — Störungen, Behandlung 301.
 — und Tetanie 181.
 — Thymus 222.
 — Vitamin A und E 2.
Keimschädigung, Röntgenstrahlen 886.
Ketonkörper, Abbau 491.
 — Fettsäuren 492.
 — Fettverbrennung 583.
 — Hunger 555.
Keuchhusten, Tetanie 183.
Kiefer, Akromegalie 347.
Kind, Basedow 95.
 — Erfrierungstod 811.
 — erste Fülle 479.
 — erste Streckung 479.
 — Fettleibigkeit 537.
 — Fettsäuren, hochungesättigte 487.
 — M. Cushing 381.
 — Myxödem 112, 128.
 — Nebenniereninsuffizienz, akute 251.
 — Riesenwuchs 341.
 — Strahlenempfindlichkeit 872.
 — Tetanie 180, 183.
 — zweite Fülle 479.
Kindbettfressereien 530.
Kinetosen 920.
 — Begriff 926.
 — Flugzeug 1003.
 — Literatur 963.
Kleekrankheit 869.
Kleesalz, Vergiftung, Tetanie 185.
Kleinhirn, Jodgehalt 62.
Klima und Reifung 272.
 — Erkältungskrankheiten 825.
Klimakterium 297.
 — akromegale Episoden 365.
 — Behandlung 307.
 — Beschwerden 298.
 — Erblichkeit 297.
 — Fettleibigkeit 533.
 — — Typus 519.
 — Hormone 7.
 — Konstitution 297.
 — Mann 300.
 — MORGAGNI-Syndrom 391.
 — Phasen 297.
 — Polyarthrits-Behandlung 720.
 — praecox, Fettsucht 514.
 — Pubertät 278.
 — Störungen, Häufigkeit 298.
 — Thyreotoxikose 86.
Kniegelenk, Bergleute 916.
Knochen, Atrophie 660.
 — — Gonokokkenarthrits 698.
 — — Schrifttum 764.
 — — brüchigkeit 649.
 — Caisson-Krankheit 670.
 — Carcinose, osteoklastische 688.
 — Eburneation 672.
 — — echinokokken, Schrifttum 770.
 — elektrischer Strom 902.
 — Enchondrome, multiple 684.
 — Endotheliome 686.
 — Entwicklungsstörungen 633.
 — Erkrankungen 633.
 — — entzündliche 676.
 — — — Schrifttum 768.
 — — Schmerzen 752.
 — — Schrifttum 761.
 — Exostoden, kartilaginäre 685.
 — Geschwülste 684.
 — — metastatische 688.
 — — Schrifttum 770.
 — Inaktivitätsatrophie 662.
 — Infektionskrankheiten 677.
 — Kälteeinwirkung 799.
 — -kerne, Basedow 96.
 — -lues 678.
 — -mark, Röntgenstrahlen 882.
 — — Thyreotoxikose 43.
 — Marmorkrankheit 670.
 — Myelome, multiple 686.
 — osteoplastische 688.
 — Ostitis fibrosa 203.
 — — — Anatomie 205.
 — Parathormon 199.
 — Querbrüche 658.
 — Röntgenstrahlen 878.
 — Sarkome, multiple 691.

- Knochenschmerzen, Geschwülste 685.
 — — nächtliche 679.
 — Thyreotoxikose 46.
 — -tuberkulose 679.
 — Tumoren, Schmerzen 753.
 — Wachstum 633.
 — Xanthomatose 684.
 Knollenblätterschwamm, Vergiftung 741.
 Knorpel, Akromegalie 349.
 — Chondrodystrophie 646.
 Knorpelknötchen, Wirbel 730.
 Knorpel, Röntgenstrahlen 878.
 KOCHER-Probe 16.
 Kochsalz, Diabetes insipidus 426.
 — Entfettungskuren 542.
 — Fettleibigkeit 529.
 — HitzeKrämpfe 862.
 — M. Basedow 102.
 Kohlehydrate, Entfettungskuren 540.
 — Fettbildung 488.
 — — Fettsucht 584.
 — Mast, Insulin 497.
 — Wärmeregulation 813.
 Kohlehydratstoffwechsel, Akromegalie 358.
 — Cortin 231.
 — Dystrophia adiposogenitalis 398.
 — Fettleibigkeit 527.
 — Hypophysenerkrankungen 327.
 — Intersexualität 275.
 — Kretine 141.
 — M. Addison 228.
 — M. Cushing 380.
 — Myxödem 121.
 — Tetanie 168.
 — Thyreotoxikose 52.
 — Wasserhaushalt, Beziehungen 328.
 Kohlenoxyd, Vergiftung, Basedow 69.
 — — und Sauerstoffmangel 981.
 — — Spätschäden 997.
 Kohlensäure, Alveolarluft 974.
 — Atmungsregulator, Bergkrankheit 987.
 — Sauerstoffbindungskurve 976.
 — Sauerstoffmangelkrankheit 995.
 — Stoffwechselwirkung 996.
 Kohlhörster Strahlen 863.
 Kollaps, orthostatischer 982, 1001.
 — Sauerstoffmangel 993.
 Kominationschäden 872.
 Kompressionsstörungen 934.
 Kongelatio bullosa 802.
 Konstitution, Abänderung 6.
 — Basedow 81.
 — Begriff 72, 614.
 — Erkältungskrankheiten 827.
 — innere Sekretion 6.
 — Myxödem 126.
 — Typen 614.
 Konstitutionelle Eigenart 7.
 Kopf, Akromegalie 347.
 Kopfschmerz, Pubertät 278.
 Kopftraumen, Keimdrüsen 270.
 Körperbau, Typen KRETSCHMER# 482.
 Körpergewicht, Kastration 287.
 — Lebenserwartung 511.
 — normales 507.
 Körperhaltung, Kretinismus 139.
 Körperkräfte, Thyreotoxikose 12.
 Körperlänge, Körpergewicht 507.
 Kosmos, Mensch 8.
 Krankheit, Ursache 79.
 Kreatin, Haffkrankheit 746.
 — M. Addison 232.
 — Muskeldystrophie und Myasthenie 741.
 — -phosphorsäure, Muskel 228.
 — Stoffwechsel, M. Basedow 97.
 — Tetanie 169.
 Kreatinin-Index 508.
 Kreatinin-Kreatin-Stoffwechsel, Thyreotoxikose 52.
 Kreislauf, Abkühlung 813.
 — Akromegalie 356.
 — BOHR-Effekt 979.
 — Dekompressionskrankheiten 938.
 — Diabetes insipidus 427.
 — Erfrierung 818.
 — Hitzschlag 849.
 — Höhenkrankheit 984.
 — Klimakterium, Dekompensation, Behandlung 308.
 — Kranke, Wasserhaushalt 330.
 — M. Addison 238.
 — M. Simmonds 411.
 — Myxödem 116.
 — Nebennierenmark, Tumoren 257.
 — Organe, Fettleibigkeit 521.
 — Riesenwuchs 341.
 — Sauerstoffspannung 975.
 — Seekrankheit 922.
 — Störungen, Trommelschlegelfinger 673.
 — Thyreotoxikose 30.
 — — — Grundumsatz 49.
 Kreislauf, Tremor, Thyreotoxikose 68.
 — Verbrennung 843.
 — Versagen, orthostatisches 994.
 — Wärmeregulation 798.
 Kretine marine 338.
 Kretinismus 134.
 — Behandlung 136, 151.
 — Diagnose 150.
 — Endemie 136.
 — Entwicklung und Verlauf 150.
 — Ernährung 148.
 — Geographie 146.
 — Geschichte 134.
 — Geschlecht 146.
 — Häufigkeit 145.
 — Krankheitszeichen 135.
 — Literatur 452.
 — Myxödem 128, 135.
 — nervöser 142.
 — pathologische Anatomie 144.
 — Prophylaxe 151.
 — Schilddrüse 270.
 — Sterilisation 149.
 — Vererbung 149.
 Kreuzlähme 743.
 Kreuzrehe 743.
 Kropf, endemischer, Jodempfindlichkeit 60.
 — euthyreoter 25.
 — Exophthalmus 18.
 — Fluor 105.
 — Jod, Heilmittel 63.
 — Kretinismus 135, 139.
 Kropftroddel 150.
 Kryptorchismus 275.
 — Eunuchoidismus 289.
 — gonadotrope Hormone HVL 305.
 — Myxödem 128.
 — Zwerg, hypophysärer 334.
 Kühlzentrum 324.
 Kurzwellen, Erwärmung 842.
 KUSSMAULSche Atmung 251.
 Kyphose, Akromegalie 348.
 Kyphoskoliose, Akromegalie 348.
 Lactation, Fettverteilung 51.
 LANDERGREENScher Minimalstickstoff 51.
 Lärm, Literatur 962.
 — Schädigung durch — 912.
 Lärmbetrieb 913.
 Laryngospasmus, Kind 180.
 LASEGUESches Phänomen 752.
 Lautstärkeinheit 912.
 LAWRENCE-MOON-Syndrom 318, 401.
 — — — Erbgang 6.
 — — — Geschichte 9.

- Lebenserwartung, Körpergewicht 511.
 Leber, Akromegalie 356.
 — -cirrhose, Fettresportion 485.
 — Coma basedowicum 97.
 — Fettgehalt 486.
 — — Insulin 497.
 — Fettleibigkeit 524.
 — Fett, nervöse Regulation 505.
 — Fettsäuren, ungesättigte 493.
 — Fettstoffwechsel 491.
 — Glykogen, Abkühlung 813.
 — Krankheiten, Magerkeit 558.
 — — Magersucht 559.
 — Magerkeit 553.
 — O₂-Mangel 977.
 — Röntgenstrahlen 880.
 — Sauerstoffmangel, pathologische Anatomie 998.
 — Thyreotoxikose 42.
 Lebertran, Rachitis und Tetanie 180.
 — Vitamine 793.
 Lecithin 485.
 — Blut 485.
 Leinöl, Depotfett 487.
 Leistung, Calorienverbrauch 545.
 Leistungsumsatz und Grundumsatz 576.
 Leontiasis 669.
 Lepra, Knochenerkrankungen 681.
 Lethargica pituitaria 414.
 Leukämie, Röntgenstrahlen 883.
 LEYDIGSche Zwischenzellen, Hormonbildner 305.
 Lichtbogen, elektrischer 896.
 Lichtempfindlichkeit 868.
 Lichterythem 865.
 Licht, Keimdrüsen 4.
 Lichtschutz 867.
 Lichtstrahlen, Erkrankungen 863.
 — Erkrankungen durch, Literatur 952.
 Lichttumoren 868.
 Lichtwirkung 863.
 Lidspalte, Klaffen, Thyreotoxikose 17.
 Liliputaner 331.
 Linolensäure 487.
 Linolsäure 487.
 — Depotfett 486.
 Linse, Tetanie 164.
 Lipase 487.
 — Hunger 555.
 — Lipon 595.
 — Serum, Fettgenuß 485.
 — — Krankheiten 485.
 — Zellstoffwechsel 589.
 Lipodystrophia progressiva 599.
 — — Literatur 630.
 Lipodystrophie, Insulin, Klinik, Pathologie, Behandlung 602.
 — — Literatur 630.
 Lipoide, Nebennieren 233.
 — Stoffwechsel 484.
 — — Fettleibigkeit 585.
 — — M. Cushing 371.
 — Ultraviolettlicht-Absorption 866.
 Lipoitrin 325, 395.
 — corticotropes Hormon 501.
 — M. Cushing 372.
 Lipoma fibrosum 595.
 — myxomatodes 595.
 Lipon 590.
 — Behandlung 596.
 — Fett, Zusammensetzung 595.
 — Magersucht 559.
 — Physiologie 594.
 Lipomatosis 590.
 — circumscripta 590.
 — diffusa 590, 595.
 — dolorosa, Klinik, Pathologie, Behandlung 597.
 — — Literatur 630.
 — gigantea 594.
 — Klinik 591.
 — Literatur 629.
 — pathologische Anatomie 594.
 — Vererbung 612.
 — Vorkommen 590.
 Liquor cerebrospinalis, Hitzschlag 855.
 — — Hypophysenerkrankungen 323.
 — — Jodgehalt 59.
 — — Kalk 171.
 LITTLE-Syndrom 142.
 Lues, Arthritis 702.
 — Dystrophia adiposogenitalis 395, 400.
 — Gelenkerkrankungen 731.
 — Kälteüberempfindlichkeit 821.
 — Knochenerkrankungen 678.
 — Magersucht 567.
 — Muskeln, gummöse Infiltrationen 756.
 — Myelitis 752.
 — Nebennieren 253.
 — Osteosklerose 669.
 — Schilddrüse 82.
 — SIMMONDSsche Kachexie 417.
 Luftatmung, Alveolarluft, Höhe 472.
 Luft, Erkältungskrankheiten 825.
 Luftdruck, Erkältungskrankheiten 825.
 — verminderter, Erkrankungen 966.
 — Verdünnung 972.
 Luftfahrtmedizin, Literatur 1005.
 Luftwege, katarrhalische Infektionen, Erkältung 836.
 LUGOLSche Lösung, Basedow 65.
 Lumbago 750.
 Luminal, Diabetes insipidus 442.
 — Schilddrüse 56.
 Lunge, Akromegalie 355.
 — Alveolarluft und Höhe 972.
 — Blut, Abkühlung 829.
 — Entzündung s. Pneumonie.
 — Fettstoffwechsel 491.
 — Gaswechsel, gestörter, Sauerstoffmangel 981.
 — Krebs, Radium 893.
 — Röntgenstrahlen 879.
 — Tuberkulose, thyreotoxische Zeichen 40.
 — Unterdruckwirkung 969.
 Luxuskonsumption 577.
 Lycastis, Eibildung, Hormone 2.
 Lymphatisches Gewebe, Röntgenstrahlen 881.
 Lymphatisches System, Thyreotoxikose 45.
 Lymphogranulomatose, Knochenerkrankungen 681.
 Mädchen, Fettentwicklung 479.
 Magen-Darmkanal s. auch Verdauungsorgane.
 — — Akromegalie 356.
 — — Fettleibigkeit 523.
 — — Hyperpyrexie 853.
 — — M. Addison 245.
 — — Myxödem 117.
 — — Otitis fibrosa 208.
 — — Tetanie 154, 161, 178.
 — — Thyreotoxikose 41.
 — — Unterdruckwirkung 970.
 — — Fettstoffwechsel 491.
 Magen, M. Simmonds 411.
 — Röntgenstrahlen 879.
 Magensaft, Thyreotoxikose 41.
 — Salzsäure, Kälteeinwirkung 820.
 — Sekretion, Magerkeit 554.
 Magentetanie 177, 192.
 Magen, Ulcus, Seekrankheit 924.
 Magerkeit 552.
 — Behandlung 565.

- Magerkeit, Behandlung, allgemeine 567.
 — — — — — ursächliche 565.
 — — — — — Grundumsatz 579.
 — — — — — hypophysär-cerebrale 560.
 — — — — — hypophysäre, Grundumsatz 324.
 — — — — — klinischer Symptomenkomplex 553.
 — — — — — Literatur 624.
 — — — — — durch Magersucht 558.
 — — — — — Symptomatologie 553.
 — — — — — thyreogene 559.
 — — — — — durch Unterernährung 554.
- Magersucht, Begriff 477.
 — — — — — Fettstoffwechsel 583.
 — — — — — und Fettsucht 477.
 — — — — — Grundumsatz und Leistungsumsatz 576.
 — — — — — hypophysäre, Psyche 8.
 — — — — — konstitutionelle 613.
 — — — — — Literatur 624.
 — — — — — und Magerkeit 552.
 — — — — — M. Simmonds 408.
 — — — — — örtliche 590, 604.
 — — — — — — — — — — — Literatur 629.
 — — — — — Pathogenese 575.
 — — — — — — — — — — — Literatur 627.
 — — — — — Pubertät 277.
 — — — — — Über- und Unterernährung 585.
 — — — — — Vererbung 612.
 — — — — — — — — — — — Literatur 631.
 — — — — — Zellstoffwechsel, Veränderungen 589.
- Magnesium, Salze, Tetaniebehandlung 184, 195.
- Makrogenitosomia praecox 262.
- Malaria, Grundumsatz 48, 577.
 — — — — — Hitzschlag 859.
 — — — — — Tetanie 184.
- Malum coxae senile 727.
- Mamma, Carcinom 753.
 — — — — — Fett, Fettsäuren 486.
- MARCHAND-FRIEDRICHSEN-WATERHOUSE-Syndrom 9, 245, 251.
- Marmorknochenkrankheit 670, 767.
- Marschhämoglobinurie 743.
- Masern, Tetanie 184.
- Massage, Entfettungskuren 546.
 — — — — — Muskeln, Inaktivitätsatrophie 740.
- Mastfettleibigkeit 585.
 Mastfettsucht 513.
- Mastkuren 569.
- Masturbation 274.
- Maternitätstetanie 181, 192.
- Maturität 272.
- Maus, Acetonitrilempfindlichkeit 85.
- Medulla oblongata, Jodgehalt 62.
- Meisterdrüse, Hypophyse 316.
- Melaninkörner, M. Addison 226.
- Melanose, Haut 225.
- Melorheostose 672.
- Melubrin 753.
- Menarche, Auftreten 272.
 — — — — — genotypisch bedingt 269.
- MENTÈREScher Symptomenkomplex 940.
- Meningokokken, Arthritis 697.
- Menopause s. Klimakterium.
- Menstruation, Akromegalie 352.
 — — — — — Grundumsatz 48.
 — — — — — Magerkeit 554.
 — — — — — Myxödem-Behandlung 131.
 — — — — — Nebennierenmark, Tumoren 256.
 — — — — — Nebennierenrinde, Tumoren 261.
 — — — — — Polarnacht 868.
 — — — — — Riesenwuchs 341.
 — — — — — Struma 25.
 — — — — — Wasserhaushalt 329.
- Merseburger Trias, Basedow 93.
- Metamyoglobin 742.
- Methylglyoxal, Fett- und Eiweißstoffwechsel 493.
- Migräne, Nebennierenmark, Tumoren 256.
 — — — — — Pubertät 278.
- Mikromelie 651.
- Milch, Fett, Beeinflussung 488.
- Milchsäure, Muskel, Nebenniere 227.
 — — — — — Tetaniebehandlung 180.
- Milchtage, Entfettungskuren 544.
- Milz, Fettsäuren 493.
- Milztumor, Knochensarkom 691.
- Mineralstoffe, Entfettungskuren 541.
- Mineralstoffwechsel, Arbeit 578.
 — — — — — Azotämie 233.
 — — — — — Fettleibigkeit 529.
 — — — — — Fettumsatz 495.
 — — — — — M. Addison 234.
 — — — — — M. Cushing 375.
 — — — — — Otitis fibrosa 209.
 — — — — — Sexualhormone 237.
 — — — — — Tetanie 175.
 — — — — — Thyreotoxikose 56.
- Mineralwässer, Entfettungskuren 547.
- Minimalstickstoff 51.
- Mischthyreosen 41, 51.
- Mißbildungen, Infantismus 282.
- Mistelvergiftung 994.
- MOEBIUSsches Zeichen 16.
- Molenausscheidung, Wasser-ausscheidung, Dissoziation 331.
- Mollusca pendula, Akromegalie 352.
- Mongoloid 142.
- Morbus Addison 224.
 — — — — — Adynamie 227.
 — — — — — aktive Erkrankung 251.
 — — — — — Behandlung 253.
 — — — — — Beschwerden der Kranken 224.
 — — — — — Blut 246.
 — — — — — chronisch, Behandlung 254.
 — — — — — Diät 254.
 — — — — — Ekg 242.
 — — — — — Fettstoffwechsel 233.
 — — — — — Formen und Verlauf 251.
 — — — — — Geschichte 224.
 — — — — — Grundumsatz 231.
 — — — — — Immunität 244.
 — — — — — Ketonkörper 233.
 — — — — — Kohlehydratstoffwechsel 228.
 — — — — — Kreislauf 238.
 — — — — — Krise 225, 251.
 — — — — — — — — — — — Behandlung 254.
 — — — — — Latenzzeit 251.
 — — — — — Literatur 459.
 — — — — — Magen-Darmkanal 245.
 — — — — — Magersucht 562.
 — — — — — Mineralstoffwechsel 234.
 — — — — — Nebennierenmark und -rinde 244.
 — — — — — Pathogenese 248.
 — — — — — pathologische Anatomie 246.
 — — — — — pathologische Physiologie 266.
 — — — — — Pigmentierung 225.
 — — — — — Prognose 252.
 — — — — — Säurebasenhaushalt 233.
 — — — — — sekundär 249.
 — — — — — Stickstoffstoffwechsel 232.
 — — — — — toxische Stoffe 250.
 — — — — — Wasserhaushalt 234.
 — — — — — Zuckerbelastungsver-such 229.
- Morbus Bang 558.
 — — — — — Arthritis 699.
 — — — — — Knochenkrankungen 678.
- Morbus Basedow s. auch Thyreotoxikose.
 — — — — — Akromegalie 354.
 — — — — — akuter 94.
 — — — — — Alter 80.
 — — — — — Behandlung 99.

- Morbus Basedow, Bezeichnung 9.
 — — — — — Koma 97.
 — — — — — Entstehungsbedingungen 79.
 — — — — — Fettleibigkeit 535.
 — — — — — Fettresorption 485.
 — — — — — Fettzufuhr 500.
 — — — — — Formen 92.
 — — — — — Geschlecht 80.
 — — — — — Hypophysenzwischenhirnsystem 89.
 — — — — — Jahreszeit 81.
 — — — — — Jod 58.
 — — — — — Kindesalter 95.
 — — — — — Knochenatrophie 660.
 — — — — — Konstitution 81.
 — — — — — Krisis 97.
 — — — — — Literatur 444.
 — — — — — Mischformen 124.
 — — — — — Mortalität 98.
 — — — — — Muskulatur, Degeneration 741.
 — — — — — Operation 109.
 — — — — — Prognose 92.
 — — — — — Psychogenie 70.
 — — — — — Psychosen 76.
 — — — — — Rasse 80.
 — — — — — Röntgenstrahlen 884.
 — — — — — Schilddrüse 82.
 — — — — — Sympathicus 88.
 — — — — — Thymus 221.
 — — — — — thyreotropes Hormon 7.
 — — — — — Ursache 79.
 — — — — — Vererbung 81.
 — — — — — Vitamine 102.
 — — — — — Verhütung 99.
 — — — — — Verlauf 92.
 Morbus Bechterew, Schrifttum 775.
 Morbus Christian-Schüller 683.
 Morbus Cushing 5, 214, 317, 368.
 — — — — — Aussehen 371.
 — — — — — Beschwerden 370.
 — — — — — Blutbild 374.
 — — — — — Erkrankungsdauer 385.
 — — — — — Fettleibigkeit, Ätiologie 530.
 — — — — — Fettleibigkeit, Entwicklung 510.
 — — — — — Fettsucht 371, 377.
 — — — — — Fettsucht-Magersucht 477.
 — — — — — Fettsucht, Typ 515.
 — — — — — Genitale 381.
 — — — — — Geschichte 368.
 — — — — — Grundumsatz 324.
 — — — — — Haut 374.
 — — — — — Kohlehydratstoffwechsel 380.
 — — — — — Magersucht 562.
 — — — — — Nieren 377.
 — — — — — Osteoporose 375, 525, 661.
 Morbus Cushing, pathologische Anatomie 377, 383.
 — — — — — Psyche 381.
 — — — — — Stoffwechsel 380.
 — — — — — Therapie 386.
 — — — — — Thymus, Carcinom 385.
 — — — — — vasopressorische Substanzen 378.
 Morbus Dercum 612.
 Morbus Fröhlich 317.
 — — — — — Fettleibigkeit, Entwicklung 510.
 — — — — — Fettsucht, Typus 516.
 Morbus Gaucher 683.
 Morbus Kaschin-Beck 737.
 — — — — — Schrifttum 778.
 Morbus Köhler 736.
 Morbus Laurence-Moon-Biedl, Fettleibigkeit, Ätiologie 532.
 Morbus Morgagni, Fettleibigkeit 512.
 — — — — — Ätiologie 531.
 — — — — — Fettsucht, Typus 519.
 Morbus Morquio 647, 790.
 — — — — — Schrifttum 763.
 Morbus Niemann-Pick 684.
 Morbus Ollier 684.
 Morbus Paget 663, 665.
 Morbus Perthes 641, 649, 734.
 — — — — — Akromegalie 349.
 Morbus Raynaud 752.
 Morbus Recklinghausen 663, 675.
 — — — — — Literatur 457.
 — — — — — Schmerzen 753.
 — — — — — Tetanie 160.
 Morbus Schlatter 736.
 Morbus Silferskjöld 790.
 Morbus Simmonds 317, 407.
 — — — — — Abmagerung 560.
 — — — — — bösartige Form 416.
 — — — — — Geschichte 407.
 — — — — — Grundumsatz 324.
 — — — — — gutartige Form 416.
 — — — — — Kohlehydratstoffwechsel 327.
 — — — — — Kreislauf 411.
 — — — — — Magen-Darmbeschwerden 409, 411.
 — — — — — Myxödem 124.
 — — — — — Nebenniere 249.
 — — — — — pathologische Anatomie 415.
 — — — — — Psyche 407, 414.
 — — — — — Stoffwechsel 412.
 — — — — — Therapie 418.
 — — — — — Ursachen 410.
 — — — — — Vorgschichte 407.
 — — — — — Wasserhaushalt 329, 413.
 Morbus Still 717.
 — — — — — Schrifttum 776.
 Morbus Strümpell-Marie-Bechterew 752.
 Morbus Thompson 156.
 Morbus Weil, Muskelschmerzen 751.
 MORGAGNI-Syndrom 5, 9, 265.
 — — — — — Bild 389.
 — — — — — Geschichte 388.
 — — — — — Pathogenese 390.
 Morphium, M. Addison 244.
 — — — — — Äuge 17.
 — — — — — M. Basedow 106.
 — — — — — Seekrankheit 930.
 Motherhills Seasick Remedy 930.
 MUIRHEAD-Treatment, M. Addison 253.
 Mund, Diabetes insipidus 420.
 — — — — — Kälteeinwirkung 808.
 — — — — — Röntgenstrahlen 879.
 — — — — — Schleimhaut, Pellagra 226.
 — — — — — Trockenheit, Bekämpfung 443.
 Musculus brachialis internus Knochenhorn 916.
 — — — — — deltoides, Inaktivitätsatrophie 740.
 — — — — — levator palpebrae, Tonus 17.
 — — — — — orbicularis, Tonus 17.
 — — — — — pectoralis major, Fehlen 739.
 — — — — — pectoralis minor, Fehlen 739.
 — — — — — quadriceps, Inaktivitätsatrophie 740.
 — — — — — rhomboideus 739.
 — — — — — serratus 739.
 — — — — — sternocleidomastoideus 748.
 — — — — — trapezius 739.
 Muskel, Arbeit, Fettkost 488.
 — — — — — Sauerstoffmangel 981.
 — — — — — Wärme 846.
 — — — — — Atrophie 739.
 — — — — — Schrifttum 778.
 — — — — — spinale progressive, Fettgewebe 607.
 — — — — — Defekte, angeborene 739.
 — — — — — Degeneration, fettige 741.
 — — — — — fischfleischähnliche 742.
 — — — — — Schrifttum 779.
 — — — — — wachsartige 741.
 — — — — — Dystrophie 740.
 — — — — — Entzündungen, lokale 756.
 — — — — — Erkrankungen 739.
 — — — — — Schrifttum 778.
 — — — — — Erschütterung 915.
 — — — — — Gruppen, Entzündung 754.
 — — — — — Haffkrankheit 744.
 — — — — — Härten 749.
 — — — — — Hitzekrämpfe 862.
 — — — — — Inaktivität 739.
 — — — — — Kälteeinwirkung 799.
 — — — — — -kater 747.
 — — — — — -kraft, Verfall, M. Addison 227.

- Muskel, O₂-Mangel 977.
 — Rheuma, Erkältung 838.
 — -rheumatismus und Myalgie 747.
 — — Schrifttum 779.
 — Schmerzen nach Anstrengungen 747.
 — Stoffwechsel, Adynamie 227.
 — Verknöcherungen 756.
 — Wärmeregulation 797.
 Muskulatur, Akromegalie 349.
 — Arbeit, Fettleibigkeit 539.
 — elektrischer Strom 902.
 — Fettstoffwechsel 491.
 — Magerkeit 553.
 — Myxödem 115.
 — Riesenwuchs 341.
 — Röntgenstrahlen 877.
 — Skelet, Ostitis fibrosa 207.
 — Tetanie 155.
 — Wirkungsgrad, Grundumsatz 578.
 Mutterkorn, M. Basedow 105.
 Myalgie 747.
 — Schrifttum 779.
 Myasthenia pseudoparalytica 69.
 Myasthenie, Kreatin 741.
 — Pathologie 47.
 — Thymus 221.
 — Thyreotoxikose 46.
 Myelitis, akute, Muskelverknöcherungen 757.
 Myelome, multiple 753.
 Myochrom, Haffkrankheit 746.
 Myogelose 747.
 Myoglobin, Muskeldegeneration 742.
 Myoglobinurie, paroxysmale 743.
 Myohämatin 742.
 Myositis 751.
 — acuta epidemica 755.
 — — — Schrifttum 781.
 — lokale 756.
 — myoglobinurica 742.
 — ossificans 756.
 — — progressiva 758.
 — — Schrifttum 781.
 Myotonie, Tetanie 156.
 Myxidiotie 128.
 Myxödem 111.
 — Akromegalie 347.
 — Ätiologie 124.
 — Behandlung 128.
 — Bezeichnung 9.
 — Entwicklung 127.
 — Fettstoffwechsel 499.
 — Fettsucht 122.
 — fruste 127.
 — Geschichte 111.
 — Gesicht 13.
 — — Zwerg, hypophysärer 335.
- Myxödem, Häufigkeit 126.
 — Klagen der Kranken 112.
 — Krankheitszeichen 113.
 — Kretinismus 135.
 — Literatur 451.
 — Mischformen 124.
 — Muskelschmerzen 751.
 — Pathogenese 124.
 — pathologische Anatomie 122.
 — postoperatives 110, 124.
 — primäre Form 124.
 — sekundäre Form 124.
 — Verlauf 127.
- Nabelhaut, Dicke 508.
 Nachpubertäts-Magersucht 564.
 Nackenhaut-Akromegalie 352.
 NAFZIGER-Operation 24.
 Nägel, Tetanie 164.
 Nahrungsaufnahme, Blutfett 485.
 Nahrungszentren 396.
 Nahrungszufuhr, Umsatz 577.
 Narkose, Wasserhaushalt 435.
 Nasenbluten, Pubertät 278.
 Nase, Kälteeinwirkung 808.
 — Schleimhaut, Kältesekretion 836.
 Natriumcarbonat, Säurebasenhaushalt 175.
 Natriumchlorid s. Kochsalz.
 Natriumcitrat, Tetanie 185.
 Natrium, nervöse Erregbarkeit 174.
 — Stoffwechsel, M. Addison 234.
 Nauseatin 931.
 Nautisan 930.
 Nebennieren, Adoleszenz 271.
 — Akromegalie 354.
 — -apoplexie 245.
 — Blut 246.
 — Entfernung, Wirkung 227, 232.
 — Entwicklung 246.
 — Erkrankungen 224.
 — Extrakte, Herstellung, Standardisierung und Anwendung 253.
 — Fettstoffwechsel 233.
 — Fraktion E 237.
 — -geschwulst, Metastasen 687.
 — Gewicht, Magerkeit 554.
 — und HVL 249.
 — und Infektionen 244.
 — Insuffizienz, akute, Behandlung 251, 254.
 — Kälteeinwirkung 820.
 — Kastration 287.
 — Kreislauf 238.
 — Literatur 459.
 — Lues 253.
- Nebennieren, Magen-Darmkanal 245.
 — Mark, Blutdruckregulation 242.
 — — Tumoren 256.
 — — — klinische Zeichen 256.
 — — — Literatur 461.
 — — — Therapie 259.
 — Melanom 259.
 — Mineralstoffwechsel 234.
 — Mißbildungen 247.
 — M. Cushing 373, 375, 379, 384.
 — pathologische Anatomie 246.
 — Pigmentveränderungen 41.
 — -rinde, Fettleibigkeit 531.
 — — Geschwülste, Osteoporose 661.
 — — Keimdrüsen 266.
 — — pathologische Physiologie 266.
 — — Pubertas praecox 293.
 — — Sexualdifferenzierung 270.
 — — Tumoren 259.
 — — — klinische Zeichen 260.
 — — — Therapie 268.
 — — Überfunktion, Kachexie 562.
 — — und Vitamin B-Komplex 2.
 — Rindenextrakte 228, 230, 231, 233, 236, 239, 241, 245, 250.
 — Rindenhormon 231.
 — — Fettstoffwechsel 498.
 — — Magerkeit, Behandlung 573.
 — — Sexualhormon 266.
 — — Verbrennung 844.
 — Rindensubstanz, Darstellung, Standardisierung, Anwendung 253.
 — Röntgenstrahlen 885.
 — — Hochdruck-Behandlung 311.
 — Schilddrüse 87, 250.
 — Thymus 222.
 — -tod 241.
 — Verbrennung 844.
 — und Wachstum 250.
 — Wasserhaushalt 234.
 — Zwergwuchs 250, 642.
 Nebenschilddrüse, Adenom 209.
 — Akromegalie 354.
 — A.T. 10, 192.
 — Entfernung und Tetanie 187.
 — -epilepsie 187.
 — Extrakt 153.
 — — von COLLIP 190.
 — — — Darstellung 198.

- Nebenschilddrüse, Hormon, Ostitis fibrosa 209.
 — Kalk- und Phosphatstoffwechsel 191.
 — Krankheiten 152.
 — Literatur 453.
 — M. Cushing 376.
 — pathologische Anatomie 189.
 — Präparate, Magersucht 567.
 — Schilddrüse 88.
 — Skelet 633.
 — Skeletveränderungen 202.
 — Thymus 222.
 — Tuberkulose 189.
 — -tumoren, Entfernung 193, 217.
 — — Ostitis fibrosa 213.
 Nerven, Durchfallkrankheit 967.
 — elektrischer Strom 908.
 — Erregbarkeit, Alkalose 175.
 — — Ostitis fibrosa 207.
 — Erschütterungen 915.
 — Fettstoffwechsel 503.
 — Hirn, Hypophysenerkrankungen 322.
 — Höhenkrankheit 990.
 — Jahreszeit 826.
 — Kälteeinwirkung 799.
 — Krankheiten 6.
 — motorische, Übererregbarkeit, Tetanie 157.
 — Muskelatrophie 740.
 — periphere, Erkältung 839.
 — Reiz, Umformung in hormonalen Impuls 315.
 — Röntgenstrahlen 880.
 — Schädigung, Fettgewebe 606.
 Nervensystem, Calcium, 171.
 — Gifte, Tetanie 184.
 — Lipomatosis dolorosa 598.
 — peripheres, Akromegalie 361.
 — Pubertät 277.
 — Sauerstoffmangel 978.
 — Sauerstoffpartialdruck 998.
 — Thyreotoxikose 67.
 — vegetatives, Klimakterium 299.
 — — Tetanie 160.
 — — Thyreotoxikose 54.
 — Veränderungen, Basedow 81.
 Nervus abducens, Hypophysenerkrankungen 323.
 — facialis, Thyreotoxikose 69.
 — hypoglossus, Thyreotoxikose 69.
 — ischiadicus, Prüfung 752.
 — oculomotorius, Hypophysenerkrankungen 323.
 Nervus olfactorius, Hypophysenerkrankungen 323.
 — opticus, Hypophysenerkrankungen 323.
 — parasympathicus s. Parasympathicus.
 — phrenicus, Vereinigung mit Sympathicus 88.
 — supraorbitalis, Tetanie 163.
 — sympathicus s. Sympathicus.
 — trigeminus, Hypophysenerkrankungen 323.
 — — Thyreotoxikose 69.
 — trochlearis, Hypophysenerkrankungen 323.
 — ulnaris, Lähmung, Tetanie 154.
 — vagus s. Vagus.
 — vestibularis, Beeinflussung 930.
 Netz, Fett, Fettsäuren 486.
 Neugeborene, Lichtempfindlichkeit 868.
 Neurodermatitis, Hormonbehandlung 310.
 Neurofibromatosis 675.
 Neurokrinie 5.
 Neurothyreose 93.
 Neutralfett, Blut 485.
 Nicotin, M. Addison 244.
 — Seekrankheit 929.
 Nieren, Akromegalie 357.
 — Cortin 234.
 — Erkältung 839.
 — Fett, Fettsäuren 486.
 — Fettleibigkeit 526.
 — Fettstoffwechsel 491.
 — Funktion, Thyreotoxikose 56.
 — Harnmenge 424.
 — HHL-Hormon 436.
 — Ineffizienz, Osteopathie 659.
 — — Skelet 339.
 — -kranke, Tetanie 176.
 — — Wasserhaushalt 330.
 — Magerkeit 553.
 — Magersucht 559.
 — M. Cushing 377.
 — und Nebenniere 250.
 — Nebennierenmark, Tumoren 258.
 — Ostitis fibrosa 216.
 — Rachitis 659.
 — Röntgenstrahlen 880.
 — Sauerstoffmangel, pathologische Anatomie 998.
 — -steine, M. Cushing 376.
 — — Schmerzen 753.
 — Thyreoidin 54.
 — Verkalkung durch A.T. 10 und Parathormon 199.
 — Wasserhaushalt 329.
 — Zwergwuchs 338.
 Novacyl 753.
 Novadrenalin 243.
 Novocain, Ultraviolettlicht-Absorption 866.
 Novothyral 550.
 Nucleus supraopticus, Atrophie 440.
 Occipitalneuralgie, Tetanie 153.
 OEDERSche Formel, Körpergewicht 507.
 OERTEL-Kur, Entfettung 540.
 Oesophagus, Röntgenstrahlen 879.
 Ohr, Akromegalie 356.
 — Kälteeinwirkung 808.
 — Lärm, Schädigung 913.
 — Unterdruckwirkung 970.
 Olecranonsporn 760.
 Ölsäure, Depotfett 486.
 Ophthalmometer von HAERTEL 17.
 Ophthalmoplegia interna et externa, Exophthalmus 24.
 Opiate, M. Basedow 106.
 — Seekrankheit 930.
 Optischer Reiz, hormonaler Impuls 316.
 Orbita, Akromegalie 347.
 — Exophthalmus 17.
 — Gefäß und Lymphapparate 22.
 Organfett 484.
 Osteoarthropathie hypertrophiante Pierre Marie 672.
 — — — Schrifttum 768.
 Osteoarthrose deformans juvenilis necroticans, Schrifttum 778.
 Osteoarthrosis, Bezeichnung 705:
 — coxae juvenilis 734.
 — deformans 670, 722.
 — — juvenilis 649, 733.
 — — Schrifttum 777.
 Osteochondritis dissecans 916.
 — Lues 678.
 Osteochondrosis coxae juvenilis 734.
 — deformans juvenilis 641, 649.
 — necroticans 733.
 Osteodysplasia exostotica 339.
 Osteofibrosis deformans juvenilis 665.
 — — — Schrifttum 765.
 Osteogenesis imperfecta 339, 649.
 — — Schrifttum 763.
 — — tarda 792.
 Osteomalacie 652.
 — Abgrenzung von Ostitis fibrosa 215.

- Osteomalacie, Epithelkörperchenhormon 214.
 — und Ostitis fibrosa 201.
 — Schmerzen 753.
 — Schrifttum 764.
 — Tetanie 166.
 Osteomyelitis, Eitererreger 676.
 — Osteosklerose 669.
 Osteopathia condensans disseminata 672.
 — fibrosa cystica generalisata 792.
 Osteopathie, renale 338, 659.
 — — Schrifttum 765.
 Osteoperiostitis ossificans 672.
 Osteopoikilie 672.
 Osteoporose 649.
 — Akromegalie 348.
 — Magerkeit 554.
 — M. Cushing 375, 525.
 — Röntgenbild 203.
 — Thyreotoxikose 46.
 Osteoporosis congenita 339.
 Osteose, akromegaloide 674.
 Osteosklerose 669.
 — Schrifttum 766.
 Osteoporose 660.
 Osteopsatyrosis 660, 792.
 — congenita 650.
 — idiopathica 339.
 Ostitis deformans 665.
 — — Schmerzen 753.
 — — Schrifttum 766.
 Ostitis fibrosa cystica 9.
 — generalisata 663.
 — — Nebenschilddrüsentumoren, Entfernung 193.
 — — polyostotische 664.
 — — Schmerzen 753.
 — — (RECKLINGHAUSEN) 201.
 — — — Alter und Geschlecht 216.
 — — — Beschwerden der Kranken 202.
 — — — Differentialdiagnose 215.
 — — — Entstehung und Entwicklung 212.
 — — — Geschichte 201.
 — — — Krankheitszeichen 203.
 — — — Prognose 216.
 — — — Therapie 217.
 Östradiol 308.
 Östradiolbenzoat, Klimakterium 308.
 Östron 308.
 — Blutkalk 182.
 Östrus, Nebenniere 266.
 Os zygomaticum, Akromegalie 347.
 Ovar, Geschwülste, Osteoporose 661.
 Ovar, psychische und cerebrale Vorgänge 269.
 — Röntgenstrahlen 886.
 — Tumoren, Arrhenoblastome 291.
 — Vitamin E 303.
 Ovulation, Kopulation 315.
 Oxalsäure, Vergiftungen, Tetanie 185.
 β -Oxybuttersäure 492.
 — Infusion 584.
 Ozon, Röntgenstrahlen 889.
 PAGETSche Krankheit 215.
 PALSche Krisen 259.
 PALTAUF-Zwerg 337.
 Pankreas, Adoleszenz 271.
 — Atrophie, Fettresorption 485.
 — A. T. 10-Wirkung 200.
 — und Epithelkörperchen 168.
 — -esterase, Vitamin B₁ 495.
 — -extirpation, Diabetes 360.
 — -fettgewebsnekrose 524.
 — Fettleibigkeit 524, 534.
 — Hypophyse 3.
 — Magerkeit 553.
 — Röntgenstrahlen 883.
 — Sekretion, Magerkeit 554.
 Panthostat, Sinusströme 899.
 Pantopon, M. Basedow 106.
 Papaverin 931.
 Papavydrin 931.
 Paraldehyd, Schilddrüse 56.
 Paralyse, Fettleibigkeit 533.
 Paralysis agitans 162.
 Parasiten, tierische, Muskeln 756.
 Parasympathicus, Fettstoffwechsel 504.
 — Hormone 5.
 — Thymus 222.
 Parathormon 168.
 — Blutkalk 190.
 — Darstellung 198.
 — Kalkstoffwechsel 172.
 — Vergiftung, Bild 213.
 Parathyreotropes Hormon, HVL 199.
 Paratyphus, Arthritis 700.
 Parkinsonismus 142.
 — STELLWAGSches Zeichen 16.
 — und Thyreotoxikose 68.
 Pellagra, Mundschleimhaut 226.
 Periarthritis destruens, endokrine 712.
 Periarthritis humero-scapularis 760.
 — — und coxae 752.
 Periones 809.
 Periostitis 676.
 Periostitis hyperplastica 672.
 Periostitis hyperplastica, Schrifttum 768.
 PETRÉN-Kost, Diabetes 541.
 PFAUNDLER-Index 52.
 Pfötchenstellung, Tetanie 155.
 β -Phenylisopropylamin 551.
 Phlorrhizin, M. Addison 230.
 — Thyreotoxikose 54.
 Phon 912.
 Phosphatase, Fettgewebe 486.
 — Ostitis fibrosa 212.
 Phosphatide, Fettstoffwechsel 485.
 Phosphatidsynthese, Fettstoffwechsel 484.
 Phosphor, Blut, Spätrachitis 785.
 — Fettleibigkeit 535.
 Phosphorsäure, arme Diät 195.
 — Bergkrankheit 988.
 — Calcium und Magnesium-Stoffwechsel 195.
 — Kropfenstehung 148.
 — Osteopathie 659.
 — Ostitis fibrosa 211.
 — Salze, Säurebasenhaushalt 175.
 — Stoffwechsel, M. Addison 238.
 — Stoffwechsel, Parathormon 191.
 Phosphor, Stoffwechsel 174.
 — Tetanie 165.
 — Vergiftung, Magersucht 559.
 — — Muskeln 741.
 Phosphorylierung, Corticosteron 498.
 — Fettsäuren 484.
 Photosensibilisierung 869.
 Phthise, toxische, Pubertät 281.
 Physis, Psyche 8.
 Physostigmin 931.
 — M. Basedow 105.
 Pigment, Bildung, Lichterythem 866.
 — M. Addison 225.
 — M. Basedow 87.
 — M. Cushing 374.
 — Röntgenstrahlen 873.
 — Thyreotoxikose 13, 41.
 — PRIGNETScher Konstitutionsindex 508.
 Placenta, Blut, Sauerstoffsättigung 981.
 Plattfuß, Muskulatur, Oberschenkel 751.
 Pleuritis, Schmerzen 753.
 Plummerbehandlung, Basedow 64.
 pluriglanduläre Krankheiten 5.
 Pneumokokken, Arthritis 697.
 Pneumonie, Erkältung 837.

- Pneumonie, Hitzschlag 855.
 — Sauerstoffmangel 981.
 — Tetanie 183.
 Polarnacht, Sexualität 868.
 Poliomyelitis, Fettpolster 606.
 Pollutionen, Auftreten 272.
 Polyarthritiden, chronische 706.
 — — Behandlung 718.
 — primäre 711.
 — rheumatica 697.
 — — Pubertät 281.
 — sekundäre 708.
 Polydaktylie, Erbgang 402.
 Polydipsie, neurotische 432.
 Polymyositis 754.
 — Schrifttum 780.
 Polyurie, Begriff 424.
 — Durst 423.
 Porphyrie, Sensibilisationskrankheit 869.
 Porphyrine 869.
 — Strahlenempfindlichkeit 873.
 Potenz, Magerkeit 554.
 Präbasedow 93.
 Prädiabetes 528.
 Präphyson, Dystrophia adipo-genitalis 405.
 Präpubertät 271.
 Preßluft, Aufenthalt 932.
 — Krankheiten 932.
 — — Literatur 964.
 Preßluftwerkzeuge, Schädigung durch — 914.
 Pressorezeptoren, Sauerstoffmangel 989.
 Pretiron Schering 134.
 Processus clinoidei anteriores, Hypophysenerkrankungen 321.
 Processus mastoidei, Akromegalie 347.
 Progerie 553.
 Progesteron 253.
 — Nebennieren 266.
 — Pubertas praecox 293.
 Prolan, Grundumsatz 325.
 — Magersucht 567.
 Prominal, Diabetes insipidus 443.
 — M. Basedow 106.
 Prontosil, Polyarthritiden 720.
 Propionsäure, Fett- und Eiweißstoffwechsel 493.
 Prostata, Carcinom 753.
 — — Knochenmetastasen 688.
 Prostatahypertrophie 300.
 Protamin-Zink-Insulin, Magerkeit, Behandlung 573.
 Proteose 749.
 Protuberantia occipitalis, Akromegalie 347.
 Prozeßkrankung 7.
 Prurigo aestivalis Hutchinsonson 869.
 Pruritus, Klimakterium 299.
 Pseudohermaphroditismus femininus et masculinus 264, 291.
 Pseudolipomatosis symmetrica 593.
 Pseudoparaplegie 69.
 Psoriasis, Polyarthritiden, chronische 713.
 Psyche, Ataxie der — 273.
 — Basedow 70.
 — Diabetes insipidus 431.
 — Dystrophia adipo-genitalis 399.
 — Endokrinium 7.
 — Eunuchoiden 290.
 — Fettleibigkeit 508.
 — Kastration 285.
 — Keimdrüsentätigkeit, Störungen 302.
 — Kretinismus 143.
 — Magerkeit 565.
 — M. Cushing 381.
 — M. Simmonds 407, 414.
 — Myxödem 115.
 — Nebennierenrinde, Tumoren 263.
 — Physis 8.
 — Reifung, Faktoren 268.
 — Tetanie 154, 163.
 — Thyreotoxikose 70.
 Psychische Hygiene, M. Basedow 99.
 — Störungen, Grundumsatz 48.
 Psychogenese, Basedow, Beurteilung 73.
 Psychogenie 8.
 Psychosen, Basedow 75.
 — Herz, Thyreotoxikose 33.
 — Nebenschilddrüsentumorentfernung 218.
 — und Pubertät 274.
 — symptomatische 7.
 — Tetanie 163.
 Psychotherapie, M. Basedow 77, 100.
 Pubertas praecox 261, 293, 638.
 — — Erbgang 294.
 — — Formen 293.
 — — Konstitution 294.
 — — M. Cushing 381.
 — — Zirbeldrüse 314.
 Pubertas tarda 272.
 Pubertät 270.
 — akromegale Episoden 364.
 — disharmonische 273.
 — Dystrophia adipo-genitalis 392.
 — Fettgewebe 479.
 — Magersucht, Behandlung 573.
 — Röntgenstrahlen 883.
 — Thyreotoxikose 86.
 — Zirbeldrüse 313.
 Pubescenz 271.
 Puls, Thyreotoxikose 31.
 Pupillen, Tetanie 161.
 — Thyreotoxikose 14.
 Pyramidon, Diabetes 360.
 — Diabetes insipidus 442.
 — Seekrankheit 931.
 QUECKENSTEDTSches Symptom 691.
 Quecksilber, Tetanie 178.
 QUINCKESches Ödem, Erhaltung 836.
 Rachen, Diabetes insipidus 420.
 Rachitis, Epiphysenknorpel 786.
 — renale 659.
 — — Schrifttum 765.
 — — mit Zwergwuchs 644.
 Rachitis tarda s. Spätrachitis.
 — Tetanie 175.
 Radioaktive Substanzen, Schädigungen durch — 891.
 Radiowellen 863.
 Radium, Bäder 892.
 — -Gammastrahlen 870.
 — Literatur 958.
 — Schädigungen durch 891.
 — -strahlen, Erkrankungen durch — 870.
 — -vergiftungen, gewerbliche 892.
 — — Parathormon 199.
 Rasse, Basedow 80.
 — Fettgewebe 480.
 — Kropfentstehung 149.
 — und Reifung 272.
 — Typen, endokrine Formeln 6.
 Rauschgifte, M. Basedow 99.
 RAYNAUD-Gangrän 703.
 — — Kälteeinwirkung 806.
 Recresal 988.
 Reflexe, bedingte, Fettkost 488.
 REID-HUNT-Reaktion 85.
 Reifungshemmung 270.
 — Behandlung 302.
 Reifungshormon, M. Cushing 382.
 Reifung, Störung und Faktoren 268.
 Reiskörperchen, Gelenke 739.
 Reizgifte, M. Basedow 99.
 Reizkörperbehandlung, Polyarthritiden 719.
 Reize, nervöse, hormonale Impulse 4.
 Rekurrens, Muskeln 741.
 Respirationsorgane, Röntgenstrahlen 878.

- Respiratorischer Quotient, Fettstoffwechsel 488.
 Reststickstoff, Mineralstoffwechsel 233.
 Retinitis pigmentosa 401.
 Rheumatische Knötchen 718.
 Rheumatismus, Erkältung 838.
 — fibrosus 708.
 — infectiosus specificus 693.
 — Muskeln 747.
 — nodosus, Schrifttum 776.
 — Ostitis fibrosa 202.
 — Schrifttum 771.
 — Tetanie 153.
 Rheumatoidarthritis 711.
 Rhumatisme nouveau 711.
 Riesenwuchs 317, 634.
 — eunuchoide Form 341.
 — hypophysärer 340.
 — partieller 342.
 — primordialer 634.
 — Schrifttum 762.
 — Vererbung 340.
 Rodagen 103.
 Rohkost, Entfettungskur 545.
 — M. Addison 254.
 ROHRSCHER Index, Körpergewicht 508.
 Röntgenhaut 875.
 Röntgenkater 880, 889.
 Röntgenkrebs 876.
 Röntgeschwiele 875.
 Röntgenstrahlen 863.
 — Allgemeinschädigungen 889.
 — Auge 881.
 — Blut und blutbildende Organe 881.
 — Drüsen 883.
 — Entzündungen, Grade 874.
 — Erkrankungen durch — 870.
 — Fruchtschädigung 888.
 — Geschlechtsdrüsen 885.
 — Haut 873.
 — HED 873.
 — Keimschädigung 886.
 — Knorpel und Knochen 878.
 — Literatur 954.
 — Muskulatur 877.
 — Nervensystem 880.
 — Pigmentbildung 867.
 — Respirationsorgane 878.
 — Schädigungen, Diagnose, Prognose, Therapie 876.
 — Ulcus 875.
 — Uropoetisches System 880.
 — Verdauungsorgane 879.
 Röntgenverbrennungen 874.
 ROSENACHSches Zeichen 68.
 ROSENFELDSche Kartoffelkur, Entfettung 540.
 Rüböl, Depotfett 487.
 Rückenmark, Dekompression 936.
 Rückenmark, Jodgehalt 62.
 — Magerkeit 554.
 — Tumoren, Nervenschmerzen 752.
 Rückwachtum 555.
 Ruhr, Arthritis 699.
 — Kälteschäden 800.
 — Thyreotoxikose 53.
 Saccharose, Fettbildung 489.
 Saftfasten 544.
 Salicylsäure, Appetit 558.
 Salyrgan, Diabetes insipidus 443.
 — Entfettungskuren 542.
 — Tetanie 178.
 — Wasserausscheidung 329.
 Salzsäure, Tetaniebehandlung 196.
 Salz-Wasser-Fettsucht 398, 400, 529.
 Sanarthritis 719.
 Sauerstoffatmung, Alveolarluft, Höhe 972.
 Sauerstoffbindungskurve, Hämoglobin 976.
 Sauerstoff, Höhenkrankheit 989.
 Sauerstoffmangel, Fett, Blut 491.
 — Gefährdung, Zustände 981.
 — Heilwirkungen 982.
 — und verminderter Luftdruck, Krankheiten 966.
 Sauerstoffmangelkollaps 993.
 Sauerstoffmangelkrankheit 967, 971.
 — akute, Vorbeugung und Behandlung 994.
 — pathologische Anatomie 997.
 — Physikalisches und Vorkommen 971.
 — Physiologisches 974.
 Sauerstoff, Partialdruck oder Spannung 975.
 — — erhöhter 998.
 — — ungenügender, Erkrankungen 971.
 — reiner, Atmung 998.
 — Transport im Körper 974.
 Sauerstoffverbrauch, erhöhter, Thyreotoxikose 49.
 Säugling, Erfrierungstod 811.
 — Sommersterblichkeit 849, 863.
 — Unterernährung 557.
 — Wärmeregulation 797.
 Säurebasenhaushalt, Tetanie 175, 196.
 — Thyreotoxikose 55.
 Scapula scaphoidea 138.
 Scopolamin, Seekrankheit 930.
 Sedativa, M. Basedow 106.
 Seekrankheit 920.
 — Literatur 963.
 Seele, Pubertät 273.
 Sehnen, Entzündungen 761.
 — Erkrankungen 739.
 — — Schrifttum 778.
 — Erschütterung 915.
 Sehnenreflexe, Tetanie 159.
 — Thyreotoxikose 70.
 Sehnenscheiden, Entzündungen 761.
 Sekretion, innere, Diagnose 7.
 — — Klinik 5.
 — — Konstitution 6.
 — — Krankheiten der Drüsen 1.
 — — Prognose 8.
 — — Psyche 7.
 — — Schilddrüse 9.
 — — Therapie, spezifische 8.
 Sekundärinfantilismus 282.
 Sella turcica, Akromegalie 348.
 — — Diabetes insipidus 431.
 — — eunuchoider Hochwuchs 635.
 — — Fettleibigkeit 531.
 — — Hypophysenerkrankungen 319.
 — — — Tumoren 321.
 — — Zwergwuchs, hypophysärer 334.
 Senkkästen 933.
 Senkkastenkrankheit s. Caissonkrankheit.
 SERTOLI-Zellen, Hormonbildner 305.
 Sexualzentrum, cerebrales 270.
 Sexualdrüsen, Lichtempfindlichkeit 868.
 Sexualhormone, Behandlung mit — 309.
 — Diabetes insipidus 439, 443.
 — Fettstoffwechsel 500.
 — Gene 1.
 — Geschlechtsumwandlung 291.
 — Homosexualität 293.
 — Keimdrüsen 304.
 — Keimdrüsenstörung, Behandlung 301.
 — M. Basedow 104.
 — Mineralstoffwechsel 237.
 — Nebennierenextrakte 253.
 — Nebennierenrindenhormon 266.
 — Reifungshemmung, Behandlung 305.
 — Riesenwuchsbehandlung 343.
 — Tocopherol 304.
 — Tumoren 2.
 — Tumorwachstum 300

- Sexualität, cerebrale 269.
 — — Homosexualität 293.
 — homologe und heterologe 275.
 — psychische, Kastration 288
 SIMMONDSsche Kachexie s. Morbus Simmonds.
 Sinus cavernosi, Akromegalie 347.
 Sinuströme, Gefährlichkeit 899.
 Skelet, Akromegalie 346.
 — Cysten 204.
 — Erkrankungen und Blutkalk 211.
 — Fettleibigkeit 524.
 — Kretinismus 138.
 — MORGAGNI-Syndrom 389.
 — -muskulatur, Thyreotoxikose 46.
 — Niereninsuffizienz 339.
 — Osteomalacie 654.
 — Riesenwuchs 341.
 — Riesenzelltumoren 203.
 — Tetanie 165.
 — Thyreotoxikose 46.
 — Veränderungen und Nebenschilddrüse 202.
 — Verbindungen, Differentialdiagnose 790.
 — Zwergwuchs, hypophysärer 333.
 Sklerodaktylie, Tetanie 166.
 Sklerodermie, Knochenatrophie 661.
 — Unterhautfettgewebe 607.
 Skotom, Hypophysenerkrankungen 322.
 Soja, Entfettungskur 541.
 Sonnenbrand 866.
 Sonnenspektrum 864.
 Sonnenstich 856.
 Sonnenstrahlung 864.
 Späthondrodystrophie 790.
 Spätkastration 286.
 Spätpubertät 270.
 Spättrachitis 783.
 — Ätiologie und Pathogenese 785.
 — Begriff 783.
 — Geschichte 783.
 — Klinik 784.
 — Literatur 795.
 — Röntgenbefunde 787.
 — Therapie 793.
 — Verbreitung 783.
 Speicheldrüsen, Röntgenstrahlen 883.
 Speichelfluß, Thyreotoxikose 41.
 Speichelsekretion, Magerkeit 554.
 Speiseeis, Kälteschäden 808.
 Spermio-genese, Fettmast 500.
 Spezifisch-dynamische Nahrungswirkung 577.
 Splanchnomikrie 560.
 Spondylarthritis ankylopoetica 715, 752.
 — — Schrifttum 775.
 Spondylitis deformans 728.
 Spondylosis deformans 728, 752.
 Spornbildung 760.
 Sprue, Fettresorption 485.
 — Knochen 660.
 — Nebenniere 246.
 — Tetanie 179.
 Sufrogel 719.
 SÜCKER, Probe 16.
 Sympathicus, Akromegalie 361.
 — Fettstoffwechsel 504.
 — Hormone 5.
 — Kälteeinwirkung 833.
 — Reizung 88.
 — — Exophthalmus 23.
 — — Schilddrüse und Thy-mus 221.
 Sympathin 2.
 Sympathismus 225.
 Syndromcharakter und Krankheitsbild 5.
 Synthalin, Appetit 558.
 Syringomyelie, Fettgewebe 607.
 — Gelenkerkrankungen 731.
 — Muskelverknöcherungen 757.
 Schädel, Akromegalie 348.
 — MORGAGNI-Syndrom 390.
 — Osteosklerose 669.
 — Ostitis fibrosa 204.
 — pneumatische Räume 641.
 Scharlach, Arthritis 699.
 — -rheumatismus 699.
 — -rheumatoid 699.
 — Tetanie 184.
 Schiffsbewegungen, Schädigung durch — 921.
 Schilddrüse, Adenom, toxisches 18, 28.
 — — — jodrefraktär 66.
 — — — Röntgenbestrahlung 108.
 — — — Vorkommen 79.
 — Akromegalie 354.
 — Aplasie 128.
 — Behandlung, Tetanie 196.
 — Diabetes 53.
 — Diabetes insipidus 430.
 — Entfernung 89.
 — — Fieber, paroxysmales 57.
 — — Schutzstoffe 103.
 — — Therapie 99.
 — — totale, Myxödem 124.
 — Entzündung und Tetanie 188.
 — Erkrankung 9.
 Schilddrüse, Exophthalmus 24.
 — Fettsucht 534.
 — Histologie, Jodbasedow 63.
 — Hormon 2.
 — — Fettstoffwechsel 499.
 — — Jodanteil 59.
 — — Nachweis im Blut 85.
 — Hypophysenzwischenhirnsystem 89.
 — Inkretproduktion 83.
 — Jod 58.
 — Jodgehalt 60.
 — — Kretinismus 140.
 — Kastration 287.
 — Keimdrüsen 86.
 — — Funktionskreis 316.
 — Kolloidstruma, Jod 66.
 — Lichtempfindlichkeit 868.
 — Literatur 444.
 — Magerkeit 553.
 — Morbus Basedow 82.
 — Myxödem 111.
 — — Veränderungen 122.
 — Nebennieren 87, 250.
 — Nebenschilddrüse 88.
 — neurohormonales Zell-system 29.
 — Operation 109.
 — — Jod 65.
 — — und Tetanie 188.
 — Präparate, Magersucht 567.
 — — Myxödem 120.
 — Psyche 70.
 — Pubertät 271.
 — Röntgenbestrahlung 107, 884.
 — Skelet 633.
 — Stoffe, Dystrophia adiposo-genitalis 403.
 — — Entfettungskuren 549.
 — — Kretinismus, Behandlung 151.
 — — Reifung, Behandlung 304.
 — Struma 25.
 — — Auskultation 25.
 — — basedowiana 27.
 — — basedowifacata 27.
 — — Entwicklung 26.
 — — Konsistenz 25.
 — — pathologische Anatomie 26.
 — — Pulsation 26.
 — Substanz, Myxödembehandlung 129.
 — Sympathicus 88.
 — Tremor 68.
 — Vergrößerung, Sympathicusreizung 221.
 — Vitamine 102.
 — Vitamin A 2.
 — Wechselwirkungen, endokrine 86.
 Schizophrenie, Nahrungsverweigerung 557.

- Schizophrenie, Pubertät 274.
Schlaflosigkeit, Thyreotoxi-
kose 70.
Schlangenbiß, Muskeln 741.
Schlangengifte, M. Addison
244.
Schleimbeutel, Entzündungen
761.
— Erkrankungen 752.
— Verkalkung 760.
Schleimhaut, Kälteüberemp-
findlichkeit 819.
— Klimakterium 299.
— M. Addison 226.
— Myxödem 114.
Schneeberger Lungenkrebs
893.
Schnupfen, Erkältung 836.
Schreckbasedow 8.
Schrumpfniere, Harnmenge
424.
Schuhanklopfer 918.
Schusterkrampf 186.
Schwachsinn, Strabismus 141.
Schwangerschaft, akromegale
Episoden 365.
— Blutfett 500.
— Diabetes insipidus 429.
— Erbrechen, Nebenniere
246.
— Fettleibigkeit 533.
— Fettverteilung 51.
— Grundumsatz 48.
— Hals 87.
— Höhengenaufenthalt 981.
— Ketonkörper 493.
— MORGAGNI-Syndrom 391
— Nebennierenmark,
Tumoren 256.
— Osteomalacie 653.
— Röntgenstrahlen 883.
— Tetanie, Behandlung 183,
197.
— thyreotoxische Zeichen 87.
Schweißbildung, Hitze 842.
— Tropen 849.
Schweiß, Erkältungskrank-
heiten 829.
— Sekretion, Erlöschen 852.
Schwindsucht, galoppierende,
Pubertät 281.
Schwitzbäder, Entfettungs-
kuren 543.
Staphylokokken, Arthritis
697.
Star, Tetanie 166.
Status lymphaticus 45.
— — Nebenniere 246.
— thymicolymphaticus 220.
— — Infantilismus 283.
Stauungspapille, Hypophysen-
erkrankungen 322.
Stauung, Trommelschlegel-
finger 673.
- Steatopygie 480.
— Vererbung 612.
Steinbildung, Ostitis fibrosa
210.
STELLWAGSches Zeichen, Par-
kinsonismus 16.
— — Thyreotoxikose 14.
Sterinoide 2.
Sternalpunktat, Myelom, mul-
tiples 687.
STEWART-MOREL-Syndrom 9.
Stichpolyurie 440.
Stickstoffbilanz, Thyreotoxi-
kose 51.
Stickstoff, Dekompressions-
krankheiten 937.
Stickstoffentbindung, autoch-
thone 966.
Stickstoff, Stoffwechsel,
M. Addison 232.
Stimme, Akromegalie 355.
— M. Cushing 381.
Stoffwechsel, Abkühlung 813.
— Akromegalie 357.
— Dystrophia adiposo-geni-
talis 397.
— Erkrankungen, Knochen-
veränderungen 683.
— — Schrifttum 769.
— Gewitter 53, 358.
— Kälteeinwirkung 833.
— Klimakterium 299.
— -krankheiten, neuritische
Schmerzen 751.
— M. Cushing 380.
— M. Simmonds 412.
— respiratorischer, Preßluft
933.
— Riesenwuchs 342.
— Thyreotoxikose 47.
— Untersuchung, Hypophysen-
senzweihirnsystem,
Störungen 323.
Stomachika 571.
Strabismus, Schwachsinn 141.
Strahlenempfindlichkeit, Ge-
webe 871.
Strahlenschutz 867.
Strahlentherapie 870.
Streptobacillus 696.
Streptokokken, Arthritis 697.
— Gelenkrheumatismus 693.
— Sepsis 697.
Streuinfekt, hämatogener
694.
Striae, M. Cushing 373.
Strommarke, Elektrizität
903.
Strontium, Salze, Tetanie-
behandlung 196.
Strophanthin, Herz, Myxödem
131.
— Kreislaufdekompensation,
Klimakterium 308.
- Tabakrauchen, Tetanie 173.
Tabes, Muskelverknöche-
rungen 757.
— Nervenschmerzen 752.
— Osteoporose 662.
— Gelenkerkrankungen 731.
Tachysterin, Blutkalk 199.
Tagesrhythmus 5.
TALBOT-BROUGHTON Kratinin
index 508.
Taubstummheit, Kretinismus
135, 142.
Taucher 932.
— Absturzerkrankung 946.
— Dienstanweisung 943.
— Gelenkschmerzen 967.
Taucherkrankheit 935, 941.
Tauchkropf 94.
Tee, Entfettungskuren 543.
Temperatur, Myxödem 119.
— Spanne, erträgliche 796.
Testosteron, Behandlung
mit — 312.
— Homosexualität, Behand-
lung 306.
Testosteronpropionat,
Klimakterium 308.
— Menstruation 292.
— Sexualfunktion 306.
Tetanie 152.
— Bezeichnung 9.
— chronische 190.
— elektrische Zuckungsarten,
Reizschwellen 157.
— Epilepsie 163, 186.
— Geschichte 152.
— -gift, Blut 169.
— Hyperventilation 177.
— idiopathische 185, 192.
— und Infektion 183.
— Kalkstoffwechsel 172.
— -katarakt 166.
— und Keimdrüsen 181.
— Krampfanfall 153, 154.
— Kretinismus 142.
— latente 153.
— Literatur 453.
— manifeste 153.
— M. Basedow, Operation
110.
— Nebennierenmark,
Tumoren 258.
— Nierenkranke 176.
— -ödeme 164.
— Organtherapie 197.
— parathyreoprive 187.
— — Pathogenese 190.
— — pathologische Ana-
tomie 189.
— postoperative, Neben-
schilddrüsentumor-
entfernung 218.
— Prognose 193.
— Pubertät 277.
— und Rachitis 179.
— durch Reize 192.

- Tetanie, Säurebasenhaushalt 175.
 — Schwangerschaft, Behandlung 183.
 — Sprue 179.
 — Stillzeit 182.
 — Therapie 172, 193.
 — Verlauf 193.
 Tetanus, elektrischer Strom 907.
 — M. Addison 244.
 — Muskeln 741.
 Tetrahydronaphthalin, Nebenniere 245, 246.
 Thalamus, Fettleibigkeit 532.
 Thalassan 930.
 Thelin, Akromegalie 367.
 Thorax, Akromegalie 348.
 Thoriumdioxyd 891.
 Thorium X 892.
 Thorotrast 891.
 Thrombangitis obliterans 807.
 — — Schmerzen 752.
 Thymotropes Hormon, HVL 222.
 Thymus, Akromegalie 353.
 — Anatomie 220.
 — Carcinom 223.
 — — M. Cushing 385.
 — Entfernung 220.
 — — Fettleibigkeit 531.
 — Fettstoffwechsel 500.
 — Geschwülste, Osteoporose 661.
 — hyperplasie 221.
 — Keimdrüsen 222.
 — Literatur 458.
 — Myasthenie 221.
 — Nebenniere 222.
 — Nebenschilddrüse 222.
 — Parasympathicus 222.
 — präparate, Basedowbehandlung 65.
 — Pubertät 271.
 — Röntgenbestrahlung, M. Basedow 107.
 — Röntgenstrahlen 883.
 — Thyreotoxikose 45.
 — Zufuhr 221.
 Thyreoaplasie, Myxödem 128.
 Thyreoglandol 550.
 Thyreoidpräparate, Entfettung 550.
 Thyreoid storms 97.
 Thyreoidin 550.
 — Dystrophia adiposogenitalis 406.
 — Niere 54.
 — spezifisch-dynamische Eiweißwirkung 50.
 Thyreoidismus 93.
 Thyreoneurose 93.
 — Grundumsatz 48.
 — Atmungsorgane 40.
 — Grundumsatz 48.
 Thyreototal 550.
 Thyreotoxikose s. auch Schilddrüse.
 Thyreotoxikose 9.
 — Adrenalin, Harnausscheidung 234.
 — Angaben des Kranken 12.
 — Atmungsorgane 40.
 — Auge 13.
 — Behandlung 99.
 — Blut 43.
 — Diabetes 52.
 — Dijodtyrosin 65.
 — Entstehungsbedingungen 79.
 — E-Ruhr 53.
 — Exophthalmus 17.
 — Formen, Verlauf, Prognose 92.
 — Frühsymptom 68.
 — Geschichte 9.
 — Glykosurie, alimentäre 53.
 — Haut 40.
 — Herz und Pubertät 280.
 — Infektionskrankheiten 82.
 — Jahreszeit 59.
 — Jod 58.
 — Keimdrüsen 86.
 — Knochen und Gelenke 46.
 — Körpertemperatur 57.
 — Krankheitszeichen 12.
 — Kreislauf 30.
 — Krise, Behandlung 65.
 — Leber 42.
 — lymphatisches System 45.
 — Magen-Darmkanal 41.
 — Mortalität 98.
 — Nervensystem 67.
 — Operation 109.
 — Plummerbehandlung 64.
 — Psyche 70.
 — Psychotherapie 77.
 — Pubertät 277.
 — Röntgenbestrahlung 108.
 — Schilddrüse 82.
 — Schwangerschaft 87.
 — Stoffwechsel 47.
 — Struma 12, 25.
 — Sympathicus 88.
 — Thymuspräparate 65.
 — Ursache 79.
 — Vergiftungen 69, 83.
 — Verhütung 99.
 — Vollbasedow, Abgrenzung 79.
 Thyreotropes Hormon, HVL 90.
 — — — Entfettungskuren 550.
 — — — Fettstoffwechsel 502.
 — — — Magersucht 567.
 — — — Vitamine 103.
 Thyrowop 550.
 Thyroxin 2.
 — Entfettung 550.
 — Fettstoffwechsel 499.
 Thyroxin, Herzwirkung 32.
 — Knochenatrophie 660.
 — Myxödem, Behandlung 129.
 — Reifung, Behandlung 304.
 — Sauerstoff 998.
 — Stoffwechselwirkung 59.
 — thyreotropes Hormon 91.
 — Vitamin A 102.
 — Wasserhaushalt, Myxödem 120.
 Tiere, Wärmeregulation 812.
 Tierkohle, Höhenflieger 970.
 timidité sexuelle 276.
 Tipo ipostenico 993.
 Tocopherol-Acetat, Sexualhormon 304.
 Tonephin 444.
 Torpedofisch 227.
 Trachea, Röntgenstrahlen 878.
 — Struma 26.
 Tractus supraopticohypophysaeus, Unterbrechung 440.
 Tränensekretion, Thyreotoxikose 13.
 Traubenzucker 569.
 Traubenzuckerfrühstück 572.
 Tremor, Thyreotoxikose 12, 67.
 Trichinose, Muskelschmerzen 751.
 Trinkversuch 329.
 Trommelfell, Unterdruckwirkung 970.
 Trommelschlegelfinger 672.
 Trommelschlegelzehen 672.
 Tropenkoller 852.
 TROUSSEAU-Zeichen, Tetanie 158.
 Tryptophan, arme Kost, M. Basedow 102.
 Tuber cinereum, Funktion 315.
 Tuberkelbacillen, Rheumatismus 695.
 Tuberkulose, Akromegalie 355.
 — Arthritis 700.
 — Epithelkörperchen 189.
 — Fettresorption 485.
 — und Gelenkrheumatismus 695.
 — Grundumsatz 48.
 — Insulinbehandlung, Magerkeit 571.
 — Knochen 679.
 — Magerkeit 558.
 — M. Addison 232.
 — Nebenniere 248.
 — Pubertät 281.
 — Röntgensarkome 876.
 — SIMMONDSSche Kachexie 417.
 — Spondylarthritis ankylopoetica 715.
 — Tetanie 183.

- Tuberkulose, thyreotoxische Zeichen 82.
 Tumor albus 701.
 Tumoren, maligne, Akromegalie 353.
 — — Grundumsatz 48.
 — — Klimakterium 300.
 — — Sexualhormone 2.
 Typhus abdominalis, Knochenkrankungen 676, 678.
 — — Arthritis 699.
 — — Hunger 530.
 — — Kälteschäden 800.
 — — M. Addison 244.
 — — Muskeln 741.
 — — Tetanie 183.
 Tyrosin, Stoffwechselwirkung 59.

 Überernährung 585.
 Übererregbarkeitsepilepsie 187.
 Überhitzung 845.
 Überwärmung, Krankheiten 861.
 Ulcus cruris, Sexualhormonbehandlung 310.
 Ulcus ventriculi, Adrenalin, Wasserhaushalt 234.
 Ultrarote Strahlen 863.
 Ultraviolette Strahlen 863.
 Uniglanduläre Krankheiten 5.
 Unterdruck, Druckfallkrankheit 966.
 Unterdruckwirkung, Gasräume, vorgebildete 969.
 Unterernährung 552, 585.
 — Behandlung 565.
 — Magerkeit 554.
 Unterhautfett, hemiplegische Vermehrung 605.
 Urämie, Tetanie 185.
 Uran, Nierenschädigung, Knochen 659.
 Uropoetisches System, Röntgenstrahlen 880.
 Urticaria, Kälteüberempfindlichkeit 819.
 — Lichtüberempfindlichkeit 868.
 — Wärmeüberempfindlichkeit 845.
 Uterus, Hormone 4.
 — Myom und M. Basedow 87.

 Vagus, Höhenkrankheit 990.
 — lähmende Stoffe, Seekrankheit 931.
 — -reizung, Sauerstoffmangel 994.
 Validol 930.
 VALSALVA-Versuch 970.
 Variola, Muskeln 741.

 Vasano 931.
 Vasolabilität, Thyreotoxikose 38.
 Vasomotoren, elektrischer Strom 906.
 — Kastration 287.
 — Klimakterium 297.
 — M. Cushing 374.
 — Pubertät 278.
 Vegetatives Leben 8.
 Venen, Entzündungen und Thrombosen, Schmerzen 752.
 Verbrennungen, elektrischer Strom 904.
 — Grade 842.
 — Muskeln 741.
 — örtliche 841.
 — — Allgemeinerscheinungen 843.
 Verdauungskanal, Erkältung 839.
 Verdauungsorgane, Fettleibigkeit 523.
 — Grundumsatz z 48.
 — Röntgenstrahlen 879.
 Vererbung, Basedow 81.
 — endokriner Erkrankungen 6.
 — Kropf 149.
 Vergiftungen, Fettleibigkeit 535.
 — Thyreotoxikose 83.
 Verkohlung 842.
 Verpuppungstoffe 1.
 Vestibularapparat, Seekrankheit 926.
 Vigantol 657, 793.
 Visus, Hypophysenerkrankungen 322.
 Vitalität, Hormone 2.
 Vitamine, Entfettungskur 541.
 — Hormone 2.
 — Keimdrüsentätigkeit 303.
 — Kropfentstehung 148.
 — M. Basedow 102.
 — Myxödem 133.
 — und Reifung 272.
 — Umsatz, Fettumsatz 495.
 — Zellfermente 3.
 Vitamin A, Carotin, Fettzelle 487.
 — — Fettstoffwechsel 495.
 — — Keimdrüsentätigkeit 303.
 — — Lebertran 793.
 — — Mangel, Fettstoffwechsel 494.
 — — Ostitis deformans 665.
 — — Thyroxin 102.
 — — Vorkommen 2.
 Vitamin B, Geschlechtsreife 303.
 — — -Komplex 2.
 — — Myxödem 133.

 Vitamin B₁, Fettstoffwechsel 495.
 — — Magerkeit, Behandlung 573.
 — — Polymyositis 755.
 Vitamin B₂, Mangel an Fettstoffwechsel 494.
 Vitamin C, Fettstoffwechsel 496.
 — — Fieberkranker 568.
 — — M. Basedow 103.
 — — Nebenniere 226.
 — — Verbrennung 844.
 — — Vorkommen 2.
 Vitamin D, Abmagerung 559.
 — — Fett, braunes 487.
 — — Osteomalacie 654.
 — — Parathormon 214.
 — — Säurebasenhaushalt 175.
 — — Spätrachitis 785.
 — — Tetaniebehandlung 196.
 — — Tetanie und Rachitis 179.
 — — Vorkommen 2.
 Vitamin D₂ 793.
 — — Stoßtherapie 793.
 Vitamin D₃, Lebertran 793.
 Vitamin E, Fettstoffwechsel 496.
 — — Sterilität 303.
 — — Vorkommen 2.
 Vitamin H, Fettstoffwechsel 496.
 Vitiligo, Akromegalie 352.
 Vollbasedow, Form 93.
 — und Thyreotoxikose 79.
 Vollmondgesicht 515.

 Wachstum, Adoleszenz 271.
 — Dystrophia adiposogenitalis 396.
 — Hemmung, Ostitis fibrosa 207.
 — Hunger 555.
 — Nebenniere 250.
 — Osteopathie, Nierenschädigung 659.
 — Riesenwuchs 340.
 Wachstumshormon, HVL, Fettstoffwechsel 503.
 — — Arthropathien, endokrine 300.
 — — Zwergbehandlung 337.
 Wachstumsstörungen, Basedow 96.
 — — Hypophysenerkrankungen 318.
 — — Kretinismus 135.
 — — Schrifttum 762.
 Waltran, Resorption 844.
 Wärme, Abgabe 846.
 — — Tropen 849.
 — Regulation 796.

- Wärme, Regulation, Abkühlung 812.
 — — Bergkrankheit 985.
 — — chemische 577, 582.
 — — Erschöpfung 847.
 — — Fettleibigkeit 526.
 — — Hormone 2.
 — — Kohlehydrate 813.
 — — Tetanie 161.
 — — Tiere 812.
 — — Versagen 852.
 — Sauerstoff 998.
 Wärmeschutz, Unterhautfett 483.
 Wärme, Überempfindlichkeit 845.
 Wärmewirkung, Strahlen 865.
 Wärmезentrum 324.
 Wäscherinnen 806.
 Wasser, Appetit 570.
 Wasseräquivalent, Ermittlung 444.
 Wasserausscheidung, Dissoziation, Molenausscheidung 331.
 Wasserbilanz 329.
 Wasserdampfspannung, Luftdruck 974.
 Wasserdiurese, HHL-Hormon 437.
 Wasserhaushalt, Dystrophia adiposo-genitalis 398.
 — Fettleibigkeit 526, 586.
 — Hypophysenzwischenhirnsystem, Störungen 328.
 — Kohlehydratstoffwechsel, Beziehungen 328.
 — Kretine 141.
 — M. Addison 234.
 — M. Cushing 380.
 — M. Simmonds 413.
 — Myxödem 119.
 — Narkose 435.
 — Ostitis fibrosa 209.
 — Thyreotoxikose 56.
 — Zentralnervensystem 423.
 Wasser, Hitzeinwirkung 846.
 — Kälteschäden 799.
 — Kropfenstehung 147.
 — Luft, Hitze 796.
 — radioaktive 892.
 Wasserspeicherung und Fettspeicherung 494.
 Wasservergiftung 444.
 Wasserzufuhr, Entfettungskuren 542.
 WASSERMANNsche Reaktion, Kältehämoglobinurie 743, 821.
 WEIR-MITCHELL-Kur, Mast 569.
 Weizenkeimöle, Keimdrüsen 304.
 Wirbelsäule, Caries 691.
 Wirkstoffe 1.
 Wirkungsketten, Hormone 3.
 Witterungsfaktoren, Erkältungskrankheiten 826.
 Wuchsform, Geschlechtsreifung 6.
 Wuchsstoffe, EVANS 104.
 Würmer, Magersucht 559.
 Xanthomatosen, essentielle, Fett 491.
 — generalisierte, Knochen 684.
 Yatren 719.
 Zähne, Gelenkrheumatismus 694.
 — Nebennierenmark, Tumoren 258.
 — Nebennierenrinde, Tumoren 262.
 — Ostitis fibrosa 219.
 — Röntgenstrahlen 878.
 — Tetanie 164.
 Zellfermente, Vitamine 3.
 Zellhormone 1.
 Zentralnervensystem, Akromegalie 362, 364.
 — Dekompression 936.
 — Endokrinium 8.
 — Fettstoffwechsel 504.
 — HHL-Extrakte 436.
 — Kalkgehalt 173.
 — Kretinismus 142.
 — — pathologische Anatomie 145.
 — Lipomatosis 596.
 — M. Simmonds 414.
 — Sauerstoffmangelkrankheit 997.
 — Tetanie 162.
 — Thyreotoxikose 69.
 — Wasserhaushalt 423.
 Ziegenmilchanämie 494.
 Zirbeldrüse 313.
 — Entfernung 313.
 — Extrakte 313.
 — Fettleibigkeit 534.
 — Geschwülste, Skelet 633.
 — Gewächse 314.
 Zirbeldrüse, Tumoren 262.
 — — Fettsucht und Magerkeit 477.
 Zucker, Höhenkrankheit 996.
 — Wärmeregulation 813.
 Zunge, Akromegalie 347, 356.
 — Kälteeinwirkung 808.
 — Myxödem 114.
 — Röntgenstrahlen 879.
 Zweinährstoffdiät, Entfettung 540.
 Zwerchfellhernien 739.
 Zwerg, athyreotischer, Stoffwechsel 335.
 — chondrodystrophischer 331, 339.
 — dyscerebraler 338.
 — frühinfantiler 338.
 — hypophysärer 331, 639.
 — — Abgrenzung 318.
 — — Behandlung 337.
 — — Eiweißwirkung 325.
 — — Entstehung und Erbgang 6, 333.
 — — Kohlehydratstoffwechsel 327.
 — — pathologische Anatomie 336.
 — — Stoffwechsel 335.
 — infantilistischer 337.
 — Kretine 136.
 — — kropffreie, Psyche 143.
 — primordialer 282, 339, 639.
 — — Abgrenzung 318.
 — rachitischer 333, 644.
 — Rassen 340.
 — renaler 318.
 — spätinfantiler 338.
 — thyreogener 642.
 Zwergwuchs 317.
 — chondrodystrophischer 644.
 — dyscerebraler 643.
 — HANHART 642.
 — heredo-degenerativer 642.
 — Knochen 639.
 — Nebennieren- 642.
 — PALTAUF 642.
 Zwillinge, Fettsucht 610.
 Zwischenhirn, Adoleszenz 271.
 — Fettstoffwechsel 506.
 — Jodwerte 62.
 — Narkose 107.
 — Sexualentwicklung 270.
 — Veränderungen, Pubertas praecox 262.
 Zwitter s. Hermaphroditismus.